

Бекетова Г.В.¹, Савинова Е.М.², Большакова Г.М.³

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова, Харьков, Украина

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Beketova G.¹, Savinova E.², Bolshakova G.³

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Kharkiv, Ukraine

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Микробиом и пробиотики: что нового? Антимикробная активность мультикомпонентного синбиотика (результаты сравнительного экспериментального исследования)*

Microbiome and Probiotics: What Is New? Antimicrobial Activity of Multicomponent Synbiotic (Results of Comparative Experimental Research)

Резюме

В работе рассмотрены современные данные международного проекта Human Microbiome Project, касающиеся роли микробиома в сохранении здоровья человека и пробиотикотерапии в профилактике заболеваний. Авторами представлены результаты собственных экспериментальных исследований *in vitro* в отношении антимикробной активности инновационного мультикомпонентного синбиотика Лактиале® в сравнении с мульти- и монокомпонентными пробиотиками. Доказано, что мультикомпонентный синбиотик Лактиале® обладает высокой антимикробной активностью в отношении *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *C. albicans*. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения антимикробной активности пробиотиков и синбиотиков.

Ключевые слова: микробиом, пробиотики, мультикомпонентный синбиотик Лактиале®, *B. clausii*, *Saccharomyces boulardii*, антимикробная активность.

Abstract

In the paper, there are considered the current data from the International Human Microbiome Project on the role of the microbiome in preserving human health and probiotic therapy in disease prevention. The authors presented the results of their own *in vitro* experimental studies on the

* На правах рекламы.

antimicrobial activity of the innovative multicomponent synbiotic Lactiale® in comparison with multi- and mono-component probiotics. It was proved that multicomponent synbiotic Lactiale® possesses high antimicrobial activity against *P. aeruginosa*, *B. subtilis* and *C. albicans*. The obtained results justify the advisability of further studying the antimicrobial activity of probiotics and synbiotics.

Keywords: microbiome, probiotics, multicomponent synbiotic Lactiale®, *B. clausii*, *Saccharomyces boulardii*, antimicrobial activity.

■ ВВЕДЕНИЕ

В 2016 году Организация Объединенных Наций начала реализовывать программу «Цели устойчивого развития тысячелетия» до 2030 года, где среди 17 Глобальных Целей третья посвящена сохранению здоровья населения. В этом плане одной из реальных возможностей поддержания здоровья является формирование и сохранение у человека полноценного микробиома и эффективное использование соответствующих физиологических средств, прежде всего, пробиотиков [1, 12, 13].

На сегодня пробиотикам, а также роли микробиома в поддержании здоровья человека, профилактике и лечении соматических и инфекционных заболеваний посвящено более 56 тысяч публикаций. В этом плане в зарубежной литературе даже появился новый термин «flood of publications», т. е. «наводнение, потоп, поток публикаций» [14], отражающих фундаментальные результаты глобального международного проекта Human Microbiome Project. В последние годы изучение микробиома признано одним из 10 величайших открытий начала XXI века, благодаря которому сформулирована концепция о человеке как о суперорганизме (голобиоме) с тесно взаимодействующими генно-метаболическими сетями [1].

Что же сейчас мы знаем о микробиоме и пробиотиках, их влиянии на здоровье человека и возможности предупреждения различных болезней?

1. Микробиом кожи и слизистых оболочек здорового человека содержит более 100 триллионов бактерий, вирусов, археев, простейших, грибов и мельчайших водорослей – а это 30 тысяч видов и свыше 70 тысяч штаммов микроорганизмов [7], которые составляют т. н. tree of life – дерево жизни.

Членов микробиома в 10 раз больше, чем соматических и зародышевых клеток. При этом новейшими генетическими методами метагеномного секвенирования подтверждено, что количество вирусов, представляющих виром, на порядок выше, чем бактерий (бактериом), а изучение роли других микроорганизмов находится на начальном этапе. Может показаться невероятным, но именно на долю компонентов микробиома приходится до 2 кг массы тела человека [15].

