

УДК: 617.7-002-053.2

Султанова М.М\*., Гашимова Н.Ф., Велиева Г.В.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, кафедра офтальмологии, г.Баку, AZ1012, Тбилисский проспект-3165\**

*Национальный центр офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, AZ1114, ул.Джавадхана, 32/15, Азербайджан*

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – определить влияние пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 на локальный и общий иммунитет пациентов в возрасте до 15 месяцев.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдение было взято 84 ребенка, обратившихся в детское отделение Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой. Пациенты были разделены на две группы: I группу составили 18 соматически относительно здоровых детей; во II группу вошли 66 соматически относительно здоровых детей с воспалительными заболеваниями глаза – блефариты, мейбомии, халазион, дакриоцистит, конъюнктивит.

#### **Результаты**

Применение пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440, позволяет понизить содержание Ил-1 $\beta$  в слезе больных с воспалительными заболеваниями органа зрения со 119 ркq/ml до 36 ркq/ml. Ил-10 при применении пробиотиков понизился с 3,25 ркq/ml до 0,69 ркq/ml. Уровень NO в крови пациентов с воспалительными заболеваниями глаз понизился с 45 mmol/l до 36,8 mmol/l. Количество Nit опустилось с 3,65 mmol/l до 3,1 mmol/l, Ni+Na – с 48,2 mmol/l до 36,6 mmol/l.

#### **Заключение**

Применение пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 может быть рекомендовано в комплексном лечении воспалительных заболеваний глаза. Препарат безопасен и помогает стабилизировать как общие защитные функции организма, так и локальный иммунитет конъюнктивальной полости.

**Ключевые слова:** пробиотики, воспалительные заболевания глаза

Sultanova M.M\*., Haşimova N.F., Vəliyeva G.V.

## İLTİHABİ GÖZ XƏSTƏLİKLƏRİ OLAN UŞAQLARIN MÜALİCƏSİNDƏ PROBİOTİKLƏRİN İSTİFADƏSİ

### XÜLASƏ

**Məqsəd** – tərkibində *E.coli* DSM 17252 və *Enterococcus faecalis* DSM 16440 avtolizat ştammi olan probiotiklərin 15 aya qədər uşaqların yerli və ümumi immunitətinə təsirini müəyyən etmək.

**Material və metodlar**

Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin uşaq şöbəsinə müraciət edən 84 uşaq müşahidəyə götürülmüşdür. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: I qrup somatik cəhətdən nisbətən sağlam 18 uşaq; II qrupa iltihablı göz xəstəlikləri olan (blefarit, meybomit, xalazion, dacryocystitis, konjonktivit) 66 somatik nisbətən sağlam uşaq daxil edilmişdir.

**Nəticə**

Tərkibində E.coli DSM 17252 və Enterococcus faecalis DSM 16440 avtolizat ştammi olan probiotiklərin istifadəsi görmə orqanının iltihabi xəstəlikləri olan pasiyentlərin göz yaşlarında IL-1 $\beta$ -nin miqdarını 119 pkq/ml-dən 36 pkq/ml-ə qədər azalmasına imkan verir. Probiyotiklərin istifadəsi ilə IL-10 3,25 pkq/ml-dən 0,69 pkq/ml-ə qədər azalmışdır. Gözün iltihablı xəstəlikləri olan pasiyentlərin qanında NO-nun səviyyəsi 45 mmol/l-dən 36,8 mmol/l-ə qədər azalmışdır. Nit miqdarı 3,65 mmol/l-dən 3,1 mmol/l-ə, Ni + Na - 48,2 mmol/l-dən 36,6 mmol/l-ə düşmüşdür.

**Yekun**

İltihabi göz xəstəliklərinin kompleks müalicəsində E.coli DSM 17252 və Enterococcus faecalis DSM 16440 avtolizat ştammi olan probiotiklərdən istifadə tövsiyə oluna bilər. Dərman təhlükəsizdir və həm bədənin ümumi qoruyucu funksiyalarını, həm də konyunktiva boşluğunun yerli toxunulmalarını sabitləşdirməyə kömək edir.

