

Сравнительное исследование бактериотропного действия метабиотиков

В.А. Несчисляев, ORCID: 0000-0002-8163-0674, e-mail: neschislayew@gmail.com

Т.В. Фёдорова, ORCID: 0000-0002-8760-2201, tv.krylova83@gmail.com

Ю.В. Сорокина✉, ORCID: 0000-0001-9114-7208, e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Е.И. Молохова, ORCID: 0000-0003-0334-8590, e-mail: profmol17@gmail.com

А.С. Савина, ORCID: 0000-0002-5917-8431, e-mail: alinasav1994@mail.ru

Пермская государственная фармацевтическая академия; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2

Резюме

Цель работы: сравнительная оценка бактериотропной активности метабиотика Актофлор-С и экзометаболитного комплекса бифидобактерий.

Материалы и методы: в работе использовали БАД Актофлор-С, раствор для приема внутрь в тубик-капельницах по 2 мл (Solopharm). В качестве препарата сравнения – экзометаболитный комплекс из культуральной жидкости штамма *Bifidobacterium bifidum* 1, полученный методом ультрафильтрации с применением разделительных аппаратов с НОММ 15 кДа.

В работе изучали стимулирующее влияние метаболических композиций на активность кислотообразования и динамику накопления лактобактерий *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Антагонистическую активность в отношении энтеробактерий определяли в тесте ингибирования биолюминесценции индикаторного штамма *Escherichia coli lum+* и выражали количественно в виде индекса антибактериальной активности

Результаты и обсуждение. При сравнительном изучении влияния метабиотиков на активность кислотообразования лактобактерий установлено, что оба препарата оказывают выраженное стимулирующее действие на пробиотический штамм *L. plantarum*. При сравнительном изучении влияния метабиотиков на модельный тест-штамм энтеробактерий установлено, что цельные препараты быстро и значительно (более чем на 90%) ингибируют биолюминесценцию *E. coli lum+*. Разведения препаратов в 10 и 100 раз позволили выявить достоверные отличия их активности. При одинаковых значениях pH ($5,8 \pm 0,1$) Актофлор-С (разведение в 10 раз) в большей степени угнетал свечение *E. coli lum+*, превосходя практически в два раза показатели метаболического комплекса бифидобактерий.

Показательно, что разведенный в 10 раз Актофлор-С не уступает цельному препарату по уровню воздействия на культуру тест-штамма. Обращает на себя внимание стимулирующее действие больших разведений УФКЖ бифидобактерий после непродолжительного периода ингибирования свечения *E. coli lum+*.

Представленные данные свидетельствуют о дозозависимости эффекта ингибирования свечения контрольной культуры.

Заключение. Результаты сравнительного исследования профиля бактериального действия нативного комплекса экзометаболитов и препарата Актофлор-С подтверждают наличие совокупности необходимой ингибирующей и стимулирующей активности в отношении различных представителей микробиоты. Представляется перспективным создание на основе препарата Актофлор-С линейки метабиотиков с вариабельностью биологических свойств и специализированных для коррекции различных дисбиотических состояний. Дополнительное включение в состав искусственных композиций нативных экзометаболитов бифидо- и/или лактобактерий позволит расширить спектр позитивного влияния пробиотических препаратов на макроорганизм.

Ключевые слова: метабиотики, ультрафильтрат, Актофлор-С, биолюминесценция, бактериотропное действие

Для цитирования: Несчисляев В.А., Фёдорова Т.В., Сорокина Ю.В., Молохова Е.И., Савина А.С. Сравнительное исследование бактериотропного действия метабиотиков. *Медицинский совет*. 2019;(21):154-158. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-154-158.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A comparative study of the bacteriotropic effect of metabiotics

Valeriy A. Neschislyayev, ORCID: 0000-0002-8163-0674, e-mail: neschislayew@gmail.com

Tatyana V. Fedorova, ORCID: 0000-0002-8760-2201, tv.krylova83@gmail.com

Yuliya V. Sorokina✉, ORCID: 0000-0001-9114-7208, e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Elena I. Molokhova, ORCID: 0000-0003-0334-8590, e-mail: profmol17@gmail.com

Alina S. Savina, ORCID: 0000-0002-5917-8431, e-mail: alinasav1994@mail.ru

Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Polevaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Objective of the study: comparative evaluation of the bacteriotropic activity of Actoflor-S metabiotic and the exometabolic bifidobacteria complex.

