ПРОБИОТИЦИ И СИНБИОТИЦИ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯТА – НАШИЯТ ОПИТ С НОВИЯ БЪЛГАРСКИ СИНБИОТИЧЕН ПРОДУКТ ENTERICECOL

В. Наков, С. Стойнов, В. Герова и Р. Наков

Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, Медицински университет – София

PROBIOTICS AND SYNBIOTICS IN GASTROENTEROLOGY – OUR EXPERIENCE WITH THE NEW BULGARIAN SYNBIOTIC PRODUCT ENTERICECOL

V. Nakov, S. Stoinov, V. Gerova and R. Nakov

Clinical Centre of Gastroenterology, University Hospital “Queen Joanna“ – ISUL, Medical University – Sofia

***Резюме**: През последните години пробиотиците намират все по-широка употреба в медицината и най-вече в гастроентерологията. Настоящото проучване оценява клиничния ефект на българския синбиотичен продукт EntericEcol при две групи пациенти (с хроничен ентероколит и с тънкочревен бактериален свръхрастеж – ТБСР). Като обективен критерий за оценка на ефекта от лечението при първата група е изследван фекален калпротектин – преди и след терапевтичния курс. При пациентите от втората група ТБСР е доказан с помощта на водороден дихателен тест, като съответно ефектът от лечението е обективизиран с контролен тест след края на терапията. Като резултат от проведеното лечение се наблюдава съществено подобрение на клиничната симптоматика (диария, коремни болки, диспептични прояви) и при двете групи пациенти. След терапевтичния курс статистически достоверно намаляват и стойностите на фекалния калпротектин при болните с хроничен ентероколит, както и нивото на издишания водород при болните с ТБСР. Продуктът EntericEcol се понася добре от пациентите и не бяха наблюдавани никакви странични ефекти.*

***Ключови думи**: пробиотици, синбиотици, хроничен ентероколит, тънкочревен бактериален свръхрастеж, фекален калпротектин, водороден дихателен тест*

***Адрес за кореспонденция**: Д-р Венцислав Наков, дм. Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, Медицински университет, ул. ”Бяло море” № 8, 1527 София, e-mail: dr.nakov1962@abv.bg*

***История на статията**: получена: 19.06.2012 г. преработена: 15.10.2012 г. одобрена: 24.10.2012 г.*

Summary: During the last years probiotics have become more widely used in medicine, especially in gastroenterology. This study examines the clinical effect of the Bulgarian synbiotic EntericEcol on two groups of patients (first one with chronic enterocolitis and the second with small intestinal bacterial overgrowth – SIBO). In the first group fecal calprotectin was examined, before and after the treatment, as an objective marker for assessing the effect of the treatment. In the second group SIBO was proved by hydrogen breath test and the effect of the treatment was demonstrated by a control test after the end of the therapy. As a result of the conducted treatment, significant reduction in the clinical symptoms (diarrhea, abdominal pain, dyspepsia) was observed in both groups. Moreover, there was a significant decrease both in fecal calprotectin values in chronic enterocolitis patients and amount of exhaled hydrogen in SIBO patients after the therapeutic course. The sinbiotic product – EntericEcol – is well tolerated by patients and we have not seen any side effects.

Key words: probiotics, chronic enterocolitis, small intestinal bacterial overgrowth, fecal calprotectin, hydrogen breath test.

Address for correspondence: Ventsislav Nakov, MD, PhD. Clinical Center of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna“ – ISUL, Medical University, 8 Byalo more str., Sofia 1527, Bulgaria, e-mail: dr.nakov1962@abv.bg

Article history: received: 19.06.2012 revised: 15.10.2012 accepted: 24.10.2012

ВЪВЕДЕНИЕ

Пробиотиците (ПБ) са живи микроорганизми, които, приети през устата, остават жизнени и способни да се репродуцират в гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и оказват благоприятен ефект върху организма гостоприемник чрез подобряване на баланса на неговата интестинална микрофлора [15].

