

# Комбинированные пробиотики в гастроэнтерологии

Е.А. Ушкалова

РУДН, Москва

Рассматриваются возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологической практике. Представлен обширный обзор клинических исследований пробиотиков при остром гастроэнтерите, антибиотикоассоциированной диарее, диарее путешественников, хеликобактерной инфекции, воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженного кишечника и т.д. Преимущества комбинированных пробиотиков обсуждаются на примере препарата «Линекс».

Желудочно-кишечной тракт (ЖКТ) человека – место обитания сообщества более 400 видов патогенных и непатогенных бактерий [1], составляющих около 95% от общего количества клеток человеческого организма и находящихся в комплексном взаимодействии друг с другом [2].

В течение многих десятилетий основное внимание исследователей привлекали патогенные микроорганизмы, играющие важную роль в этиологии различных заболеваний. Интенсивные клинические исследования полезных микроорганизмов – пробиотиков – начались лишь в 90 гг. XX века, хотя самой идее использования непатогенных бактерий в терапевтических целях уже около 100 лет, а первые коммерческие препараты пробиотиков появились в России в середине прошлого века. В последние годы пробиотики вызывают не меньший, если не больший интерес, чем патогенные бактерии. С одной стороны, это связано с современным состоянием антибиотикорезистентности, обуславливающим поиск альтернативных антибиотикам более физиологичных и безопасных средств для профилактики и лечения инфекций, с другой – разработкой новых биотехнологий, позволяющих создать активные и безопасные препараты пробиотиков.

В настоящее время пробиотикам отводят важное место не только в контроле микробной резистентности [3], но и в качестве стратегических средств альтернативной медицины, направленной на поддержание и восстановление здоровья человека [4]. Наиболее хорошо действие пробиотиков изучено в гастроэнтерологии.

## Гастроэнтерит и инфекционная диарея

Гастроэнтерит является основной причиной острой диареи. Его могут вызывать несколько видов вирусов, бактерий или паразитов. У детей наиболее частый возбудитель гастроэнтерита – ротавирус. Специфической терапии при вирусном гастроэнтерите не существует. Антибиотики у этих пациентов не только неэффективны, но могут способствовать ухудшению дисбиоза и затруднять дальнейшее лечение. Регидратационные растворы предупреждают или устраняют последствия обезвоживания, но не позволяют сократить продолжительность диареи. Поэтому в экспериментальных и клинических исследованиях были изучены естественные антагонисты патогенной микрофлоры – пробиотики. Наибольшее количество исследований проведено в педиатрии, а самыми хорошо изученными пробиотическими микроорганизмами являются лактобактерии (табл. 1). В 4 рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых и детей была также продемонстрирована способность *Enterococcus faecium* SF68 уменьшать длительность эпизода диареи. Эффективность пробиотиков при острой диарее у детей была подтверждена и в более поздних рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [5, 6], а также в мета-анализе 18 исследований, показавшем, что добавление пробиотиков к стандартной ре-

гидратационной терапии позволяет уменьшить примерно на 1 день продолжительность диареи у детей в возрасте до 5 лет [7]. Пробиотики также предотвращают ассоциированное с диареей нарушение питания у детей [8].

## Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит

Польза профилактического действия пробиотиков в отношении антибиотикоассоциированной диареи продемонстрирована в хорошо спланированных клинических исследованиях (табл. 2) и подтверждена результатами нескольких мета-анализов [27–32].

Таблица 1. Исследования, подтверждающие терапевтический или профилактический эффект пробиотиков при остром гастроэнтерите [9]

Патология	Пробиотик	Участники	Ссылка
<b>Лечение</b>			
<b>Ротавирусная диарея</b>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 71)	[10]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 39)	[11]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 49)	[12]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 42)	[13]
	<i>Lactobacillus casei</i> штамм Shirota	Дети (n = 32)	[14]
<b>Гастроэнтерит</b>	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 32)	[15]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 26)	[16]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 100)	[17]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 123)	[18]
	<i>L. rhamnosus</i> штамм GG	Дети (n = 287)	[19]
	<i>Enterococcus faecium</i> SF68	Дети (n = 104)	[20]
	<i>E. faecium</i> SF68	Взрослые (n = 56)	[21]
	<i>E. faecium</i> SF68	Взрослые (n = 78)	[22]
	<i>E. faecium</i> SF68	Взрослые (n = 211)	[23]
	Йогурт	Дети (n = 112)	*
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Дети (n = 38)	[24]	
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Дети (n = 66)	[25]	
<b>Профилактика</b>			
<b>Острая диарея или ротавирусная инфекция</b>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	Дети (n = 55)	[26]

\* Boudraa G., неопубликованные наблюдения, 1996.