Materials and methods: in our work we used Actoflor-S dietary supplement as oral solution in 2 ml drop tubes (Solopharm). As a comparator drug, we used an exometabolite complex from the culture fluid of strain *Bifidobacterium bifidum* 1 obtained by method of ultrafiltration using separation apparatus with HOMM 15 kDa.

We studied the stimulating effect of metabolite compositions on the acid forming activity and dynamics of the accumulation of lactobacilli *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Antagonistic activity against enterobacteria was determined in the test of inhibition of bioluminescence of the indicator strain *Escherichia coli lum+* and quantified as an index of antibacterial activity

Results and discussions. A comparative study of the effects of metabiotics on the acid forming activity of lactobacilli showed that both drugs have a pronounced stimulating effect on the probiotic strain *L. plantarum*.

A comparative study of the effects of metabiotics on the model test strain of enterobacteria showed that whole preparations quickly and significantly (by more than 90%) inhibit the bioluminescence of *E. coli lum+*. Preparation dilutions 1:10 and 1:100 discovered significant differences in their activity. Given equal pH values (5.8 ± 0.1), Actoflor-S (dilution 1:10) inhibited the luminescence of *E. coli lum+* to a greater degree, exceeding almost 2 times the indicators of the metabolite bifidobacteria complex.

It is revealing that Actoflor-S diluted 1:10 is not inferior to the whole preparation in terms of the level of effect on the test strain culture.

What calls attention to itself is that large dilutions of UFLC of bifidobacteria after a short period of inhibition of luminescence of *E. coli lum+* have a stimulating effect.

There is evidence that effect of inhibition of the luminescence of the control culture is dose-dependent.

Conclusion. The results of a comparative examination of the bacterial action profile of the native exometabolites complex and Actoflor-S preparation confirm the presence of combination of the necessary inhibitory and stimulating activity against various agents of the microbiota. Creation of the metabiotics line based on Actoflor-S preparation with variability of biological properties and specialized for the management of various dysbiotic conditions show promise. An additional inclusion of native exometabolites of bifidobacteria and/or lactobacilli into the formula of artificial compositions will make it possible to expand the spectrum of the positive effect of probiotic preparations on the microorganism.

Keywords: metabiotics, ultrafiltrate, Actoflor-S, bioluminescence, bacteriotropic effect

For citation: Neschislyayev V.A., Fedorova T.V., Sorokina Yu.V., Molokhova E.I., Savina A.S. Comparative study of the bacteriotropic effect of metabiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):154-158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-154-158.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современные достижения микробиологии в понимании процессов функционирования системы «макроорганизм и его микрофлора» позволяют прогнозировать актуальные направления в разработке новых терапевтических средств для коррекции дисбиотических состояний человека. Не вызывает сомнений перспективность применения препаратов на основе биологически активных экзометаболитов, продуцируемых клетками нормальной микрофлоры, для обеспечения состояния зубиоза в различных биотопах организма хозяина и, соответственно, его полноценной жизнедеятельности [1, 2].

Метаболитные комплексы, не являющиеся специализированными факторами антагонизма, способны стимулировать представителей нормобиоты, участвовать в обмене веществ, поддерживать водно-электролитный баланс в кишечнике, быть источником питания для клеток эпителия, оказывать антиканцерогенное и антимуtagenное действие, влиять на иммунный статус и работу различных органов и систем макроорганизма [3].

Метаболиты в качестве самостоятельных препаратов-метабиотиков имеют ряд преимуществ технологического и терапевтического характера в сравнении с традиционными клеточными пробиотиками, сферу применения которых они конкурентно полностью охватывают, а по потенциалу органоспецифического действия значительно превосходят. К их преимуществам следует отнести: высокую биодоступность, отсутствие конфликта с собственной микробиотой макроорганизма, отсутствие латентного периода для реализации биологического эффекта, безопасность, более высокие потребительские свойства лекарственных форм и сроки годности [4–6].