Sultanova M.M\*., Gashimova N.F., Velieva G.V.

**THE USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH INFLAMMATORY EYE DISEASES****SUMMARY**

**Purpose** – to determine the effect of probiotics containing autolysate of E.coli strain DSM 17252 and Enterococcus faecalis DSM 16440 on the local and general immunity of patients under the age of 15 months.

**Materials and methods**

84 children who applied to the children's department of the National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva were taken under observation. The patients were divided into two groups. The first group consisted of 18 somatically relatively healthy children. Group 2 included 66 somatically relatively healthy children with inflammatory eye diseases – blepharitis, meibomitis, barley, chalazion, dacryocystitis, conjunctivitis.

**Results**

The use of probiotics containing autolysate of E.coli strain DSM 17252 and Enterococcus faecalis DSM 16440 allows to reduce the content of IL-1 $\beta$  in the tears of patients with inflammatory diseases of the organ of vision from 119 pkq/ml to 36 pkq/ml. IL-10 with the use of probiotics decreased from 3.25 pkq/ml to 0.69 pkq/ml. The level of NO in the blood of patients with inflammatory eye diseases decreased from 45 mmol/l to 36.8 mmol/l. The amount of Nit dropped from 3.65 mmol/l to 3.1 mmol/l, Ni + Na - from 48.2 mmol/l to 36.6 mmol/l.

**Conclusion**

The use of probiotics containing autolysate of E.coli strain DSM 17252 and Enterococcus faecalis DSM 16440 can be recommended in the complex treatment of inflammatory eye diseases. The drug is safe and helps to stabilize both the general protective functions of the body and the local immunity of the conjunctival cavity.

Воспалительные заболевания глаза и его придаточного аппарата представляют собой большую группу патологий, доставляющих значительный дискомфорт пациентам [1,2,3,4]. Наиболее часто наблюдаются блефариты, мейбомии, ячмень, халазион, дакриоцистит, конъюнктивит. Несколько реже встречаются кератит, увеит, иридоциклит, витриит, являющиеся более тяжелыми и опасными заболеваниями [1]. Основными жалобами пациентов являются покраснение, боль, зуд, отечность, слезо- и гноетечение, ощущение инородного тела в глазу. Воспаление может быть вызвано различными факторами. В ряде случаев это реакция на внешний раздражитель, на попадание инфекционного агента, в других случаях воспаление может быть вызвано нарушениями в работе внутренних органов [3]. При возникновении воспалительного процесса глаза и его придатков первично развивается защитная реакция слизистой оболочки. Соединительнотканная составляющая слизистой богата клетками иммунной системы. При попадании инфекционного агента эти клетки стимулируют выработку секреторного IgA, который является первой линией защиты слизистых оболочек, лимфоцитов, цитокинов, интерферонов, фагоцитов. В случае ослабленной защитной реакции организма, защитные факторы не вырабатываются, либо вырабатываются с запозданием. Это позволяет инородному агенту запустить процесс воспаления в тканях [5,6].

Ежедневно организм человека сталкивается с большим количеством микроорганизмов, оказывающих отрицательное воздействие на органы и системы. Особенно восприимчив к воздействию внешних факторов организм новорожденного ребенка. Сталкиваясь впервые с различными агентами, он вынужден вырабатывать факторы защиты в очень короткие сроки. Одним из основных органов, обеспечивающих развитие как локального, так и общего иммунитета, является кишечник. Именно здесь находится максимальная по площади слизистая оболочка, содержащая лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми (mucosa – associated lymphoid tissue – MALT). MALT представляет собой относительно автономный орган иммунитета, который выполняет функцию первой линии защиты от микробов и аллергенов. Для улучшения и ускорения ответной реакции организма применяются так называемые иммунномодуляторы [7,8,9,10].

