

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ ЭНТЕРОКОККОВ КАК СРЕДСТВА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гончар Н.В.¹, Алехина Л.А.², Суворов А.Н.³

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины, Северо-Западное отделение» РАМН, Санкт-Петербург

Гончар Наталья Васильевна

E-mail: nvgonchar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Пробиотические энтерококки широко используются в России в арсенале педиатров, детских инфекционистов и детских гастроэнтерологов для коррекции дисбактериоза кишечника различного происхождения, для лечения и профилактики ОКИ, а также в комплексной терапии функциональных нарушений и хронических заболеваний кишечника. Штаммы *E. faecium* M74 и *E. faecium* SF-68 входят в состав ряда лечебных препаратов и подтвердили полную безопасность для пациентов. Многочисленные исследования позволяют предполагать перспективность использования в педиатрической практике отечественного пробиотического штамма *E. faecium* L3 с лечебной и профилактической целью. Обзор посвящен опыту применения различных энтерококковых пробиотиков в практике педиатрии.

Ключевые слова: пробиотики; энтерококки; заболевания кишечника; дети.

SUMMARY

Probiotic enterococci are widely used by pediatricians and infectious diseases doctors in Russia as means for the treatment of dysbiosis, irritated bowel syndrome and in the treatment and prevention of different functional and chronic intestinal diseases. Strains *E. faecium* M74 and *E. faecium* SF-68 are included in several probiotic drugs and have been proved as effective and safe. Several studies suggest that the usage of Russian probiotic strain *E. faecium* L3 in pediatrics is promising. The review is devoted to the analysis of clinical studies in pediatric practice employing probiotic enterococci.

Keywords: probiotics; enterococci; intestinal diseases; children.

Великая идея преобразования микрофлоры человеческого организма путем использования микробного антагонизма молочнокислых бактерий принадлежит корифею русской науки И. И. Мечникову. Работы И. И. Мечникова изменили прежние («коховские») представления о ведущей роли микроорганизма в инфекционном процессе и постепенно сменялись представлениями об инфекции как варианте микробиологических взаимоотношений в системе «паразит ↔ хозяин». Исследования отечественных ученых XX века, в том числе И. В. Давыдовского, Н. Н. Аничкова, П. Ф. Здродовского, А. М. Уголева и др., способствовали всеобщему признанию единства макроорганизма с его нормальной микрофлорой и с внешней средой.

Исследования Мечникова положили начало выделению из молочнокислых заквасок чистых линий бактерий, вошедших в состав пробиотиков.

К пробиотикам относят продукты и препараты, создаваемые на основе полезных микроорганизмов и проявляющие свое благотворное действие на здоровье путем нормализации микрофлоры организма хозяина [1]. Входящие в состав пробиотиков бактерии должны сохранять жизнеспособность при прохождении желудочно-кишечного тракта, подавлять развитие патогенных бактерий и быть безопасными для человека [2]. Сегодня стало ясно, что лучшие результаты «микробной терапии» достижимы при индивидуальном подборе применяемых штаммов или при использовании штаммов аутофлоры. Однако эти современные методики имеют определенные ограничения, поэтому в повседневной врачебной практике сохраняется необходимость использования доступных пробиотических препаратов. И хотя число их значительно, выбор оптимального пробиотика сложен [3].

Для педиатра логично назначить младенцу такие штаммы микроорганизмов, которые выделяют из грудного молока и поверхности ареолы молочной железы кормящей матери. Как показали исследования последних лет, лактофлора грудного молока кишечника грудного ребенка представлена *L. gasseri*, *L. rhamnosus* и *E. faecium* [4; 5]. Действительно, пробиотики на основе лактобацилл и бифидобактерий широко используются в педиатрии. Что же известно о пробиотических свойствах энтерококков?