Идеята за приложението на ПБ има над 100-годишна история. В началото на миналия век руският биолог и Нобелов лауреат Иля Мечников (1845-1916) формулира за първи път основните постановки на пробиотичните ефекти [23]. Тази идея обаче не намира по-нататъшно развитие и през следващите десетилетия интересът към ПБ е слаб. Това са годините на антибиотиците (АБ). Заедно с бурното им навлизане в медицината и изключително широката, а често и необоснована употреба, на дневен ред излязоха проблемите за бактериалната резистентност, токсичните и страничните ефекти. Това доведе до търсене на алтернатива на АБ лечение и ренесанс на идеята за пробиотичните ефекти особено като се има предвид тяхната безопасност и липсата на странични ефекти [32]. В края на 60-те и през 70-те години на XX в., в началото плахо, а през последващите години и по-широко, ПБ започнаха да си проправят път и сега се прилагат в много сфери на медицината, включително и в гастроентерологията. В днешно време пробиотични продукти (в почти всички случаи регистрирани като хранителни добавки) буквално „заливат" фармацевтичния пазар.

Употребяваните ПБ най-често са представители на млечнокиселата микрофлора. Водещо място сред тях заемат представителите на родовете *Lactobacillus, Bifidobacteria, Saccharomyces boulardii, Streptococcus salivarium* и др. [3].

Какви са биологичните и физиологичните предпоставки за употребата на пробиотичните бактерии?

На първо място, това е влиянието на ПБ върху интестиналната микрофлора и тяхната възможност едновременно да се заселват в ГИТ и да влизат в синергични взаимоотношения с екосистемата там. При възрастни флората, колонизирала червата, се състои от над 400 бактериални вида, които образуват комплексна екосистема от аероби и анаероби. Съставът на чревната микрофлора е резултат на сложните взаимоотношения между самите микроорганизми и между тях и макроорганизма. Човешката интестинална микрофлора е относително стабилна, но е лесно отделни видове да бъдат заменени с други от същия вид, но генетично различни [13, 29, 34]. Под влияние на различни екзогенни и ендогенни фактори чревната микрофлора е ранима и в нея могат да настъпят значителни промени, които да повлияят човешкото здраве. От друга страна, при някои патологични състояния поради бактериалната транслокация чревната микрофлора, особено някои условно патогенни видове могат да бъдат източник на инфекция [4].

Киселинно устойчивите живи клетки преодоляват стомашната бариера. Заселването и колонизирането им се осъществява най-вече на ниво дистален йеюнум – илеум върху лигавицата на чревните вили [6]. Така заселилите се пробиотични бактерии оказват различни благоприятни ефекти.

Основните механизми, чрез които пробиотиците оказват своето антипатогенно действие, са: директен антагонизъм, имуномодулация и изолация [27].

Директен антагонизъм

Много пробиотични щамове секретират малки молекули или пептиди с антимикробна активност. Например Lactobacilus salivarius UCC 118 секретира широкоспектърен бактериоцин (антимикробен пептид), който убива *Listeria monocytogenes* в лумена, предотвратявайки транслокацията и системното разпространение на инфекцията [10]. *Lactobacilus acidophilus* потиска транскрипцията на гените на *Escherichia coli*, участващи в адхезията, и води до намаляване на колонизацията [22]. Пробиотиците могат да интерферират върху продукцията на токсини или директно да действат антагонистично на ентеротоксините. *Saccharomyces boulardii* редуцира *Closridium difficile* – асоциираната диария [21], секретирайки серин протеаза, която хидролизира токсин А и неговия рецептор в четковидния слой [8, 26].