2. Представители микробиома расширяют генный «репертуар» человека, который содержит около 22 тысяч активных генов, как минимум на два порядка. Так, археям принадлежат 80 тысяч генов, грибам – около 500 тысяч, а бактериям – свыше 8 миллионов [5, 8].
3. Не вызывает сомнения факт, что полноценный микробиом человека оказывает влияние на все виды обмена веществ, процессы пищева-

рения (усвоение пищевых компонентов, синтез витаминов), детоксикацию (выведение токсинов, аллергенов, канцерогенов), иммунную защиту, психоэмоциональное состояние, влияя не только на физическое, но и психическое здоровье человека, а также качество и продолжительность его жизни [18].

Известно, что организм человека не имеет достаточного количества ферментов для переваривания всех видов пищи. Однако метаболически активные представители его микробиома синтезируют огромное количество регуляторных молекул и метаболитов, которые входят в метаболизм человека и помогают усвоению многих видов белков, жиров и углеводов из пищевого рациона.

Представители микробиома формируют т. н. биопленку (biofilm) – прочную уникальную систему, которая сохраняет свою стабильность в меняющихся условиях внутренней и внешней среды. Она имеет единую генетическую систему (плазмиды) – кольцевые ДНК, определяющие поведенческий код членов биопленки, пищевые и энергетические связи (т. н. социальное поведение и представляет собой т. н. микробный консорциум, контролируемый Quorum sensing (чувство кворума) – механизм, через который бактерии регулируют экспрессию генов в соответствии с плотностью своей популяции посредством сигнальных молекул (аутоиндукторов)). Т. е. бактерии ограничивают экспрессию специфических генов высокими плотностями своих клеток, при которых получающиеся фенотипы будут наиболее полезными [17].

4. На сегодня появились технические возможности изучения микробиома не только ребенка, но и плода. Доказано, что микробиом формируется еще внутриутробно, поскольку микроорганизмы матери транслоцируются из ее пищеварительного тракта к плоду, т. е. дети рождаются не стерильными [10].
5. Материнское молоко и молоко являются уникальными природными синбиотиками. Они содержат как пребиотические компоненты (олигосахариды, трансфер-фактор и др.), играющие незаменимую роль в модуляции взаимоотношений микроорганизм – хозяин, так и более 700 видов пробиотических бактерий (лакто- и бифидобактерии, стафило-, стрептококки, серрации и др.), позволяющих максимально разнообразить микробиом новорожденного ребенка [1].
6. Несколько лет назад при изучении микробиома кожи была создана его трехмерная топография и на примере атопического дерматита показано, что именно разнообразие микробиома кожи и слизистых оболочек человека является основой формирования хорошего уровня его здоровья и адаптации [4].
7. Расшифровка микробиома крови в 2017 году подтвердила предположение, что в макроорганизме нет ни одного стерильного биотопа [9].

Исследования последних лет дали основание рассматривать использование микроорганизмов с подтвержденной пробиотичностью для эффективного контроля за резистомом, т. е. совокупностью генов антибиотикорезистентности и их предшественников [3].

Полученные новые знания открывают новые перспективы, поскольку культуральное выращивание микроекосистем в скором будущем может позволить эффективно и безвредно для человека бороться

с инфекционными заболеваниями, а также раком, сахарным диабетом, ожирением и другой социально значимой патологией.

На сегодня стало возможным создание «генетического паспорта» человека, содержащего информацию о его собственном геноме и метагеноме членов микробиома. Кроме того, в противовес традиционному подходу «массового уничтожения микроорганизмов» антибиотиками для разумного и дифференцированного управления микробиомом человека сформировано новое направление – медицинская экология и прогнозируется, что уже в ближайшие 10 лет использование пробиотических микроорганизмов снизит потребность в лекарственной терапии на 80% [12].

