

Пробиотики, пребиотики, антибиотики: друзья или враги?

С.М. Захаренко, А.Н. Суворов

Военно-медицинская академия, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

По мере расширения применения двух групп препаратов с противоположными эффектами – антимикробных средств и пробиотиков – в сознании ряда медицинских специалистов отчетливо сформировалось противопоставление антибиотиков и бактериопрепаратов. В основу этого конфликта была положена концепция гибели микроорганизмов, входящих в состав бактериального препарата, при совместном назначении с антибиотиком. Во второй половине 1990-х годов была сформулирована концепция пребиотиков. С этого момента постепенно в медицинской среде начало формироваться еще одно противопоставление – пробиотик–пребиотик. Сторонники применения как одной, так и второй групп этих препаратов искусственно преувеличивают значение отдельных преимуществ этих лекарственных средств и пытаются обосновать их уникальность. На наш взгляд, эти конфликты, имея в своей основе ряд объективно существующих предпосылок, являются в значительной мере искусственными и во многом противоречат современной концепции применения про- и пребиотических препаратов.

В конце XX века по мере совершенствования микробиологических техник и появления новых методов изучения микробиоценозов и роли отдельных микроорганизмов дальнейшее развитие получила «инфекционная гастроэнтерология». Кроме *Helicobacter pylori* «целью» терапии стали разные условно-патогенные микроорганизмы и постепенно антимикробные препараты (АМП) вышли за рамки классических инфекций. На фоне положительных результатов исследований по эффективности терапии таких состояний ощущается явный дефицит достоверных данных о конкретных микроорганизмах, участвующих в патогенезе неинфекционных заболеваний, выявляется недостаточная подготовка гастроэнтерологов и терапевтов в области антимикробной терапии, АМП назначаются на основании опыта лечения классических инфекций и ощущается дефицит исследований по альтернативным методам терапии как при инфекционных, так и неинфекционных заболеваниях.

Кроме того, расширяется спектр показаний к применению пробиотиков. Эта группа лекарственных средств успешно применяется для лечения не только инфекционных заболеваний (например, диареи), но и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, а также некоторых болезней обмена веществ (гиперлипидемии, гиперхолестеринемии) и по другим показаниям (табл. 1). Хотя и не существует определенной рекомендованной ежедневной дозы пребиотиков, доза 4–20 г/сут оказалась эффективной у взрослых. По данным М. Roberfroid и соавт., минимальная эффективная доза для взрослого человека для инулина или фруктоолигосахаридов составляет 4 г, а при назначении дозы 20 г возможно появление у части лиц побочных эффектов, таких как вздутие живота или флатуленция [1]. Эти эффекты в большей степени присущи короткоцепочечным фруктоолигосахаридам [2]. Вместе с тем, по данным Е.И.Ткаченко и Ю.П.Успенского (2008 г.), при современном стереотипе питания городского жителя реальное фактическое поступление пребиотических веществ с пищей, как правило, не превышает 1/3–1/2 от условно необходимого их количества, т.е. можно говорить о сформировавшейся пребиотической недостаточности питания. Одним из способов восполнения дефицита пребиотиков является ис-

пользование или лекарственных препаратов, или биологически активных добавок к пище, содержащих чаще всего инулин и/или олигофруктосахариды или лактулозу.

Ряд исследователей, чрезмерно идеализируя возможности пребиотической терапии, предлагают отказаться от применения опасных мутантов – пробиотиков и использовать только пребиотики [3].

Существуют ли основания для совместного применения антимикробных препаратов и пробиотиков, пробиотиков и пребиотиков, в каких ситуациях комбинированная терапия может иметь преимущества, располагаем ли мы примерами эффективной комбинированной терапии?