Имуномодулация

Някои ПБ повишават имуноглобулин А продукцията чрез индукция на синтеза на В-клетъчен стимулиращ фактор от ентероцитите. Липополизахид- и флагелин-стимулираната секреция на този фактор настъпва в ентероцитите по пътя на toll-like receptor 4 и 5 сигнализация [16]. Документирано е, че ПБ бактерии могат да взаимодействат с епителните и имунните клетки и да променят пътя на сигналните трансдукции в присъствието или отсъствието на патогенни бактерии и цитокини. Епителните клетки отделят интерлевкин 8 в отговор на патогенни бактерии, но не и от ПБ видове. Бактериалната ДНК се разпознава от епителните клетки, като патогенните видове предизвикват фосфорилиране на извънклетъчния сигнал-регулиран път на киназата и активация на протеин-активатор, а пробиотичните видове модулират пътя на нуклеарния фактор кВ в отговор на TNF-α и по този начин

затрудняват транскрипцията на редица проинфламаторни молекули [12, 19, 24, 33]. Доказано е, че ПБ повишават продукцията на имуноглобулини, полиморфонуклеарната фагоцитоза, антиинфламаторните цитокини, регулират Т-клетъчната активност, повишават активността на NK клетките и др. Много от механизмите на тези ефекти остават неясни [25, 27].

Изолация

Терминът се използва за всички пробиотични ефекти, които правят ГИТ по-негостоприемен за патогените. Основните механизми включват: конкуренция с патогенните бактерии за утилизацията на хранителните вещества и вземайки връх, ги потискат; намаляване pH на чревното съдържимо, с което се потискат алкалофилните гнилостни бактерии; подобрение на епителната бариерна функция; конкуренция с патогенните бактерии за специфични места на свързване по чревните епителни клетки; стимулиране продукцията на защитно-асоциирани фактори, включително муцин и дефензин [25, 27].

Някои пробиотични бактерии произвеждат късоверижни мастни киселини, които стимулират диференциацията на епителните клетки и подобряват бариерната функция [9, 18]. Под влияние на тези бактерии епителните клетки демонстрират увеличение на фосфорилирането на актин и оклудин в TJs (tight junctions) връзките, което пречи на навлизането на патогени в субмукозата [14, 17]. ПБ могат също да стимулират дефензините, катионни антимикробни пептиди, произвеждани от клетките на интестиналния епител [31]. *E. colli Nissle 1917* повишава синтеза на човешки β-дефензин 2 чрез активиране на нуклеарен фактор κB [35] и AP-1 пътя на секреция на флагелин [30].

В допълнение, интестиналните бактерии синтезират също ниацин, пантотенова киселина, биотин, фолиева киселина и витамин К, С и B_{12} [28]. *Saccharomyces bulardii* повишава активността на ензимите сукраза, малтаза, лактаза, трехалаза, аминопептидаза и алкална фосфатаза в четковидния слой [7].

На основание на всичко казано дотук се базира приложението на ПБ при различни заболявания в гастроентерологията.

През последните години се търси комбинираният терапевтичен ефект на пробиотичните и пребиотичните продукти (несмилаеми хранителни съставки, които повлияват благоприятно гостоприемника чрез селективно стимулиране на един вид или ограничен брой бактерии в червата, които могат да подобрят здравето на хазяина). Това се постига чрез синбиотици, под каквато форма се провежда напоследък най-често пробиотичното лечение. Синбиотиците съдържат субстанции с пребиотични и пробиотични качества. Двете основни съставки действат синергично, като при въздействието си върху чревния тракт взаимно се индуцират [3, 20].

Клинично приложение

Пробиотиците, респективно синбиотиците, се използват самостоятелно или в комплексното лечение на различни гастроентерологични заболявания. Най-голямо е тяхното приложение при чревната патология. Показани за лечение със синбиотици са всички клинични състояния, обуславящи съществуването на чревна дисбиоза, включително ТБСР, остра диария, предизвикана от вируси и бактерии, непоносимост към лактоза в резултат на лактазен дефицит, синдром на дразнимото черво (IBS), в това число и постинфекциозен IBS (хроничен ентероколит), възпалителни чревни заболявания (IBD) и др. [5, 11].