Педиатрам хорошо известно, что микробиом ребенка в раннем возрасте подвержен различным влияниям и зависит от срока и пути его рождения, состояния здоровья матери, вида вскармливания, зрелости иммунной и пищеварительной систем, воздействий патогенов, лекарственных препаратов и др. [17].

В современном мире глобальная и, к сожалению, уже необратимая макроэкологическая катастрофа, изменения в структуре питания, промышленная переработка пищи (рафинирование, пастеризация, добавление антибиотиков, ГМО, усилителей вкуса, гормонов роста) привели к уменьшению и потере 2 классов бактерий из микробиома человека – спирохет и *Prevotella*, что расценивается как глобальная микроэкологическая катастрофа на уровне индивидуума [11]. Поэтому современному человеку наряду с соблюдением здорового образа жизни очень важно использовать микроорганизмы с подтвержденной пробиотичностью (пробиотики).

Понятие подтвержденной пробиотичности микроорганизмов включает:

- 1) включение микроорганизма в соответствующую международную классификацию;
- 2) таксономическую идентификацию и музейные штаммы в коллекции Института им. Луи Пастера (Франция);
- 3) генетический паспорт (расшифрованный геном и, соответственно, все позитивные свойства и биологические эффекты, такие как:
 - модуляция иммунного ответа организма-хозяина (стимулируют выработку антител и активность естественных киллеров, модулируют функциональную активность дендритных клеток и регуляторов экспрессии генов NF-κB и AP-1, изменяют продукцию цитокинов, индуцируют регуляторные Т-клетки и PPAR-γ, модулируют апоптоз, ингибируют активность протеасом);
 - усиление барьерной функции эпителия (фосфорилирование белков плотных клеточных контактов, повышение продукции слизи, увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиальных клеток, повышение продукции секреторного IgA);
 - противомикробная активность (снижение pH в просвете кишки, стимуляция секреции дефензинов, секреция антимикробных пептидов, ингибирование инвазии патогенных бактерий, блокада бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам, образование оксида азота, деконъюгирование желчных кислот);

- 4) отсутствие способности передавать плазмиды резистентности к антибиотикам;
- 5) доказательную базу по эффективности и безопасности;
- 6) отсутствие адгезии к энтероцитам *in vivo*, а только *in vitro*, что подтверждает не только их высокую активность, но и безопасность для человека [13].

На сегодня доказано, что эффективность пробиотиков состоит не в нормализации микробиома организма, они не становятся его членами и исчезают из пищеварительного тракта через некоторое время после окончания их приема. Микроорганизмы с подтвержденной пробиотической синтезируют регуляторные молекулы и метаболиты, которые влияют, прежде всего, на экспрессию генов и восстанавливают нарушенные функции организма [13].

Однако в настоящее время перечень микроорганизмов, обладающих подтвержденной пробиотической активностью, не очень велик и включает *Lactobacillus* spp. (*casei* spp.; *rhamnosus*; *reuteri*; *acidophilus*; *delbrueckii*, spp. *Bulgaricus*; *plantarum*); грамположительные кокки (*Streptococcus thermophilus*; *Enterococcus faecium*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus alfa-hemolyticus*); грамотрицательные *Bacillus* (*Escherichia coli* Nissle (1917); лечебные дрожжи (*Saccharomyces boulardii*); *Bifidobacterium* spp. (*bifidum*; *infantum*; *longum*; *thermophilum*; *lactis*; *breve*); грамположительные *Bacillus* (*Bacillus clausii*).

Такой комплекс 7 микроорганизмов с подтвержденной пробиотической (*Lactobacillus* (*casei*, *rhamnosus*, *acidophilus*; *bulgaricus*), *Bifidobacterium* (*infantis*, *breve*) и *Streptococcus thermophilus*) в дозе 1×10^8 КОЕ на 1 капсулу вместе с бифидогенным пребиотиком (фруктоолигосахариды) входит в состав синбиотика Лактиале® (Protexin Health Care, Великобритания) (для детей с 12 лет и взрослых).