В двух мета-анализах отношение шансов развития диареи при профилактическом назначении пробиотиков составила по сравнению с плацебо 0,39 и 0,37 [28, 29]. Профилактическое назначение пробиотиков детям, получающим антибиотикотерапию, согласно данным мета-анализа, позволяет предотвратить 1 случай диареи из 7 [32]. Однако профилактический эффект в отношении антибиотикоассоциированной диареи доказан не для всех пробиотиков. В одном из последних мета-анализов показано, что достоверное снижение числа случаев диареи ассоциируется только с применением пробиотиков, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* или пробиотические комбинации [31].

Среди комбинированных пробиотиков, зарегистрированных в России, в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность у взрослых и детей препарата «Линекс», содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum* и нетоксигенный молочнокислый *Streptococcus (Enterococcus) faecium*. Так, в слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 60 взрослых пациентов с диареей, обусловленной длительной противомикробной терапией, или с диареей неустановленной этиологии «очень хороший» эффект (прекращение диареи в первые 3 дня лечения) был зарегистрирован у 80% пациентов, получавших линекс, «хороший» эффект (прекращение диареи в течение 3–5 дней лечения) – у 20% [44]. Аналогичные результаты получены и в ис-

Таблица 2. Исследования, подтверждающие способность пробиотиков предотвращать антибиотико-ассоциированные кишечные симптомы (преимущественно диарею) [9]

Антибиотик	Пробиотик	Дизайн и количество участников	Частота симптомов (против плацебо)	Ссылка
Ампициллин	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Слепое (n = 98)	8,3% vs. 21%	[33]
Неомицин	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. Bulgaricus</i>	Открытое (n = 39)	20% vs. 42%	[34]
Амоксициллин/клавуланат	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. Bulgaricus</i>	Открытое (n = 27)	Положительный*	[35]
Противотуберкулезные средства	<i>Enterococcus faecium</i> SF68	Открытое (n = 200)	5% vs. 18%	[36]
Разные антибиотики	<i>E. faecium</i> SF68	Слепое (n = 45)	8,7% vs. 27,2%	[22]
Эритромицин	<i>Bifidobacterium longum</i>	Слепое (n = 10)	Положительный*	[37]
Эритромицин	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Открытое (n = 16)	Положительный*	[38]
Разные антибиотики	<i>L. rhamnosus</i> GG	Открытое (n = 188)	17% vs. 48%	[39]
Клиндамицин	<i>B. longum</i> + <i>Lactobacillus</i>	Слепое (n = 10)	Положительный*	[40]
Бета-лактамы или тетрациклины	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Слепое (n = 388)	4,5% vs. 17,5%	[41]
Разные антибиотики	<i>S. boulardii</i>	Слепое (n = 180)	9,5% vs. 21,8%	[42]
Бета-лактамы	<i>S. boulardii</i>	Слепое (n = 193)	7,2% vs. 14,6%	[43]

\* Доля пациентов с антибиотикоассоциированными побочными эффектами не указана.

следовании с участием детей в возрасте до 7 лет. «Отличный» и «очень хороший» эффект линекса наблюдался у 84,4% участников [45]. В другом исследовании у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет также показано, что одновременный прием линекса и антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового рядов позволяет эффективно предотвращать или уменьшать клинические проявления антибиотикоассоциированного дисбактериоза кишечника [46].

Наиболее эффективным пробиотиком для лечения рецидивирующего *Clostridium difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита по данным мета-анализа оказался *S. boulardii* [31].

## Диарея путешественников

Профилактический эффект в отношении диареи путешественников показан у ряда антибиотиков, однако их широкое применение с этой целью не рекомендуется в связи с риском развития побочных эффектов и распространения антибиотикоустойчивости [47], что обуславливает необходимость поиска новых безопасных и затратно-эффективных методов профилактики и лечения этого вида диареи. Особенно привлекательно с этой точки зрения выглядят пробиотики.