Одной из причин негативного отношения к комбинации антибиотик + пробиотик, на наш взгляд, является неправильное определение целей назначения такой терапии. Традиционно живые микроорганизмы назначались для увеличения численности популяции полезной микрофлоры ЖКТ («чтобы росли и приживались») и замещения утраченных по разным причинам функций естественной нормофлоры. При такой постановке вопроса становятся вполне уместными возражения противников пробиотической терапии, указывающих на несоответствие пробиотических штаммов нормальной микрофлоре

Таблица 1. Спектр показаний для применения пробиотиков

<p>1. Инфекционные болезни Острая диарея у взрослых Антибиотикоассоциированная диарея <i>Helicobacter pylori</i>-ассоциированные мальт лимфомы <i>Helicobacter pylori</i>-ассоциированная диспепсия или язва желудка Диарея у детей CD-ассоциированные заболевания Нозокомиальные инфекции Диарея путешественников Инфекции мочевыводящей системы Вагинит Вагиноз</p>
<p>2. Заболевания, связанные с дисбиотическими состояниями Запоры Мочекаменная болезнь Диарея, связанная с химиотерапией Диабет Гиперхолестеринемия Воспалительные заболевания кишечника Восстановление микрофлоры кишечника после антибиотикотерапии и хирургических вмешательств Синдром раздраженного кишечника Печеночная энцефалопатия Алкогольная болезнь печени Диарея, ассоциированная с зондовым питанием Артриты</p>
<p>3. Другие цели Антистрессорное действие Увеличение массы тела (ветеринария) Стабилизация нормальной микрофлоры Продукция витаминов Усиление ответа на вакцины Источник витамина B12 Непереносимость лактозы Стимуляция иммунитета Аллергия</p>

Таблица 2. Пробиотические штаммы энтерококков, применяющихся в лечебных целях у человека

<i>E. faecium</i> SF68 (Бифиформ и др.) (U.Lodemann и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> (Линекс) (А.Е.Вершинин и соавт., 2008)
<i>E. faecium</i> L-3 (Ламинолакт) (А.Н.Суворов и соавт., 2007)
<i>E. faecium</i> EK13 (V.Strompfova и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> EE3 (M.Marcinakova и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> EF212 (D.Emmanuel и соавт., 2007)
<i>E. faecium</i> и <i>E. gallinarum</i> (W.Theppangna и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> K-50 (O.Tanasienko и соавт., 2005)
<i>E. faecium</i> M-74 (M.Mego и соавт., 2005)
<i>E. faecium</i> TM39 (C.Tsai и соавт., 2004)
<i>E. faecalis</i> FK-23 (U.Lodemann, 2004)
<i>E. faecalis</i> (Симбиофлор-1) (Т.Гiese и соавт., 2003)
<i>E. durans</i> (I.Raz, 2007)
<i>E. faecium</i> FA5 (Morinaga milk industry CO., LTD 2008)

конкретного пациента, короткий период жизни пробиотических штаммов в кишечнике человека, неполное восстановление микробиоценоза, и вполне закономерная гибель части популяции экзогенных бактерий под влиянием применяющегося антимикробного препарата. Следует признать, что с расширением объема знаний о сложности и многообразии микробных экосистем кишечника концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньшее сторонников.

Однако современные пробиотики могут решать существенную более широкий круг задач, среди которых:

- селективная стимуляция иммунной системы (активация или супрессия, например, за счет поляризации наивных Т-лимфоцитов по про- или противовоспалительному пути, селективной индукции выработки дефенсинов и т.д.);
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза болезни (токсины, адгезию, инвазию, танслокацию и др.);
- влияние на какой-то ключевой механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта действия антибиотиков при антихеликобактерной терапии);
- дополнение эффектов основного препарата (например гиполипидемические средства, антигистаминные препараты и регуляторы моторики при синдроме раздраженного кишечника и др.);
- «Переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (ВЗК, иммунозависимые состояния);
- профилактика реинфекции.

Залогом успешного одновременного применения антибиотика и пробиотика является субпороговая (субэффективная) концентрация АМП в ЖКТ и/или определенная устойчивость пробиотика к АМП. Так, не все антибиотики, особенно назначаемые парентерально, создают эффективные концентрации в кишечнике, прежде всего в просвете и в пристеночном слое слизи. При пероральном приеме АМП возможно использование временного интервала, что позволяет назначать пробиотик после того как концентрация антибиотика в просвете кишечника снизится до минимальной. И, наконец, можно использовать сведения об устойчивости пробиотических штаммов к АМП.

