

УДК 616.9:616.3:579.6

## СЕЛЕКЦИЯ АКТИВНЫХ ШТАММОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ

Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Оразымбет С.Э., Алимбетова А.В.,  
Каптагай Р.Ж., Кошелева Л.А., Беликова О.А.

ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», Алматы,  
e-mail: oza19921901@mail.ru

Целью исследований была селекция активных штаммов пробиотических бактерий с широким спектром биологической активности и резистентностью к антибиотикам для создания эффективных пробиотиков направленного действия против кишечных инфекций человека. Из лабораторной коллекции молочнокислых и пропионовокислых бактерий отобраны наиболее активные штаммы молочнокислых бактерий *L. plantarum* 2в/А-6, 14д, 14д/19 и 14д/13, *L. acidophilus* 27w и 27w/77, *L. brevis* Б-3/А-26 и Б-3/43, *L. fermentum* 27 и 27А-4, *L. cellobiosus* 37н и 2/20 и пропионовокислых бактерий *P. shermanii* 8, обладающих антагонизмом в отношении тест-культур *Staphylococcus aureus*, *Salmonella gallinarum*, *Mycobacterium B<sub>5</sub>*, *Candida albicans*, *Pasteurella multocida*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 и ATCC BAA 2524, *Staphylococcus aureus* 3316 и 9, *Salmonella enteritidis* 35382 и *Pseudomonas aeruginosa* 835. Среди отобранных штаммов выявлены продуценты гидролитических ферментов: амилазы и протеиназы, витаминов группы В, незаменимых и заменимых аминокислот. Изучена резистентность отобранных штаммов молочнокислых и пропионовокислых бактерий к используемым антибиотикам, что позволит при необходимости применять их в комплексной терапии. Отобранные активные штаммы пробиотических бактерий с широким спектром биологической активности и резистентностью к антибиотикам будут использованы для создания эффективных лекарственных пробиотических средств направленного действия.

**Ключевые слова:** молочнокислые, пропионовокислые бактерии, антагонизм, ферменты, витамины группы В, незаменимые и заменимые аминокислоты, резистентность к антибиотикам, пробиотики

## BREEDING OF ACTIVE STRAINS OF PROBIOTIC BACTERIA WITH A WIDE SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Gavrilova N.N., Ratnikova I.A., Orazymbet S.E., Alimbetova A.V.,  
Kaptagay R.Zh., Kosheleva L.A., Belikova O.A.

LLP "Research and Production Center for Microbiology and Virology", Almaty,  
e-mail: oza19921901@mail.ru

The aim of the research was the selection of active strains of probiotic bacteria with a wide spectrum of biological activity and resistance to antibiotics to create effective probiotics with targeted action against intestinal infections in humans. From the laboratory collection of lactic acid and propionic acid bacteria, the most active strains of lactic acid bacteria *L. plantarum* 2c / A-6, 14d, 14d / 19 and 14d / 13, *L. acidophilus* 27w and 27w / 77, *L. brevis* B-3 / A- 26 and B-3/43, *L. fermentum* 27 and 27A-4, *L. cellobiosus* 37n and 2/20 and propionic acid bacteria *P. shermanii* 8, antagonizing test cultures of *Staphylococcus aureus*, *Salmonella gallinarum*, *Mycobacterium B<sub>5</sub>*, *Candida albicans*, *Pasteurella multocida*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 and ATCC BAA 2524, *Staphylococcus aureus* 3316 and 9, *Salmonella enteritidis* 35382 and *Pseudomonas aeruginosa* 835. Among the selected strains, producers of hydrolytic enzymes amylase and proteinase, B vitamins, and essential and nonessential amino acids were identified. The resistance of the selected strains of lactic acid and propionic acid bacteria to the antibiotics used has been studied, which will allow, if necessary, to use them in complex therapy. Selected active strains of probiotic bacteria with a wide spectrum of biological activity and antibiotic resistance will be used to create an effective medicinal probiotics with targeted action.