Результаты клинических исследований монопробиотиков противоречивы, хотя, например, комбинация *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *S. thermophilus* позволяла снизить частоту диареи путешественников с 71% до 43% [48]. Эксперты рассматривают применение пробиотиков при диарее путешественников как перспективное направление, требующее дальнейшего клинического изучения [49].

## Хеликобактерная инфекция

В ряде исследований продемонстрирована способность лакто- и бифидобактерий угнетать рост *H. pylori*, включая кларитромицин-резистентные штаммы, за счет выделения бактерицинов или продукции органических кислот, блокировать их адгезию к эпителиальным клеткам [50]. Кроме того, при хеликобактерной инфекции пробиотики способны стимулировать иммунитет хозяина [9].

Данные клинических исследований пробиотиков у больных с хеликобактерной инфекцией противоречивы. В некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать их влияния на степень эрадикации *H. pylori* [51]. В других, наоборот, показано благоприятное влияние пробиотических микроорганизмов, применяемых как в виде коммерческих препаратов, так и в составе продуктов питания (молока, йогурта) [52, 53].

Повышение эффективности эрадикационной терапии под влиянием пробиотических микроорганизмов было продемонстрировано в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях. В одном из них, включавшем 138 пациентов с неэффективностью тройной эрадикационной терапии, 4-недельное применение содержащего лакто- и бифидобактерии пробиотического йогурта перед назначением эрадикационной квадротерапии позволило значительно повысить эффективность последней [54]. Во втором исследовании (n = 206) добавление комбинации пробиотиков и лактоферрина к стандартной тройной антихеликобактерной терапии (эзомерепразол, кларитромицин, амоксициллин) способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* и значительно улучшению переносимости стандартного лечения [55].

Снижение под влиянием пробиотиков частоты побочных эффектов стандартных режимов эрадикационной терапии было продемонстрировано и в других исследованиях [56, 57]. Так, например, доказано улучшение переносимости эрадикационной терапии при добавлении к ней пробиотиков, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* и комби-

нацию *L. acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* [57]. Аналогичный эффект в исследовании с участием 334 детей с гастритом или язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки оказывал комбинированный пробиотик «Линекс» [58]. В группе, получавшей линекс, побочные эффекты антихеликобактерной терапии наблюдались у 6% пациентов против 14% в группе, не получавшей пробиотик. В контрольной группе наиболее частыми побочными эффектами были диарея (61%), метеоризм (31%) и запоры (9%). В группе с приемом линекса запоры не отмечались ни у одного пациента, диарейный синдром был выражен значительно слабее, чем у контрольных пациентов, и не требовал отмены антибактериальных препаратов.

Авторы мета-анализа, опубликованного в 2006 г., поддерживают применение пробиотиков при хеликобактерной инфекции, указывая, что они уменьшают бактериальную колонизацию, позволяя поддерживать низкий уровень *H. pylori* в желудке, а некоторые из них усиливают эрадикацию и уменьшают побочные эффекты антибиотиков [50].

### Воспалительные заболевания кишечника

В патогенезе хронического воспаления при болезни Крона и язвенном колите большое значение придается нарушению баланса между патогенными и непатогенными микроорганизмами в просвете кишечника, поэтому пробиотики привлекают пристальное внимание исследователей и при этих заболеваниях.

В исследовании с участием 40 пациентов продемонстрирован благоприятный эффект комбинированного препарата VSL-3, содержащего смесь разных штаммов бифидо- и лактобактерий и *Streptococcus salivarius thermophilus*, в отношении предотвращения рецидива болезни Крона: эндоскопические признаки рецидива заболевания наблюдались у 10% пациентов, получавших пробиотик, по сравнению с 40% приеме 5-аминосалициловой кислоты [59]. В исследовании Schultz M. и соавторов не удалось показать способность *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus johnsonii* предотвращать рецидив болезни Крона у больных, перенесших хирургическое вмешательство [60], однако это исследование включало лишь 11 пациентов, 6 из которых исследование не завершили. Отрицательные результаты были получены и в плацебо-контролируемом исследовании по оценке способности *Lactobacillus GG* предотвращать рецидив болезни Крона в послеоперационном периоде у больных, перенесших полную резекцию кишечника [61]. *Lactobacillus johnsonii* штамм LA1 также не превосходил плацебо по способности предупреждать рецидив у этой категории пациентов [62]. Авторы Кокрановского систематического обзора, опубликованного в 2006 г., пришли к заключению, что имею-

щиеся в настоящее время данные не позволяют судить о значении пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при болезни Крона [63].

