

Роль микрофлоры желудочно-кишечного тракта и принципы коррекции нарушений ее состава

А.В. Горелов, Д.В. Усенко

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

С о времен открытия А. Левенгуком мира бактерий умы ученых занимают вопросы взаимоотношений человека с микроорганизмами, как внутри нас, так и в окружающей среде. При этом, если в начале пути ученые воспринимали микроорганизмы только как «агрессоров», несущих болезнь, то работы великого русского ученого И.И. Мечникова послужили основой нового учения о «симбионтной микрофлоре», оказывающей огромное влияние на наш организм, и биотерапии, как способе лечения ряда патологических состояний, укрепления здоровья, а в итоге и продления жизни.

Как известно микрофлора представляет собой неотъемлемую часть любой биосферы. Во всех природных системах микроорганизмы существуют в виде сложных многокомпонентных сообществ – биоценозов, внутри которых формируются характерные взаимоотношения, способствующие сохранению жизнеспособности микробных популяций. Они заселяют все наружные поверхности и полости человека, образуя единую экологическую систему с многогранным разветвленным механизмом взаимовыгодных симбиотических отношений.

Специфика расселения различных микробных популяций по отдельным биотопам макроорганизма коррелирует со сложившимися там условиями для обитания микроорганизмов. Наиболее густо заселенной экосистемой является толстокишечный биотоп, в нем сконцентрировано около 60% всей микрофлоры. Желудочно-кишечный тракт человека населен мириадами микробов, которые различаются в колоссальной степени по своей локализации, продолжительности жизненного цикла и своим функциям [1]. Результаты недавних исследований строения фрагмента 16S рибосомной РНК показали, что большинство штаммов кишечной микрофлоры пока еще не поддаются культивированию, но представлены в основном грамположительными бактериями с низким (около 20%) или высоким (около 50%) содержанием гуанина и цитозина (Г + Ц пар) [2]. Интересно отметить, что большинство культур пробиотиков также являются грамположительными бактериями с низким содержанием гуанина и цитозина (*Lactobacillus casei* DN-114001, *L. Shirota*, *L. Plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG, *L.johnsoni* La1) или высоким содержанием гуанина и цитозина (*Bifidobacterium lactis* BB12).

Нормальную микрофлору ЖКТ подразделяют на следующие составные части: индигенная или облигатная микрофлора (не многочисленная в видовом составе, но в численном соотношении она составляет основу биоценоза), факультативная или сопутствующая (кон-

центрация клеток не превышает 5% от общей численности микроорганизмов), и транзиторная или случайная (в количественной отношении в норме не должна превышать 0,01%) [3].

Хорошо известно, что одной из ключевых функций индигенной микрофлоры ЖКТ является формирование и поддержание колонизационной резистентности. По определению Van der Vaaij (1987), «колонизационная резистентность» это «резистентность с которой сталкиваются потенциально патогенные микроорганизмы при попытке колонизировать места обитания на слизистой оболочке одного из трех трактов, имеющих открытое сообщение с внешним миром: дыхательного, мочеполового и пищеварительного». Помимо микрофлоры, в обеспечении колонизационной резистентности участвуют кожные покровы и слизистые, а также клеточные и гуморальные элементы иммунной системы. Однако, именно с нормальной микрофлорой – первым и основным барьером – сталкиваются экзогенные микроорганизмы, во множестве поступающие с обсемененной пищей, водой, частицами капельного и пылевого аэрозоля, и др. Механизмы колонизационной резистентности можно разделить на прямые и непрямые. К прямым механизмам относятся продукция бактериями ингибиторных факторов (короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, дефенсины, лантабиотики и др.), нарушающих метаболизм патогенных и условно-патогенных бактерий, конкурентная борьба за питательные субстраты, места адгезии, прямая деградация токсинов, антиэндотоксическое действие, препятствие транслокации в другие участки организма [4–6]. К непрямым эффектам относятся активация иммунной системы, стимуляция системы мононуклеаров, интерферогенная функция, ингибирование конъюгации желчных кислот и т.д. Естественно, что множественность механизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность, предполагают и многообразие вариантов, комбинации в конкретных ситуациях. Однако одним из определяющих условий эффективной работы системы колонизационной резистентности является количественный и качественный состав микрофлоры ЖКТ, а также состояние среды её обитания.