Цель настоящего обзора — проведение анализа работ, посвященных вопросам безопасности пробиотических штаммов энтерококков и опыту их применения в педиатрической практике для оптимизации терапии и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Род *Enterococcus* принадлежит к молочнокислым бактериям, выделяемым из кишечника человека. Ранее энтерококки относили к стрептококкам группы D. В самостоятельный род они выделены в 1984 году после геномного анализа и включают множество видов: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. raffinosus*, *E. hirae*, *E. malodoratus*, *E. mundtii*. Установлена обособленность трех видов энтерококков: *E. faecium*, *E. faecalis* и *E. durans* [6]. Клеточная стенка клинически значимых видов энтерококков содержит групповой антиген 2, который реагирует с антисывороткой стрептококков серогруппы D по Ленсфилд. Энтерококки выделяют из испражнений детей с первых дней их жизни. Эти микроорганизмы участвуют в формировании колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника [7]. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, количество энтерококков в фекалиях составляет 10^6 – 10^7 КОЕ/г; при искусственном вскармливании детей раннего возраста — 10^8 – 10^9 КОЕ/г; у старших детей уровень энтерококков в фекалиях достигает 10^7 – 10^8 КОЕ/г [8].

Энтерококки относятся к молочнокислым микроорганизмам (lactic acid bacteria) так как осуществляют метаболизм бродильного типа и ферментируют углеводы с образованием молочной кислоты, но не газа, снижая pH среды. Энтерококки — факультативные анаэробы, могут сохранять жизнеспособность в тонкой кишке. Поверхность колонии энтерококков на плотной питательной среде имеет вид компактно расположенных клеток овальной формы. Энтерококки — грамположительные кокки, в мазках из бульонной культуры имеют вид скоплений или цепочек. Характерен полиморфизм, что проявляется образованием круглых или вытянутых клеток разных размеров. Энтерококки широко распространены в природе (в почве, воде, на растениях), их выделяют у птиц, насекомых, животных. Обладают природной устойчивостью к β -лактамам антибиотикам и аминогликозидам [9, 10].

Еще в 50-е годы были получены данные, позволившие распространить на энтерококки положения, установленные по отношению бифидобактериям, лактобациллам, кишечной палочке и другим

представителям нормальной микрофлоры кишечника человека, и был сделан вывод о перспективности использования пробиотических штаммов энтерококков [11]. В последующем исследования пробиотических свойств энтерококков продолжились.

Было показано, что индигенные штаммы энтерококков здоровых людей чаще всего лишены признаков патогенности [10, 12], не вызывают воспалительные процессы и, напротив, обладают пробиотическими свойствами [13; 14]. На самом деле, стартовые культуры (закваски) *E. faecium*, *E. faecalis* издревле широко используют для приготовления пищевых продуктов из мяса, молока, овощей; поэтому они могут быть использованы для создания пробиотиков. Незначительное содержание энтерококков в колбасах, сырах, мясном фарше не позволяет размножаться в пищевых продуктах стафилококкам, листериям, кишечным палочкам. Основным фактором антагонистической активности энтерококков является их способность продуцировать антимикробные пептиды — энтероцины [13].

Получены положительные результаты использования индигенных штаммов энтерококков в качестве аутопробиотиков для человека [14]. Российские исследователи на основании найденных отличий в физиологических свойствах и структуре рибосомной РНК предлагают выделить пробиотические и пищевые энтерококки в новый вид микроорганизмов — *Enterococcus lactis* [15]. Примеры пробиотиков на основе энтерококков приведены в табл. 1.

В отличие от большинства молочнокислых бактерий род *Enterococcus* помимо пробиотических штаммов включает штаммы, способные вызывать инфекционные процессы. Патогенные энтерококки могут вызывать сепсис, пневмонию, нефрит, остеомиелит, эндокардит у тяжелых хронических больных с грубыми нарушениями кишечной микрофлоры — пациентов онкологического профиля, больных СПИДом, больных ХПН [16].