В ближайшие годы следует ожидать значительного расширения арсенала метаболитных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке, который в настоящее время не отличается разнообразием и представлен весьма ограниченно метаболитами нативного и сконструированного вида.

Среди метаболитов обращает на себя внимание препарат Актофлор-С, представляющий собой искусственно созданную композицию идентифицированных экзометаболитов *Escherichia coli* M-17, включающую короткоцепочечные карбоновые кислоты (муравьиную, янтарную), молочную кислоту, ацетат, аминокислоты и витамины [7].

Относительно нативных метаболитов следует отметить разработки препаратов на основе ультрафильтратов культуральной жидкости (УФКЖ) лакто- и бифидобактерий производственных штаммов, биологическая активность которых подтверждена многолетним клиническим применением лекарственных средств на их основе в гастроэнтерологии и других областях медицины [7, 8].

С учетом востребованности на фармацевтическом рынке препарата Актофлор-С вызывает интерес сравнение его биологической активности с нативными экзометаболитными комплексами представителей микробиоты.

Цель работы: сравнительная оценка бактериотропной активности метаболитика Актофлор-С и экзометаболитного комплекса бифидобактерий.

Материалы и методы: в работе использовали БАД Актофлор-С, раствор для приема внутрь в тубик-капельницах по 2 мл (Solopharm). В качестве препарата сравнения – экзометаболитный комплекс из культуральной жидкости штамма *Bifidobacterium bifidum* 1, полученный методом ультрафильтрации с применением разделительных аппаратов с номинально отсекаемой молекулярной массой (НОММ) 15 кДа.

В работе изучали стимулирующее влияние метаболитных композиций на активность кислотообразования и накопление биомассы клеток штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3.

Жидкую культуру лактобактерий получали путем регидратации препарата Лактобактерин сухой (НПО «Микроген») в 5 мл 0,9%-ного стерильного раствора натрия хлорида. Для определения влияния исследуемых препаратов на рост клеток 3 мл метабиотика и такой же объем культуры лактобактерий вносили в 24 мл 0,5%-ного стерильного раствора глюкозы и выдерживали в термостате при температуре 37 ± 1 °C в течение 48 ч. В контрольные пробирки вносили 24 мл 0,5%-ного раствора глюкозы, 3 мл раствора 0,9%-ного натрия хлорида, 3 мл культуры тест-штамма лактобактерий.

Рассчитывали отдельно коэффициент стимуляции (КС) по показателям оптической плотности (КС роста) и по показателям кислотности (КС кислотообразования) с использованием формулы:

$$КС = \frac{O_{кон} - O_{нач}}{K_{кон} - K_{нач}},$$

где $O_{кон}$ – средний конечный показатель в опытной пробе; $O_{нач}$ – средний начальный показатель в опытной пробе; $K_{кон}$ – средний конечный показатель в контрольной пробе; $K_{нач}$ – средний начальный показатель в контрольной пробе.

Определение активности кислотообразования проводили титриметрическим способом. Содержимое пробирок перемешивали и отбирали 10 мл на титрование 0,1 М раствором натрия гидроксида до $pH = 8,5 \pm 0,1$. Значение pH определяли с помощью иономера универсального.

Кислотность выражали в градусах Тернера и вычисляли по формуле:

$$^{\circ}T = A \times K \times 10,$$

где $^{\circ}T$ – условная величина, выраженная в градусах Тернера, которая определяется количеством мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование 100 мл исследуемой суспензии;

A – количество мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование 10 мл исследуемой суспензии; K – поправка к титру раствора натрия гидроксида.

Рост культуры лактобактерий оценивали по изменению оптической плотности в контрольной и исследуемой пробе в кювете с толщиной слоя 3 мм при длине волны 540 нм на фотоэлектроколориметре «КФК-3» (Россия).

Антагонистическую активность в отношении энтеробактерий определяли в тесте ингибирования биолюминесценции индикаторного штамма *Escherichia coli lum+* и выражали количественно в виде индекса антибактериальной активности (ИАА) – безразмерной величины, рассчитываемой по формуле:

$$^{\circ}T = A \times K \times 10,$$

где I_0 и I – интенсивность свечения контроля и опыта, соответственно, при фиксированном времени экспозиции исследуемой пробы с тест-объектом [9, 10].