Целта на настоящото проучване е да оценим ефекта от про- и синбиотичното лечение при болни с хроничен ентероколит и ТБСР, лекувани с продукта EntericEcol.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 25 пациенти (14 жени и 11 мъже) на средна възраст 45.3 (18–70) год. с хроничен ентероколит (ХЕ) и 22 пациенти (12 жени и 10 мъже) на средна възраст 43.2 (24–62) год. с ТБСР. Диагнозите са поставени на базата на симптоматиката и общоприетите критерии. Потвърдени са с повишени стойности на фекалния калпротектин (ФКП) – доказва чревно възпаление при болните с ХЕ [1], и патологичен водороден дихателен тест – доказва ТБСР [2]. Като контроли при изследването на ФКП са използвани 10 доброволци (6 жени и 4 мъже) на средна възраст 44.1 год. (19-70) без анамнеза за заболявания на ГИТ и без никакви оплаквания в момента на даване на материала за изследване.

Калпротектинът е изследван с Quantum Blue тест на BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland. Това е бърз имунологичен (имунохроматографски) тест за количествено определяне на калпротектин в човешки фекални проби.

Водородният дихателен тест е извършен с апарат Bedfont Gastrolyzer H 2 breathe test, производство на Bedfont Scientific Ltd. Критериите за наличие на ТБСР са: високи изходни стойности на издишания водород – над 20 ppm (parts per million), ранен пик между 30-60 min, отразяващ срещата на субстрата с променената тънкочревна флора, и втори пик – отразяващ преминаването на субстрата в цекума [2].

При всички пациенти след поставяне на диагнозата е проведено пробиотично лечение в амбулаторни условия. Използван е синбиотичният български продукт (хранителна добавка) EntericEcol. Този продукт представлява формула от специално подбрани живи клетки от моно- и мулти щамове на млечнокисели бактерии, основно Lactobacillus, Bifidobacteria и дрожди и включва и пребиотична съставка (инулин)

Синбиотичният продукт EntericEcol® съдържа:

Saccharomyces boulardii	0.250 g
Lactobacillus acidophilus	0.050 g
Lactobacillus casei	0.050 g
Bifidobacterium bifidum	0.025 g
Prebiotic (Inulin)	0.025 g

Терапевтичният курс е с продължителност 20 дни в дозировка 2 по 1 капсула. След приключване на лечението е изследван контролен ФКП при болните с ХЕ и е извършен контролен дихателен тест при болните с ТБСР. Анализирана е клиничната симптоматика (диария, коремна болка, диспептични прояви) преди началото на лечението и след неговото приключване.

Всички участници в проучването са подписали информирано съгласие за провеждане на необходимите изследвания и съответната терапия.

Статистическа обработка

За анализ на получените данни са използвани следните статистически методи: дескриптивна статистика за таблично представяне на резултатите; непараметрични тестове на Mann-Whitney за проверка на хипотезите за различие при две независими извадки и на Wilcoxon за проверка на хипотезите при две свързани извадки; непараметричен тест на McNemar. Получените резултати оценихме като статистически достоверни при прагово ниво на значимост $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Субективните оплаквания на пациентите преди и след лечебните курсове са представени на табл. 1 и 2.

Таблица 1. Клинични симптоми при пациенти с ХЕ преди и след лечение с EntericEcol

Симптоми	Преди лечение		След лечение	
	Брой болни	%	Брой болни	%
Диария	25*	100%	7*	28%
Коремни болки	23*	92%	9*	36%
Диспептични прояви	19*	76%	5*	20%

* $p < 0.05$

Таблица 2. Клинични симптоми при пациенти с ТБСР преди и след лечение с EntericEcol

Симптоми	Преди лечение		След лечение	
	Брой болни	%	Брой болни	%
Диария	16*	73%	4*	18%
Коремни болки	17*	77%	7*	32%
Диспептични прояви	22*	100%	5*	23%

* $p < 0.05$

От резултатите се вижда, че е налице статистически достоверно ($p < 0.05$) намаляване на основните симптоми (диария, коремни болки, диспептични прояви) както при пациентите с ХЕ, така и при тези с ТБСР.