Клинические изоляты энтерококков обладают естественной или приобретенной устойчивостью ко многим антибиотикам; имеют гены адгезии и инвазии — *esp*, *asa1*, *efaA*; цитолизины — *cylA*, *cylM*; желатиназы — *gelE*; сериновой протеазы — *sprE*; феромона — *fsrB* [17]. В последнее время для генетического анализа энтерококков штаммы также оценивают на наличие гена *ast*, ответственного за синтез белка, связывающего коллаген, и генов фимбриальных белков *pilA* и *pilB*. Большинство генов патогенности обнаруживают только у *E. faecalis* в пределах «островов патогенности» [18; 19].

Вопрос безопасности пробиотиков на основе энтерококков остается практически важным. Этот вопрос решается следующим образом: для разграничения потенциально опасных и полезных штаммов энтерококков необходим анализ генетического профиля

Таблица 1

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ ЭНТЕРОКОККОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ	
Пробиотические средства, содержащие пробиотические штаммы энтерококков	Штаммовый состав пробиотических средств на основе энтерококков
Линекс	<i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecium</i> M74
Бифиформ	<i>B. longum</i> , <i>E. faecium</i> SF-68
Ламинолакт	<i>E. faecium</i> L3
Bio-three (Тоа, Япония)	<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i>
SymbioPharm Herborn (Германия)	<i>E. faecalis</i>
Bioflorin (Sanofi-aventis, Швейцария)	<i>E. faecium</i> SF-68

[20]; дополнительным критерием при оценке штаммов энтерококков является наличие устойчивости к клинически значимым антибиотикам, в первую очередь к ванкомицину, являющемуся антибиотиком резерва при энтерококковой инфекции. Надо отметить, что резистентность пробиотических штаммов энтерококков к антибиотикам дает возможность использования их вместе с этиотропными антибиотиками при лечении [21]. Исследования на волонтерах не выявили ни одного случая приобретения признака устойчивости к ванкомицину на фоне приема молочного продукта, содержащего штамм *E. faecium* SF68 [22].

Подтверждениями безопасности пробиотических штаммов энтерококков являются результаты многих других исследований. Штаммы индигенных энтерококков вида *faecium* обычно не содержат генов цитолизина при частом обнаружении генов адгезии [15]. При этом важно понимать условность отнесения факторов адгезии к детерминантам вирулентности. Бактерии, колонизирующие кишечник, формируют естественные биопленки, поэтому для прикрепления к эпителию и нормальной колонизации инструмент адгезии просто необходим индигенным штаммам. Штаммы стартовых культур пробиотиков на основе энтерококков свободны от генов патогенности, за исключением гена *gelE* и некоторых адгезинов [16]. Энтерококки, входящие в состав пробиотиков, не адаптированы к длительной персистенции в человеческом организме, поэтому в молочнокислых энтерококках — пробиотиках адгезины практически не обнаруживаются [23].

Молекулярно-генетический анализ клинических изолятов энтерококков от пациентов, принимавших пробиотический препарат Линекс, с целью установления возможности этиологической роли штамма *E. faecium* M74 препарата Линекс показали, что энтерококки, выделенные от больных, не были родственны энтерококкам пробиотического препарата Линекс. Кроме того, энтерококки пробиотиков Линекс, Бифиформ и Ламинолакт не содержали генов патогенности *esp*, *asal*, *efaA*, *cylA*, *cylM*, *gelE*, *sprE* и *fsrB* [24].

Препарат Линекс, в состав которого помимо пробиотического штамма *E. faecium* M74 входят *L. acidophilus* и *B. infantis*, в течение многих лет с успехом

используется в лечении инфекционных поражений ЖКТ у детей [25]. Эффективность пробиотика Линекс была продемонстрирована в слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте до 7 лет с различными формами ОКИ и вторичного антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника: «отличный» и «хороший» эффект лечения наблюдали у 84,4% пациентов. В другом исследовании у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет также было показано, что одновременный прием Линекса с антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда позволяет эффективно предотвращать или уменьшать клинические проявления антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника [26].