**Keywords:** lactic acid, propionic acid bacteria, antagonism, enzymes, B vitamins, essential and nonessential amino acids, antibiotic resistance, probiotics

Острые кишечные инфекции (ОКИ) – одна из актуальных проблем здравоохранения всех стран [1], в том числе и Казахстана. Так, в Казахстане среди зарегистрированных инфекционных заболеваний в январе – декабре 2019 г. на втором месте после острых инфекций дыхательных путей стояли ОКИ – 22997 случаев [2]. Повсеместная распространенность, высокая частота развития среднетяжелых и тяжелых форм, ос-

ложнений, особенно у детей грудного возраста, определяют необходимость поиска путей оптимизации тактики лечения данной группы заболеваний.

Наиболее частой причиной кишечных инфекций являются такие возбудители, как колибактерии, сальмонеллы, а при определенных условиях и энтеробактер, цитробактер, клебсиелла, протеи, дрожжеподобные грибы, агенты вирусной

природы. Часты случаи возникновения разнообразных воспалительных и септических процессов, обусловленных патогенными кокками, среди которых встречаются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pneumococcus (Diplococcus) pneumoniae* и др. [3–6].

Сложность лечения инфекционных заболеваний связана с массовым нерациональным использованием антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, приводящих к развитию множественной лекарственной устойчивости патогенов [7].

Кроме того, сами антибиотики часто оказывают побочное воздействие на организм человека. Наиболее частыми из них являются токсическое действие, аллергические реакции, дисбактериоз.

Дисбактериозы возникают при длительном лечении антибиотиками широкого спектра действия. При этом гибнут не только патогенные микробы, но и представители нормальной микрофлоры, которые в первую очередь стимулируют иммунную систему, нормализуют ее функционирование на разных уровнях: как местный иммунитет слизистых, так и системный: гуморальный и/или клеточный иммунитет. Нормальная микрофлора участвует также в переваривании пищи и производстве витаминов, ряда незаменимых аминокислот, защищает желудочно-кишечный тракт от возбудителей инфекций. При дисбактериозе некоторые группы возбудителей, невосприимчивые к используемому лекарству и не сдерживаемые больше полезными бактериями-симбионтами, начинают активно размножаться. В данном случае возникает эндогенная суперинфекция, такая как кандидоз. Таким образом, дисбактериоз не только осложняет уже имеющееся заболевание, но и делает организм более восприимчивым к другим заболеваниям [8].

В связи с этим в последнее время в мире для лечения кишечных и урогенитальных инфекций все чаще вместо антибиотиков рекомендуют использовать пробиотики на основе микроорганизмов – симбионтов желудочно-кишечного тракта. Пробиотики относятся к группе медицинских иммунобиологических лекарственных средств на основе живых бактерий, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей различных инфекционных заболеваний и не оказывающих отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры человека.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве

оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина. В 2013 г. Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) в данное определение внесены уточнения, согласно которым название «пробиотик» может быть применено только к тем препаратам, которые отвечают следующим требованиям: есть точная информация о входящих в их состав микроорганизмах с указанием штаммов; сохраняется достаточное число жизнеспособных бактерий к концу срока годности; проведены исследования, подтвердившие безопасность и эффективность включенных штаммов [9].

Основными механизмами положительного действия пробиотиков являются: антагонизм к патогенным и условно-патогенным бактериям микрофлоры, укрепление слизистого барьера желудочно-кишечного тракта, а также влияние на модуляцию иммунного ответа [10–12]. Кроме того, полезная микрофлора, заселяющая желудочно-кишечный тракт, участвует в метаболизме белков, углеводов, жиров и других веществ, поступающих в организм, либо образующихся в процессе пищеварения, осуществляет синтез биологически активных веществ: гидролитических ферментов, витаминов группы В и некоторых аминокислот, а также разрушает и выводит токсические вещества из организма человека [13].

Большинство данных относительно применения пробиотиков получены в исследованиях по изучению их эффективности в лечении и профилактике широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как инфекционные диареи, антибиотико-ассоциированные диареи, *Clostridium difficile* ассоциированные диареи, диареи путешественников, гастриты, связанные с инфекцией *Helicobacter pylori*, болезнь Крона, некротический энтероколит, а также в профилактике и/или лечении аллергических заболеваний, предотвращении и/или снижении инфекций урогенитального тракта [14, 15].

Вместе с тем известные лечебно-профилактические пробиотики против кишечных инфекций не всегда эффективны. Причиной этого является недостаточно широкий антимикробный спектр действия, не подбираются антагонисты к конкретным возбудителям заболеваний, а также штаммы – продуценты биологически активных веществ. В связи с изложенным в борьбе с ОКИ актуальными являются исследования по повышению эффективности пробиотических препаратов, расширению их спектра действия за счет правильно подобранного микробного состава.