Пробиотики были изучены и у пациентов с активной болезнью Крона, но на основании результатов этих исследований нельзя сделать определенные выводы [64].

Результаты клинических исследований пробиотиков у больных с язвенным колитом более убедительны. Практически во всех из них показано клиническое или эндоскопическое улучшение, а также снижение экспрессии провоспалительных цитокинов под влиянием пробиотиков [65]. В нескольких контролируемых исследованиях отмечена эффективность пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при язвенном колите [65–69].

Непатогенные *E. coli* (штамм Nissle 1917) в поддержании ремиссии были сопоставимы по эффективности с месалазином. Комбинированный препарат VSL-3 при назначении в очень высоких дозах в течение 6 недель индуцировал ремиссию у 77% пациентов с активным легким или среднетяжелым язвенным колитом [70]. В контролируемом исследовании, включавшем 187 пациентов, продемонстрирована эффективность *Lactobacillus GG* в поддержании ремиссии у таких больных [71]. Частота рецидива через 6 и 12 месяцев не отличалась в группах, получавших *Lactobacillus GG*, 5-аминосалициловую кислоту или их комбинацию.

В экспериментальных и нескольких клинических исследованиях продемонстрированы благоприятные профилактические и терапевтические эффекты пробиотиков при воспалении дистальных отделов тонкой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, перенесших проктоколектомию [72]. Наиболее высок уровень доказательности для комбинированного препарата VSL-3. В двух клинических плацебо-контролируемых исследованиях назначение этого пробиотика через 1 месяц после достижения полной ремиссии позволяло поддерживать ее на протяжении 9 месяцев или 1 года у 85% больных [59, 73]. В группах пациентов, получавших плацебо, ремиссия в течение периода наблюдения сохранялась достоверно реже – у 0 и 6% соответственно. В исследовании Giunchetti P. и соавторов после отмены VSL-3 рецидив осложнения развился у 100% пациентов [73].

Механизм действия пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника множественный и может включать: 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов; 2) улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки; 3) иммунорегулирующее действие; 4) даун-регуляцию секреции провоспалительных цитокинов и др. [77].

Таблица 3. Плацебо-контролируемые исследования пробиотиков при СПК [80]

Пробиотик	Дизайн и количество участников	Улучшение симптомов	Ссылка
<i>E. faecium</i>	Рандомизированное (n = 54)	Общий счет симптомов	[81]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Рандомизированное (n = 60)	Метеоризм	[82]
<i>Lactobacillus casei GG</i>	Перекрестное (n = 24)	Нет улучшения	[83]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Рандомизированное (n = 40)	Боль	[84]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Перекрестное (n = 12)	Нет улучшения	[85]
VSL-3	Рандомизированное (n = 25)	Вздутие живота	[86]
<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>	Рандомизированное (n = 70)	Общий комбинированный счет	[87]
<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Рандомизированное (n = 75)	Общий счет симптомов	[88]*

\*В этом исследовании продемонстрировано нарушение баланса между системными провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которое может быть скорректировано пробиотиками.

## Синдром раздраженного кишечника

Пробиотики представляются перспективными средствами и для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК), поражающего 5–20% населения [78]. Плацебо-контролируемые исследования применения пробиотиков при СРК суммированы в табл. 3. Действие пробиотиков при СРК связывают с их влиянием на различные патофизиологические механизмы, проявляющимся в улучшении барьерной, моторной и пищеварительной функций кишечника, снижении газообразования, изменении нейротрансмиссии в кишечнике и др. В частности, в недавно опубликованном экспериментальном исследовании показано, что *Lactobacillus acidophilus* оказывает сопоставимый с морфином анальгезирующий эффект при абдоминальной боли, сопровождающийся увеличением экспрессии каннабиноидных и опиоидных  $\mu$ -рецепторов в эпителиальных клетках, выстилающих кишечник [79].

Хотя в большинстве публикаций продемонстрированы благоприятные эффекты пробиотиков, эксперты считают, что для разработки клинических рекомендаций по их применению при СРК необходимо проведение дальнейших исследований, прежде всего, комбинаций пробиотиков, обладающих множественным механизмом действия [80].

