

# ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ И ПРОБИОТИКОВ

## НА МИКРОБИОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Широкое применение антибиотиков в течение последних 80 лет спасло миллионы человеческих жизней, однако явилось причиной возникновения важной проблемы – антибиотикоассоциированного нарушения микробиома человека. В настоящем обзоре обобщены результаты современных исследований, в которых изучались краткосрочные и долгосрочные последствия воздействия антибиотиков на организм, а также идет речь о возможностях применения пробиотиков для нивелирования этих последствий.

**Ключевые слова:** антибиотики, пробиотики, дети, *Lactobacillus GG*.

D.V. USENKO, MD, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow  
THE EFFECT OF ANTIBIOTICS AND PROBIOTICS ON THE GASTROINTESTINAL MICROBIOME

The widespread use of antibiotics over the last 80 years has saved millions of lives, however became the cause of another, no less crucial challenge - antibiotic-associated alterations of the human microbiome. The review summarizes current findings on the short- and long-term effects of antibiotics on the body, and the potential of probiotics in mitigating those effects.

**Keywords:** antibiotics, probiotics, children, *Lactobacillus GG*.

Открытие пенициллина, а в последующем и новых групп антимикробных препаратов радикально изменило подходы и результаты лечения инфекционных заболеваний. Ученые и врачи середины 70-х гг. XX в. уже предвидели победу в борьбе с инфекционными болезнями благодаря появлению антибиотиков и развитию вакцинации. В своем выступлении в конгрессе США в 1969 г. президент Международной ассоциации хирургов Вильям Стюарт заявил, что, «учитывая достижения антибактериальной терапии и программ вакцинации, в ближайшее время можно будет закрыть книгу инфекционных болезней...». Сегодня мы прекрасно понимаем ошибочность данных оценок. Приходится констатировать, что возможности контроля над микробным сообществом снижаются. Патогенные микроорганизмы приобрели генетическую способность противостоять действию широкого спектра антибиотиков вследствие избыточного и неконтролируемого их применения. Частота выявления устойчивых к антибиотикам возбудителей резко возрастает, в то время как скорость открытия новых антибиотиков замедляется [1]. По оценкам экспертного сообщества, в 2015 г. антибиотикорезистентные штаммы патогенных микроорганизмов явились причиной более 50 тыс. смертей в Европе и США, а прогнозируемый уровень летальности от данных возбудителей во всем мире к 2050 г. возрастет до 10 млн смертей [2]. Многие специалисты начинают говорить об окончании эры антибиотиков.

Помимо формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов применение антибиотиков в значительной степени разрушает экологию микробиома человека. Под термином «микробиом» в настоящее время принято объединять все сообщество клеток, генов и мета-

болитов бактерий, эукариот и вирусов, обитающих в организме человека. Дисбиотически измененный микробиом не может выполнять жизненно важные функции, такие как пищеварительная, синтетическая, а также обеспечение колонизационной резистентности и регуляции иммунной системы организма [3]. Влияние этих процессов выходит далеко за пределы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а спектр патологических и дисбиозопосредованных состояний включает метаболические (ожирение, диабет 1-го и 2-го типа), иммунологические (атопический дерматит, бронхиальная астма) заболевания, а также повышенную восприимчивость к развитию инфекционных заболеваний (повышенный риск развития *Clostridium difficile*-обусловленных заболеваний, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также *Candida*) [4]. Однако необходимо понимать, что все эти последствия являются непреднамеренными результатами применения антибиотиков, а следовательно, требуют проведения дополнительных мероприятий по их коррекции и предотвращению.

Наиболее частым и клинически значимым негативным последствием антибактериальной терапии принято считать антибиотикоассоциированную диарею (ААД). Выраженность симптомокомплекса, развившегося на фоне антибиотикотерапии, может варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита. По мнению Экспертного комитета ВОЗ (2010), ААД составляет до 30% среди побочных реакций антибиотикотерапии [5]. Современными критериями диагноза ААД принято считать 3 и более эпизода неоформленного стула в течение 2 или более дней на фоне применения антибиотиков либо в течение 8 нед. после их отмены.