Пробиотики являются препаратами бактериального происхождения, которые регулируют равновесие микрофлоры кишечника. Именно в пейеровых бляшках кишечника преобладают В-лимфоциты (до 70% от общего количества клеток), ответственные за развитие гуморального иммунитета. Они вырабатывают секреторный IgA, который является первой линией защиты слизистых оболочек, лимфоциты, цитокины, интерфероны, фагоциты. Основное действие пробиотиков обусловлено иммуномодулирующей и адьювантной активностью бактериального липополисахарида. Нами применялся препарат, в составе которого присутствуют автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440. Первый из них стимулирует выработку специфических и неспецифических факторов защиты. Второй липополисахарид способствует нормализации микробиоценоза. При попадании в организм *E.coli* и *Enterococcus faecalis* происходит неспецифическая активация иммунной системы, вырабатываются иммуноглобулины. Наблюдается угнетение продукции провоспалительных интерлейкинов, стимуляция выработки интерферонов [11,12].

**Цель** – определить влияние пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 на локальный и общий иммунитет пациентов в возрасте до 15 месяцев.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдение было взято 84 ребенка, обратившихся в детское отделение Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой. Пациенты были разделены в зависимости от возраста, пола и диагноза на две группы. Первую группу составили 18 соматически относительно здоровых детей без выявленных офтальмологических проблем. Во 2 группу вошли 66 соматически

относительно здоровых детей с воспалительными заболеваниями глаза, подразделенных на три группы (до 6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-15 месяцев). У 55 из этих детей были изучены показатели крови - NO, нитраты и нитриты (1 группа – 15 соматически относительно здоровых детей, 2 группа – 40 соматически относительно здоровых детей, с воспалительными заболеваниями глаза, подразделенных на три возрастные подгруппы).

Были изучены иммунограммы (показатели клеточного иммунитета - реакция блансформации лейкоцитов) слезной жидкости, а также концентрация нитрита азота (NO) и количественное определение суммарных нитратов и нитритов в сыворотке крови до и через месяц после начала лечения пробиотиками. Состав препарата, используемого нами в лечении указанных пациентов, наглядно представлен в таблице 1.

Таблица 1

**Состав препарата Symbioflor, используемого нами в лечении  
пациентов**

	1мл(14 капель)
E.coli DSM 17252	15-45 млн. бактерий
Enterococcus faecalis	15-45 млн. бактерий

Новорожденным и детям в возрасте до 15 месяцев назначали по 2 капли 2 раза в сутки во время еды, растворив в 30 мл воды.

Забор слезной жидкости проводился с помощью микрокапиллярных пипеток для сбора биологической жидкости. Исследуемые пациенты предварительно не получали никаких глазных капель за неделю до сбора слезы и никакого терапевтического лечения. У всех пациентов был проведен тщательный сбор анамнеза, клинико-лабораторные исследования общей картины крови, анализы на наличие сопутствующих инфекций. Впоследствии все пациенты наблюдались каждые 3 месяца.

Принцип исследования слезной жидкости включал в себя следующее: оценивался уровень Ил-1 $\beta$  и Ил-10 до и после лечения микробиологическим препаратом в течение месяца. Применялся метод определения интерлейкинов, основанный на трехстадийном “сэндвич” - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к Ил-1 $\beta$  и Ил-10 с использованием набора реактивов Ил-1 $\beta$  ИФА БЕСТ и Ил-10 ИФА БЕСТ в аппарате “Stat Fax 2100” (AWARENESS TECHNOLOGY ING, USA) с помощью коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией производителя. Полученные результаты выражали в ркq/ml.

Концентрация нитрита азота (NO) и количество суммарных нитратов и нитритов в сыворотке крови пациентов были изучены методом иммунно-ферментного анализа.

Сравнение количественных признаков производилось после вычисления среднего квадратичного отклонения и величины средней ошибки по критерию Mann-Withney и W.Wilcoxon с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excell с использованием статистического пакета “Statistics”. В ходе статистической обработки учитывались количественные различия в исследуемых группах.