Наибольшей устойчивостью к антибиотикам обладают сахаромидеты. Чаще всего применяются *Saccharomyces boulardii*, однако следует учитывать, что они чувствительны к противо-

грибковым препаратам. Определенным уровнем устойчивости к действию антимикробных препаратов обладают пробиотические штаммы бацилл (*Bacillus*), энтерококков (*Enterococcus*), лактобацилл (*Lactobacillus*) и в меньшей степени – бифидобактерий (*Bifidobacterium*) и кишечных палочек (*E. coli*). Наибольший практический интерес представляют пробиотические штаммы энтерококков, число которых в Европе достигает нескольких десятков (табл. 2).

Безопасность применения энтерококковых пробиотиков изучается в течение нескольких десятилетий. В результате сравнительного анализа штаммов установлено, что вирулентность энтерококков обусловлена наличием в их геноме ряда генов, расположенных на островах патогенности большого размера, состоящих в среднем из 154 тыс. нуклеотидных пар. На островах патогенности могут располагаться многие известные гены, кодирующие факторы вирулентности: цитолизин (*cytA*, *cytM*), фактор агрегации (*agg*), поверхностные белки (*esp*, *asa1*, *efaA*), сериновой протеиназы (*sprE*), феромона (*fsrB*), комплекс генов репарации ДНК, *AgaC*-подобный регулятор транскрипции, компоненты системы PTS, гидролаза желчной кислоты и др. Набор генов в островке может различаться, но у авирулентных штаммов острова с таким составом генов отсутствуют. Если штамм не имеет такого острова в геноме, то он практически не представляет опасности (N.Shankar, 2002). Недавние исследования штаммов энтерококков клинического происхождения в сравнении с аутоштаммами и штаммами пробиотиков показали, что штаммы энтерококков можно достаточно четко разделить на две большие генетические линии, существенно отличающиеся между собой. Клинические штаммы отличаются от штаммов-пробиотиков по характеру организации их генома, что можно установить с применением рутинных методов генетического анализа, таких как электрофорез в пульсирующем электрическом поле.

Отсутствие факторов вирулентности у энтерококков, входящих в состав таких препаратов как Линекс и Ламинолакт, подтверждено не только в ходе доклинических и клинических испытаний, но и в последующих исследованиях [4]. Генетический анализ обоих штаммов энтерококков показал также их родство со структурой нового вида энтерококков – *Enterococcus lactis*, исключительно обнаруживаемых в молочнокислых бактериях (В.И.Симаненков, и др., 2009). Дополнительной особенностью энтерококковых пробиотиков по сравнению с клиническими штаммами и аутоштаммами энтерококков является их существенно меньшая восприимчивость к рецепции чужеродных генов в ходе трансформации или конъюгации. Данное обстоятельство также важно для клиницистов, опасаящихся возможной передачи генов, в первую очередь генов устойчивости к антибиотикам пробиотическими штаммами.

Кроме того, следует учитывать, что молочнокислые энтерококки, входящие в состав пробиотиков, являясь в своей основе производственными штаммами, исходно селекционированными для создания пищевых продуктов, не адаптированы к длительной персистенции в человеческом организме. Учитывая естественную концентрацию энтерококков в кишечнике человека – 10^7 – 10^8 на грамм кишечного содержимого, для введения значимого количества пробиотиков, сравнимого с количеством собственных энтерококков, нужно в сотни раз увеличивать дозы приема. Так, предлагаемая дозировка пробиотика Линекс составляет 0,1–0,2% от естественного количества энтерококков. Исследования штаммов энтерококков, используемых в качестве пробиотиков, выявили их низкий уровень генетической компетентности по сравнению с индигенными штаммами, что также снижает риск приобретения новых генетических маркеров. Пробиотический штамм *Enterococcus faecium*, входящий в состав препарата Линекс, обладает при-

родной устойчивостью к таким препаратам, как линкомицин, канамицин, клиндамицин, амоксициллин (амоксициллин/клавуланат), клосацеллин, эритромицин, ампициллин, рифампицин и пенициллин.

Бифидобактерии и лактобациллы обладают менее широким спектром устойчивости к антимикробным препаратам, но и эти микроорганизмы могут применяться в составе схем комплексной терапии. Так,

L. acidophilus, входящая в состав Линекса, характеризуется видовой устойчивостью к гентамицину, канамицину, стрептомицину; низкой чувствительностью к бацитрацину, клиндамицину, амоксициллину/клавуланату [5]. Как правило, пробиотические штаммы лактобацилл устойчивы к 2 и более АМП [6, 7].