Все штаммы современного синбиотика Лактиале® имеют генетическую стабильность, мультиантибиотикорезистентность и гидрофобность, что обеспечивает их высокую адгезивную активность к энтероцитам *in vitro*. Благодаря инновационным методам фильтрации и микрокапсулирования микроорганизмы сохраняют жизнеспособность практически в 100% случаев.

На сегодня доказано, что лактобактерии, входящие в состав синбиотика, синтезируют вещества с антибактериальной активностью (лизоцим, молочная кислота, лактоцины, лактоцидин, ацидолин) и имеют способность тормозить деление условно-патогенных бактерий, возбудителей кишечных инфекций (шигелл, сальмонелл и др.). Однако исследований антимикробной активности этого мультикомпонентного синбиотика в сравнении с мульти- и монокомпонентными пробиотиками не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение антимикробной активности синбиотика Лактиале® с мультикомпонентным (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) и монокомпонентными пробиотиками, содержащими *Bacillus clausii* и *Saccharomyces boulardii*.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения антимикробной активности препаратов использовали 6 эталонных культур микроорганизмов в соответствии с рекомендациями Фармакопеи Украины (второе издание, дополненное изменениями 3 от 20.06.18 г. № 1178) и 2 клинических штамма кафедры клинической иммунологии и микробиологии ХМАПО:

- *B. subtilis* ATCC-6633;
- *B. cereus* ATCC 107-02;
- *S. aureus* ATCC- 25922;
- *E. coli* ATCC-25922;
- *P. aeruginosa* ATCC- 9027;
- *C. albicans* ATCC – 885-653;
- *S. flexneri* 2a 712;
- *S. paratyphi* B 455.

Микробиологическое исследование проводили с использованием различных питательных сред для культур микроорганизмов:

- 1) *B. subtilis*, *B. cereus*, *S. aureus*, *S. flexneri* и *S. paratyphi* B – 2%-ный мясопептонный агар;
- 2) *E. coli*, *P. aeruginosa* – среда Эндо или 2%-ный мясопептонный агар;
- 3) *C. albicans* – агаризированная среда Сабуро.

Для определения антимикробной активности препаратов использовали вышеуказанные тест-культуры в соответствии с рекомендациями Фармакопеи Украины (второе издание, дополненное изменениями 3 от 20.06.18 г. № 1178), те же питательные среды, что и при постановке предыдущих исследований по изучению бактерицидной активности Лактиале®.

Прежде всего, перед тем как проводить сравнительное изучение антимикробной активности Лактиале® с другими пробиотиками, мы изучили активность антимикробного действия непосредственно исследуемого синбиотика Лактиале®. Для этого средство разводили 0,85%-ным раствором NaCl (pH 7,0–7,2) до получения десятикратных разведений 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} . При постановке основного опыта к соответствующим разведениям средства, взятым в объеме 5 см³, добавляли по 0,05 см³ вышеуказанных тестовых культур и помещали пробирки с посевами в термостат при $t = 37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Таким образом, активность каждого препарата проверялась на 6 эталонных и 2 клинических штаммах.

Каждый опыт сопровождался постановкой контроля на соответствующих культуре питательных средах и в пропорциях, аналогичных предыдущему опыту. Термостатировали при тех же режимах, что и Лактиале®.

На одну чашку делали высевы петлей (внутренний диаметр $d=2$ мм, внешний – $d=3$ мм) на 4 сектора из разных разведений синбиотика Лактиале® (цельного и разведенного – 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3}). Проведенные исследования показали, что наиболее активно бактерицидное действие синбиотика Лактиале® проявляется в отношении *B. subtilis* и *C. albicans* как к цельному препарату, так и к разведенному (1×10^{-1} – 1×10^{-3}). А в отношении клинических штаммов *S. flexneri* 2a *S. paratyphi* B и *P. aeruginosa* – к цельному препарату и разведенному в 10 раз – 10^{-1} .