По отношение на изследване на ФКП получихме следните резултати.

Контролна група: Тъй като тестът не отчита стойности под 30 μg/g, в тази група не е възможно получаване на средни стойности. Според указанията на фирмата производител нормалните нива на ФКП при това изследване са под 50 μg/g с посочване на „сива зона" до 60 μg/g. В нашето проучване 4 от здравите контроли, изследвани с този метод, показват стойности под 30, а 6 – в диапазона между 30 и 60 μg/g.

Всички пациенти с ХЕ преди започване на лечението имат ФКП над 60 μg/g. Това позволява изчисляване на средна стойност, която е 174 μg/g (74-330). При използване на теста на Mann-Whitney се установява, че стойностите на пациентите с ХЕ преди започване на лечението са сигнификантно по-високи ($p < 0.0001$) от тези на контролната група (табл. 3).

Таблица 3. Сравняване на стойностите на пациентите с ХЕ преди започване на лечението със стойностите на контролната група

Mann-Whitney Test

	N	Среден ранг	U	Z	p
Контроли	10	5,5	0	-4,57	0,0000
ХЕ	25	23			

След проведеното пробиотично лечение ФКП намалява при 22-ма пациенти, като при 10 от тях достига нормални стойности (под 50). При двама стойностите не се променят, а при един дори има леко покачване. При сравняване на стойностите на ФКП преди и след лечение с непараметричен тест на Wilcoxon се вижда, че е налице статистически значима разлика ($p < 0.001$) – таблица 4.

Таблица 4. Сравняване на стойностите на ФКП при пациенти с ХЕ преди и след лечение с EntericEcol

Wilcoxon Signed Ranks Test		
ХЕ	**Z**	**p**
FCP преди Th ↔ FCP след Th	-3,89	0,0001

На таблица 5 са представени резултатите от водородния дихателен тест при пациентите с ТБСР преди и след лечение с EntericEcol.

Таблица 5. Сравняване на стойностите от водородния дихателен тест при пациенти с ТБСР преди и след лечение с EntericEcol

ppm	**Преди лечение**	**След лечение**
Изходна стойност	25.8 ± 13.3	11.3 ± 7.5*
Ранен пик	60.3 ± 23.9	31.5 ± 16.7*
Колонна фаза	73.1 ± 24.2	40.8 ± 20.3*

*$p < 0.05$

Налице е достоверно снижение на стойностите на издишания водород както в изходните стойности, така и в ранния пик, и при преминаване на субстрата през дебелото черво (колонна фаза на теста).

По време на приложение на продукта не наблюдавахме никакви странични ефекти.

ОБСЪЖДАНЕ

Клиничният анализ на проучените пациенти показва обичайната за тези заболяване симптоматика – диарични изхождания, коремна болка, диспептични прояви. Установява се отчетливо повлияване на всички симптоми, най-изразено при диспептичните прояви и диарията. Сравнително по-слабо е повлияването на коремната болка, която персистира при около 30% от лекуваните.

При преобладаващия брой пациенти с ХЕ, лекувани с EntericEcol, клиничното подобрение се съчетава с намаляване на стойностите на ФКП и дори пълното им нормализиране. Обратно, при пациентите с персистиращи високи стойности не се отчете повлияване на симптомите. Възможно обяснение за липсата на ефект е сравнително краткият терапевтичен курс, но най-вероятно се намесват и други фактори, като индивидуалните особености във взаимоотношенията между коменсалната флора и пробиотичните щамове, особеностите на имунния отговор, начинът на хранене, употребата на алкохол, редовният прием на препарата и др. Същите разсъждения важат и по отношение намаляването на емисията на водородните йони в дихателните тестове при пациентите с ТБСР.

