

Бурмей Світлана Андріївна,
аспірант, асистент кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-8157-4262
м. Ужгород, Україна

Бойко Надія Володимирівна,
доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-2467-7513
м. Ужгород, Україна

Ключові аспекти використання пробіотичних штамів нового покоління в 3П медицині: виклики та перспективи

Сьогодні виробництво фармабіотиків «нового покоління» зіткнулось з новими викликами через спробу розширення використання нових нетипових пробіотичних штамів. В даному огляді висвітлено потенціал використання пробіотичних штамів нового покоління (пробіотиків, метабіотиків, NGPs), як активних компонентів новітніх пробіотичних препаратів з доведеною клінічною дією. **Мета дослідження.** Дослідити можливість застосування нетипових пробіотичних штамів та оцінити їх потенціал для створення фармабіотиків нового покоління. **Матеріали та методи.** В основу роботи покладено аналіз та систематизацію власних експериментальних і теоретичних наукових даних. **Результати досліджень та їх обговорення.** Кишкова мікробіота взаємодіє майже з усіма органами, включно і з центральною нервовою системою, у так званій осі «Кишечник – головний мозок». Мікробіом здорових людей може бути джерелом перспективних пробіотичних штамів мікроорганізмів для створення фармабіотиків з метою профілактики та лікування захворювань різної етіології. При створенні пробіотичних препаратів необхідно звертати увагу на безпеку штамів, здатність коригувати локальну та системну імунну відповідь, антагоністичну активність та наявність окремо визначених адгезивних властивостей. При цьому вони не мають проявляти жодної інгібувальної активності по відношенню до коменсальних мікроорганізмів. **Висновки.** Для відновлення та корекції мікробіоти шлунково-кишкового тракту застосовують різні тип біопрепаратів (пре-, про-, син-, метабіотиків). З розвитком сучасних технологій з'явилась можливість використання next-generation probiotics, що сталося проривом у виробництві біопрепаратів нового покоління. Проте, їх призначення має свої лімітуючі фактори, одним з яких є недостатня кількість клінічних досліджень ефективності та виявлення можливих побічних ефектів.

Ключові слова: біопрепарати, пробіотики нового покоління, кишковий мікробіом, фармабіотики, персоналізована корекція.

Burmei Svitlana Andriivna, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-8157-4262, Uzhhorod, Ukraine

Boiko Nadiya Volodymyrivna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-2467-7513, Uzhhorod, Ukraine

Key aspects of the use of new-generation probiotic strains in 3P medicine: challenges and perspectives

Today, the production of «new generation» pharmabiotics faced to new challenges due to the attempt to expand the use of new atypical probiotic strains. This review highlights the potential of using new generation probiotic strains (probiotics, metabiotics, NGPs) as active components of the latest probiotic drugs with proven clinical efficacy. **Aim of study.** To study the possibility of using atypical probiotic strains and to evaluate their potential for creating new generation pharmabiotics. **Materials and methods.** The work is based on the analysis and systematization of own experimental and theoretical scientific data. **Results and discussion.** The gut microbiota interacts with almost all organs, including the central nervous system, in the so-called «gut-brain» axis. The microbiome of healthy individuals can be a source of promising probiotic microbial strains for the development of pharma-biotics for the prevention and treatment of diseases of various etiologies. When creating probiotic preparations, it is necessary to pay attention to the safety of the strains, their ability to regulate the local and systemic immune response, antagonistic activity and the presence of separately defined adhesive properties. At the same time, they should not have any inhibitory effect on commensal microorganisms. **Conclusions.** Various types of biological preparations (pre-, pro-, syn-, metabiotics) are used to restore and correct the microbiota of the gastrointestinal tract. With the development of modern technologies, it became possible to use next-generation probiotics, which became a breakthrough in the production of new-generation biological preparations. However, their use has its own limiting factors, one of which is the insufficient number of clinical studies on effectiveness and detection of possible side effects.

Key words: biological preparations, new generation probiotics, gut microbiome, pharma-biotics, personalized medicine.

Вступ. Досягнення науки у дослідженні мікробіоти людини відкрили багато можливостей та перспектив. Сучасні знання про структуру та функції кишкової мікробіоти людини та уніфікація концепцій коменсальних мікроорганізмів, включаючи пробіотичні, отримані

за допомогою молекулярно-генетичних, транскриптомних, протеомних та метаболомних підходів, сприяли появі сучасних, так званих фармабіотиків. Створення фармабіотиків на основі мікроорганізмів, що населяють різні частини людського організму, в тому числі

і кишечник, є новим напрямком, в якому розвивається фармакологія. Вирішення поставлених завдань у цій галузі можливе за умови комплексного підходу до створення ефективних та безпечних фармабіотиків та їх компонентів [1, 2]. В останні роки мікробіоту людини розглядають як одне із альтернативних джерел одержання фармакологічно активних інгредієнтів для пробіотиків нового покоління насамперед з імуномодулюючою та антиоксидантною активністю [1].

Доведено, що безпосередню участь в моделюванні імунної відповіді організму приймає мікробіом шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Продукти метаболізму кишкової мікробіоти, яка населяє слизові оболонки, впливають на перебіг запальних процесів в організмі, що дає змогу виділяти мікробіом ШКТ в окремий імунний орган [3-6]. Виходячи з цього, рутинною практикою є застосування живих культур мікроорганізмів та інших типів біопрепаратів (пре-, про-, син-, метабіотиків) для коригування кишкового мікробіому.

Пошук і впровадження у виробництво пробіотичних компонентів природного походження є перспективним методом у створенні синбіотиків – продуктів, які володіють одночасно технологічною і фізіологічною функціональністю [7]. Однак, ефекти цих підходів є дуже загальними та неспецифічними. Можна припустити, що ця галузь досліджень потребує вдосконалення через значну гетерогенність досліджень і варіабельність пробіотичних штамів, які використовують. В свою чергу, постає необхідність у розробці підходів персоналізованої медицини, яка зосереджується на лікуванні конкретного захворювання з урахуванням індивідуального мікробіому кишечника [4].