Поэтому в наших дальнейших исследованиях по сравнительному изучению антимикробной активности синбиотика Лактиале® другими мульти- и монокомпонентными препаратами использовали разведение 10^{-1} , т. к. оно было информативным для изучения антимикробного действия пробиотиков в отношении различных бактерий и грибов.

Изучение проводилось на кафедре клинической иммунологии и микробиологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Исследовалась Лактиале® (для взрослых и для детей в возрасте от 12 лет).

В качестве контролей были взяты:

- препарат 2, содержащий 2×10^9 спор полирезистентного штамма *Bacillus clausii*;
- препарат 3, содержащий лиофилизированные дрожжи сахаромидеты буларди – 282,5 мг (эквивалентно 250,0 мг дрожжей и 32,5 мг лактозы);
- препарат 4, содержащий не менее $1,2 \times 10^7$ КОЕ антибиотикорезистентных молочных бактерий: не менее $4,5 \times 10^6$ КОЕ *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), не менее $3,0 \times 10^6$ КОЕ *Bifidobacterium infantis*, не менее $4,5 \times 10^6$ КОЕ *Enterococcus faecium*.

Перед постановкой опыта синбиотик Лактиале® и препараты, которые были использованы в качестве контрольных (препараты 2, 3, 4), разводили 0,85%-ным физиологическим раствором NaCl (рН 7,0–7,2) для получения разведений 10^{-1} , 10^{-2} и 10^{-3} .

Свежеподращенные культуры эталонных тест-штаммов, находящиеся в стадии логарифмического роста, стандартизовали по МакФарленду до 3 ед. (10 МЕ или 9×10^8 КОЕ/мл).

В начале исследования к соответствующим разведениям препаратов, взятых в объеме 5 см^3 , добавляли по $0,05 \text{ см}^3$ вышеуказанных тестовых культур и помещали пробирки с посевами в термостат при $t = 37 \pm 1$ °С. Таким образом, антимикробная активность каждого препарата проверялась на 6 эталонных и 2 клинических штаммах.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку результатов визуально по прозрачности питательной среды или по подавлению интенсивности роста невозможно было провести из-за опалесценции содержимого изучаемых препаратов, поэтому делали высевы на 2-й день исследования на чашки Петри с соответствующими питательными средами в зависимости от вида культуры.

На одну чашку делали высевы петлей (внутренний $d=2$ мм, внешний $d=3$ мм) из 4 препаратов (разведение 10^{-1}) с одной культурой на 4 сектора чашки. На рис. 1 представлены результаты бактерицидной активности препаратов в отношении *B. subtilis*. На рис. 1 и всех последующих рисунках препараты обозначены цифрами: 1 – основное средство Лактиале®; 2 – препарат 2; 3 – препарат 3; 4 – препарат 4. Как видно на рис. 1, в секторе 1 – средство Лактиале® действует бактерицидно – полностью отсутствует рост споровой культуры. Бактериостатической активностью в отношении *B. subtilis* обладает и препарат 2 (сектор 2).

Препараты 3 и 4 практически не влияют на рост *B. subtilis*.

На рис. 2 представлены результаты исследования антимикробной активности препаратов в отношении *P. aeruginosa* ATCC 9027.