Иммунomodулирующая функция микрофлоры ЖКТ реализуется на различных уровнях иммунной защиты [7,8]. Один из основных эффектов – стимуляция местного иммунитета, за счет повышения уровня секреторного иммуноглобулина А. Помимо этого, микрофлора активно взаимодействует с клетками иммунной системы ЖКТ, определяя их дифференцировку, играет ключе-

вую роль в индукции пищевой толерантности, влияя на баланс в системе Th1/Th2. Компоненты клеточной стенки кишечных бактерий способны проникать в системный кровоток, выполняя функцию иммуностимулятора.

Исключительно важную роль микрофлора ЖКТ выполняет в переваривании пищи и обмене веществ: гидролиз белков, сбраживание углеводов, участие в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков, и т.д. По своей метаболической активности микрофлора кишечника сопоставима с печенью.

Микроорганизмы ЖКТ способны продуцировать значительное количество медиаторов, гормоноподобных соединений, регулирующих деятельность пищеварительной и эндокринной систем. Так, летучие жирные кислоты, помимо энергетического субстрата для эпителиальных клеток кишечника, являются регуляторами его моторной функции, одновременно обладая и антибактериальной активностью. Нельзя не отметить активность микрофлоры в обеспечении организма витаминами В₁, В₂, В₆, В₁₂, многие из которых синтезируются в физиологически значимых количествах.

Несмотря на то, что микробиологическая система кишечника является динамической саморегулирующейся системой, огромное число внешних и внутренних факторов способны вывести её из равновесия, провоцируя формирование дисбиотических нарушений. При этом даже минимальные отклонения, не имеющие клинических проявлений, способны впоследствии явиться причиной различных заболеваний. Так по данным Ручкиной И.Н., более чем у 70% больных синдромом раздраженного кишечника причиной заболевания явились перенесенные кишечные инфекции с последующим развитием дисбактериоза [9].

Роль нарушений состава микрофлоры ЖКТ в детском возрасте определяется её неспособностью выполнять в полном объеме физиологические функции, и прежде всего – противостоять колонизации кишечника экзогенными патогенными микроорганизмами. В результате снижения уровня бифидобактерий нарушаются процессы пищеварения: всасывания питательных веществ, синтез витаминов, утрачивается способность к активации различных ферментов и их субстратов в кишечном содержимом. Элиминация лактобактерий приводит к изменению рН кала и снижению уровня ферментативной активности. При наличии кишечных расстройств изменяются большинство биохимических показателей кала: повышается содержание общих липидов, триглицеридов, углеводов, общего белка [10]. Многими авторами описано развитие мальабсорбции углеводов в патогенезе кишечных инфекций, как фактор отягощающий их течение [10–12].

На фоне снижения резистентности организма и угнетения иммунологических сил при нарушении питания, гиповитаминозах или интеркуррентных инфекциях и пр. создаются условия для реализации патогенного действия условно-патогенных микробов.

Чаще всего в результате элиминации индигенных микроорганизмов экологические ниши заселяются представителями условно-патогенной аэробной флоры – бактериями родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium (Cl.difficile)*, *Acinetobacter*,

Pseudomonas и грибов рода *Candida*, которые высоко-резистентны к антибиотикам и менее требовательны к условиям размножения. Среди всех изученных культур условно патогенных энтеробактерий, по данным исследований О.Г. Крамаря, самым высоким уровнем устойчивости к антибиотикам отличались *Proteus* (89%), затем *Klebsiella* (51–94%), *Enterobacter* (56–98%), *Staphylococcus* (67–90%) [13].

В настоящее время определены основные принципы коррекции микробиологических нарушений желудочно-кишечного тракта. Ключевым моментом является понимание того, что дисбактериоз свидетельствует не просто о дефиците бактерий облигатной или факультативной микрофлоры (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки), а является индикатором различных патологических состояний, сопровождающихся нарушением микробиологии ЖКТ, поэтому простого назначения пробиотиков с целью «заселения» слизистой оболочки кишечника может быть недостаточно.