Переважну більшість нормальної мікробіоти людини становлять типи Firmicutes та Bacteroidetes [6]. Відповідне співвідношення між цими основними класами мікроорганізмів є важливим для успішного функціонування кишкової мікробіоти. Очікується, що в процесі вивчення мікробіоти деякі кишкові бактерії незабаром стануть потенційними джерелами нових терапевтичних засобів. Завдяки інтенсивним дослідженням кишкового мікробіому людини та появою перших баз даних кишкових мікробіомів людини стало можливим використання фармабіотиків, як лікарських засобів з доведеною клінічною ефективністю, яке набуває визнання медичною спільнотою (клініцистами, медичними спеціалістами, фахівцями) [3-4].

Інноваційні підходи у конструюванні пробіотиків нового покоління мають на меті, окрім відомого спектру дії або визначених властивостей біопрепаратів (антибактеріальна, імуномодулююча, антиоксидантна, протипухлинна), враховувати нейроактивну, десенсибілізуючу, морфокінетичну, фізіологічну та інші функціональні особливості для корекції мікробіому окремого індивідууму при конкретному основному чи супутньому захворюванні [7]. Саме цим вимогам відповідають сучасні фармабіотики, які застосовують виключно шляхом підбору індивідуальних біопрепаратів, після проведення рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих клінічних досліджень [9-12].

Конструювання фармабіотиків, які б не мали побічних ефектів і природно «вбудовувались» у функціону-

вання людського організму, а також селективно мобілізували його імунну та антиоксидантну захисну систему, стає все більш затребуваним [13-15].

З метою прискореного створення таргетних фармабіотиків дослідження ведуться паралельно та комплексно за декількома напрямками. Ці напрямки базуються на проведенні фундаментальних досліджень з вивчення механізмів дії вже відібраних фармабіотиків та метабіотиків, розробці концепції та нових генетичних (біоінформатичних) технологій для пошуку фармабіотиків у заданих метагеномах здорових людей, у тому числі стресостійких, та подальшому відборі і характеристиці відібраних унікальних штамів мікроорганізмів [16].

Водночас потрібно постійно розширювати та концептуально обґрунтовувати наукову базу використання мікробіоти кишечника людини як джерело фармакологічно активних компонентів фармабіотиків, метабіотиків для подальшого конструювання препаратів. Розуміючи всю важливість і необхідність вивчення концепції в цьому напрямку, слід враховувати регіонально-культуральні особливості формування мікробіоти різних груп населення як джерела створення фармабіотиків.

Проте, досліджень, які б ґрунтувались на доказовій базі використання пробіотичних мікроорганізмів, все ще недостатньо. Часто вони стикаються з викликами, пов'язаними з протиріччями результативності їх клінічного застосування, зумовленими штамовими відмінностями мікроорганізмів у складі препаратів. Крім того, конструювання пробіотичних препаратів нового покоління трудомістке через складність підбору оптимальних умов культивування потенційних пробіотичних штамів мікробіомного походження і способу отримання готового лікарського засобу [11-14].

Тому існує постійна необхідність пошуку та розробки інноваційних дешевих і надійних селективних середовищ для скринінгу, успішного культивування та визначення синергійної дії (співіснування) пробіотичних штамів мікроорганізмів для виготовлення фармабіотичних препаратів в промислових масштабах.

Мета. Дослідити можливість застосування нетипових пробіотичних штамів та оцінити їх потенціал для створення фармабіотиків нового покоління.

Методологія та методи дослідження. В основу роботи покладено аналіз та систематизація власних експериментальних і теоретичних наукових даних. Для узагальнення літературних даних проведено систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень із використанням електронних баз даних – Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, використовуючи пошукові терміни: «пробіотики», «біопрепарати», «мікробіом». Наведено результати індивідуального підбору персоналізованих фармабіотиків для корекції кишкового мікробіоти. Матеріал для дослідження – фекалії від 20 осіб, віком від 30 до 50 років, які мали скарги на здуття кишечника, біль під час дефекації, виділення слизу з прямої кишки. Кишкову мікробіоту досліджували шляхом висіву серійних розведень фекалій на наступні селективні та хромогенні поживні середовища: Mitis Salivarius Agar, Bile Esculin Agar, Mannitol Salt Agar, Endo Agar, Bismuth Sulphite Agar, HiCrome Clostridial Agar, Sabouraud Dextrose Agar,

Lactobacillus MRS Agar, Bifidobacterium Agar, (виробник HiMedia Laboratories, Індія), ChromaticTM Detection (виробник Liofilchem, Італія). Після культивування при 37 °C протягом 24-48 год підраховували кількість КҮО бактерій. Ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів здійснювали за допомогою біохімічних тест систем ANAERO-23, ENTERO-24, NEFERM-test, Candida-23, STAPHY-16, STREPTO test 24 (виробник LACHEMA, Брно, Чеська республіка). Для корекції порушених нормоценозів використовували авторські штами фармабіотиків змінного складу BioMECombi (ТУ У 10.8-41253026-001:2021 Додатки дієтичні «BioMe COMBI 10+1» ТМ «EDIENS»), спосіб та підбір яких є предметом патенту [17]. Корекцію кишкової мікробіоти здійснювали персоналізовано, з використанням шести фармабіотиків, а саме: *Lactobacillus plantarum* A, *L. bulgaricus* A6, *L. bulgaricus* A22, *L. bulgaricus* S6, *L. bulgaricus* S19 та *L. rhamnosus* S25. Ефективними фармабіотиками вважали ті, які проявляли антагоністичну дію по відношенню до етіологічно значимих умовно-патогенних мікроорганізмів, концентрації яких були за межами норми, та які не впливали на ріст представників коменсальної мікробіоти. Наявність дисбіотичних станів підтверджували шляхом дослідження кількісного складу мікробіоценозу кишечника.

Виклад основного матеріалу дослідження. Вивчення кишкового мікробіому людини є глобальним міждисциплінарним напрямом досліджень світової науки в останнє десятиліття. Одержані дані свідчать, що мікробіом здорових людей може бути джерелом перспективних пробіотичних штамів мікроорганізмів для створення фармабіотиків з метою профілактики та лікування захворювань різної етіології [1].