Популяционные исследования свидетельствуют о том, что наиболее часто ААД развивается у детей младше 6 лет или пожилых лиц (старше 65 лет) [6]. При этом если у новорожденных и детей младше 6 лет высокая (24%) частота развития ААД может быть обусловлена в том числе продолжающимся процессом становления микрофлоры ЖКТ и ее выраженной лабильностью, то в популяции лиц старше 65 лет в 20–100 раз возрастала частота обнаружения токсинпродуцирующих штаммов *Clostridium difficile* в фекалиях. Помимо возрастных особенностей состава микробиоты ЖКТ большое значение имеет наличие предшествующей хронической гастроэнтерологической патологии, ранее перенесенной ААД, а также тяжелых хронических заболеваний и иммунодефицита. Длительное пребывание в стационаре, а также проведение хирургических и эндоскопических манипуляций также повышают риск внутрибольничного заражения клостридиальной инфекцией и развития ААД. Так, по данным M. Hickson с соавт., частота ААД в отделениях ортопедического профиля и в палатах ухода за пожилыми пациентами в трех лондонских больницах составила 34% [7].

Практически все антибактериальные препараты, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать ААД. По данным L. McFarland [8], ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других антибактериальных препаратов, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин). Было показано, что у больных, в терапии которых использовались ампициллин и амоксициллин/клавуланат, ААД наблюдалась в 5–10 и 10–25% случаев соответственно. При этом на вероятность развития ААД не влияет способ введения препарата. К примеру, при пероральном приеме наряду с влиянием на кишечную микрофлору антибиотики оказывают воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении антибактериальные препараты воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки. Существенно повышают риск развития ААД увеличение длительности антибактериальной терапии и

**По оценкам экспертного сообщества, в 2015 г. антибиотикорезистентные штаммы патогенных микроорганизмов явились причиной более 50 тыс. смертей в Европе и США, а прогнозируемый уровень летальности от данных возбудителей во всем мире к 2050 г. возрастет до 10 млн смертей**

проведение ее повторных курсов, комбинация нескольких препаратов, а также использование антибиотиков, выводящихся с желчью. Особенно риск развития ААД возрастает при проведении антибактериальной терапии

в педиатрической практике. Так, по данным анкетирования 16 200 пациентов, получавших антибиотики, чаще всего ААД наблюдалась у новорожденных и детей до 5 лет (24%), что подчеркивает важность поддержания

**Наиболее частым и клинически значимым негативным последствием антибактериальной терапии принято считать антибиотико-ассоциированную диарею. Выраженность симптомокомплекса, развившегося на фоне антибиотикотерапии, может варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита**

микрофлоры ЖКТ у детей в процессе терапии антибактериальными средствами. Несмотря на то, что в большинстве случаев инфекционный агент остается неустановленным, микробиологические исследования показали связь ААД с различными микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также грибами рода *Candida* [9, 10]. Однако наиболее тяжелые формы ААД, в частности псевдомембранозный колит, обусловлены *C. difficile*. Наряду с вышеуказанными микроорганизмами причиной ААД могут выступать и другие микробы. Так, J. Boyce и соавт. сообщают о способности метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* вызывать нозокомиальную ААД, что обусловлено их способностью продуцировать энтеротоксин [11]. В большинстве (до 80%) случаев диарея на фоне антибактериальной терапии имеет неинфекционную природу. И лишь в 15–20% случаев этиологическими факторами являются *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *S. aureus*, *K. oxytoca*, *Candida spp.* и *Salmonella*.

Неинфекционная, или идиопатическая, ААД является результатом влияния ряда антибиотиков на моторику и функцию ЖКТ. Известно, что 14-членные макролиды способны стимулировать моторику ЖКТ, обладая мотилиноподобным действием. Клавулановая кислота, а также парентеральные (выделяющиеся с желчью – цефоперазон и цефтриаксон) и пероральные цефалоспорины (цефиксим) оказывают послабляющее действие. Помимо этого, ряд антибактериальных препаратов (хлорамфеникол, тетрациклин) оказывают непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку кишечника, а также способны приводить к скрытой индукции мальабсорбции. Нарушение состава нормальной микрофлоры кишечника является еще одним из механизмов формирования диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков. Установлено, что при использовании ампициллина наблюдается существенное угнетение роста как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как при применении амоксициллина наблюдается рост популяции представителей рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – снижение активности большинства представителей облигатной микрофлоры. Аналогичным образом на микробиоценоз кишечника воздействует комбинированный препарат

амоксциллина и клавулановой кислоты. Среди цефалоспоринов можно выделить группу препаратов, включающую пероральные цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен, на фоне применения которых происходит активация роста микроорганизмов рода *Enterobacteriaceae*, энтерококков и *C. difficile* в кишечнике. В то же время такие препараты, как цефаклор и цефрадин, практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору.