Целью исследований была селекция активных штаммов пробиотических бактерий с широким спектром биологической активности и резистентностью к антибиотикам для создания эффективных пробиотиков направленного действия против кишечных инфекций человека.

#### Материалы и методы исследования

В работе использовали наиболее активные штаммы молочнокислых и пропионовокислых бактерий, выделенные от здоровых людей, из коллекции лаборатории микробных препаратов.

Для культивирования молочнокислых и пропионовокислых бактерий использовали питательную среду MRS с кобальтом. Культивирование бактерий в жидкой питательной среде проводили в течение 18 ч при температуре 32–37 °С.

Резистентность бактерий к антибиотикам устанавливали методом стандартных дисков, пропитанных антибиотиками, определение численности микроорганизмов – путем ряда последовательных разведений в стерильной водопроводной воде и высева их в агаризованную питательную среду с последующим подсчетом выросших колоний, антагонистическую активность – методом диффузии в агар в отношении различных тест-культур. Ферментативную активность определяли методом высева пробиотических культур на плотные питательные среды с добавлением в среду крахмала в случае определения амилолитической активности и казеина – протеолитической активности. Методом диффузии в агар определяли содержание витаминов группы В с использованием в качестве тест-культур следующих витаминзависимых микроорганизмов: В<sub>3</sub> – *Saccharomyces cerevisiae* Meyen (Ленинградская раса), В<sub>5</sub> – *Zygodospora marxiana* Hansen, В<sub>6</sub> – *Debaryomyces dispersus* ВКМУ-1034, В<sub>8</sub> – *Saccharomyces carlsbergensis* (Hansen). Количественное содержание витамина В<sub>12</sub> устанавливали микробиологическим методом по зонам роста витаминзависимого штамма *E. coli* 133-3 и рассчитывали по таблице Дмитриевой. Аминокислоты определяли методом жидкостной хроматографии.

Опыты проводили в трех повторностях. Для математической обработки результатов использовали стандартные методы нахождения средних значений и их средних ошибок. Статистическую достоверность полученных результатов определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Первичный отбор произведен из 29 штаммов молочнокислых и пропионовокислых бактерий, находящихся в коллекции лаборатории, по антагонизму к кишечной и сопутствующей инфекции.

Установлено, что ко всем испытанным тест-культурам антагонизм проявили штаммы *L. plantarum* 14д/87 и 14д/19; *L. fermentum* 27; *L. acidophilus* 27w/77. Также выявлены штаммы с высокой антагонистической активностью к взятым тест-культурам за исключением 1–2 из них: *L. plantarum* 14д/А-7, 14д/13, 14д, 2вА-6 и 2в/67; *L. brevis* Б-3/4, Б-3/А-26 и Б-3/43; *L. cellobiosus* 8д<sub>6</sub>, 37н, 2/20 и 7н<sub>1</sub>; *L. acidophilus* 27w/60 и 98.

Наиболее активными антагонистами в отношении *E. coli* являются *L. acidophilus* 27w/60 и 98, *L. plantarum* 14д/19, 2вА-6 и 2в/67, *L. cellobiosus* 7н<sub>1</sub> (зоны подавления роста 13,5–14,5 мм); *S. gallinarum* – *L. acidophilus* 98, *L. plantarum* 14д/19, *L. cellobiosus* 2/20 и 2ж7 (зоны подавления роста 18,0–19,5 мм), *Salmonella sp.* – *L. acidophilus* 27w/77, 27w/60 и 98, *L. cellobiosus* 37н, *L. brevis* Б-3/36, *L. fermentum* 27 (14,5–16,0 мм); *S. aureus* 3316 – *L. plantarum* 14д, 14д/13, 14д/19, 14д/А-7, *L. acidophilus* 27w/77, *L. fermentum* 27А-4 (11,0–12,5 мм); *S. aureus* № 9 – *L. cellobiosus* 2/20 и 2ж7, *L. acidophilus* 27w/77, 27w/60 и 98, *L. brevis* Б-3/А-26 и Б-3/43, *L. fermentum* 27А-4 (14,5–15,5 мм); *C. albicans* – *L. brevis* Б-3/4 и Б-3/6, *L. fermentum* 27, *L. acidophilus* 27w/77, *L. plantarum* 14д/19 и 14д/13 (11,5–12,0 мм); *K. pneumoniae* – *L. plantarum* 14д/87, 14д/19, 14д/А-7, 2вА-6 и 2в/67, *L. acidophilus* 27w/77, *L. cellobiosus* 2ж7 и 2/20 (14,5–15,0 мм); *P. multocida* – *L. plantarum* 14д/19, 2вА-6 и 2в/67, *L. cellobiosus* 37н и 7н, *L. fermentum* 27 (14,0–15,0 мм); *B. subtilis* – *L. plantarum* 14д/19, *L. brevis* Б-3/4 и Б-3/36, *L. fermentum* 27А-4 и 27, *L. acidophilus* 98 (11,0–12,5 мм); *P. aeruginosa* 1182 – *L. plantarum* 14д/19 и 14д, *L. brevis* Б – 3/4, *L. fermentum* 27А-4, *L. acidophilus* 27w/77 (10,0–11,5 мм).