Доведено, що кишкова мікробіота взаємодіє майже з усіма органами, включно і з центральною нервовою системою (ЦНС), у так званій осі «Кишечник – головний мозок» [18-19]. Зв'язок між мозком та кишечником є двонаправленим і включає ендокринні, нейронні, імунні та метаболічні шляхи [17-19], проте механізми дії, за допомогою яких бактерії проявляють свій потенціал, до кінця не з'ясовані. Встановлено, що вони забезпечують свої ефекти через нервову систему кишечника чи стимуляцію імунної системи і впливають на психофізіологічні маркери депресії та тривоги [22].

Потенційно перспективним способом лікування нейропсихічних захворювань є здатність деяких мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті людини виробляти та транспортувати нейромедіатори та нейромодулятори [20-24].

Відносно недавно з'ясований новий механізм дії пробіотиків – центральне (на рівні ЦНС) і периферійне (кишкове) перепрограмування генів. Пробіотичні штами безпосередньо модулюють вісцеральне сприйняття ноцицептивних подразників. Наприклад, *Lactobacillus reuteri* здатні пригнічувати вегетативну реакцію на колоректальне здуття у щурів через вплив на кишкові нерви, модулювати вагусні аференти і знижувати активацію каналу перехідного рецептора потенціального ванілоїда 1 [25-28].

Метабіотики. На сьогодні актуальною є концепція метабіотиків (постбіотиків), найважливішою складо-

вою яких є клітинні компоненти, метаболіти та сигнальні молекули пробіотичних культур, що здатні спрямовано модулювати кишкову мікробіоту [29]. За своїм визначенням – це препарати неживих мікроорганізмів та/або їх компонентів, що можуть мати позитивний вплив на організм хазяїна. Активними компонентами постбіотиків можуть бути коротколанцюгові жирні кислоти, екзополісахариди, вітаміни, тейхоєві кислоти, бактеріоцини, ензими, пептиди [31-37]. На відміну від пробіотиків, життєздатність яких є основною вимогою щодо користі для здоров'я, до постбіотиків, як продуктів ферментації, подібні вимоги відсутні [34].

Для уможливлення індивідуального призначення біопрепаратів наступного покоління слід здійснювати відбір потенційних пробіотичних мікроорганізмів за допомогою методів повногеномного секвенування кишкового мікробіому [38]. Стратегічно ці підходи дуже відрізняються від тих, що часто застосовуються при виокремленні традиційних пробіотиків. І, що не менш важливо, вони також враховують наявні – виявлені обмеження застосування чи призначення біопрепаратів імуноскомпроментованим пацієнтам, чи пацієнтам з імунними захворюваннями кишечника та з підвищеною проникністю епітелію кишечника [14-16].

Next-generation probiotics. Сьогодні виробництво фармабіотиків набуло нового значення за рахунок використання пробіотичних штамів «нового покоління» – next-generation probiotics (NGPs). Ці пробіотики містять особливі штами, які визначаються технологією секвенування кишкового мікробіому. До NGPs належать штами, які довели свій потенційний ефект у лікуванні деяких захворювань (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerobutyricum hallii*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides coprocola*, *Parabacteroides distasonis*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Hafnia alvei*, *Odoribacter laneus* та *Christensenella minuta* та ін.) [39].

Доведено, що *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* та *B. fragilis* зміцнюють імунну систему, зменшують сигналізацію, пов'язану з LPS, покращують активність кишкової мікробіоти та запобігають розвитку негерметичної кишки шляхом підтримки цілісності кишкового бар'єру. Крім того, *F. prausnitzii* може бути ефективним у зменшенні шлунково-кишкових ускладнень, зумовлених хіміотерапією/променевою терапією, тоді як *A. muciniphila* може підвищити ефективність імунотерапії [40].

Згідно літературних даних, *P. copri*, *C. minuta* та *A. hallii* здатні контролювати резистентність до інсуліну [39-41]. *P. distasonis* та *P. goldsteinii* володіють здатністю контролювати вагу, рівень гіперглікемії та стеатозу печінки у мишей із ожирінням. Крім того, було продемонстровано, що *P. distasonis* виявляє проти-запальні властивості, а також підвищує бар'єрну функцію кишечника.

У 2022 році, в дослідженні на мишах, Hueber-Ruano et al. охарактеризували *Odoribacter laneus* як NGPs через її здатність покращувати чутливість до інсуліну та зменшувати рівні маркерів запалення. Таким чином, введення бактерій, що споживають сукцинат, таких як *O. laneus*, може бути корисним при цукровому діабеті

2 типу та ожирінні [40]. Згідно сучасних досліджень, встановлено пряму залежність зниження рівня холестерину, тригліцеридів і аланінамінотрансферази від кількості мікроорганізмів родини Christensenellaceae. [41, 42].

Необхідно відмітити, що комбінація двох або більше NGPs може максимізувати їхні корисні ефекти. Композиція *H. alvei* та *A. muciniphila* може забезпечити додаткові корисні ефекти при ожирінні [43-45]. Проте досліджень, в яких висвітлено побічні ефекти від застосування композиції NGPs, все ще не достатньо [45].

Тому використання NGPs, як фармабіотиків нового покоління, має свої лімітуючі фактори. Необхідно визначати точну дозу кожного NGPs, яка має сприятливий вплив на людину, оптимальний склад кожного NGPs, а також їх здатність правильно взаємодіяти нормальною кишковою мікробіотою [46-48].

Порівняно з традиційними пробіотичними штамами, NGPs набагато вразливіші до суворих умов у шлунково-кишковому тракті людини, а їхні функціональні механізми в кишечнику є більш складними [38, 40]. Лімітуючим фактором використання NGPs є неможливість їх культивування *in vitro*. Саме тому існує необхідність розробки нових і надійних селективних середовищ для успішного культивування необхідних штамів та технологічного виготовлення інноваційних фармабіотичних препаратів.

Технологічні аспекти створення пробіотичних препаратів. При створенні пробіотичних препаратів необхідно звертати увагу на безпеку штамів, здатність коригувати локальну та системну імунну відповідь, антагоністичну активність та наявність окремо визначених адгезивних властивостей. При цьому вони не мають проявляти жодної інгібувальної активності по відношенню до коменсальних мікроорганізмів [8, 25].