**Существенно повышают риск развития ААД увеличение длительности антибактериальной терапии и проведение ее повторных курсов, комбинация нескольких препаратов, а также использование антибиотиков, выводящихся с желчью. Особенно риск развития ААД возрастает при проведении антибактериальной терапии в педиатрической практике**

До настоящего времени нет единого мнения о длительности сохранения нарушений микробиоты после применения антибиотиков. Недавние исследования показали, что последствия применения некоторых антибиотиков имеют долгосрочный характер для фекальной микрофлоры [12–15]. Например, применение клиндамицина приводило к снижению разнообразия *Bacteroides* в образцах фекалий, росту числа антибиотикоустойчивых клонов *Bacteroides*, в частности *B. Thetaiotaomicron*, а также сохраняющемуся на протяжении как минимум 2-х лет персистенции гена *erm(B)* (эритромицин-резистентной метилазы) и возможности не только формирования клона резистентных штаммов, но и его горизонтальной передачи другим бактериям. После применения ципрофлоксацина изменения состава микробиоты ЖКТ регистрировались на протяжении как минимум 6 мес.

Нарушение метаболической активности облигатной микрофлоры, а также ее количественный дефицит сопровождаются формированием различных нарушений пищеварения, в первую очередь переваривания углеводов, что обуславливает развитие осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. Параллельно с этим снижается синтез нормальными представителями микрофлоры ЖКТ короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к уменьшению абсорбции жидкости и электролитов колонocyтами. Метаболическая концепция неинфекционной ААД, развившейся в 1–3 сут от начала лечения, по мнению В.А. Малова, может быть подтверждена спонтанным купированием симптомов в течение 2-х дней после отмены антибиотиков.

ААД, возникающая в более поздние сроки, в большинстве случаев имеет инфекционную природу и, по всей видимости, обусловлена колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий. Из инфекционных причинно-значимых агентов ААД наиболее серьезным и опасным является *Clostridium difficile*. По данным зарубежных авторов, диарея, обусловленная *Clostridium difficile*, составляет 30% всех ААД, 50–75% антибиотикоассоциированных колитов [16, 17]. Практически все слу-

чай псевдомембранозного колита обусловлены данным микроорганизмом. Несмотря на относительно низкое носительство *C. difficile* в популяции здорового населения (не более 3%), частота обнаружения данного микроорганизма у пациентов, получающих антибиотики, возрастает до 20%. Как показали данные L. McFarlanda, это связано с экзогенным инфицированием пациентов, а не с активацией микроба при асимптоматическом носительстве бактерий. Наиболее высокий показатель выявления клостридий данного вида регистрируется у новорожденных, хотя и протекает без клинической манифестации, что, по всей видимости, обусловлено отсутствием у них на слизистой оболочке ЖКТ рецепторов к токсинам возбудителей. У 15–35% пациентов после первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной диареи наблюдаются рецидивы инфекции, которые связаны с длительным персистенцией в кишечнике спор возбудителя или реинфекцией новым штаммом. Исследования последних лет показывают, что восприимчивость к этой инфекции в значительной мере определяется характером иммунного ответа макроорганизма на токсины, продуцируемые *C. difficile*.

На сегодняшний день установлено, что ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. При этом ключевым моментом запуска патогенного потенциала данного микроорганизма является нарушение состава эндогенной микрофлоры, сопровождающееся снижением колонизационной резистентности. Только в этих условиях *C. difficile* способна колонизировать слизистую оболочку толстой кишки. Токсины А и В, продуцируемые токсинообразующими штаммами клостридий, нарушают процессы всасывания воды, повреждают стенку кишки, вызывая воспаление, и, как следствие, возникают диарея, а также серьезные нарушения электролитного баланса. Примерно у половины больных с ААД заболевание прогрессирует, и развивается довольно тяжелое состояние, сопровождающееся глубоким повреждением кишечной стенки, – псевдомембранозный колит (ПМК).