Становление кишечной микрофлоры у недоношенных новорожденных детей происходит на фоне низкой зрелости органов и тканей, низкой иммунологической реактивности, несовершенной моторной и ферментативной деятельности ЖКТ, а также в условиях воздействия госпитальной среды. В этой связи интересны данные об эффективности использования Линекса у недоношенных детей с дисфункцией пищеварительной системы [27]. У 50 новорожденных гестационного возраста от 26 до 33 недель и массой тела при рождении от 835 до 2020 г с признаками дисфункции ЖКТ с лечебной целью использовали препарат Линекс по 1 капсуле 2 раза в день в течение 20 дней. В результате проведенного лечения у 94% детей была отмечена положительная динамика клинических проявлений дисфункции ЖКТ, у 86% — положительная динамика копрограммы, у 74% — положительные изменения кишечной микрофлоры: нарастание титров бифидобактерий — у 64%, лактобацилл — у 86%, нормальной кишечной палочки — у 74%.

Препарат Бифиформ, содержащий пробиотические штаммы *E. faecium* SF-68 и *B. longum*, широко известен населению благодаря своему выраженному клиническому действию при острых и хронических заболеваниях ЖКТ. Преимущество Бифиформа по сравнению с Ациполом, представляющим собой смесь живых ацидофильных лактобацилл и инактивированных кефирных грибков, было установлено в исследовании, посвященном оценке эффективности терапии ОКИ ротавирусной этиологии у 40

детей в возрасте от 2 до 5 лет [28]. Основная группа пациентов ($n = 20$) получала лечение, включающее Бифидорм; группа сравнения ($n = 20$) получала лечение, включающее Адипол. Достоверные положительные результаты лечения в основной группе больных детей сопровождались значительным приростом общего количества энтерококков ($p < 0,05$), нарастанием частоты встречаемости *E. faecium* ($p < 0,05$), достоверным ростом количества лактобацилл и снижением дефицита кишечной палочки в просветной микрофлоре кишечника. Анализ состава микрофлоры кишечника после лечения наблюдаемых больных обеих групп выявил достоверную положительную корреляцию между уровнем клостридий, общим количеством энтерококков ($r = 0,59$) и *E. faecium* ($r = 0,60$).

Сравнение эффективности пяти схем терапии острой диареи в центрах амбулаторной помощи с использованием пробиотиков было проведено у 571 ребенка в возрасте от 3 до 36 месяцев [29]. Пациенты были рандомизированы на 6 групп в зависимости от схем терапии: 1-я группа (контрольная) получала оральную регидратацию (ОР); 2-я группа получала ОР и *L. rhamnosus* GG; 3-я группа — ОР и *Saccharomyces boulardii*; 4-я группа — ОР и *Bacillus clausii*; 5-я группа получала ОР и смесь штаммов *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus*, *Str. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*; 6-я группа — ОР и *E. faecium* SF-68. Оценивали ранние и отсроченные исходы лечения (через 12 месяцев). Оказалось, что длительность диареи была значительно короче ($p < 0,001$) у детей, получавших *L. rhamnosus* GG (78,5 часа) и смесь 4 пробиотиков (70,0 часа), чем у детей контрольной группы (115,0 часа). Ранние исходы лечения в других группах больных не отличались от контроля. Отсроченные исходы терапии были одинаковыми во всех группах больных. Данное исследование не позволило установить превосходства схемы лечения острой диареи у детей с использованием *E. faecium* SF-68.

Сравнение результатов лечения ОКИ у 146 детей раннего возраста с применением высоких доз пробиотиков: Бифидумбактерина-форте или Бифидорма выявило преимущества последнего [30]. Тяжелая форма ОКИ имела место у 30,1% больных; среднетяжелая форма — у 63%. Дети до 1 года составили 45,2%. Высокие дозы Бифидумбактерина-форте получали 56 детей (1-я группа); высокие дозы Бифидорма (2 капсулы 4 раза в день) получали 46 больных (2-я группа); 3-я группа пациентов ($n = 44$) получала традиционную терапию без пробиотиков. Лечение ОКИ на фоне пробиотиков в 1-й группе детей позволило получить «отличные» результаты у 57,1%; «хорошие» — у 41,1%; «удовлетворительные» результаты — у 1,8%. В то же время во 2-й группе «отличные» результаты были достигнуты у 80,4% больных; «хорошие» — у 19,6%; «удовлетворительных» не было. В 3-й группе пациентов санирующий эффект удалось получить у 68,9% больных, восстановление микрофлоры кишечника — только у 20%.