Існує декілька технологічних прийомів, які забезпечують повне збереження біологічної активності пробіотичних культур мікроорганізмів. Одним з них є низькотемпературне (кріогенне) перероблення та зберігання. Перевагами даного методу є мала кількість технологічних операцій, а відтак і контрольних критичних точок для відстеження і попередження імовірності небажаної контамінації. До недоліків даного способу відносять відносно коротку тривалість зберігання (рекомендований термін становить 12 місяців) [49-50].

Ліофілізація – спосіб висушування пробіотичних штамів із замороженого стану, в процесі якого вода випаровується в умовах вакууму без утворення льоду. Використання даного методу дозволяє повністю зберігати первинну структуру та життєздатність бактерій більше 50 років [37-38].

На відміну від пробіотиків, для постбіотиків оминається технічна проблема ефективності колонізації і підтримки життєздатності й стабільності мікроорганізмів у препараті у високій дозі. Це полегшує доставку активних інгредієнтів у потрібне місце в кишечнику [31-35].

Однак, для постбіотиків життєздатність уже є не найважливішим критерієм. Ефективність постбіотиків базується на мікробних метаболітах – білках, ліпідах, вуглеводах, вітамінах, органічних кислотах, компонентах клітинної стінки або інших складних молекулах,

що утворюються з матриці, яка ферментується [35]. Останнім часом велика увага приділяється постбіотикам, які виділені з ферментованих продуктів харчування. При цьому необхідно звертати увагу на методи обробки даних продуктів (термічний, ультразвуковий, опромінення й високий тиск) адже від цього залежить склад метаболітів [31-36]. Постбіотики можуть підвищувати потенціал активних мікроорганізмів або перетворювати їх на функціональні компоненти в кишечнику людини.

Персоніфікований підхід до застосування перспективних штамів фармабіотиків. Нами була здійснена спроба дослідити ефективність штамів фармабіотиків (*Lactobacillus bulgaricus* S6, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* S19, *L. rhamnosus* S25, *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* A6, *L. bulgaricus* A22) для корекції кишкової мікробіоти при синдромі подразненого кишечника (СПК) [51-53]. В ході дослідження було встановлено, що найчастіше дисбактеріоз зумовлювали понаднормові кількості КУО/мл *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *lac-*, *Actinomyces israelii* та *Candida albicans*. У 90% досліджуваних зразків, нами було виявлено низький вміст нормобіоти *Lactobacillus casei*, *Escherichia coli*, *lac+* та *Bifidobacterium Bifidum*.

Аналізуючи дані індивідуально підібраних фармабіотиків, було продемонстровано, що штам *L. plantarum* A проявляє максимальну ефективність лише при корекції кишкової нормобіоти, що входили до композиції. Нам вдалось збільшити концентрацію лакто-, біфідобактерій та *E. coli lac+* до показників норми. Хоча використання *L. bulgaricus* S6 дало можливість знизити кількість лише *E. faecalis*, в той час як *L. rhamnosus* S25 – зменшив концентрації *A. israelii* та *C. albicans*, яких після застосування зазначених штамів, знаходилась у межах референтних значень.

Інші три досліджувані штами фармабіотиків не мали жодної ефективності при корекції композиції мікроорганізмів при СПК.

Таким чином, можна зробити висновок, що при СПК з шести досліджуваних штамів ефективними є лише три – *L. plantarum* A, *L. rhamnosus* S25 та *L. bulgaricus* S6. Це свідчить про необхідність проведення клінічних досліджень ефективності перспективних пробіотичних штамів.