По результатам этого опыта отобраны для дальнейших исследований штаммы молочнокислых бактерий *L. plantarum* 2в/А-6, 14д, 14д/19 и 14д/13, *L. acidophilus* 27w и 27w/77, *L. brevis* Б-3/А-26 и Б-3/43, *L. fermentum* 27 и 27А-4, *L. cellobiosus* 37н и 2/20 и пропионовокислые бактерии *P. shermanii* 8, которые были засеяны в питательную среду после третьего пассажа. После культивирования в течение 24 ч в них определяли антагонистическую активность.

Установлено, что все испытанные штаммы пробиотических бактерий проявили ак-

тивность к тест-культурам *Staphylococcus aureus*, *Salmonella gallinarum*, *Mycobacterium B<sub>5</sub>*, *Candida albicans*, *Pasteurella multocida*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 и ATCC ВАА 2524, *Staphylococcus aureus* 3316 и 9, *Salmonella enteritidis* 35382 и *Pseudomonas aeruginosa* 835 и могут использоваться для составления пробиотиков направленного действия.

У штаммов *L. fermentum* 27А-4, *L. acidophilus* 27w, *L. brevis* Б-3/А-26, *L. plantarum* 14д и *P. shermanii* выявлена высокая амилолитическая активность (диаметр зон гидролиза крахмала 20, 30, 36, 30, 35 мм соответственно).

У штаммов *L. plantarum* 2В/А-6, *L. plantarum* 14д/13, *L. brevis* Б-3/А-26, *L. acidophilus* 27W установлена высокая протеолитическая активность (диаметр зон гидролиза казеина 14, 14, 16, 18 мм соответственно).

Важным свойством бактерий-антагонистов является их способность синтезировать витамины группы В (таблица).

В результате исследования витамин-синтетической способности у отобранных нами пробиотических микроорганизмов выявлено, что все они обладают ею в той или иной степени. Наиболее активными продуцентами пантотеновой кислоты (В<sub>3</sub>) являются *P. shermanii* (26 мм), *L. plantarum* 14д/13 (23,0 мм), *L. brevis* Б-3/А-26 и *L. fermentum* 27 (22 мм), *L. plantarum* 14д. и *L. brevis* Б-3/43 (21 мм), *L. plantarum* 14д/19 (20 мм). Активными продуцентами никотиновой кислоты (В<sub>5</sub>) являются *P. shermanii*-8 (33 мм), *L. brevis* Б-3/А-26 и *L. fermentum* 27 (23 мм), *L. brevis* Б-3/43(22мм); пиридоксина(В<sub>6</sub>)-*P.shermanii*-8(28мм),

*L. acidophilus* 27w/77 (17,5 мм), *L. plantarum* 14д/19 и *L. acidophilus* 27w (16 мм); инозита (В<sub>8</sub>) – *P. shermanii*-8 (27 мм), *L. plantarum* 14д, *L. brevis* Б-3/А-26 и *L. fermentum* 27 (23 мм); цианокобаламина (В<sub>12</sub>) – *P. shermanii*-8 (3,0 мкг/мл). *L. acidophilus* 27w и 27w/77 (0,60 и 0,62 мкг/мл).

Исследуемые штаммы бактерий отличаются по способности синтезировать аминокислоты.