## Рак толстой кишки

Патогенные микроорганизмы, обитающие в ЖКТ, играют важную роль в процессах канцерогенеза [89]. В частности, недавно в эксперименте на животных показана роль в канцерогенезе супероксида, выделяемого энтерококками [90].

Пробиотики, влияя на эндогенную микрофлору и иммунную систему, могут модулировать канцерогенез. В нескольких исследованиях показано, что при их применении снижаются фекальные концентрации энзимов, мутагенов и вторичных желчных кислот, которые могут принимать участие в канцерогенезе [91]. Протективный эффект пробиотиков, содержащихся в продуктах питания, в отношении рака толстой кишки показан и в ряде эпидемиологических исследований [92]. Возможно, что место пробиотиков в профилактике и лечении аденокарциномы толстой кишки помогут определить результаты проходящего сейчас европейского исследования.

## Другие потенциальные области применения пробиотиков в гастроэнтерологии

В исследованиях пробиотиков у больных с запорами получены противоречивые результаты [93, 94]. Эта проблема требует дальнейшего изучения [66].

В открытом исследовании штамм Nissle 1917 *E. coli* оказался эффективным при коллагенозном колите [95]. Результаты других открытых исследований позволяют предположить, что некоторые пробиотики способствуют эрадикации возбудителей при хроническом носительстве сальмонелл и кампилобактера [96, 97]. На основании экспериментальных исследований у животных пробиотики представляются эффективными средствами для лечения грибковой колонизации ЖКТ [98]. В частности, уменьшить продолжительность грибковой колонизации слизистой оболочки позволяют *L. acidophilus*.

Результаты экспериментальных и одного клинического исследования указывают на благоприятный эффект пробиотиков при остром панкреатите [99]. Существуют патогенетические предпосылки для их применения при неалкогольной жировой болезни печени [89]. Перспективным представляется использование пробиотиков при печеночной энцефалопатии, в патогенезе которой важную роль играет микрофлора кишечника [100, 101]. В двух клинических исследованиях показана эффективность комбинаций пробиотиков (*L. acidophilus* +

*B. infantis* и *B. infantis* + *S. thermophilus* + *B. bifidus*) как средства профилактики некротического энтероколита, остающегося одной из ведущих причин смертности у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [102, 103]. Пробиотики могут быть полезны при лактазной недостаточности [104, 105].

## Преимущества комбинированных пробиотиков на примере препарата «Линекс»

Выбор пробиотиков при лечении заболеваний ЖКТ должен основываться на данных об их эффективности и безопасности. Группа пробиотиков неоднородна. Она состоит из большого количества микроорганизмов с различными механизмами действия, дополняющими друг друга при многих заболеваниях. Во многих клинических исследованиях продемонстрирована эффективность комбинаций пробиотиков в тех случаях, когда монокомпонентные препараты оказались неэффективными, поэтому исследованию комбинированных пробиотиков эксперты придают особое значение.

Комбинированные препараты пробиотиков получили наиболее широкое распространение и в клинической практике. На российском рынке к числу таких препаратов относится Линекс, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum* и нетоксигенный молочнокислый *Streptococcus (Enterococcus) faecium*.

Линекс удовлетворяет основным требованиям, предъявляемым к пробиотикам. Он имеет количественно и качественно сбалансированный состав, позволяющий обеспечить нормализацию физиологических функций микрофлоры во всех отделах кишечника от тонкой кишки до прямой. В состав Линекса входят штаммы микроорганизмов, которые при выращивании на средах, содержащих антибиотики и химиотерапевтические средства, сохранили способность к дальнейшему размножению, поэтому резистентны к их действию. Резистентность полученных штаммов сохраняется при повторной инокуляции в течение 30 поколений и *in vivo*. В исследованиях Линекса показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит [106]. При необходимости линекс можно применять одновременно с антибактериальными и химиотерапевтическими средствами.

Эффективность компонентов Линекса, их комбинаций и непосредственно самого препарата доказана в клинических исследованиях при различных заболеваниях ЖКТ [44–46, 58, 107].

Достоинством Линекса является его высокая безопасность. При широком многолетнем применении препарата побочных эффектов не зарегистрировано. Линекс не обладает тератогенным действием. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у пациентов группы риска – беременных и кормящих грудью женщин, детей, включая новорожденных, а также у лиц пожилого возраста и др.