Висновки з дослідження. Для відновлення та корекції мікробіоти шлунково-кишкового тракту застосовують різні тип біопрепаратів (пре-, про-, син-, метабіотиків). З розвитком сучасних технологій з'явилась можливість використання next-generation probiotics, що сталося проривом у виробництві біопрепаратів нового покоління. Проте, їх призначення має свої лімітуючі фактори, одним з яких є недостатня кількість клінічних досліджень ефективності та виявлення можливих побічних ефектів. Результати нашого дослідження демонструють позитивний ефект трьох штамів фармабіотиків *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* S6, *L. rhamnosus* S25 на мікробну композицію, типову при СПК. Однак, для з'ясування можливості застосування цих штамів у медичній практиці, необхідне проведення клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. The usage of probiotics in case of diseases of the gastrointestinal tract associated with other pathological processes: for and against. Бончужна, М. В., Мажак, К. Д., Мотика, О. І., Слесарчук, О. М., Топорович, О. І. *Актуальні Проблеми Профілактичної Медицини*, 25, 2024. 12–21. <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-2>
2. Probiotics and pharmabiotics. *Bioengineered Bugs* / Hill, C. 1(2), 79–84. 2010 <https://doi.org/10.4161/bbug.1.2.10796>
3. The concept of probiotics, prebiotics, postbiotics, synbiotics, nutraceuticals, and pharmabiotics. Chaudhari, A., & Dwivedi, M. K. *Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases*, 2022. 1–11. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823733-5.00013-1>
4. Кишкова мікробіота та неалкогольна жирова хвороба печінки: нові аспекти та невирішені питання. / Черелюк, Н. І., & Курінна, О. Г. *Медицина сьогодні і завтра*, 82(1), 2020. 16–22. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.03>
5. Microbiome in 3P Medicine Strategies. In N. Boyko O. Golubnitschaja (Eds.), *Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine*. Springer International Publishing. 2023. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-19564-8>
6. Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review. Ejtahed H.-S., Angoorani P., Soroush, A.-R., Hasani-Ranjbar S., Siadat, S.-D., Larijani, B. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 39(3), 2020. 65–76. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2019-026>
7. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell* / Kundu, P., Blacher, E., Elinav, E., Pettersson, S. 2017, 171(7), 1481–1493. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024>
8. Pro- Pre- and Synbiotic Supplementation and Oxalate Homeostasis in 3 PM Context: Focus on Microbiota Oxalate-Degrading Activity. *Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine*. Tolstanova, G., Akulenko, I., Serhiichuk, T., Dovbynychuk, T., Stepanova, N. 2023. 335–353. https://doi.org/10.1007/978-3-031-19564-8_12
9. Effects of mono-, poly- and composite probiotics on the ulceration caused by restraint stress. / Virchenko, O. V., Falalyeyeva, T. M., Beregova, T. V., Spivak, M. Y., Lazarenko, L. M., Demchenko, O. M. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 61(1), 2015. 35–41. <https://doi.org/10.15407/fz61.01.035>
10. How Probiotics Affect the Microbiota / Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., Dequenue, I., de Timary, P., Cani, P. D. 2020. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
11. Personalized pharmabiotics and individual nutrition for nosology specific correction of microbiota and local immune system biomarkers / Meleshko T., Rukavchuk R., Drobnych V., & Boyko N. // 10th Anniversary of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised (3P) Medicine – EPMA World Congress Supplement 2020. – Pilsen, Czech Republic, 2020. – P. 125–127.
12. Personalized Nutrition for Microbiota Correction and Metabolism Restore in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Meleshko T, Rukavchuk R, Levchuk O, Boyko N. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1369:1-16. doi: 10.1007/5584_2021_621. PMID: 33634376.
13. Personalized pharmabiotics for correction of nosology and individual specific microbiota and immune response. T. V. Meleshko, R. O. Rukavchuk, V. H. Drobnych, N. V. Boyko. EPMA World Congress 2019 : abstracts of the congress (Pilsen, Czech Republic, 19-22 September). Pilsen, 2019.
14. Antioxidative potential of lactobacilli isolated from the gut of Indian people / Achuthan, A. A., Duary, R. K., Madathil, A., Panwar, H., Kumar, H., Batish, V. K., et al., 2012. *Molecular Biology Reports* 39 (8), 7887–7897. doi: 10.1007/s11033-012-1633-9
15. Homeostatic Immunity and the Microbiota. Belkaid, Y., Harrison, O. J., 2017. *Immunity* 46 (4), 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008
16. A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. Singh, K., Rao, A., 2021. *Probiotics. Nutrition Research* 87,1–12. doi: 10.1016/j.nutres.2020.12.014
17. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., et al., 2019. *Nature microbiology* 4 (4), 623–632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x
18. Патент на корисну модель: Мелешко Т.В., Баті В.В., Паллаг О.В., Симочко Т.М., Бойко Н.В. Патент № 148691 Україна, МПК А61К 36/00, А61К 35/74 (2015.01). Процес одержання композиції пробіотичних штамів та природних пребіотиків для конструювання продуктів харчування, призначених для корекції кишкової мікробіоти. – №u202008154, Заявлено – 21.12.2020. Опубліковано – 08.09.2021, бюл. № 36/2021.
19. Stress and the Gut-Brain Axis / Kharchenko, Yu. V., Titov H. I., Kryzhanovskyi, D. H., Fedchenko, M. P., Chernenko, H. P., Filipenko, V. V., Miakushko, V. A. (2022). *Ukrains'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu*, 7(4), 137–146. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.04.137>
20. Сучасні підходи до терапії синдрому подразненого кишечника через призму осі «кишечник – мозок». Sirchak, Ye. S. 2021. *Gastroenterology*, 52(3), 157–167. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.3.2018.141845>
21. Мікробіом кишечника людини: науково-практичні засади та досягнення. / Іванова А., Яловенко, О., Дуган О. 2021. *InterConf*, 231–260. <https://doi.org/10.51582/interconf.7-8.11.2021.024>
22. Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*, 101(6), 2019. 998–1002. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
23. Skolnick S. D., Greig N. H. Microbes and Monoamines: Potential Neuropsychiatric Consequences of Dysbiosis. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 2019. 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.005>
24. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:221–239. PMID: 24997036. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10