Пробиотические штаммы *E. faecalis* не используются отечественными педиатрами в первую очередь

по причине их недоступности. С другой стороны, известно, что штаммы данного вида энтерококков чаще ассоциированы с патологическими процессами, что делает необходимой углубленную проверку на безопасность пробиотиков с *E. faecalis*. Зарубежными исследователями показана эффективность пробиотика Bio-three, в состав которого входит штамм *E. faecalis*, в лечении острой инфекционной диареи у детей [31]. Авторы наблюдали 304 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 6 лет, госпитализированных по поводу острой диареи. Пациенты были рандомизированы по использованию в терапии Bio-three, созданного на основе *Bacillus mesentericus*, *E. faecalis*, *Clostridium butyricum*, или плацебо (внутри 3 раза в день в течение 7 дней). Результаты исследования выявили влияние пробиотического препарата на сокращение длительности диареи (60,1 часа в основной группе против 86,3 часа в контрольной группе; $p = 0,003$). В основной группе больных детей было отмечено достоверное сокращение длительности стационарного лечения ($p = 0,009$). В группе детей, получавших Bio-three, по данным бактериологического анализа было отмечено значительное повышение содержания *Bifidobacteria* и *Lactobacillus species* в фекалиях. Пробиотик Bio-three способствовал повышению иммунитета у детей с острой диареей, что выразилось в снижении провоспалительных цитокинов (TNF- α) и повышении противовоспалительных цитокинов в крови (IL10, γ -интерферона, IL-12).

Лечение синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей остается актуальной и трудной задачей. Установлена эффективность использования пробиотического препарата *SymbioPharmHerborn*, содержащего аутолизат клеток и клеточные фрагменты *E. faecalis* и *E. coli*, в лечении СРК у детей [32]. Наблюдали 203 пациента с СРК в возрасте от 4 до 18 лет. Боли в животе отмечались у всех детей, диарея у 50, запоры 56, учащение стула у 28. Длительность симптоматики СРК до лечения больных составила 175 дней. Пациенты получали *SymbioPharmHerborn* в течение 43 дней. Результаты показали хорошую переносимость пробиотического препарата у всех наблюдаемых пациентов и положительный эффект терапии, выразившийся в значительном снижении частоты и тяжести ключевых симптомов СРК.

Пробиотический штамм *E. faecium* L3 известен в России под названиями Ламинолакт и Бакфир уже более 15 лет. Данный штамм является компонентом нормальной микрофлоры кишечника; не содержит генов патогенности, детектируемых методом ПЦР [24]; имеет выраженный антагонизм к патогенной и условно патогенной флоре [23; 33]; способен устранять дисбиотические нарушения [34]. Эффективность пробиотиков на основе *E. faecium* L3 была показана в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных лечению СРК [35], неспецифического

язвенного колита и другой патологии органов пищеварения [36]. В частности, с использованием этого штамма энтерококков впервые была доказана возможность эрадикации *H. pylori* при язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастритах без применения антибиотиков [37; 38].