Гарантией качества Линекса является и технология его производства, соответствующая всем требованиям, предъявляемым к производству пробиотиков.

## Заключение

Таким образом, пробиотики играют важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний ЖКТ. Продолжающиеся клинические исследования могут стать основанием для расширения показаний к применению пробиотиков в гастроэнтерологии. Пробиотики оказывают не только терапевтический, но и профилактический эффект в отношении заболеваний ЖКТ, улучшают качество жизни здоровых людей [9]. Им отводится важная роль в решении проблем антибиотикорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tamock G.W.* Analysis of the intestinal microflora: A renaissance // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76. – P. 265–278.
2. *Dunne C., Murphy L., Flynn S. et al.* Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76, No. 1–4. – P. 279–292.
3. *Harbarth S., Samore M.H.* Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, No. 6. – P. 794–801.
4. *Шендеров Б.А.* Современное состояние и перспективы развития концепции «Пробиотики, пребиотики и синбиотики». <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>.
5. *Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobsen M. et al.* Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21. – P. 417–419.
6. *Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobsen M. et al.* Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21. – P. 411–416.
7. *Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. et al.* Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 2625–2634.
8. *Solis B., Samartin S., Gomez S. et al.* Probiotics as a help in children suffering from malnutrition and diarrhea // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 56 (Suppl. 3). – P. S57–S59.
9. *Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J. et al.* Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73, No. 2. – P. 430S–436S.
10. *Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al.* A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // *Pediatrics*. – 1991. – Vol. 88. – P. 90–97.
11. *Kaila M., Isolauri E., Soppi E. et al.* Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain // *Pediatr. Res.* – 1992. – Vol. 32. – P. 141–144.
12. *Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M. et al.* Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1995. – Vol. 20. – P. 333–338.
13. *Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H. et al.* Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39. – P. 2595–2600.
14. *Sugita T., Togawa M.* Efficacy of lactobacillus preparation biolactis powder in children with rotavirus enteritis // *Jpn. Pediatr.* – 1994. – Vol. 47. – P. 2755–2762.
15. *Raza S., Graham S.M., Allen S.J. et al.* Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – Vol. 14. – P. 107–111.
16. *Pant A.R., Graham S.M., Allen S.J. et al.* Lactobacillus GG and acute diarrhea in young children in the tropics // *J. Trop. Pediatr.* – 1996. – Vol. 42. – P. 162–165.
17. *Guarino A., Canani R.B., Spagnuolo M.I. et al.* Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1997. – Vol. 25. – P. 516–519.
18. *Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L. et al.* A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea // *Acta Paediatr.* – 1997. – Vol. 86. – P. 460–465.
19. *Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al.* Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2000. – Vol. 30. – P. 54–60.
20. *Bellomo G., Mangiagla A., Nicastro L. et al.* A controlled double blind study of SF68 strain as a new biological preparation for the treatment of diarrhea in pediatrics // *Curr. Ther. Res.* – 1980. – Vol. 28. – P. 927–936.
21. *Camari E., Belvisi A., Guidoni G. et al.* A double blind comparison of two different treatments for acute enteritis in adults // *Chemotherapy*. – 1981. – Vol. 27. – P. 466–470.
22. *Wunderlich P.F., Braun L., Fumagalli I. et al.* Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in the treatment of acute diarrhea // *J. Int. Med. Res.* – 1989. – Vol. 17. – P. 333–338.
23. *Buydens P., Debeuckelaere S.* Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 887–891.
24. *Chapoy P.* Treatment of acute diarrhea in children: a controlled trial with S Saccharomyces boulardii // *Annales de Pediatrie*. – 1985. – Vol. 32. – P. 1–3.
25. *Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkanen H. et al.* Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 1103–1107.
26. *Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I. et al.* Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1046–1049.