### Результаты

Проводилось определение уровня Ил-1 $\beta$  и Ил-10 в слезе больных детского возраста с воспалительными заболеваниями глаза (дакриоцистит новорожденных, блефарит, конъюнктивит, ячмень, халазион) до и после лечения. Результаты работы представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Содержание Ил-1 $\beta$  и Ил-10 в слезной жидкости здоровых детей  
и пациентов с воспалительными заболеваниями глаза до и после  
лечения пробиотиками**

		N	M	$\pm m$	Min	Max	PF	PU
Ил-1 $\beta$ до лечения (pkq/ml)	Контроль	18	4,9	0,8	0	10,6	>0,001	<0,001
	Больные	66	119,7	11,4	32,8	256,1		
Ил-1 $\beta$ после лечения (pkq/ml)	Контроль	18	4,92	0,81	0	10,6	0,050	0,358
	Больные	36	14,72	3,99	0,1	80		
Ил-10 до лечения (pkq/ml)	Контроль	18	5,18	1,24	0	17,3	0,059	0,484
	Больные	47	3,25	0,36	0,6	9,9		
Ил-10 после лечения (pkq/ml)	Контроль	18	5,18	1,24	0	17,3	<0,001	>0,001
	Больные	47	0,69	0,11	0	2,1		

Как видно из таблицы 2, содержание Ил-1 $\beta$  в слезной жидкости здоровых детей составило  $4,9 \pm 0,8$  pkq/ml. У большинства здоровых детей в возрасте до 15 месяцев данный показатель равнялся 0pkq/ml, то есть Ил-1 $\beta$  в слезе не определялся. Это означает, что наличие провоспалительного интерлейкина в слезной жидкости пациента уже говорит о каких-либо проблемах в конъюнктивной полости. Возникновение воспаления в результате действия патогенных факторов стимулирует образование факторов защиты, призванных уничтожить возбудителя патологии. Как следствие, они определяются в средах организма. Отсутствие патогенной микрофлоры позволяет гуморальному иммунитету оставаться в покое, провоспалительные цитокины не определяются. Максимальные показатели у детей этой группы составили 10,0-10,6 pkq/ml (2 пациента). Невысокий уровень Ил-1 $\beta$  в слезе у этих детей можно объяснить индивидуальной защитной реакцией организма, который может реагировать и на сапрофитную микрофлору, в норме содержащуюся на слизистых оболочках.

Уровень Ил-1 $\beta$  в слезной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями глаза составил  $119,7 \pm 11,4$  pkq/ml. Минимальные значения составили 32,8 pkq/ml, максимальные - 256,1 pkq/ml. Столь значимая разница в результатах может быть вызвана разными сроками забора материала для исследования. Количество противовоспалительного цитокина в средах организма зависит от времени, прошедшего после возникновения патологии. Так, в случае с дакриоциститом новорожденного, воспаление начинает проявлять себя с первых дней жизни, тогда как конъюнктивит либо блефарит развиваются несколько позднее, при переводе ребенка на прикорм. Соответственно, чем больше времени проходит с момента начала воспаления, тем более яркую реакцию мы наблюдаем. Чем старше был пациент, тем более высокие цифры мы наблюдали. Далее стимулируется выработка противовоспалительных цитокинов, воспалительная реакция стабилизируется, показатели начинают снижаться. Как видно из таблицы, различия показателей Ил-1 $\beta$  у здоровых детей и у детей с воспалительными заболеваниями глаза статистически достоверны ( $P_u < 0,001$ ).

После проведения курса лечения пробиотиками исследования были проведены повторно. Результаты также представлены в таблице 2.

У здоровых детей после приема пробиотиков изменений в составе слезы по изучаемым показателям были минимальными. В группе детей с воспалительными заболеваниями глаз были получены другие результаты. Содержание Ил-1 $\beta$  в этой подгруппы после лечения понизилось до  $14,72 \pm 3,99$  ркq/ml. Минимальные показатели составили 0,1 ркq/ml, максимальные - 80 ркq/ml. Средний уровень содержания Ил-10 во 2 группе составил  $3,25 \pm 0,36$  ркq/ml, при минимуме 0,6 ркq/ml, а максимуме – 9,9 ркq/ml. При повторном исследовании через месяц, на фоне применения пробиотиков, было выявлено понижение уровня Ил-10 в слезе больных детей. Средние значения составили  $0,69 \pm 0,11$  ркq/ml, минимальные значения определялись на уровне 0 ркq/ml, а максимальные - 2,1 ркq/ml. Снижение уровня провоспалительных цитокинов указывает на прекращение локального воспаления, что и подтверждается лабораторными исследованиями.