Таким образом, пробиотические энтерококки отличаются абсолютной безопасностью; штаммы *E. faecium* M74 и *E. faecium* SF-68 занимают прочное место в арсенале педиатров, детских инфекционистов

и детских гастроэнтерологов, широко используются для коррекции дисбактериоза кишечника различного происхождения, для лечения и профилактики ОКИ, а также в комплексной терапии хронических заболеваний органов пищеварения. Многочисленные исследования позволяют предполагать перспективность использования в педиатрической практике отечественного пробиотического штамма *E. faecium* L3 с лечебной и профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА

- Giard J. C. Characterization of genes homologous to the general stress-inducible gene *glg24* in *Enterococcus faecalis* and *Lactococcus lactis* / J. C. Giard, Verneuil N., Y. Auffray, A. Hartke // FEMS Microbiol. Lett. — 2002. — Vol. 206. — P. 235–239.
- Sarantinopoulos P. Citrate metabolism by *Enterococcus faecalis* FAIR-E 229 / P. Sarantinopoulos, G. Kalantzopoulos, E. Tsakalidou // Appl. Environ. Microbiol. — 2001; Vol. 67. — P. 5482–5487.
- Гончар Н. В. Выбор пробиотика для рациональной терапии клебсиеллезной инфекции у детей / Н. В. Гончар, Л. В. Березина, О. В. Тихомирова и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2009. — № 2. — С. 85–89.
- Albesharat R. Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies / R. Albesharat, M. A. Ehrmann, M. Korakli et al. // Syst. Appl. Microbiol. — 2011; Vol. 34, No. 2. — P. 148–155.
- Суворов А. Н. Микробиота детей / А. Н. Суворов // Природа. — 2011. — № 11. — С. 14–21.
- Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract / G. Klein // Int. J. Food Microbiol. — 2003. — Vol. 88. — P. 123–131.
- Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Бондаренко В. М. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции / В. М. Бондаренко, А. Н. Суворов // <http://medi.ru/doc/1951126.htm>
- Рыбальченко О. В. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека / О. В. Рыбальченко, В. М. Бондаренко, В. П. Добрица. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
- Чертков К. Л. Характеристика биологических свойств энтерококков, выделенных из различных биотопов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2001.
- Самоукина А. М. Перспективные штаммы энтерококков и лактококков для создания новых пробиотических препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2006.
- Foulque Moreno M. R. Applicability of a bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* as a co-culture in Cheddar cheese manufacture / M. R. Foulque Moreno, M. Rea, T. Cogan, L. De Vuyst // Int. J. Food Microbiol. — 2003. — Vol. 81. — P. 73–84.
- Ермоленко Е. И. Бактериоцины энтерококков: проблемы и перспективы использования (обзор лит.) / Е. И. Ермоленко // Вест. СПб. ун-та. Сер. 11. — 2009. — Вып. 3. — С. 78–93.
- Suvorov A. Enterococci as probiotics or autoprobiotics / A. Suvorov, V. Simanenkova, L. Gromova et al. // Prebiotics and probiotics potential for human health, 18 April. — Sofia, 2011. — P. 104–112.
- Botina S. G. Speciation in bacteria: comparison of the 16S rRNA gene for closely related *Enterococcus* species / S. G. Botina, V. V. Sukhodolets // Russian J. Genetics. — 2005. — Vol. 42. — P. 325–332.
- Creti R. Survey for virulence among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources / R. Creti, M. Imperi L. Bertuccini et al. // J. Med. Microbiol. — 2004. — Vol. 53. — P. 13–20.
- Eaton T. J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates / T. J. Eaton, M. J. Gasson // Appl. Environ. Microbiol. — 2001. — Vol. 67. — P. 1628–1635.
- Бондаренко В. М. «Острова» патогенности бактерий / В. М. Бондаренко // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 2001. — № 4. — С. 67–74.
- Pillar C. M. Enterococcal virulence-pathogenicity island of *E. faecalis* / C. M. Pillar, M. S. Gilmore // Front. Biosci. — 2004. — Vol. 9. — P. 2335–2346.