Первым этапом коррекции микробиологических нарушений ЖКТ является базисный курс терапии с целью достижения клинической ремиссии основного заболевания (коррекция моторной, секреторной, пищеварительной и др. функций ЖКТ). Затем патогенетически обосновано проведение энтеросорбции и энтеропротекции, особенно в условиях роста уровня антибиотикорезистентности микробов. Это обеспечивает извлечение, фиксацию и выведение из ЖКТ бактериальных токсинов, продуктов естественного обмена, активированных ферментов, желчных кислот, медиаторов воспаления, биологически активных веществ, перекисных продуктов, условно-патогенных микроорганизмов и вирусов [14].

Следующим этапом является селективная деконтаминация, направленная на снижение обсемененности ЖКТ условно патогенными микроорганизмами. Показаниями к её проведению является избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, наличие воспалительных процессов в кишечнике, выявление высоких титров условно патогенной микрофлоры в просвете кишечного содержимого [14]. К средствам, направленным на борьбу с условно патогенной микрофлорой относятся антибиотики, бактериофаги, споровые препараты, кишечные антисептики. Использование первых оправдано только при тяжелом течении заболевания, сопровождающемся нарушением трофологического статуса и выраженными изменениями параклинических показателей. Более безопасно применение кишечных антисептиков. Среди них прекрасно зарекомендовали себя современные препараты нитрофуранового ряда, в частности энтерофурил, макмирор, характеризующиеся широким спектром антибактериальной активности в отношении наиболее значимых микробных агентов: стафилококка, протеев, клебсиелл, патогенных эшерихий и др.

Несмотря на скептическое отношение некоторых врачей-педиатров, применение бактериофагов в коррекции легких и среднетяжелых нарушений микрофлоры ЖКТ, при правильном выборе препарата характеризуется высокой эффективностью, сочетающейся с минимальным негативным влиянием на облигатную

микрофлору. Наиболее широко используются стафилококковый, колипротейный, клебсиеллезный, комбинированный пробиотический (активен в отношении стафилококков, стрептококков, протеев, эшерихий, синегнойной палочки), интестибактериофаг (действует против шигелл, сальмонелл, эшерихий, протеев, стафилококков, энтеробактерий, синегнойной палочки). Безусловно, выбор того или иного бактериофага должен определяться чувствительностью к нему доминирующего условно патогенного микроорганизма. С целью повышения санирующей эффективности фагов, целесообразно их одновременное использование с комплексными иммуноглобулиновыми препаратами КИП и кипферон. Не рационально одновременное использование бактериофагов и пробиотиков, как по причине разных значений pH кишечной среды, необходимых для их действия, так и возможности формирования фагорезистентных штаммов транзитной и условно патогенной микрофлоры.

При отсутствии чувствительности патогенных микроорганизмов к бактериофагам, эффективным подходом к деконтаминации кишечника у детей старше 2 лет является использование споровых препаратов – энтерол, бактисубтил, споробактерин.

Наиболее важным этапом является восстановление состава облигатной микрофлоры флоры ЖКТ, включающей использование пробиотиков, содержащих живых микробов свойственных кишечнику человека, и пребиотиков, способствующих их росту. Термин «пробиотики» используется для описания бактерий, оказывающих положительное влияние на организм человека или животных при их употреблении внутрь в достаточном количестве. Впервые на важную роль молочнокислых бактерий в поддержании здоровья человека указал лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников в начале прошлого века. С тех пор его имя неотрывно связано с началом научного подхода к выделению и последующему использованию пробиотических штаммов. Самостоятельный термин «пробиотик» впервые был использован в 1965 году Lilly and Stillwell для обозначения метаболитов, продуцируемых одними живыми микроорганизмами для стимуляции роста других [15]. В 1989 году Fuller, подчёркивая микробное происхождение пробиотиков, так определил это понятие: это живые микроорганизмы, позитивно влияющие на организм вследствие улучшения функции его нормальной микрофлоры. Согласно определению ВОЗ, принятому в 2001 году, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве оказывают позитивное воздействие на здоровье (FAO UN WHO 2001).