**Согласно заключению рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), опубликованному в Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition (март 2016 г.), наиболее убедительно подтверждена эффективность в профилактике ААД пробиотика *S. boulardii* и *L. casei* spp. *rhamnosus* GG**

Причиной ААД, вероятно, могут быть и другие микробы. В частности, по данным J.M. Воусе с соавт., метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* могут вызывать нозокомиальную ААД, что обусловлено их способностью продуцировать энтеротоксин [15].

Высокая частота развития диарейного синдрома у пациентов, получающих антибиотики, обуславливает поиск методов профилактики ААД. Одним из основных

подходов к профилактике ААД наряду с рациональной антибиотикотерапией является использование зубиотиков – пре- и пробиотиков. К пробиотикам относят живые микроорганизмы – представители в основном облигатной микрофлоры человека, которые при попадании в ЖКТ в достаточном количестве сохраняют свою активность, жизнеспособность и оказывают положительное влияние на его здоровье. Механизмы действия пробиотиков включают поддержание колонизационной резистентности, подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также регуляцию иммунной системы ЖКТ [18–22].

Механизмы, обеспечивающие колонизационную устойчивость, включают формирование агрессивной среды за счет снижения pH в просвете кишки путем выработки короткоцепочечных жирных кислот, лактата, ацетата, перекисей, продукцию антибиотикоподобных веществ, конкуренцию за субстраты, питающие патогенные бактерии, недоступность для адгезии специфических мест связывания [23].

Современные исследования подтверждают, что потребление пробиотиков здоровыми людьми может улучшать функцию эпителия кишечника, повышая сопротивляемость инфекциям. Для ряда пробиотиков подтверждена способность усиливать эпителиальную барьерную функцию путем модуляции сигнальных механизмов, таких как каскады, зависящие от нуклеарного транскрипционного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), протеинкиназы

Akt, митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK)), что приводит к усилению секреции слизи [24] или повышению функционирования плотных контактов (tight junctions), представляющих собой запирающие межклеточные контакты, задействованные в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию, поляризацию и дифференциацию эпителиальных клеток [25, 26]. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что некоторые пробиотики продуцируют особые метаболиты, которые непосредственно меняют эпителиальную проницаемость и укрепляют целостность защитного барьера.

Одновременно микроорганизмы-пробиотики могут самостоятельно подавлять рост патогенных микроорганизмов. Например, в исследованиях *in vitro* показано, что штамм *Lactobacillus acidophilus* Lai вырабатывает соединение с антимикробной активностью, снижающее жизнеспособность *Helicobacter pylori* [27]. Штамм *L. casei* spp. *rhamnosus* GG продуцирует дефенсины, ингибирующие рост ряда грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов [28]. Установлено, что штамм *Lactobacillus casei* spp. *rhamnosus* Lcr35 не только синтезирует вещества с антимикробной активностью, но и в экспериментах *in vitro* препятствует адгезии некоторых энтеропатогенных микроорганизмов к эпителиоцитам кишечника человека.

С каждым годом опыт применения пробиотиков в профилактике ААД пополняется данными новых клини-

# нормобакт L

Умеет больше, чем просто пробиотики<sup>1</sup>



- > Восстанавливает микрофлору кишечника<sup>2</sup>
- > Усиливает иммунный ответ<sup>3</sup>
- > Не требует хранения в холодильнике<sup>2</sup>
- > Детям с 1 месяца<sup>2</sup>

[www.normobact.ru](http://www.normobact.ru)

1. За счет наличия в составе Нормобакт L пребиотиков фруктоолигосахаридов и пробиотиков (живых молочно-кислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG)

2. Листок-вкладыш Нормобакт L, СГР № KZ.16.01.78.003.E.002243.08.13 от 06.08.2013

3. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG. Суржик А.В. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (2): 54–58

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



ческих исследований. Согласно заключению рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), опубликованному в Journal of

**На отечественном рынке пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG в концентрации  $4 \times 10^9$  КОЕ в комбинации с пребиотическими фруктоолигосахаридами представлен в синбиотическом препарате Нормобакт L, разрешенном к применению с первого месяца жизни. Необходимо отметить, что профилактика ААД является не единственной целью применения Нормобакта L во время проведения антибиотикотерапии**