Принципиально важным при проведении комбинированной терапии с использованием антибиотика и пробиотика является не только выживание части популяции пробиотических штаммов, но сохранение их жизнеспособности и пробиотических свойств. В исследованиях В. Vitali и соавт. (2008 г.) и S. Massaferrì и соавт. (2008 г.) показано, что пробиотические штаммы *B. longum biovar infantis* ATCC 15697, *B. longum biovar infantis* BI07, *B. longum* ATCC 15707, *B. longum* BL04, *B. breve* ATCC 15700, *B. breve* BBSF, *B. adolescentis* ATCC 15703 сохраняют свою жизнеспособность, основные биохимические свойства, способность к продукции короткоцепочечных жирных кислот, стабильный уровень чувствительности к АМП и могут назначаться вместе с рифаксиминном (суточная доза рифаксимины в эксперименте составляла 1800 мг, продолжительность назначения – 10 сут) [8, 9].

Таким образом, возможность одновременного назначения антимикробных препаратов и пробиотиков существует. Какие преимущества может иметь совместное применение антибиотика и пробиотика? Как потенциальные цели такой терапии могут рассматриваться снижение частоты и/или выраженности нежелательных лекарственных реакций; снижение частоты и/или выраженности негативного влияния на микробиоценозы, повышение общей эффективности терапии.

Антагонистическая активность пробиотиков к разным микроорганизмам может реализовываться посредством разных механизмов. Известно, что факторами адгезии

E. coli O157:H7 являются некоторые поверхностные белки (Surface-layer proteins, Slps) [10], синтез которых зависит от активности генов, экспрессию которых, в свою очередь, способны регулировать как гормоны нашего организма [11], так и другие микроорганизмы [12]. Так, например, секретлируемые продукты

L. acidophilus La5 нарушают работу QS-системы ЕНЕС O157 и уменьшают активность генов, отвечающих за вирулентность (колонизацию). Данные свойства пробиотика могут быть использованы как в целях профилактики колонизации кишечника данными штаммами патогенных эшерихий, так и для повышения эффективности терапии больных эшерихиозом. С другой стороны, установлено, что применение в течение 6 нед йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12, позволяет не только уменьшить выраженность клинических проявлений гастрита, но и плотность популяции хеликобактера, особенно в антральном отделе желудка, и выраженность воспалительной реакции (по данным гистологического исследования) также в наибольшей степени в антральном отделе [13]. Однако в данном случае антагонистическая активность зависит от численности и плотности популяции *Bifidobacterium lactis* Bb12, а супернатант La5 или Bb12, так же как и сами La5, не обладали ингибирующей активностью в отношении *H. pylori*.

Частота рецидивов при *C. difficile*-ассоциированных заболеваниях составляет 10–30% и выше, а после каждого обо-

стрения риск следующего эпизода существенно увеличивается (С. Stepan, С. Surawicz, 2007). Известно, что применение *S. boulardii* для лечения этой группы пациентов позволяет почти в 2 раза снизить вероятность развития диареи, вызванной этим микроорганизмом (44,8% до 26,3%) (McFarland и соавт., 1994). Но наиболее эффективным является профилактика именно рецидивов заболевания, а не первичного эпизода заболевания (64,7% против 34,6% в контрольной группе, $p=0,04$, и 24,2% против 19,3% соответственно, $p=0,86$). По данным профессора С. В. Бельмера (2004 г.) сопоставимой профилактической эффективностью при данной патологии обладает комплексный пробиотик Линекс, а терапевтическая эффективность при курсе терапии длительностью 21 сут достигает 88,9%.

Следует учитывать, что эффективность комплексной терапии будет выше, если и пробиотик, и антибиотик будут синергистами. По данным В.-S. Sheu и соавт. (2006 г.), при проведении повторных курсов квадротерапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, не ответивших на тройную терапию, дополнительное назначение на 4 нед йогурта, содержащего *L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb12, *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* в концентрации 10^9 КОЕ/мл, по 200 мл 2 раза в день почти в 3 раза снижало частоту появления побочных эффектов этиотропной терапии ($p<0,05$) и повышало эффективность эрадикационной терапии до 85,5–90,8% ($p<0,05$) [14].