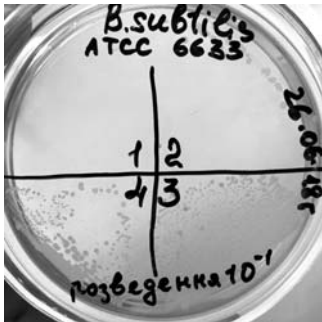


Рис. 1



Рис. 2

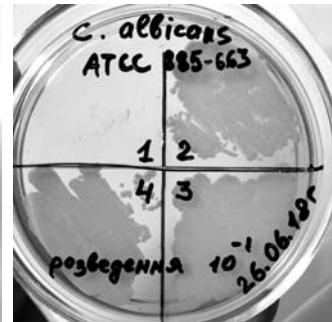


Рис. 3



Рис. 4

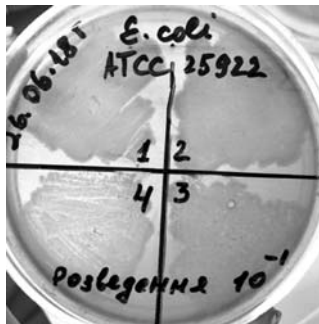


Рис. 5



Рис. 6

Как видно на рис. 2, полностью подавлен рост культуры средством 1 (Лактиале®), в то время как на секторах 2 (*B. clausii*), 3 (сахаромицеты буларди) и 4 (препарат 4, содержащий антибиотикорезистентные молочные бактерии) отмечается интенсивный рост синегнойной палочки.

На рис. 3 четко проявился бактерицидный эффект синбиотического средства Лактиале® (сектор 1) в отношении эталонного штамма *C. albicans* ATCC – 885-653, наряду с полным отсутствием этого эффекта у контрольных препаратов 2, 3 и 4.

На рис. 4–6 отмечается рост тест-культур *B. cereus* ATCC 107-02, *S. aureus* ATCC-25922 и *E. coli* ATCC-25922, т. е. ни один из представленных в опыте препаратов, в том числе и Лактиале®, не обладает антимикробной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов.

На рис. 7 и 8 представлены результаты бактерицидной активности синбиотика Лактиале® на патогенные *S. flexneri* и *S. paratyphi* B.

Исследования сопровождались постановкой контролей эталонных штаммов. Данные опыта представлены на рис. 9–12.

Все культуры микроорганизмов росли на соответствующих питательных средах без воздействия пробиотических препаратов.

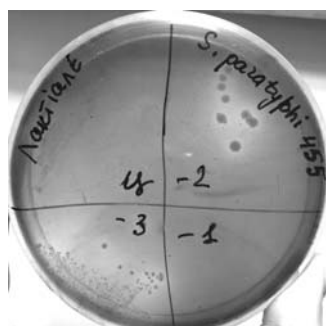


Рис. 7



Рис. 8



Рис. 9

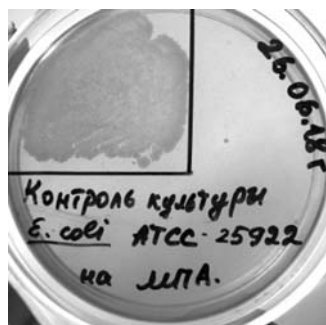


Рис. 10



Рис. 11



Рис. 12

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты исследования дали возможность по-новому оценить преимущества отечественного синбиотического средства Лактиале® в сравнении с представителями пробиотиков, которые имеются на рынке Украины.