К 0,5 мл исследуемого препарата (цельного или разведенного в 10 или 100 раз) добавляли 0,5 мл бактериальной суспензии тест-штамма *E. coli lum+* и выдерживали при температуре 22 ± 2 °C в течение 24 ч. Для контроля к бактериальной взвеси добавляли 0,5 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9%.

Динамику интенсивности биолюминесценции бактерий *E. coli lum+* в пробах регистрировали с помощью люминометра «Биотокс-10М» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прямой или опосредованный стимулирующий эффект экзометаболитного комплекса на представителей нормофлоры является необходимым и ведущим параметром специфической активности любого коммерческого метабиотика. Этот аспект бактериотропного действия весьма важен при сравнении разных препаратов в ситуации терапевтического выбора.

При сравнительном изучении влияния метабиотиков на активность кислотообразования клеток тестируемой культуры установлено, что оба препарата оказывают выраженное стимулирующее действие на лактобактерии (табл. 1). Наблюдался аналогичный прирост кислотности, несмотря на существенные отличия исходных уровней в исследуемых образцах. В контрольном варианте кислотообразование лактобактерий было в 1,5 раза менее выражено.

● **Таблица 1.** Влияние метаболитных комплексов на активность кислотообразования лактобактерий

● **Table 1.** Effect of metabolite complexes on the acid forming activity of lactobacilli

Исследуемый образец	Величина общей кислотности, °T		Коэффициент стимуляции кислотообразования
	Исходный показатель	Показатель после инкубации	
Контроль	13,01 ± 0,09	48,7 ± 0,16	-
Актофлор-С	58,4 ± 0,14	111,8 ± 0,13*	1,49 ± 0,12
УФКЖ бифидобактерий	15,22 ± 0,03	69,3 ± 0,09*	1,52 ± 0,82

* $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента в сравнении с контролем.

В ходе эксперимента определяли значения показателя pH жидких бактериальных культур до и после инкубации. Наблюдали следующие изменения данного показателя: в контроле от $5,68 \pm 0,02$ до $4,94 \pm 0,13$; в образцах с УФКЖ бифидобактерий от $5,54 \pm 0,01$ до $3,48 \pm 0,01$; в образцах с препаратом Актофлор-С от $5,00 \pm 0,01$ до $4,54 \pm 0,02$.

При изучении влияния метаболитных комплексов на рост лактобактерий отмечены сопоставимые данные стимуляции накопления биомассы (табл. 2).

В ходе эксперимента установлено, что стимулирующее влияние метабиотика Актофлор-С более выражено.

Ингибирующее действие метаболитных пробиотиков на условно-патогенную и патогенную микрофлору также

● **Таблица 2.** Влияние метаболитных комплексов на рост лактобактерий

● **Table 2.** Effect of metabolite complexes on the growth of lactobacilli

Исследуемый образец	Оптическая плотность, А		Коэффициент стимуляции роста
	Исходный показатель	Показатель после инкубации	
Контроль	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,03	-
Актофлор-С	0,12 ± 0,02	0,19 ± 0,01	1,4 ± 0,33
УФКЖ бифидобактерий	0,16 ± 0,04	0,21 ± 0,05	1,0 ± 0,26

является одним из весьма значимых факторов их регуляторного влияния на состав микробиоты желудочно-кишечного тракта макроорганизма.

При сравнительном изучении влияния метабитиков на модельный тест-штамм энтеробактерий установлено, что цельные препараты быстро и значительно (более чем на 90%) ингибируют биолюминесценцию *E. coli lum+*.

Разведение препаратов в 10 и 100 раз позволило выявить достоверные отличия их активности. При одинаковых значениях рН (5,8 ± 0,1) Актофлор-С (разведение в 10 раз) в большей степени угнетал свечение *E. coli lum+*, превосходя практически в два раза показатели метаболитного комплекса бифидобактерий. Показательно, что разведенный в 10 раз Актофлор-С не уступает цельному препарату по уровню воздействия на культуру тест-штамма.