Тези резултати показват, че при проучваните болни с ХЕ е налице чревно възпаление и клиничното подобрение се дължи най-вероятно на повлияване на възпалителния процес в чревната лигавица. Добрият ефект на пробиотичното лечение при болни с ТБСР, където патологичните процеси са на ниво чревен лумен, е добре познат. Наши предходни проучвания също го доказват [5]. При ХЕ патологичният процес е локализиран в чревната лигавица. Очевидно ефектът на пробиотичните препарати не е само в лумена. Известно е, че пробиотиците стимулират клетъчния търновър и имунния отговор и подобряват бариерната функция на чревната лигавица. Те индуцират продукцията на антиинфламаторни цитокини (IL-10, TGF), намаляват експресията на TNF-α, стимулират фагоцитната способност на неутрофилите, проявяват антиоксидантни свойства [12]. Всичко това води до благоприятни ефекти и в чревната лигавица, като резултатът е намаляване на възпалителната активност и редукция на клиничната симптоматика [1].

Въпреки добре описаните патогенетични механизми на действие на пробиотиците и синбиотиците е илюзия да се смята, че те са панацея за чревните заболявания. Механизмите на възникване и хронифициране на чревното възпаление са твърде сложни и все още ненапълно проучени. Все пак те са добра алтернатива за адювантно лечение поради сравнително добрите резултати и най-вече поради липсата на странични ефекти при тяхното приложение.

ИЗВОДИ

1. При пациентите с постинфекциозен IBS (хроничен ентероколит) е налице чревно възпаление, оценено чрез изследване на ФКП.

2. Приложението на българския синбиотитичен продукт EntericEcol води до намаляване на възпалителната активност в чревната лигавица, до подобряване на критериите за ТБСР и редуциране или дори изчезване на клиничната симптоматика при тези пациенти.