25. Olofsson L.E, Bekked F. The Metabolic Role and Therapeutic Potential of the Microbiome. *Endocr. Rev.* 2022, 43, 907-926. [Google Scholar] [CrossRef]
26. Кедик А. В., Куцин О. О. Метаболічні ефекти інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4, 2022. 42–58. <https://doi.org/10.30978/cees-2022-4-42>
27. Robertson R.C, Manges A.R, Finlay B.B, Prendergast A.J. The human microbiome and child growth – first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27:131–147. PMID: 30529020. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008
28. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmi K, Pou C, Mikes J, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell.* 2018;174:1277–1292. PMID: 30142345. PMCID: PMC6108833. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.045
29. Jameson KG, Hsiao EY. Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends Neurosci.* 2018;41:413- 414. PMID: 29933773. PMCID: PMC7004240. doi: 10.1016/j.tins.2018.04.001
30. Крижак Л. М., Калініна Г. П. Метабіотики–розвиток пробіотичної концепції. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: зб. наук. пр.* 2022. № 1 (170). С. 135–142.
31. Ефективність застосування екологічно безпечних композицій пробіотиків та наноматеріалів у сільськогосподарському виробництві. Харчишин В. М., Бітюцький В. С., Мельниченко О. М., Цехмістренко О. С., Цехмістренко С. І., Тимошок Н. О., Співак М. Я. Європейський зелений курс та водна політика України в умовах кліматичних змін. Національна науково-практична конференція. (31 березня 2021р. Київ), 51–54. <http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/6519>
32. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD / Martyniak, A., Medyńska-Przędzek, A., Wędrychowicz, A., Skoczeń, S., & Tomasik, P. J. 2021. *Biomolecules*, 11(12), 1903.
33. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules.* 2022 Nov 4;12(11):1640. doi:10.3390/biom12111640.
34. Algieri F, Tanaskovic N, Rincon C. C., Notario E., Braga D., Pesole G., Rescigno M. Lactobacillus paracasei CNCM I-5220-derived postbiotic protects from the leaky-gut. *Frontiers in Microbiology*, 14, 2023.724
35. Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczyński M., Feleszko W. Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2020. 2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>
36. Śliżewska K., Markowiak-Kopec P., Śliżewska W. The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers*, 13(1), 2021. 20. <https://doi.org/10.3390/cancers13010020>
37. de Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant’ Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol.* 2016;58:96-114. doi:10.1016/j.tifs.2016.09.011.
38. Manassi C. F., de Souza S. S., Hassemer G. de S., Sartor S., Lima C. M. G., Miotto M., De Dea Lindner J., Rezzadori K., Pimentel T. C., Ramos G. L. de P. A., Esmerino E., Holanda Duarte M. C. K., Marsico E. T., Verruck S. Functional meat products: Trends in pro-, pre-, syn-, para- and post-biotic use. *Food Research International*, 154, 2022. 111035. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111035>
39. Kaźmierczak-Siedlecka K., Skonieczna-Żydecka K., Hupp T., Duchnowska R., Marek-Trzonkowska N., Połom K. Next-generation probiotics – do they open new therapeutic strategies for cancer patients? *Gut Microbes*, 14(1). 2022. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035659>
40. Next-Generation Probiotics – The Future of Biotherapeutics. (2022). *Microbial Bioactive*, 5(1). <https://doi.org/10.25163/microbbioacts.514309>
41. Zhang H, Duan Y, Cai F, et al. Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases. *Biomed Res Int.* 2022 Nov 16;2022:5633403. doi:10.1155/2022/5633403.
42. Mazier W., Le Corf K., Martinez C., Tudela H., Kissi D., Kropp C., Coubarde C., Soto M., Elustondo F., Rawadi G., Claus, S. P. A New Strain of Christensenella minuta as a Potential Biotherapy for Obesity and Associated Metabolic Diseases. *Cells*, 10(4), 2021. 823. <https://doi.org/10.3390/cells10040823>
43. Ndongo S., Khelaifia S., Fournier P.-E., Raoult D. Christensenella massiliensis, a new bacterial species isolated from the human gut. *New Microbes and New Infections*, 12, 2016. 69–70. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2016.04.014>
44. Torres-Sánchez A., Ruiz-Rodríguez A., Ortiz P., Moreno M. A., Ampatzoglou A., Gruszecka-Kosowska A., Monteoliva-Sánchez M., Aguilera M. Exploring Next Generation Probiotics for Metabolic and Microbiota Dysbiosis Linked to Xenobiotic Exposure: Holistic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 2022. 12917. <https://doi.org/10.3390/ijms232112917>
45. Bui T. P. N., de Vos W. M. Next-generation therapeutic bacteria for treatment of obesity, diabetes, and other endocrine diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 2021. 101504. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101504>
46. Vallianou N. G., Kounatidis D., Tsilingiris D., Panagopoulos F., Christodoulatos G. S., Evangelopoulos A., Karampela I., Dalamaga, M. The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 2023. 6755. <https://doi.org/10.3390/ijms24076755>
47. Chang C. J., Lin T. L., Tsai, Y. L., Wu, T. R., Lai W. F., Lu C. C., Lai H. C. Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 2019. 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011>
48. Singh T. P., Natraj B. H. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(4), 2021. 479–498. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2021.1902940>
49. Kaźmierczak-Siedlecka K., Skonieczna-Żydecka K., Hupp T., Duchnowska R., Marek-Trzonkowska N., Połom K. Next-generation probiotics–do they open new therapeutic strategies for cancer patients?. *Gut Microbes*, 14(1), 2022. 2035659. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035659>
50. Danylenko S., Naumenko O., Potemka O. Biotechnology as the basis of modern innovative food production technologies. *Food Resources*, 7(12), 2019. 64–73. <https://doi.org/10.31073/foodresources2019-12-07>

51. Камінська С. В., Ясінська І. Л., Башта А. О., Основи кріогенних і сушильних технологій лабораторний практикум для здобувачів освіт. ступ. «Бакалавр» спец. 181 «Харчові технології» освіт.-проф. програми «Харчові технології та інженерія» ден. та заоч. форм навч. Нац. ун-т харч. технол. Київ : НУХТ, 2019. 34 с.

52. Dorofeyev A., Rudenko M., Cheverda T. STATE OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences, 2022. 69(2). <https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.12>

53. Dorofeyev A. E., Tkach S. M., Prikhodko V. M., Hurkalo Y. Z., Zhihal Y. V., Kryvoruk O. M. Changes in the intestinal microbiome in patients with post-infectious irritable bowel syndrome and current possibilities of their correction. Modern Gastroenterology, 1, 2024. 25–35. <https://doi.org/10.30978/mg-2024-1-25>

REFERENCES

1. Bonchuzhna M. V., Mazhak K. D., Motyka O. I., Slesarchuk O. M., Toporovych O. I. (2024). Zastosuvannya probiotykyv pry zakhvoryuvannyakh shlunkovo-kyshkovoho traktu, pov'yazanykh z inshymy patolohichnymy protsesamy: za i proty. Aktual'ni problemy profilaktychnoyi medytsyny, 25, 12–21. <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-2> [in Ukrainian]

2. Hill, C. (2010). Probiotics and pharmabiotics. Bioengineered Bugs, 1(2), 79–84. <https://doi.org/10.4161/bbug.1.2.10796> [in English]

3. Chaudhari, A. & Dwivedi, M.K. (2022). The concept of probiotics, prebiotics, postbiotics, synbiotics, nutriotics, and pharmabiotics. Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases, 1–11. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823733-5.00013-1> [in English]

4. Cherehlyuk N., Kurinna O.H. (2020). Kyshkova mikrobiota ta nealkohol'na zhyrova khvoroba khvoroby: novi aspekty ta nevyrysheni py-tannya. Medytsyna S'ohodni i Zavtra, 82(1). <https://doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.03> [in Ukrainian]

5. Boyko, N. & Golubnitschaja, O. (Eds.) (2023). Microbiome in 3P Medicine Strategies: Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-19564-8> [in English]

6. EJTAHED, H.-S., ANGOORANI, P., SOROUGH, A.-R., HASANI-RANJBAR, S., SIADAT, S.-D. & LARIJANI, B. (2020). Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 39(3), 65–76. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2019-026> [in English]

7. Kundu, P., Blacher, E., Elinav, E. & Pettersson, S. (2017). Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell, 171(7), 1481–1493. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024> [in English]