- Ogier J. — C. Safety assessment of dairy microorganisms: The *Enterococcus* genus / J. — C. Ogier, P. Serror // Int. J. Food Microbiol. — 2008. — Vol. 126, No. 3. — P. 291–301.
- Червинец В. М. Скрининг непатогенных антагонистически активных штаммов *Enterococcus faecium* / В. М. Червинец, В. М. Бондаренко, А. М. Самоукина, Ю. В. Червинец // Журн. микробиол., иммунол. и эпидемиол. — 2007. — № 1. — С. 57–61.
- Lund B. Impact on human intestinal microflora of an *Enterococcus faecium* probiotic and vancomycin / B. Lund, C. Edlund, L. Barkholt et al. // Scand. J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 627–632.
- Yermolenko E. Antagonistic activity of *Enterococcus faecium* L3 against different groups of pathogenic streptococci / E. Yermolenko, A. Chernish, G. Aleshina et al. // New Insights Into and Old Enemy. 2006. — P. 363–366.
- Вершинин А. Е. Генетическая идентификация как метод определения патогенных и симбиотических штаммов энтерококков / А. Е. Вершинин, В. В. Колоджиева, Е. И. Ермоленко и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 2008. — № 5. — С. 83–87.
- Alam N. H. Treatment of infection diarrhea in children / N. H. Alam // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, No. 3. — P. 151–165.
- Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // РМЖ. — 2004. — Т. 12; № 3. — С. 148–151.
- Горобченко В. Клиническая и бактериологическая эффективность пробиотика «Линекс» у недоношенных детей / В. Горобченко, И., Купришина Ю. Миллер // Врач. — 2008. — № 5. — С. 70.
- Феклисова Л. В. Клинико-лабораторное контролируемое исследование эффективности пробиотика со штаммом *Enterococcus faecium* SF-68 в лечении детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом / Л. В. Феклисова // Врач. — 2007. — № 8. — С. 57–61.
- Canani R. B. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations / R. B. Canani P. Cirillo, G. Terrin et al. // J. Pediatr. — 2008. — Vol. 152, No. 1. — P. 142.
- Климовицкая Е. Г. Клинико-микробиологическая эффективность пробиотиков Бифидумбактерина форте и Бифидоформа при лечении острых кишечных инфекций у детей раннего возраста / Е. Г. Климовицкая, В. А. Романов, В. П. Киселев // Мат. VIII Всерос. съезда эпидемиол., микробиол. и паразитол. — М., 2002. — С. 184–185.
- Chen C. C. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea / C. C. Chen, M. S. Kong, M. W. Lai et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2010. — Vol. 29, No. 2. — P. 135–138.
- Martens U. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children / U. Martens, P. Enck, E. Ziesenis // Ger. Med. Sci. — 2010; Mar 2, No. 8: Doc07.
- Ермоленко Е. И. Антагонистическая активность энтерококков в отношении *Streptococcus pyogenes* / Е. И. Ермоленко, А. Ю. Черныш, М. Н. Берлов и др. // Вест. СПб. Ун-та. Сер. 11. — 2008. — Вып. 3. — С. 137–144.
- Ермоленко Е. И. Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками / Е. И. Ермоленко, В. Н. Донец, Ю. В. Дмитриева и др. // Вест. СПб. Ун-та. Сер. 11. — 2009. — Вып. 1. — С. 157–167.
- Симаненков В. И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотиками? / В. И. Симаненков, А. Н. Суворов, С. М. Захаренко и др. // Инфекц. бол. — 2009. — Т. 7 (№ 3. — С. 68–75.
- Симаненков В. И. Возможности пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите / В. И. Симаненков, А. Н. Суворов, О. И. Соловьева // Вест. СПб. ун-та. Сер. 11. — 2009. — Вып. 2. — С. 54–60.
- Симаненков В. И. Сиг А статус *H. pylori* и эффективность эрадикационной терапии / В. И. Симаненков, Д. И. Боваева, О. И. Соловьева, А. Н. Суворов // Гастроэнтерол. С. — Петерб. — 2004. — № 1. — С. 11–13.
- Симаненков В. И., Суворов А. Н., Захарова Н. В. и соавт. «Способ лечения хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита препаратом Ламинолакт». Патент РФ на изобр. № 2246957. 2002.