27. *Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al.* Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, No. 8. – P. 1461–1467.
28. *D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J. et al.* Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, No. 7350. – P. 1361.
29. *Shiohara M., Matsumura T. et al.* Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI // *Pediatr. Int.* – 2003. – Vol. 45. – P. 86–90.
30. *Havelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P.* Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review // *Digestion*. – 2005. – Vol. 72. – P. 51–56.
31. *McFarland L.V.* Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, No. 4. – P. 812–822.
32. *Szajewska H., Rusczyński M., Radzikowski A.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149. – P. 367–372.
33. *Gotz V., Romankiewicz J.A., Moss J. et al.* Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1979. – Vol. 36. – P. 754–757.
34. *Clements M.L., Levine M.M., Ristiano P.A. et al.* Exogenous lactobacilli fed to man. Their fate and ability to prevent diarrheal disease // *Prog. Food Nutr. Sci.* – 1983. – Vol. 7. – P. 29–37.
35. *Witsell D.L., Garrett C.G., Yarbrough W.G. et al.* Effect of Lactobacillus acidophilus on antibiotic-associated gastrointestinal morbidity: a prospective randomized trial // *J. Otolaryngol.* – 1995. – Vol. 24. – P. 230–233.
36. *Borgia M., Sepe N., Brancato V. et al.* A controlled clinical study on Streptococcus faecium preparation for the prevention of side reactions during long-term antibiotic treatments // *Curr. Ther. Res.* – 1982. – Vol. 31. – P. 265–271.
37. *Colombel J.F., Cortot A., Neut C. et al.* Yoghurt with Bifidobacterium longum reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects // *Lancet*. – 1987. – Vol. 2. – P. 43.
38. *Sitonen S., Vapaatalo H., Salminen S. et al.* Effect of Lactobacillus GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhea // *Ann. Med.* – 1990. – Vol. 22. – P. 57–59.
39. *Young R.J., Vanderhoof J.A.* Successful probiotic therapy of chronic recurrent abdominal pain in children // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. A856 (abstr).
40. *Ornhage K., Brismar B., Nord C.E.* Effects of supplements of Bifidobacterium longum and Lactobacillus acidophilus on the intestinal microbiota during administration of clindamycin // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 1994. – Vol. 7. – P. 17–25.
41. *Adam J., Banet A., Banet-Bellet C.* Essais cliniques contrôlés en double insu de l'Ultralevure lyophilisée. (Double-blind controlled trials with Saccharomyces boulardii—Ultralevure.) // *Gazette Médicale de France*. – 1977. – Vol. 84. – P. 2072–78.
42. *Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P. et al.* Prevention of antibiotic associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 96. – P. 981–988.
43. *McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al.* Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 439–448.
44. *Шенвальд С., Цар В.* Результаты одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания линекса. ИНДОК, Лек, 1984.
45. *Шостакович-Корецкая Л.Р., Кривуша Е.Л., Черешнец А.В.* Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата «Линекс» // *Украинский медицинский журнал*. – 1999. – № 2. – С. 61–64.
46. *Бельмер С.В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // *РМЖ*. – 2004. – № 12.
47. *DuPont H.L.* Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 1962–1975.
48. *Black F.T., Andersen P.L., Orskov J. et al.* Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea // *Travel Med.* – 1989. – Vol. 7. – P. 333–335.
49. *Gill H.S.* Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17, No. 5. – P. 755–773.
50. *Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.* Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by Helicobacter pylori? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23, No. 8. – P. 1077–1086.
51. *Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S. et al.* In vivo Helicobacter pylori clearance failure with Lactobacillus acidophilus // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 102. – P. A38.
52. *Canducci F., Armuzzi A., Cremonini F. et al.* A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases Helicobacter pylori eradication rates // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1625–1629.
53. *Chicoine L., Joncas J.H.* Use of lactic acid bacteria during non bacterial gastroenteritis // *Union Medicale du Canada*. – 1973. – Vol. 102. – P. 1114–1115.

54. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W. et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83, No. 4. – P. 864–869.
55. de Bortoli N., Leonardi G., Ciancia E. et al. Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Prospective Study of Triple Therapy Versus Triple Therapy Plus Lactoferrin and Probiotics // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. [Epub ahead of print].
56. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T. et al. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy – a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1263–1272.
57. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2744–2749.
58. Жухарева Н.С., Хаваки А.И. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза // *РМЖ*. – 2006. – Т. 14, № 19.
59. Mimura T., Rizzello F., Helwig U. et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL-3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 108–114.
60. Schultz M., Timmer A., Herfath H. et al. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease // *BMC Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 5.
61. Prantero C., Scribano M.L., Falasco G. et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG // *Gut*. – 2002. – Vol. 51. – P. 405–409.
62. Gionchetti P., Rizzello F., Lammers K.M. et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 3306–3313.
63. Rolfe V.E. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease // *Cochrane Rev. Abstract.* – 2006.
64. Chermesh L., Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 853–857.
65. Kruis W., Schutz E., Fric P. et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 853–858.
66. Kruis W. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with Escherichia coli Nissle 1917 and with standard mesalazine // *Dig. Dis. Week.* – 2001, abstr. 680.
67. Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1617–1623.
68. Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M. et al. A double blind trial on non pathogenic E. coli vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 3911.
69. Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M. et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 635–639.
70. Bibiloni R., Fedorak R.N., Tannack G.W. et al. VSL-3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1539–1546.
71. Zocco M.A., dal Verme L.Z., Cremonini F. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1567–1574.
72. Penner R.M., Fedorak R.N. Probiotics in the Management of Inflammatory Bowel Disease // *Medscape General Medicine.* – 2005. – Vol. 7, No. 3. – P. 19.
73. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 305–309.
74. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1202–1209.
75. Kuisma J., Mentula S., Jarvinen H. et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial flora // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 509–515.
76. Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M. et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG // *Dis. Colon. Rectum.* – 2004. – Vol. 47. – P. 876–884.
77. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57 (Suppl. 9). – P. 23–33.
78. Rodriguez L.A., Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318. – P. 565–566.
79. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 35–37.
80. Verdu E.F., Collins S.M. Irritable Bowel Syndrome and Probiotics: From Rationale to Clinical Use // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 21, No. 6. – P. 697–701.
81. Gade J., Thom P. Paragurt for patients with irritable bowel syndrome: a controlled clinical investigation from general practice // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1989. – Vol. 7. – P. 23–26.
82. Nobaek S., Johansson M.L., Molin G. et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1231–1238.
83. O'Sullivan M.A., O'Morain C.A. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled cross-over study // *Dig. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 294–301.
84. Niedzielin K., Kordecki H., Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 1143–1147.
85. Sen S., Mullan M.M., Parker T.J. et al. Effect of lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 2615–2620.
86. Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S. et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL-3, on gut transit and symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – P. 895–904.
87. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. S104–S106.
88. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacilli and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 541–551.
89. Fedorak R.N., Madsen K.L. Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Disorders // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 20, No. 2. – P. 146–155.
90. Wang X., Huycke M.M. Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, No. 2. – P. 551–561. Epub 2006 Nov 29.
91. Wollowski I., Reckemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 451S–455S.
92. Capurso G., Marignani M., Fave G.D. Probiotics and the incidence of colorectal cancer: when evidence is not evident // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 38 (Suppl. 2). – P. S277–S282.
93. Koebnick C., Wagner I., Leitzmann P. et al. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 655–659.
94. Banaszekiewicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – P. 364–369.
95. Tromm A., Niewerth U., Khoury M. et al. The probiotic E. coli strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial // *Z. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 365–369.
96. Alm L. The effect of Lactobacillus acidophilus administration upon the survival of Salmonella in randomly selected human carriers // *Prog. Food Nutr. Sci.* – 1983. – Vol. 7. – P. 13–17.
97. Tojo M., Oikawa T., Morikawa Y. et al. The effects of Bifidobacterium breve administration on Campylobacter enteritis // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1987. – Vol. 29. – P. 160–167.
98. Zwolinska-Wcislo M., Brzozowski T., Mach T. et al. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57 (Suppl. 9). – P. 35–49.
99. Meier R., Steuerevald M. Place of probiotics // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 11, No. 4. – P. 318–325.
100. Boca M., Vyskocil M., Mikulecky M. et al. Complex therapy of chronic hepatic encephalopathy supplemented with probiotic: comparison of two studies // *Cas. Lek. Cesk.* – 2004. – Vol. 143, No. 5. – P. 324–328.
101. Zhao H.Y., Wang H.J., Lu Z. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis // *Chin. J. Dig. Dis.* – 2004. – Vol. 5, No. 2. – P. 64–67.
102. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, No. 1. – P. 1–4.
103. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147, No. 2. – P. 192–196.
104. Kolars J.C., Levitt M.D., Aouji M. et al. Yogurt – an autodigesting source of lactose // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – P. 1–3.
105. Savaiano D.A., AbouElAnouar A., Smith D.E. et al. Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase-deficient individuals // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol. 40. – P. 1219–1223.
106. Щульпекова Ю.О. Применение пробиотиков в клинической практике // *РМЖ*. – 2003. – Т. 5, № 1.
107. Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чурригина Р.П. и др. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. – М., 1999. – 44 с.