8. Tolstanova, G., Akulenko, I., Serhiichuk, T., Dovbynchuk, T. & Stepanova, N. (2023). Pro- Pre- and Synbiotic Supplementation and Oxalate Homeostasis in 3 PM Context: Focus on Microbiota Oxalate-Degrading Activity. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine, 335–353. https://doi.org/10.1007/978-3-031-19564-8_12 [in English]

9. Virchenko, O. V., Falalyeyeva, T. M., Beregova, T. V., Spivak, M. Y., Lazarenko, L. M. & Demchenko, O. M. (2015). EFFECTS OF MONO-, POLY- AND COMPOSITE PROBIOTICS ON THE ULCERATION CAUSED BY RESTRAINT STRESS. Fiziolohichniy Zhurnal, 61(1), 35–41. <https://doi.org/10.15407/fz61.01.035> [in English]

10. Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., Dequenne, I., de Timary, P. & Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454> [in English]

11. Meleshko, T., Rukavchuk, R., Drobnych V. & Boyko, N. (2020) Personalized pharmabiotics and individual nutrition for nosology specific correction of microbiota and local immune system biomarkers. // 10th Anniversary of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised (3P) Medicine – EPMA World Congress Supplement 2020. – Pilsen, Czech Republic, 2020. – P. 125–127. [in English]

12. Meleshko, T., Rukavchuk, R., Levchuk O. & Boyko N. (2022) Personalized Nutrition for Microbiota Correction and Metabolism Restore in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Adv Exp Med Biol. 2022;1369:1-16. doi: 10.1007/5584_2021_621. PMID: 33634376. [in English]

13. T. V. Meleshko, R. O. Rukavchuk, V. H. Drobnych, N. & Boyko. V. (2019) Personalized pharmabiotics for correction of nosology and individual specific microbiota and immune response / EPMA World Congress 2019 : abstracts of the congress (Pilsen, Czech Republic, 19-22 September). Pilsen, 2019. [in English]

14. Achuthan, A. A., Duary, R. K., Madathil, A., Panwar, H., Kumar, H., Batish, V. K., et al., (2012). Antioxidative potential of lactobacilli isolated from the gut of Indian people. Molecular Biology Reports 39 (8), 7887–7897. doi: 10.1007/s11033-012-1633-9 [in English]

15. Belkaid, Y. & Harrison, O. J., (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. Immunity 46 (4), 562–576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008 [in English]

16. Singh, K. & Rao, A., (2021). Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. Nutrition Research 87, 1–12. doi: 10.1016/j.nutres.2020.12.014 [in English]

17. Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., et al., (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Nature microbiology 4 (4), 62–632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x [in English]

18. Patent na korysnu model': Meleshko T.V., Bati V.V., Pallah O.V., Symochko T.M. & Boyko N.V. Patent № 148691 Ukrainy, MPK A61K 36/00, A61K 35/74 (2015.01). Protsey zberezheniya kompozytsiyi probiotychnykh shtamiv ta pryrodnykh prebiotykyv dlya konstruyuvannya produktiv kharchuvannya, pryznachenykh dlya korektsiyi kyshkovoyi mikrobioty. – № 202008154, Zayavleno – 21.12.2020. Opublikovano – 08.09.2021, byul. № 36/2021. [in Ukrainian]

19. Kharchenko, Yu. V., Titov, H. I., Kryzhanovskiy, D. H., Fedchenko, M. P., Chernenko, H. P., Filipenko, V. V. & Miakushko, V. A. (2022). Stress and the Gut-Brain Axis. Ukrain's'kij Zhurnal Medicini, Biologii Ta Sportu, 7(4), 137–146. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.04.137> [in Ukrainian]