В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбактериоза кишечника, в том числе, отечественных пробиотиков, очень велик. Все они могут быть разделены на 3 группы:

Монокомпонентные препараты, содержащие представителей только одного вида – бифидобактерии (бифидумбактерин сухой и жидкий, биовестин); лактобактерии (лактобактерин, ацилакт); непатогенные эшерихии (колибактерин, ромакол).

Поликомпонентные препараты, содержащие

микроорганизмы нескольких видов, что обеспечивает множественные эффекты, по составу приближены к естественной микрофлоре (бификол, биовестин–лакто, бифацид, линекс)

Комбинированные – содержащие, кроме живых микроорганизмов, различные добавки – в виде сорбентов (бифидум–форте, пробифор), витаминов (нutralin–B), иммунопротекторов (аципол, бифацид, бифилиз, кипацид).

Многолетний опыт применения пробиотиков позволил выделить основные положительные их эффекты, включающие антагонистическое воздействие на патогенные и условно–патогенные бактерии кишечной микрофлоры, укрепление слизистого барьера, а также влияние на параметры местного иммунного ответа.

Одним из наиболее изученных механизмов действия пробиотиков является их антагонистическое влияние на факультативную микрофлору ЖКТ. Многие годы основным фактором оказывающим влияние на рост патогенной микрофлоры считались молочная и уксусная кислота, перекись водорода и CO₂, являющиеся основным продуктом метаболизма гомо– и гетероферментативных лактобацилл [16]. В последующем было установлено, что антимикробная активность молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами, зависит не столько от величины pH, сколько от совместного присутствия молочной, уксусной и пропионовой кислот [17]. Синергизм такого сочетания обеспечивает ингибирование роста сальмонелл, эшерихий, клостридий и некоторых видов дрожжей, оставляя толерантным к действию этого сочетания кислотообразующие лактобациллы [18].

Одной из важных функций пробиотических микроорганизмов является продукция бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций [19]. По механизму своего действия бактериоцины весьма близки к антибиотикам, имея при этом существенное от них отличие в том, что большинство из них ингибирует ограниченное число близкородственных микроорганизмов. При изучении спектра противомикробной активности бактериоцинов наблюдали угнетение роста клостридий, листерий, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки [20].

Следующим уровнем влияния пробиотических микроорганизмов на состояние защитных систем ЖКТ, является слизистая оболочка. Данные научных исследований, полученные в последние годы, во многом раскрывают механизмы профилактического действия пробиотиков. Как известно, патогенные бактерии могут увеличивать проницаемость слизистого барьера кишечника, способствуя тем самым проникновению бактерий и пищевых макромолекул через его стенку [21]. Было показано, что некоторые пробиотические бактерии, способствуют предотвращению и восстановлению указанных повреждений слизистой оболочки, вызванных пищевыми антигенами или лекарственными веществами [22]. Кроме этого, было обнаружено, что *L. acidophilus* предотвращает нарушение межклеточных связей, а целые клетки некоторых пробиотиков вместе со своими питательными средами способствуют увеличению патоген–индуцированной резистентности клеточного моно-

слоя к трансэпителиальному переносу, а также индуцированию экспрессии гена MUC-3 [23]. При этом увеличивается пролиферация эпителиальных клеток в ворсинках слизистой кишечника гнотобионтных и конвенциональных крыс [24].

При ротавирусной инфекции некоторые пробиотики способны препятствовать адгезии ротавируса за счет изменения степени гликозилирования рецептора на эпителиальных клетках с использованием растворимого фактора (факторов), выделяемого пробиотиками [25].