Установлено, что треонин синтезируют все изученные культуры бактерий, однако более продуктивными являются *L. plantarum* 2в/А-6 (2,36 мг/100 мл) и *P. shermanii*-8 (2,10 мг/100 мл). Синтез валина установлен у монокультур *L. plantarum* 2в/А-6 и *P. shermanii*-8, обеспечивающих его содержание в культуральной жидкости 2,97 и 2,57 мг/100 мл соответственно. Увеличение количества метионина в среде отмечено только при выращивании *L. brevis* Б-3/А-26 (0,92 мг/100 мл) и *L. brevis* Б-3/43 (0,88 мг/100 мл). Синтез лейцина выявлен у всех отобранных бактерий, при этом более активными являются *L. plantarum* 2в/А-6 (4,25 мг/100мл) и *P. shermanii*-8 (3,05 мг/100 мл). Синтез лизина и гистидина установлен у *L. plantarum* 2в/А-6 (1,84 и 1,30 мг/100 мл соответственно).

В процессе исследования выявлена также способность отобранных штаммов пробиотических бактерий синтезировать такие заменимые аминокислоты, как аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин, пролин, глицин, аланин, тирозин.

Наибольшее количество аргинина обнаружено у *P. shermanii*-8 (8,2 мг/100 мл) и *L. plantarum* 14д (8,0 мг/100 мл). В исходной питательной среде данная аминокислота отсутствовала.

Синтез витаминов В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>8</sub> и В<sub>12</sub> пробиотическими бактериями

Штаммы бактерий	Диаметр зон роста витаминзависимых тест-культур, мм				Содержание витамина В <sub>12</sub> , мкг/мл
	В <sub>3</sub> (пантотеновая кислота)	В <sub>5</sub> (никотиновая кислота)	В <sub>6</sub> (пиридоксин)	В <sub>8</sub> (инозит)	
<i>L. plantarum</i> 2в/А-6	18,0 ± 0,4	16,0 ± 0,2	16,0 ± 0,3	15,0 ± 0,2	0,18 ± 0,3
<i>L. plantarum</i> 14д	21,0 ± 0,5	10,5 ± 0,2	15,0 ± 0,2	23,0 ± 0,4	0,18 ± 0,02
<i>L. plantarum</i> 14д/13	23,0 ± 0,4	12,0 ± 0,1	15,0 ± 0,3	21,0 ± 0,4	0,18 ± 0,02
<i>L. plantarum</i> 14д/19	20,0 ± 0,5	12,0 ± 0,3	16,0 ± 0,3	22,0 ± 0,3	0,19 ± 0,03
<i>L. acidophilus</i> 27w	16,5 ± 0,5	16,5 ± 0,2	16,0 ± 0,3	15,0 ± 0,2	0,60 ± 0,03
<i>L. acidophilus</i> 27w/77	18,0 ± 0,3	16,0 ± 0,3	17,5 ± 0,2	14,0 ± 0,3	0,65 ± 0,03
<i>P. shermanii</i> -8	26,0 ± 0,6	33,0 ± 0,6	28,0 ± 0,6	27,0 ± 0,2	3,00 ± 0,03
<i>L. brevis</i> Б-3/А-26	22,0 ± 0,4	23,0 ± 0,4	12,5 ± 0,1	23,0 ± 0,4	0,19 ± 0,01
<i>L. brevis</i> Б-3/43	21,0 ± 0,3	22,0 ± 0,2	14,0 ± 0,2	22,0 ± 0,3	0,18 ± 0,01
<i>L. fermentum</i> 27	22,0 ± 0,4	23,0 ± 0,2	15,0 ± 0,2	23,0 ± 0,3	0,17 ± 0,01
<i>L. cellobiosus</i> 2/20	15,0 ± 0,3	16,0 ± 0,2	15,0 ± 0,1	15,0 ± 0,3	0,17 ± 0,01

Наибольшее количество глутаминовой кислоты установлено у штаммов *L. plantarum* 2в/А-6, *L. brevis* Б-3/А-26 и *P. shermanii*-8 (от 8,0 и 8,5 мг/100 мл), серина – у *L. plantarum* 2в/А-6 (2,72 мг/100 мл) и *P. shermanii*-8 (2,0 мг/100 мл). Эти же штаммы являются лучшими продуцентами пролина, глицина, тирозина.