Обращает на себя внимание стимулирующее действие больших разведений УФКЖ бифидобактерий после

непродолжительного периода ингибирования свечения *E. coli lum+* (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют о дозозависимости эффекта ингибирования свечения контрольной культуры.

Способ получения препарата-метабитика может существенно влиять на выраженность данного эффекта, если принимать во внимание возможность создания искусственных композиций типа Актофлор-С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительного исследования профиля бактериального действия нативного комплекса экзометаболитов и искусственной композиции, входящей в состав препарата Актофлор-С, подтверждают наличие совокупности необходимой ингибирующей и стимулирующей активности в отношении различных представителей микробиоты, что является необходимым условием для проявления корректирующего эффекта пробиотика. Дозозависимый эффект метабитика открывает возможность для конструирования препаратов, обладающих разной степенью выраженности составляющих бактериотропного действия. Представляется перспективным создание на основе препарата Актофлор-С линейки метабитиков с вариабельностью биологических свойств и специализированных для коррекции различных дисбиотических состояний. Дополнительное включение в состав искусственных композиций нативных экзометаболитов бифидо- и/или лактобактерий позволит расширить спектр позитивного влияния пробиотических препаратов на макроорганизм.



Поступила / Received 28.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019

Принята в печать / Accepted 23.12.2019

● **Таблица 3.** Ингибирующая активность метаболитов в отношении энтеробактерий

● **Table 3.** Inhibitory activity of metabolites against enterobacteria

Препарат	Подавление свечения тест-штамма, %						
	Время экспозиции						
	5 мин	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Актофлор (цельный)	99,77 ± 0,04*	99,73 ± 0,04*	99,77 ± 0,04*	99,77 ± 0,04*	99,70 ± 0,01*	99,70 ± 0,01*	98,40 ± 0,01*#
УФКЖ (цельный)	97,77 ± 0,08	97,90 ± 0,01	97,73 ± 0,04	98,00 ± 0,07#	98,10 ± 0,14#	98,13 ± 0,23	95,47 ± 0,04#
Актофлор (разведение в 10 раз)	99,77 ± 0,04*	99,80 ± 0,01*	99,80 ± 0,01*	99,80 ± 0,01*	99,73 ± 0,04*	99,70 ± 0,01*	98,47 ± 0,04*#
УФКЖ (разведение в 10 раз)	42,97 ± 1,76	46,20 ± 0,85	43,70 ± 1,14	43,80 ± 1,77	44,03 ± 1,28	44,43 ± 1,60	-101,50 ± 9,76#
Актофлор (разведение в 100 раз)	87,57 ± 0,25*	87,87 ± 0,18*	87,97 ± 0,22*	88,27 ± 0,32*	87,53 ± 0,55*	86,47 ± 0,39*	50,07 ± 1,21*#
УФКЖ (разведение в 100 раз)	-2,90 ± 1,87	2,63 ± 1,52#	2,57 ± 1,49#	1,97 ± 2,72#	-11,33 ± 3,28#	-16,07 ± 2,89#	-177,80 ± 15,48#

* p < 0,05 по сравнению с УФКЖ бифидобактерий. - # p < 0,05 по сравнению с исходным значением.

Список литературы

1. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В., Макаров В.В., Юдин С.М. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):12-22. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
2. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., Демьянова Е.В. Современные подходы к регуляции состава микробиоты кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;(2):4-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35123716>.
3. Корниенко Е.А. Метаболическое действие микробиоты и метаболитики. *РМЖ*. 2016;(18):1196-1201. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Metabolicheskoe_deystvie_mikrobioty_i_metabiotiki/.
4. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солянова И.П. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метаболитики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке. *Трудный пациент*. 2018;16(4):16-22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-prebiotiki-probiotiki-metabiotiki-pri-izbytochnom-bakterialnom-roste-v-tonkoy-kishke>.
5. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=36412565>.
6. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотика как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017;15(6-7):35-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabiotiki-kak-estestvennoe-razvitiye-probioticheskoy-kontseptsii>.
7. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., Демьянова Е.В. Развитие концепции метаболитиков в России и за рубежом. *Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке: Материалы конференции*. Пермь, 2018:209-214. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407536>.
8. Крылова Т.В., Чистохина Л.П., Несчислав В.А., Николаева А.М. Состав и биологическая активность метаболитных комплексов из культуральной жидкости бифидобактерий. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2012;8(2):27-30. Режим доступа: https://www.biorosinfo.ru/Vestnik/2012/Journal_2012_2.pdf.
9. Пшеничников Р.А., Масленникова И.Л., Никитина Н.М. *Микробиолюминесценция (оптимизация сенсоров и расширение сферы использования реакции)*. Пермь: Пермский государственный технический университет; 2005. 76 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002687125>.
10. Несчислав В.А. и др. *Способ определения антагонистической активности пробиотиков*. Патент России № 2187801. Заяв. 10.07.2000. Опулб. 20.08.2002. Бюл № 23. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2187801C2_20020820