Впервые показано, что Лактиале® обладает антимикробной активностью в отношении *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. flexneri*, *S. paratyphi* B и *C. albicans*. По-видимому, удачно подобранный комплекс пробиотических микроорганизмов в сочетании с фруктоолигосахаридами способствовал элиминации чрезвычайно устойчивых к антибиотикам возбудителей. Полученные данные открывают новые возможности для использования средства в медицинской практике. Следует продолжить изучение бактерицидной активности Лактиале® в отношении референтных штаммов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Beketova G.V. (2016) Mikrobnom cheloveka. Bacillus clausii v podderzhanii zdorov'ya, profilaktike i lechenii zabolevaniy u detei [Human microbiome. Bacillus clausii in maintaining health, prevention and treatment of diseases in children]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa* [Pediatrics. Eastern Europe], pp. 332–340.
2. Bal A., Pichon M., Picard C., Billaud G., Casalegno J.S., Bouscambert-Duchamp M. et al. (2016) Metagenomic analysis of the respiratory virome associated with acute respiratory illness of unknown etiology in infants. *Journal of Clinical Virology*, vol. 1, pp. 82:55.
3. Jason K. Sello. (2012) Mining the Antibiotic Resistome. *Chemistry & Biology*, 10, vol. 19, no 10, pp. 1220–1221.
4. Grice E.A., Segre J.A. (2011) The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 9(4), pp. 244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
5. Gundogdu A., Nalbantoglu U. (2017) Human genome-microbiome interaction: metagenomics frontiers for the aetiopathology of autoimmune diseases. *Microb. Genom.*, vol. 3(4), e000112. doi: 10.1099/mgen.0.000112
6. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. (2014) Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, vol. 11 (8), pp. 506–14.
7. Hug L.A., Baker B.J., Anantharaman K., Brown Ch.T., Probst A.J., Castelle C.J., Butterfield C.N., Hersendorf A.W., Amano Y., Ise K., Suzuki Y., Dudek N., Relman D.A., Finstad K.M., Amundson R., Thomas B.C., Banfield J.F. (2016) A new view of the tree of life. *Nature Microbiology*, vol. 1, 16048. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.4
8. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, et al. (2014) An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.*, vol. 32, pp. 834–841.
9. Malay Bhattacharyya, Tuhin Ghosha, Sujit Shankara, Namrata Tomar (2017) The conserved phylogeny of blood microbiome. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, vol. 109, pp. 404–408. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.02.001>
10. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. (2012) The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front. Cell. Inf. Microbiol.*, vol. 2, pp. 104.
11. Patel N.B., Tito R.Y., Obregón-Tito R.J., O'Neal L., Trujillo-Villaroel O., Marin-Reyes L., Troncoso-Corzo L., Gujja-Poma E., Lewis C.V., Lawson P.A. (2016) *Peptoniphilus catoniae* sp. nov., isolated from a human faecal sample from a traditional Peruvian coastal community. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 66(Pt 5), 2019–2024. doi: 10.1099/ijsem.0.000985
12. (2011) Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *World Gastroenterology Organisation*. Retrieved 1 June 2016.
13. (2018) *Probiotics: In Depth*. National Center for Complementary and Integrative Health, US National Institutes of Health. 31 July 2018. Retrieved 16 September 2018.
14. *PubMed*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=microbiome#>
15. Romero-Espinoza J.A., Moreno-Valencia Y., Coronel-Tellez R.H., Castillejos-Lopez M., Hernandez A., Dominguez A., Miliar-Garcia A., Barbachano-Guerrero A., Perez-Padilla R., Alejandro-Garcia A., Vazquez-Perez J.A. (2018) Virome and bacteriome characterization of children with pneumonia and asthma in Mexico City during winter seasons 2014 and 2015. *PLoS ONE*, vol. 13(2), e0192878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192878>
16. Rutherford, Steven T.; Bassler, Bonnie L. (2012). Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 2 (11), a012427. doi:10.1101/cshperspect.a012427
17. Vos W.M., Engstrand L., Drago L., Reid G., Schaubert J., Hay R., Mendling W., Schaller M., Spiller R., Gahan C.G., Rowland I. (2012) *Human Microbiota in Health and Disease. SelfCare*, vol. 3(S1), pp. 1–68.
18. Wishart D.S., Jewison T., Guo A.C., Wilson M., Knox C., Liu Y., Djombou Y., Mandal R., Aziat F., Dong E., Bouatra S., Sinelnikov I., Arndt D., Xia J., Liu P., Yallou F., Bjorn Dahl T., Perez-Pineiro R., Eisner R., Allen F., Neveu V., Greiner R., Scalbert A. HMDB 3.0. The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Research*, vol. 41 (Database issue), pp. D801–7. doi:10.1093/nar/gks1065

Поступила/Received: 03.06.2019

Контакты/Contacts: docbketova59@gmail.com