Еще одним вариантом противопоставления в клинической медицине является попытка ряда специалистов противопоставить препараты с живыми бактериями – пребиотикам. Под пребиотиком предлагается понимать неусваиваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в кишечнике (преимущественно бифидобактерий и лактобацилл) [15]. У животных, если потомство не получит молозиво/молоко в течение 12–24 ч после рождения, смертность достигает 25%. Роль естественного вскармливания детей чрезвычайно высока, но и у взрослых дефицит пребиотиков имеет неблагоприятные последствия. На отечественном рынке пребиотики представлены инулином, лактулозой и пребиотическими комплексами на основе пищевых волокон. Наряду с пребиотиками и пробиотиками имеется возможность использовать комбинированные препараты – синбиотики, например, Линексбио, который, помимо инулина и олигофруктозы, содержит хорошо себя зарекомендовавшие штаммы пробиотических бактерий – *L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb12.

Преимуществом пребиотика является возможность использовать его в разной дозировке. Так, например, дисахарид лактулоза может использоваться в пребиотической дозе (до 10 мл/сут), «ослабляющей» дозе (до 40 мл/сут) и «антитоксической» дозе (более 60 мл/сут). При этом в любом случае препарат будет сохранять свои пребиотические свойства. Аналогичная дозозависимость есть и у инулина. В эксперименте на животных, а затем и в исследованиях на добровольцах показано, что назначение инулина пациентам с избыточной массой тела способствует ее снижению и позволяет улучшить состояние нормофлоры кишечника. Еще одним потенциально важным направлением применения инулина и пробиотиков является гипогликемический и гиполипидемический потенциал данной комбинации [16, 17].

Следует отметить необходимость достаточно длительных курсов для достижения значимого бифидо- и лактогенного действия пребиотиков (от 2 до 4 нед).

Для понимания потенциальных возможностей применения пребиотиков следует учитывать, что основной (пребиотический) эффект опосредован через нормальную микрофлору кишечника: бифидобактерии, бактероиды, кластридии,

лактобациллы и некоторые другие виды бактерий. «Небифидогенное» действие зависит от свойств самого пребиотика и имеет некоторые отличия. Следовательно, быстрота развития пребиотического действия, выраженность этого эффекта будут прямо зависеть от наличия жизнеспособных представителей кишечного микробиоценоза, способных усваивать эти ингредиенты (А.И.Хавкин и др., 2007).

К настоящему времени накоплен обширный опыт по лечебному и профилактическому применению синбиотиков. Так, например, при назначении в течение 7 сут поликомпонентного пробиотика, включающего *L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb 12, *S. thermophilus* и *L. bulgaricus*, одновременно с олигофруктозой больным, находящимся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии частота обнаружения УПФ снизилась с 75% до 43% по сравнению с контрольной группой ($p=0$), а частота выявления полимикробных ассоциаций – с 75% до 39% ($p=0,01$). Вместе с тем, достоверных различий между группами в частоте развития сепсиса и летальности не выявлено [18].

Поиск новых возможностей снижения риска возникновения колоректального рака проводится в рамках проекта SYNCAN [19]. На онкологической модели у животных в 12-недельном рандомизированном контролируемом плацебо исследовании при использовании инулина выявлено снижение риска развития опухолей толстой кишки. В пилотном клиническом исследовании в группе из 80 пациентов с онкопатологией толстой кишки при назначении 12 г/сут препарата Synergy1 (олигофруктоза-обогащенный инулин) и пробиотика (LGG и BB-12) в течение 12 нед выявлено достоверное снижение численности популяции *Clostridium perfringens* и УПФ, снижение активности пролиферативных процессов в биоптатах из толстой кишки, уменьшение объема некроза в кишечной стенке, повышение барьерной функции слизистой оболочки кишечника. Генотоксические исследования биоптатов толстой кишки продемонстрировали значимое снижение количества генотоксических субстанций на фоне увеличения секреции клетками периферической крови интерлейкина-2 и интерферона.