References

1. Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagaynova A.V., Makarov V.V., Yudin S.M. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):12-22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
2. Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I., Demyanova E.V. Modern approaches to the regulation of the composition of the intestinal microbiota. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;(2):4-6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35123716>.
3. Kornienko E.A. Metabolic activities of microbiota and metabiotics. *RMJ*. 2016;(18):1196-1201. *RMZH = RMJ. (In Russ.)* Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Metabolicheskoe_deystvie_mikrobioty_i_metabiotiki/.
4. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanov I.P. Antibiotics, Prebiotics, Probiotics, Metabiotics in the Therapy of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Trudnyy patients = Difficult patient*. 2018;16(4):16-22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-prebiotiki-probiotiki-metabiotiki-pri-izbytochnom-bakterialnom-roste-v-tonkoy-kishke>.
5. Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=36412565>.
6. Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V. Metabiotics as a Natural Development of a Probiotic Concept. *Trudnyy patients = Difficult patient*. 2017;15(6-7):35-39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabiotiki-kak-estestvennoe-razvitiye-probioticheskoy-kontseptsii>.
7. Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I., Demyanova E.V. Development of the metabiotics concept in Russia and abroad. *Prospects for the development of the production and use of immunobiological preparations in the 21st century: Conference proceedings*. Perm; 2018. P. 209-214. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35407536>.
8. Krylova T.V., Chistokhina L.P., Neschislayev V.A., Nikolaeva A.M. Composition and biological activity of metabolite complexes from the culture fluid of bifidobacteria. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. YU.A. Ovchinnikova = Yu.A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology*. 2012;8(2):27-30. (In Russ.) Available at: https://www.biorosinfo.ru/Vestnik/2012/Journal_2012_2.pdf.
9. Pshenichnikov R.A., Maslenikova I.L., Nikitina N.M. *Microbioluminescence (sensor optimization and extension of the use of the reaction)*. Perm: Perm State Technical University; 2005. 76 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002687125>.
10. Neschislayev V.A. et al. *Method of assay of antagonistic activity of probiotics*. (19)RU(11)2 187 801. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2187801C2_20020820.

Информация об авторах:

Несчислав Валерий Александрович, д.м.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: neschislayew@gmail.com

Фёдорова Татьяна Викторовна, к.фарм.н., старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: tv.krylova83@gmail.com

Сорокина Юлия Васильевна, к.фарм.н., доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Молохова Елена Игоревна, д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: profmol17@gmail.com

Савина Алина Сергеевна, аспирант, ассистент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; e-mail: alinasav1994@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy A. Neschislayev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Poleyava St., Perm, 614990, Russia; e-mail: neschislayew@gmail.com

Tatyana V. Fedorova, Cand. of Sci. (Pharm.), Senior Lecturer of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Poleyava St., Perm, 614990, Russia; e-mail: tv.krylova83@gmail.com

Yuliya V. Sorokina, Cand. of Sci. (Pharm.), Assistant Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Poleyava St., Perm, 614990, Russia; e-mail: sorokinayulia@yandex.ru

Elena I. Molokhova, Dr. of Sci. (Pharm.), Professor of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Poleyava St., Perm, 614990, Russia; e-mail: profmol17@gmail.com

Alina S. Savina, Postgraduate Student, Assistant of Chair for Industrial Pharmaceutical Technology with Biotechnology Module, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Poleyava St., Perm, 614990, Russia; e-mail: alinasav1994@mail.ru