Изучена резистентность отобранных штаммов молочнокислых и пропионовокислых бактерий к используемым антибиотикам.

Установлено, что большинство исследованных штаммов бактерий чувствительны к ципрофлоксацину (30 мкг). Однако данный антибиотик не влияет на рост *L. plantarum* 2в/А-6, *L. acidophilus* 27w и 27w/77, *L. fermentum* 27. Хлорамфеникол (30 мкг) не подавляет рост *L. plantarum* 2в/А-6 и 14д/13, *L. acidophilus* 27w, *P. shermanii*-8, *L. brevis* Б-3/43 и *L. fermentum* 27, офлоксацин (5 мкг) – *L. plantarum* 2в/А-6, *L. acidophilus* 27w, *P. shermanii*-8, *L. brevis* Б-3/43 и *L. fermentum* 27.

Не оказывают влияние на рост всех испытанных пробиотических микроорганизмов антибиотики цефтриаксон (30 мкг), триметоприм (30 мкг), котримоксазол (25 мкг), канамицин (30 мкг). Угнетение роста у штаммов *L. plantarum* 2в/А-6 и 14д/13 происходит под влиянием диоксицилина гидрохлорид (30 мкг), у штаммов *L. plantarum* 2в/А-6 и 14д/13, *L. acidophilus* 27w/77 и *L. cellobiosus* 2/20 – антибиотика тетрациклина (30 мкг). Угнетение роста *L. acidophilus* 27w, *P. shermanii*-8 и подавление роста *L. cellobiosus* 2/20 и *L. fermentum* 27 происходит под влиянием гентамицина (30 мкг).

### Заключение

Таким образом, проведена селекция активных штаммов пробиотических бактерий с широким спектром биологической активности и резистентностью к антибиотикам для создания эффективного лекарственного пробиотического средства направленного действия против кишечных инфекций человека.

### Список литературы

1. World Health Organization (WHO). World health statistics 2011. Geneva. WHO, 2011. 170 p.
2. Комитет по статистике. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.zakon.kz/5008014-zabolevaemost-naseleniya-respubliki.html> (дата обращения: 15.06.2021).
3. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Плотников К.П. Дисбактериоз, или полезны ли антибиотики. СПб.: Спец. Лит, 2002. 190 с.
4. Gardiner Gillian E., Heinemann Christine, Baroja Miren L., Bruce Andrew W., Beuerman Dee, Medrenas Joaquin. Reid Gregor. Oral administration of the combination of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 for treatment of intestinal diseases in humans. Int. Dairy J. 2002. V. 12. № 2–3. P. 191–196.
5. Савицкая К.И., Мельникова Е.Ф., Воробьев А.А., Загальская Н.В. Микрофлора желчи при хроническом панкреатите // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2003. № 1. С. 14–17.
6. Пат. 04000555 WO. МПК<sup>7</sup> А61К 35/74, С12 N/20. Штаммы *Lactobacillus*, способствующие предотвращению диареи, вызванной ротавирусами / Reniero Roberto, Bruesson Harald, Rochat Florence, Vonder Weid Thierry, Blum-Sperisen Stephanie. опубл. 05.06.2004.
7. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. № 14 (5). С. 341–354. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782.
8. Конакова А.В., Кушаква К.А. Влияние антибиотиков на организм человека // Аллея науки. 2019. Т. 1. № 9 (36). С. 91–94.
9. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики / Февраль 2017. WGO Logo without Borders Guidelines Logo. 1–37 с.
10. Corr S.C., Hill C., Gahan C.G. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. Adv Food Nutr Res. 2009. Vol. 56. P. 1–15.
11. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. Curr Nutr Food Sci. 2013. Vol. 9 (2). P. 99–107.
12. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. Microb Cell Fact. 2011. Vol. 10 (Suppl. 1). P. S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
13. Николаева С.В., Золотарев Ю.В., Горелов А.В. Применение пробиотиков в медицинской практике // Медицинское обозрение. 2018. № 8 (II). С. 84–87.
14. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. PLoS ONE. 2018. № 13 (12). e0209205. DOI: 10.1371/journal.pone.0209205HYPERLINK.
15. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. Accessed October 10. 2019. [Электронный ресурс]. URL: Available at: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения: 15.06.2021).