Pediatric Gastroenterology & Nutrition (март 2016 г.), наиболее убедительно подтверждена эффективность в профилактике ААД пробиотика *S. boulardii* и *L. casei* spp. *rhamnosus* GG [29]. По результатам анализа 21 рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (РПКИ), их использование снижало частоту развития ААД на 52% (с 21,2 до 9,1%, RR 0,48, 95% CI 0,37–0,61). Их профилактическая эффективность в пре-

дотвращении *C. difficile*-ассоциированной диареи была установлена в 4 РПКИ с общим числом участников 938 (RR 0,34, 95% CI 0,15–0,76). При этом было показано, что значимый профилактический эффект достигается при использовании пробиотиков в суточной дозировке  $1-2 \times 10^{10}$  КОЕ для *L. casei* spp. *rhamnosus* GG и не менее 250 мг, но не более 500 мг – для *S. boulardii*.

На отечественном рынке пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG в концентрации  $4 \times 10^9$  КОЕ в комбинации с пребиотическими фруктоолигосахаридами представлен в синбиотическом препарате Нормобакт L, разрешенном к применению с первого месяца жизни. Необходимо отметить, что профилактика ААД является не единственной целью применения Нормобакта L во время проведения антибиотикотерапии. Не менее важные цели – восстановление дисбаланса микробиома ЖКТ и укрепление местного иммунитета, что, возможно, требует длительной пробиотической коррекции (не менее 4 нед.). Благодаря особенностям производства и удобной форме выпуска (порошок-саше) Нормобакт L можно применять с первого дня антибиотикотерапии, растворять в молоке или йогурте, что очень удобно при использовании у маленьких детей, а также можно хранить без холодильника.



## ЛИТЕРАТУРА

- Kinch MS, Patridge E, Plummer M, Hoyer D. An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease: antibacterial agents. *Drug Discov Today*, 2014, 19: 1283–7. doi:10.1016/j.drudis.2014.07.005.
- Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. [http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Accessed 5 Apr 2016.
- Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, 361: 512–9. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Holmes E, Loo RL, Stamlor J, Bictash M, Yap IKS, Chan Q et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature*, 2008, 453: 396–400. doi:10.1038/nature06882.
- McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection. *Anae-robe*, 2009, 15: 274–280.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus* sporogens and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*, 2003, 55: 447–52.
- Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 22–6.
- Hickson M, D'Souza A, Muthu N et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*, 2007, 335: 80–5.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea [review]. *Dig Dis*, 1998, 16: 292–307.
- Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: Infectious causes. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2003, 21 (1): 6–11.
- Barlett JG. Antibiotic-associated diarrhoea. *N Engl J Med*, 2002, 346: 334–339.
- Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol*, 2005 Aug, 100(8): 1828–34.
- Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *Isme J*, 2007, 1: 56–66.
- Sjölund M, Tano E, Blaser MJ, Andersson DI, Engstrand L. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11: 1389–1393.
- Jakobsson H, Wreiber K, Fall K, Fjellstad B, Nyren O et al. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39: 757–763.
- Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58: 1160–1167.
- Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 702–710.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.*, 1989, 66: 365–78.
- Шендеров Б.А. Медико-физиологическое обоснование создания композиций синбиотиков для различных возрастных групп населения. Материалы научно-практической конференции «Новые пробиотические препараты в комплексной терапии больных с дисбактериозом кишечника». М., 2003: 6–8.
- Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9: 175–91.
- Fuller R. Probiotic foods. Current use and future developments. *Int. Food Ingrid.*, 1993, 3: 23–6.
- Lee Y-K, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci. technol.*, 1995, 6: 241–5.
- Fons M, Gomez A, Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbial Ecol. Health Dis. Suppl.*, 2000, 2: 240–6.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, 2003, 52: 827–833.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, 2003, 52: 827–833.
- Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci*, 2013, 9: 99–107.
- Michetti P, Dorta G, Wiesel PH et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in human. *Digestion*, 1999, 60: 203–9.
- Silva M, Jacobus NV, Deneke C et al. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob. Agents Chemother*, 1987, 31: 1231–3.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Mar, 62(3): 495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.