В ряде исследований было продемонстрировано, что проникновение энтерогеморрагического, энтероинвазивного и энтеропатогенного штаммов *E. coli* в монослой клеточных культур существенно снижалось при предварительном культивировании монослоя с определенными штаммами пробиотических лактобацилл (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus* или *L. plantarum*) перед инфицированием [26,27]. Пробиотические штаммы препятствуют разрыву молекул «цитоскелетных» и «тесно связывающих» белков в эпителиальных клетках, вызываемому патогеном, улучшая тем самым барьерную функцию слизистой и препятствуя нарушению секреции электролитов.

Иммунологические аспекты действия пробиотиков уже давно вышли за рамки сугубо научных исследований, и находят все большее применение в клинической практике. Общеизвестно, что эпителиальные клетки кишечника находятся в непосредственном контакте с просветной микрофлорой, а также взаимодействуют с клетками иммунной системой. Бактерии в желудочно-кишечном тракте могут связываться с рецепторами распознавания, присутствующими на поверхности эпителиальных клеток, инициируя тем самым срабатывание цепочки механизмов иммунологической защиты, например, выработку про- и противовоспалительных цитокинов. Система врожденного иммунитета распознает большую группу консервативных молекулярных структур в бактериях, включая липополисахариды (LPS), липотейхоевую кислоту и неметилованные CpG фрагменты ДНК, а также способна различать «свои» и «чужие» структуры. Эти структуры распознаются рецепторами паттерн-распознавания, например, Toll-подобными рецепторами, которые активируются патогенными бактериями [28]. Пробиотические бактерии, как было установлено, активируют ключевые компоненты, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, хотя для *L. rhamnosus* ответ был гораздо слабее, чем для *Streptococcus pyogenes* [29]. В исследовании Braat H. с соавт. сравнивалось влияние грамтрицательной *Klebsiella pneumoniae* и *L. rhamnosus* на созревание незрелых антиген-представляющих дендритных клеток (ДК). При этом было отмечено, что оба микроорганизма индуцировали созревание ДК, но обуславливали разный цитокиновый профиль. *K. pneumoniae* преимущественно активировала экспрессию клеток Т-хелперов типа Th-1, тогда как *L. rhamnosus* уменьшала выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа [TNF- α] и интерлейкинов [IL] 6 и 12) незрелыми ДК и продуцирование IL-12 и IL-18 зрелыми ДК. Присутствие пробиотического

штамм стимулировало образование Т-клеток, отличных от фенотипа Т-хелперов [30]. Эти результаты подтверждают идею о том, что пробиотические бактерии способны модулировать врожденный иммунный ответ как в «противовоспалительном», так и «провоспалительном» направлениях.

Однако иммуномодулирующее влияние пробиотических микроорганизмов существенно различается между разными штаммами или видами. Так, при использовании препарата VSL#3 на основе смеси восьми различных штаммов (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *Streptococcus thermophilus*), [31], наблюдалась активация продукции IL-10 и подавление – IL-12 за счет DC, поступающих из человеческой крови и собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Провоспалительное воздействие LPS было ослаблено за счет подавления продуцирования IL-12 в присутствии пробиотика VSL#3 при одновременном поддержании высокого уровня продуцирования IL-10. Основным эффектом от воздействия смеси VSL#3 обеспечивается бифидобактериями, которые активируют продуцирование IL-10. Кроме этого, большинство штаммов подавляет продуцирование IL-12 [32]. Результаты другой работы показали, что бифидобактерии способны играть главную роль в иммунологическом эффекте; ДНК *B. breve* и *B. infantis* из одной и той же комбинации пробиотиков (VSL#3) усиливает продукцию IL-10 и IL-1 [33]. С другой стороны, бифидобактерии содержат ДНК с высоким содержанием Г + Ц пар и, соответственно, большой фракцией неметилованных CpG участков, которые оказывают воздействие на иммунную систему через взаимодействие с Toll-подобным рецептором 9, запуская процесс продуцирования провоспалительных цитокинов и стимулирования ответа Th-1 [34].