20. Sirchak, YU. S. (2021). Suchasni pidkhody do terapiyi syndromu podraznenoho kyshechnyka cherez pryzmu osi «kyshechnyk–mozok». *GASTROENTEROLOGY*, 52(3), 157–167. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.3.2018.141845> [in Ukrainian]
21. Ivanova, A., Yalovenko, O. & Duhan, O. (2021). MIKROBIOM KYSHECHNYKA LYUDYNY: NAUKOVO-PRAKTYCHNI ZASADY TA DOSYAHNENNYA. *InterConf*, 231–260. <https://doi.org/10.51582/interconf.7-8.11.2021.024> [in Ukrainian]
22. Fülling, C., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. *Neuron*. 101: 998–1002. PMID: 30897366. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.008 [in English]
23. Skolnick, S.D. & Greig, N.H. (2019). Microbes and monoamines: potential neuropsychiatric consequences of dysbiosis. *Trends Neurosci*. 42:151–163. PMID: 30795845. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.005 [in English]
24. Wall, R., Cryan, J.F., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Dinan, T.G. & Stanton C. (2014). Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*. 817:221–239. PMID: 24997036. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10 [in English]
25. Olofsson, L.E. & Bäckhed, F. (2022). The Metabolic Role and Therapeutic Potential of the Microbiome. *Endocr. Rev.* 43, 907–926.[in English]
26. Kedyk A.V. & Kutsyn, O.O. (2022). Metabolichni efekty inhibitoriv natriyazelezhnoho kotransportera hlyukozy 2 typu. *Klinichna endokrynolohiya ta endokryna khirurgiya*, 4, 42–58. <https://doi.org/10.30978/cees-2022-4-42>
27. Robertson, R.C., Manges, A.R., Finlay, B.B. & Prendergast, A.J. (2019). The human microbiome and child growth – first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol*. 27:131-147. PMID: 30529020. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008 [in English]
28. Olin, A., Henckel, E., Chen, Y., Lakshmikanth, T., Pou, C., Mikes, J., et al. (2018). Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 174:1277–1292. PMID: 30142345. PMCID: PMC6108833. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.045 [in English]
29. Jameson, K.G. & Hsiao, E.Y. (2018). Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends Neurosci*. 41:413–414. PMID: 29933773. PMCID: PMC7004240. doi: 10.1016/j.tins.2018.04.001 [in English]
30. Kryzhak, L.M. & Kalinina, H. (2022). Metabiotyky–rozvytok probiotychnoyi kontseptsiyi. *Tekhnolohiya vyrobnytstva i pererobky produktsiyi tvarynnystva: zb. nauk. pr. № 1 (170)*. S. 135–142. [in Ukrainian]
31. Kharchyshyn, V.M., Bityuts'kyy, V.S., Mel'nychenko, O.M. Tsekhmistrenko, O. S., Tsekhmistrenko, S. I., Tymoshok, N. O. & Spivak, M.Ya. (2021). Efektyvnist' zastosuvannya ekolohichno bezpechnykh kompozytsiy probiotykyv ta nanomaterialiv u sil's'kohospodars'komu vyrobnytstvi. *Yevropeys'kyy zelenyy kurs ta vodna polityka Ukrayiny v umovakh klimatychnykh zmin. Natsional'na naukovo-praktychna konferentsiya. (31 bereznya 2021r. Kyiv)*, 51–54. <http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/6519> [in Ukrainian]
32. Martyniak, A., Medyńska-Przęczek, A., Wędrychowicz, A., Skoczeń, S. & Tomasik, P.J. (2021). Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprotiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules*, 11(12), 1903. [in English]
33. Scott, E., De Paepe, K. & Van de Wiele, T. (2022). Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules*. Nov 4;12(11):1640. doi:10.3390/biom12111640. [in English]
34. Algieri, F., Tanaskovic, N., Rincon, C. C., Notario, E., Braga, D., Pesole, G. & Rescigno, M. (2023). *Lactobacillus paracasei* CNCM I-5220-derived postbiotic protects from the leaky-gut. *Frontiers in Microbiology*, 14, 724 [in English]
35. Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M. & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189.
36. Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P. & Śliżewska, W. (2021). The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers*, 13(1), 20. [in English]
37. de Almada, C.N., Almada, C.N., Martinez, R.C. & Sant'Ana, A.S. (2016). Paraprotiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*. 58:96–114. doi:10.1016/j.tifs.2016.09.011. [in English]
38. Manassi, C. F., de Souza, S. S., de Souza Hassemer, G., Sartor, S., Lima, C. M. G., Miotto, M. & Verruck, S. (2022). Functional meat products: Trends in pro-, pre-, syn-, para-and post-biotic use. *Food Research International*, 154, 111035. [in English]
39. Kaźmierczak-Siedlecka, K., Skonieczna-Żydecka, K., Hupp, T., Duchnowska, R., Marek-Trzonkowska, N. & Połom, K. (2022). Next-generation probiotics—do they open new therapeutic strategies for cancer patients?. *Gut Microbes*, 14(1), 2035659. [in English]
40. Fakruddin, M., Shishir, M. A., Yousuf, Z. & Khan, M. S. S. Next-Generation Probiotics-The Future of Biotherapeutics. [in English]
41. Zhang, H., Duan, Y., Cai, F. et al. (2022). Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases. *Biomed Res Int*. Nov 16;2022:5633403. doi:10.1155/2022/5633403. [in English]
42. Mazier, W., Corf, K.L., Martinez, C., Tudela, H. Kissi, D., Kropp, C. Coubard, C., Soto, M., Elustondo, F., Rawadi, G., et al. (2021). A New Strain of *Christensenella minuta* as a Potential Biotherapy for Obesity and Associated Metabolic Diseases. *Cells*, 10, 823. [in English]
43. Ndongo, S., Khelaifia, S., Fournier, P.E. & Raoult, D. (2016). *Christensenella massiliensis*, a new bacterial species isolated from the human gut. *New Microbes New Infect*. 12, 69–70. [in English]
44. Torres-Sánchez, A., Ruiz-Rodríguez, A., Ortiz, P., Moreno, M. A., Ampatzoglou, A., Gruszecka-Kosowska, A. & Aguilera, M. (2022). Exploring Next Generation Probiotics for Metabolic and Microbiota Dysbiosis Linked to Xenobiotic Exposure: Holistic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12917. [in English]
45. Bui, T. P. N. & de Vos, W. M. (2021). Next-generation therapeutic bacteria for treatment of obesity, diabetes, and other endocrine diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 101504. [in English]

-
46. Vallianou, N. G., Kounatidis, D., Tsilingiris, D., Panagopoulos, F., Christodoulatos, G. S., Evangelopoulos, A. & Dalamaga, M. (2023). The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6755. [in English]
47. Chang, C. J., Lin, T. L., Tsai, Y. L., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C. & Lai, H. C. (2019). Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 615–622. [in English]
48. Singh, T. P. & Natraj, B. H. (2021). Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(4), 479–498. [in English]
49. Kaźmierczak-Siedlecka, K., Skonieczna-Żydecka, K., Hupp, T., Duchnowska, R., Marek-Trzonkowska, N. & Połom, K. (2022). Next-generation probiotics—do they open new therapeutic strategies for cancer patients?. *Gut Microbes*, 14(1), 2035659. [in English]
50. Danylenko, S., Naumenko, O. & Potemska, O. (2019). Biotechnology as the basis of modern innovative food production technologies. *Food Resources*, 7(12), 64–73. <https://doi.org/10.31073/foodresources2019-12-07> [in Ukrainian]
51. Kamins'ka, S.V., Yasins'ka, I.L. & Bashta, A.O. (2019). Osnovy kriohennykh i sushil'nykh tekhnolohiy laboratornyy praktykum dlya zdobuvachiv osvity. stup. «Bakalavr» spets. 181 «Kharchovi tekhnolohiyi» osvit.-prof. prohramy «Kharchovi tekhnolohiyi ta inzheneriya» den. ta zaoch. form navch. Nats. un-t kharch. tekhnol. Kyyiv : NUKHT, 2019. 34 s. [in Ukrainian]
52. Dorofeyev, A., Rudenko, M. & Cheverda, T. (2022). STATE OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*, 69(2). <https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.12> [in English]
53. Dorofeyev, A. E., Tkach, S. M., Prikhodko, V. M., Hurkalo, Y. Z., Zhihal, Y. V., & Kryvoruk, O. M. (2024). Changes in the intestinal microbiome in patients with post—infectious irritable bowel syndrome and current possibilities of their correction. *Modern Gastroenterology*, 1, 25–35. <https://doi.org/10.30978/mg-2024-1-25> [in English]