Результаты исследований крови здоровых детей и пациентов с воспалительными заболеваниями глаза представлены в таблице 3.

В таблице продемонстрировано, что уровень NO в крови детей с воспалительными заболеваниями глаза составил  $45 \pm 2,8$  mmol/l, при минимальных значениях 19,9 mmol/l, а максимальных 95,8 mmol/l. У здоровых детей количество NO зафиксировано на уровне  $34,6 \pm 0,7$  mmol/l, самый низкий показатель составил 29,4 mmol/l, а самый высокий - 39,1 mmol/l. У пациентов с воспалительными проявлениями наблюдались как очень низкие, так и очень высокие показатели. Наиболее низкие показатели определялись у более младших и у более ослабленных детей.

Таблица 3

## Уровень NO, Nit, Ni+Na в крови детей обеих групп (mmol/l)

		N	M	$\pm m$	Min	Max	PF	PU
Ni + Na до лечения	Контроль	15	37,5	0,7	31,7	43,5	0,039	0,091
	Больные	40	48,2	3,1	21	102		
Ni + Na после лечения	Контроль	15	37,6	0,71	31,7	43,5	0,012	0,089
	Больные	40	36,3	0,98	17,5	72,1		
Nit до лечения	Контроль	15	2,93	0,30	1,7	5,9	0,233	0,514
	Больные	40	3,65	0,35	1,1	10,2		
Nit после лечения	Контроль	15	2,93	0,30	1,7	5,9	0,112	0,456
	Больные	40	3,1	0,4	1,2	7,1		
NO до лечения	Контроль	15	34,6	0,7	29,4	39,1	0,030	0,104
	Больные	40	45,0	2,8	19,9	95,8		
NO после лечения	Контроль	15	34,5	0,69	29,4	39,2	0,012	0,081
	Больные	40	36,8	1,9	16,9	54,3		

Уровень Nit в крови пациентов с проявлениями воспаления составило  $3,7 \pm 0,3$  mmol/l, что выше, чем в группе здоровых детей ( $2,9 \pm 0,3$  mmol/l). Самые низкие значения определялись на уровне 1,1 mmol/l в группе больных детей, 1,7 mmol/l у здоровых, самые высокие соответственно 10,2 mmol/l и 5,9 mmol/l. Уровень Ni+Na в группе пациентов с заболеваниями составил  $48,2 \pm 3,1$  mmol/l, при минимуме 21,0 mmol/l, а максимуме 102,0 mmol/l. В группе здоровых детей уровень

Ni+Na составил  $37,5 \pm 0,7$  mmol/l (минимум 31,7 mmol/l, максимум 43,5 mmol/l). Разница показателей NO и Ni + Na больных детей и в контрольной группе является статистически достоверной. В группе пациентов с патологией придаточного аппарата глаза наблюдалось понижение уровня по всем трем показателям. У здоровых детей применение иммуномодулятора не привело к изменению состава крови по изучаемым показателям.

#### Обсуждение

Изложенное выше демонстрирует непосредственное влияние автолизата штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 на гуморальный иммунитет организма в целом и на локальный иммунитет глаза в частности. Попадая в кишечник ребенка, они стимулируют работу MALT. Как результат, начинается выработка специфических и неспецифических факторов защиты, нормализуется микробиоценоз. Далее стимулируется выработка иммуноглобулинов, уменьшается количество провоспалительных интерлейкинов, вырабатываются интерфероны. Наблюдаются изменения уровня защитных компонентов в крови. Согласно результатам наших исследований, параллельно с кишечником, те же процессы начинаются и на слизистой оболочке глаза. Таким образом, очевидно, что применение препарата Symbioflor у детей в возрасте до 15 месяцев положительно влияет на лечение воспалительных заболеваний глаза и может быть рекомендовано как сопутствующая терапия. Результаты наших исследований совпадают с данными, предоставленными другими исследователями [5,8,9,10,12].