Одним из наиболее перспективных биотерапевтических препаратов, обладающих помимо пробиотической активности, выраженным иммуномодулирующим влиянием является Аципол. Входящие в его состав штаммы ацидофильных лактобацилл – NK₁, NK₂, NK₅ и NK₁₂, принадлежат к виду *L. acidophilus*, характеризуются высокой антагонистической активностью в отношении энтеропатогенных кишечных палочек, протей, шигелл, сальмонелл, коагулазоположительных стафилококков и других. Бактерицидные свойства обусловлены наличием специфических антибиотических веществ, действие которых усиливается в присутствии молочной кислоты. С учетом современных требований по безопасности пробиотических препаратов, бактериальные компоненты Аципола прошли паспортизацию при депонировании в ФГУП Гос НИИ Генетики. По результатам генетического картирования с помощью полимеразной цепной реакции с применением праймеров, используемых для штаммовой идентификации молочнокислых бактерий и с помощью ДНК-маркеров, используемых при производстве Аципола штаммы ацидофильных лактобацилл признаны непатогенными для человека (СП 1.2.731-99).

Иммуномодулирующий эффект препарата Аципол обусловлен наличием в его составе полисахарида

кефирного грибка и был подтвержден в ряде клинических исследований [35].

Помимо применения пробиотиков, эффективным является использование препаратов, способствующих росту собственной микрофлоры ЖКТ – пребиотиков. В клинической практике используются 2 группы препаратов пребиотиков:

1 группа – естественные олигосахариды и синтетические дисахариды, инулин. Они не расщепляются в тонком кишечнике, но ферментируются в толстой кишке представителями нормальной микрофлоры, служат субстратом для их роста и оказывают целый ряд воздействий на организм (стимуляция секреции муцина, иммунопротекторное действие, нормализация нарушенной моторики кишечника). Олигосахариды содержатся в большом количестве в грудном молоке и целом ряде овощей и злаков (лук, овес, чеснок, топинамбур и др.). В педиатрии нашел широкое применение синтетический дисахарид лактулоза (препарат дюфалак) и появились обогащенные олигосахаридами адаптированные смеси – заменители грудного молока.

2 группа – препараты, содержащие метаболиты микроорганизмов (дисахариды, органические кислоты) и другие стимуляторы размножения нормальной микрофлоры, которые одновременно могут оказывать и противовоспалительное, и иммунопротекторное действие. Наиболее широко используемым среди них является хилак-форте.

Безусловным элементом биоценозкорректирующей программы являются эффективные поддерживающие и профилактические мероприятия, включающие основные элементы функционального питания, в первую очередь – регулярное употребление пробиотических продуктов. Согласно общепринятому определению – пробиотические продукты питания – это продукты питания, содержащие пробиотические культуры и сохраняющие положительные свойства пробиотиков на протяжении всего срока годности. Сюда относятся и кисломолочные продукты, заквашенные пробиотическими микроорганизмами, и смеси с пробиотиками.

Таким образом, микрофлора желудочно-кишечного тракта является одним из важных факторов полноценного развития ребенка и поддержания и его здоровья. Однако огромное количество факторов, в том числе ятрогенных, способны вызвать нарушения баланса «полезных» и «вредных» микроорганизмов в ЖКТ. Задача врача-педиатра вовремя понять причину и масштабность данных нарушений, коррекция которых – цель довольно сложная, требующая проявить терпение, упорство, настойчивость, – является залогом благополучного физического и интеллектуального развития ребенка.

Литература.

1. Zoetendal EG, Cheng B, Koike S, Mackie RL. Molecular microbial ecology of the gastrointestinal tract from phylogeny to function. *Curr Issues Intest Microbiol* 2004, 5:31 –45.