Библиография

1. Наков, В., М. Шишенков, С. Стойнов и И. Терзиев. Фекален калпротектин – маркер на чревното възпаление (пилотно проучване). – Бълг. Хепатогастроентерол., **11**, 2009, № 2, 25-29.
2. Стойнов, С., Н. Цолова, Г. Савов, В .Наков, П. Пенчев, Х. Кадиян и В. Герова. Доказване на ТБСР при някои чревни заболявания с помощта на водороден дихателен тест. – Съвр. мед., **1**, 1999, № 2, 52-55.
3. Стойнов, С. Тънко черво – патогенетични механизми, клинично протичане, диагноза и лечение при някои функционални и органични чревни заболявания. Дис. С., Медицински университет, 2008, 281.
4. Стойнов, С., В. Герова, В. Наков, М. Донов и Е. Пирьова. Спонтанен бактериален перитонит при чернодробна цироза. – Бълг. хепатогастроентерол., **1**, 2000, № 1, 19-22.
5. Стойнов, С., В. Наков, В. Герова, Н. Цолова, П. Пенчев и Е. Пирьова. Нашият опит с използване на някои български пробиотични препарати. – В: 100 години от рождението на академик проф. д-р Ташо Ангелов Ташев. Л. Кръстев, редактор. С., АИ Проф. Марин Дринов, 2009, 99-115.
6. Bianchi Salvadori, B., P. Camaschella et E. Bazzigaluppi. Distribution and adherence of Lactobacillus bulgaricus in the gastroenteric tract of germ-free animals. – Milchwissenschaft, **39**, 1984, № 7, 387-391.
7. Buts, J. P. et N. De Keyser. Interaction of Saccharomyces boulardii with intestinal brush border membranes: key to probiotic effects? – J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **51**, 2010, 532–533.
8. Castagliuolo, I. et al. Saccharomyces boulardii protease inhibits Clostridium difficile toxin A effects in the rat ileum. – Infect. Immun., **69**, 1996, 5225–5232.
9. Cook, S. I. et J. H. Sellin. Review article: short chain fatty acids in health and disease. – Aliment. Pharmacol. Ther., **12**, 1998, 499-507.
10. Corr, S. C. et al. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. – Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **104**, 2007, 7617-7621.
11. Fedoran, R. et K. Madson. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. – Cur. Opin. Gastroenterol., **40**, 2002, № 3, 197-201.
12. Forsythe, P. et J. Bienenstock. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. – Immunol. Invest., **39**, 2010, 429-448.
13. Gibson, G. R. et al. Gastrointestinal microbial disease and probiotics. – In: Probiotics: Therapeutic and other beneficial effects. R Fuller (Ed.). London: Chapman and Hall, 1997, 10-39.
14. Guttman, J. A. et al. Attaching and effacing pathogen-induced tight junction disruption in vivo. – Cell Microbiol., 2006, № 8, 634-645.
15. Havenaar, R., B. Ten Brink et J. H. J. Huis in't Veld. Selection of strains for probiotic use. – In: Probiotics – the scientific basis. London, Chapman and Hall, 1992, 209-224.
16. He, B. et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. – Immunity, **26**, 2007, 812- 826.
17. Hecht, G. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbi- al-mucosal interactions. VII. Enteropathogenic Escherichia coli: physiological alterations from an extracellular position. – Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol., **287**, 2001, G1-7.
18. Johnson-Henry, K. C. et al. Lactobacillus rhamnosus strain GG prevents enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7-induced changes in epithelial barrier function. – Infect. Immun., **76**, 2008, 1340-1348.
19. Kawai, T. et S. Akira. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. – Nat. Immunol., 2010, № 11, 373-384.
20. Marteau, P. Probiotics, prebiotics, symbiotics: ecological treatment for inflammatory bowel disease? – Gut, **55**, 2006, № 12, 1692-1693.
21. McFarland, L. V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. – World J. Gastroenterol., **16**, 2010, 2202-2222.
22. Medellin-Pena, M. J. et M. W. Griffiths. Effect of molecules secreted by Lactobacillus acidophilus strain La-5 on Escherichia coli O157:H7 colonization. – Appl. Environ. Microbiol., **75**, 2009, 1165-1172.
23. Metchnikoff, E. The prolongation of life: optimistic studies. – New York: Springer, 2004.
24. Miettinen, M. et al. Lactobacilli and Streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. – J. Immunol., **164**, 2000, 3733-3740.
25. Ohland, C. L. et W. K. Macnaughton. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. – Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol., **298**, 2010, G807-819.
26. Pothoulakis, C. et al. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. – Gastroenterology, **104**, 1993, 1108-1115.
27. Preidis, G. A. et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. – Gastroenterology, **140**, 2011, № 1, 8-14.
28. Resta, S. C. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. – J. Physiol., **587**, 2009, 4169-4174.
29. Rolfe, R. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. – J. Nutr., **130**, 2000, № 2, 3963-4025.
30. Schlee, M. et al. Induction of human beta-defensin 2 by the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is mediated through flagellin. – Infect. Immun., **75**, 2007, 2399 -2407.
31. Selsted, M. E. et A. J. Ouellette. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. – Nat. Immunol., 2005, № 6, 551-557.
32. Snydman, D. R. The safety of probiotics. – Clin. Infect. Dis., **46**, 2008, № 2, S104-111.
33. Thomas, C. M. et J. Versalovic. Probiotics-host communication: modulation of signaling pathways in the intestine. – Gut Microbes, 2010, № 1, 1-16.
34. Vonr, R. Manipulation of colonic flora as ecosystem and metabolic introduction. – Scand. J. Gastroenterol., **32**, 1997, 1-2, 222.
35. Wehkamp, J. et al. NF-kappaB- and AP-1- mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by Escherichia coli Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. – Infect. Immun., **72**, 2004, 5750-5758.