Таким образом, есть все основания для смены парадигмы в отношении комбинации «антибиотик – пробиотик». Комплексное применение этих групп лекарственных препаратов позволяет защищать нормофлору кишечника в период проведения этиотропной терапии, «нейтрализовать» побочные эффекты антибиотикотерапии (*H. pylori*-гастрит, острые кишечные инфекции – ОКИ), усиливать санирующий эффект антимикробных препаратов (ОКИ, *H. pylori*-инфекция), сокращать продолжительность основных симптомов заболевания (ОКИ), предупреждать реинфицирование (ОКИ, ОРИТ), снижать вероятность формирования полимикробных ассоциаций (ОРИТ) и модифицировать иммунный ответ по основному заболеванию (пневмония, ВЗК). Принципиально важным условием успешного совместного применения антибиотиков и пробиотиков является постоянное «обновление» популяции пробиотических штаммов за счет повторного поступления с новыми дозами препарата, учет иммунологического статуса и микрофлоры пациента с подбором конкретного препарата-пробиотика в соответствии с состоянием больного. При этом постановка теста на микробный антагонизм набора препаратов-пробиотиков к конкретному возбудителю в случае микробных инфекций не только легко осуществима, но и прямо показана.

Целенаправленное использование небифидогенных эффектов пребиотиков, таких как увеличение частоты и объема сту-

ла, увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, снижение уровня холестерина, изменение липидного профиля и активности печеночных ферментов, антиоксидантное действие, восстановление профиля желчных кислот в химусе, антиканцерогенное действие и другие, позволяют по-новому оценить перспективы в самых разных областях медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Roberfroid MB*. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 1998; 128 (1): 11–9.
2. *Boehm G, Fanaro S, Jelinek J et al*. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatrica* 2003; (suppl. 441): 64–76.
3. *Чичерин Д.С., Харитонов Д.В.* Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника. *Кач. жизни*. 2004; 2.
4. *Бондаренко В.М., Суворов А.Н.* Симбиотические энтерококки и проблема энтерококковой оппортунистической инфекции. М., 2007.
5. *Majiasic BB, Rogelj I*. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from LinexR. University of Ljubljana, Biotechnical faculty, 2007.
6. *Temmerman R, Pot B, Huys G, Swings J*. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products. *Int J Food Microbiol* 2003; 81: 1–10.
7. *Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S et al*. Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e36–44.
8. *Vitalia B, Turronia S, Serinab S et al*. Molecular and phenotypic traits of in-vitro-selected mutants of Bifidobacterium resistant to rifaximin. *International J Antimicrob Age* 2008; 31 (6): 555–60.
9. *Maccaferri S, Brigidi P, Gibson GR, Costabile A*. Evaluation of the impact of a contemporary administration of the antibiotic rifaximin and the probiotic strain Bifidobacterium infantis B107 on the intestinal microbiota. *International J Probiot Prebiot* 2008; 3 (3): 171–90, A3.
10. *Johnson-Henry KC et al*. *Cell Microbiol* 2007; 9 (2): 356–67.
11. *Clarke MB, Sperandio V*. Events at the Host-Microbial Interface of the Gastrointestinal Tract III. Cell-to-cell signaling among microbial flora, host, and pathogens: there is a whole lot of talking going on. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: 1105–9.
12. *Medellin-Peña MJ MJ, Wang H, Johnson R et al*. Probiotics Affect Virulence-Related Gene Expression in Escherichia coli O157:H7. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73 (13): 4259–67.
13. *Kuan-Yuan Wang, Shui-Nin Li, Chiang-Shin Liu et al*. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori. *Am J Clin Nutr* 2004; <http://www.ajcn.org/cgi/content/full/80/3/737>.
14. *Sheu B-S, Cheng H-C, Kao A-W et al*. Pre-treatment with Lactobacillus and Bifidobacteria-containing Yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy for the residual H. pylori infection after the failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864–9.
15. *Gibson GR, Roberfroid MB*. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125 (6): 1401–12.
16. *Jamiesona JA et al*. *Br J Nutr* 2008; 100: 451–9.
17. *Cieslik E et al*. *Polish J Food Nutr Sci* 2005.
18. *Jain P, McNaught C, Anderson A et al*. Influence of synbiotic containing Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium lactis Bb 12, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 23 (4): 467–75.
19. *Rafter JJ, Bennett M, Caderni G et al*. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (2): 488–96.