2. Harmsen HJM, Raangs GC, He T, et al. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2002 68:2982–2990.
3. Moon N. J. Inhibition of the growth of acid tolerant yeasts by acetate, lactate and propionate and their mixture. *J.Appl.Bacteriol.*, 1983, vol. 55. – P.455–460.
4. Silva M., Jacobus N V., Deneke C , Gorbach S. L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, vol. 31. – P. 1231–1233.
5. Axselsson L.T., Chung T.C, Dobrogosz W, et al. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuten*. *Microbi. Ecol. Health Dis.*, 1989, vol. 2. – P. 131–136.
6. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. – М.: Наука, 1975. – С. 392.
7. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL–1 and IL–10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Sep 22; 38(2):165–72.
8. Veckman V, Miettinen M, Matikainen S, et al. Lactobacilli and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis. *J Leukoc Biol*. 2003 Sep;74(3):395–402.
9. Ручкина И.Н. Роль острых кишечных инфекций и нарушений микробиоценоза в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Автореф. дисс... докт. мед. наук. – М., 2005, 42с.
10. Воронцов И.М. Диетология развития – важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства. *Педиатрия* 1997. – №3. – С. 57–61.
11. Никитенко В.М., Ткаченко Е.И., Стадников АЛ. и др. Транслокация бактерий из желудочно–кишечного тракта – естественный защитный механизм. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* –2004.–№1.–С.48.
12. Постникова Е. А., Пикина А.П., Кафарская Л.И., Ефимов Б.А. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте. *Журн. микробиол.*, 2004. –№1.– С. 67–69.
13. Крамарь О.Г. Микробные популяции и биоценозы при острых кишечных инфекциях, вызванных условно–патогенными микроорганизмами: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1997, 24с.
14. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. М., 218с.
15. Lilly D. M., Stillwell R. H. Probiotics:Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965. V147. P. 747–748.
16. Квасников Е. И., Нестеренко О. А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. – М.: Наука, 1975. – С. 392.
17. Baird–Parker A.C. Organic acids. – In: *Microbial Ecology of Foods* (Silliker J.). Academic Press, New York. 1980, P. 126–135.
18. Adams M R., Hall C. J. Growth inhibition of food–borne pathogen by lactic and acetic acids and their mixtures. *Int. J. Fud. Sci. Technol* . 1988, vol. 23. P.–292.
19. Silva M., Jacobus N V., Deneke C , Gorbach S. L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strains . *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, vol. 31. – P. 1231–1233.
20. Axselsson L. T., Chung T. C, Dobrogosz W., Lindgren S. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuten* . *Microbi. Ecol. Health Dis.*, 1989, vol. 2. – P. 131–136.
21. Lee D.J., Drongowski R.A., Coran A.G., Harmon C.M. Evaluation of probiotic treatment in a neonatal animal model . *Pediatr Surg Int.*– 2000–№16.–P. 237–42
22. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H., Paerregaard A. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and intestinal permeability in children with atopis dermatitis . *J.Pediatr.*–2004.– Vol. 145.–P.612–16
23. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation on enterocytes by Gram–positive and Gram–negative microorganisms . *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.*– 2004.–Vol. 286.–P.613–26.
24. Banasaz M., Norin E., Holma R., Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono–associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG . *Appl Environ Microbiol*. 2002.– Vol. 68(6).–P.3031–4.
25. Freitas M, Tavan E, Cayuela C, et al. Host–pathogens cross–talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game. *Biol Cell*. 2003 Nov;95(8):503–6.
26. Michail S, Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* inhibits the intestinal epithelial migration of neutrophils induced by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Mar;36(3):385–91.
27. Resta–Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*. 2003 Jul;52(7):988–97.
28. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, et al. PASSCLAIM–gut health and immunity. *Eur J Nutr*. 2004 Jun;43 Suppl 2:II118–II173.
29. Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, Matikainen S. Lactobacilli and Streptococci activate NF–kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages . *J Immunol*. 2000 Apr 1;164(7):3733–40.
30. Braat H, de Jong EC, van den Brande JM, et al. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function . *J Mol Med*. 2004 Mar;82(3):197–205. Epub 2003 Dec 13.
31. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double–blind, placebo–controlled trial . *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1202–9.
32. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria . *Gut*. 2004 Nov;53(11):1602–9.
33. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL–1 and IL–10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Sep 22;38(2):165–72.
34. Jiang W, Pisetsky DS. Enhancing immunogenicity by CpG DNA . *Curr Opin Mol Ther*. 2003 Apr;5(2):180–5.
35. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. *Consilium medicum.Педиатрия.* – 2007; 2: 123–7.