#### Выводы:

1. Применение пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 позволяет стабилизировать содержание Ил-1 $\beta$  и Ил-10 в слезе больных с воспалительными заболеваниями органа зрения, приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов.
2. Назначение пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 позволяет нормализовать уровень NO, Nit, Ni+Na в крови детей, страдающих воспалительными заболеваниями глаза.
3. Использование иммуномодулирующего препарата не влияет на содержание изучаемых компонентов в крови и в слезе здоровых детей.
4. Применение пробиотиков, содержащих автолизат штамма *E.coli* DSM 17252 и *Enterococcus faecalis* DSM 16440 может быть рекомендовано в комплексном лечении воспалительных заболеваний глаза. Препарат безопасен и помогает стабилизировать как общие защитные функции организма, так и локальный иммунитет конъюнктивальной полости.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Майчук, Ю.Ф. Глазные инфекции // РМЖ, – 1999, №1, – с.7.
2. Haddad, M.F. Public awareness of common eye diseases in Jordan / M.F.Haddad, M.M.Bakkar, N.Abdo [et al.] // BMC Ophthalmol., – 2017, 17, – p.177.
3. Pflugfelder, S. Corner external diseases and anterior segment trauma // LEO. – San Francisco: – 1996, – p.17.
4. Welch, C.B. Utilizing the Gastrointestinal Microbiota to Modulate Cattle Health through the Microbiome-Gut-Organ Axes / C.B.Welch, V.E.Ryman, T.D.Pringle, J.M.Lourenco [et al.] // Microorganisms, – 2022, Jul; 10. 10(7), – p.1391.

5. Слепова, О.С., Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы / О.С.Слепова, М.У.Арапиев, Д.Н.Ловпаче, Н.В.Балацкая, И.Г.Куликова [и др.] // Национальный журнал глаукома, – 2016, №1(15), – с.3-12.
6. Koeberle, P.D. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells / P.D.Koeberle, J.Gauldie, A.K.Ball [et al.] // Neuroscience, – 2004, №4(125), – p.903-920.
7. Fuloria, S. Synbiotic Effects of Fermented Rice on Human Health and Wellness: A Natural Beverage That Boosts Immunity / S.Fuloria, J.Mehta, M.P.Talukdar [et al.] // Front. Microbiol., – 2022, Jul; 13. – p.13.
8. Bilal, M. Dietary Component-Induced Inflammation and Its Amelioration by Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics / M.Bilal, S.Ashraf, X.F.Zhao [et al.] // Nutr., – 2022, Jul; 22. – p.9.
9. Wang, L. The Role of Gut Microbiota in Some Liver Diseases: From an Immunological Perspective / L.Wang, Z.M.Cao, L.L.Zhang, J.M.Li [et al.] // Front Immunol., – 2022, Jul; 13. – p.13.
10. Кузнецова, В.Л. Соловьева, А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования, – 2015, №4, – с.462.
11. Справочник лекарственных средств: Про-Симбиофлор (Pro-Symbioflor) инструкция по применению: [Электронный ресурс] / URL: [https://www.vidal.ru/drugs/pro-symbioflor\\_37877](https://www.vidal.ru/drugs/pro-symbioflor_37877)
12. Zakrzewska, Z. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia / Z.Zakrzewska, A.Zawartka, M.Schab, A.Martyniak [et al.] // Microorganisms, – 2022, Jun; 30. 10(7), – p.1330.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Султанова М.М., Гашимова Н.Ф.

Сбор и обработка материала: Султанова М.М., Гашимова Н.Ф. Велиева Г.В.

Статистическая обработка: Султанова М.М., Гашимова Н.Ф.

Написание текста: Султанова М.М.

Редактирование: Султанова М.М.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.****Для корреспонденции:**

Султанова Марият Мамедовна – отделение патологии глаза у детей Национального центра Офтальмологии им. Акад. Зарифы Алиевой; e-mail: [sultmm@hotmail.com](mailto:sultmm@hotmail.com)