

Абатуров А.Е., Бабич В.Л.
Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины,
Днепропетровск, Украина

Abaturov A., Babich V.
Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine

Иммунотропное действие пробиотических штаммов *Bacillus clausii*

Immunotropic effect of probiotic strains of *Bacillus clausii*

Резюме

В статье представлена информация о нормальной микрофлоре кишечника. Описаны основные механизмы действия пробиотиков. Особое внимание уделено связи механизмов модификации кишечной микрофлоры с регуляцией экспрессии генов в клетках кишечника. Дана характеристика *Bacillus clausii*. Приведены особенности бактерицидного и иммунотропного действия пробиотических штаммов *Bacillus clausii*. Раскрывается особая роль бактерицина Bac-GM17 *Bacillus clausii* в ингибировании роста бактериальных и грибковых колоний или индукции гибели патогенов. Охарактеризованы уникальные иммуномодулирующие свойства пробиотических штаммов *Bacillus clausii* при инфекционном процессе.

Ключевые слова: микробиом, пробиотики, *Bacillus clausii*.

Abstract

This article provides information on the normal intestinal microflora. We describe the basic mechanisms of action of probiotics. Particular attention is paid to the connection of mechanisms of the intestinal microflora modification with the regulation of gene expression in intestinal cells. The authors gave the characteristics of *Bacillus clausii*, the peculiarities of bactericidal and immunotropic action of probiotic strains of *Bacillus clausii*. There is discussed the special role of bacteriocin Bac-GM17 *Bacillus clausii* in inhibiting the growth of bacterial and fungal colonies or induction of pathogen destruction. There are characterized the unique immunomodulatory properties of probiotic strains of *Bacillus clausii* in infectious process.

Keywords: intestinal microbiota, probiotics, *Bacillus clausii*.

Филогенетически сформировавшаяся сложная система взаимоотношений между макроорганизмом человека и микробными сообществами, сопровождающими его на протяжении всей жизни, в последние годы стала предметом интенсивных научных исследований [5, 8, 16]. Участие микробиома в поддержании биохимического, метаболического и иммунного равновесия организма способствует сохранению здоровья человека [1]. Нормальная микрофлора кишечника представлена

триллионами микроорганизмов, включая 150–200 наиболее распространенных и около 1000 более редких штаммов, общее количество генов которых превышает человеческий геном в 100 раз. В состав нормальной микробиоты входят бактерии, простейшие и вирусы [9, 14]. В современном мире отмечается актуализация научного интереса к функционированию микробиома человека. Пусковым фактором к углубленному изучению микробиома человека послужило развитие новых молекулярно-генетических технологий, которые позволяют идентифицировать многочисленные некультуральные виды бактерий. Появились неопровержимые факты, свидетельствующие о связи нарушений функционирования микробиома с индукцией заболеваний не только пищеварительного тракта, но и сердечно-сосудистой, костной системы. Установлено, что изменения микробиома ассоциированы с развитием ожирения, аллергических и аутоиммунных процессов [3, 6, 23].

Структурное и функциональное состояние микробиома тесно связано с генетическими и иммунными особенностями человека, а микрофлора в свою очередь определяет активность множества физиологических процессов макроорганизма [18, 28]. Преодолеть нарушения микробиологического дисбаланса кишечника можно различными способами и одним из них является применение препаратов, содержащих пробиотические бактерии. Согласно определению рабочей группы ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах вызывает улучшение здоровья организма хозяина. По мнению многих исследователей, проведение пробиотической терапии считается перспективным методом лечения и профилактики нарушений микробиома кишечника [19, 21, 32].

Механизмы действия пробиотиков

Эпителий кишечника постоянно подвергается воздействию продуктов питания и бактериальных агентов. В физиологических условиях эпителиальные клетки слизистой оболочки и клетки лимфоидной ткани кишечника обеспечивают иммунную защиту организма от чужеродных агентов и патогенов. Сохранение баланса между толерантностью и запуском иммунных процессов обеспечивают антигенпрезентирующие клетки кишечника. Нарушение регуляции указанного процесса является пусковым фактором в развитии многих воспалительных реакций в пищеварительном тракте [4].

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию повышает его резистентность к колонизации патогенами, препятствуя их адгезии. При изучении культуры колоноцитов М.Е. Sanders и соавт. [29] установили, что пробиотические бактерии способствуют функционированию цитоскелета энтероцитов и межклеточных плотных контактов. Показано, что под влиянием пробиотических бактерий усиливается экспрессия тропомиозина ТМ-5, актина, окклюдина, снижается парацеллюлярная проницаемость, повышается синтез муцина МUC-3, стимулируется синтез и активация рецептора эпителиального фактора роста (EGF). Пробиотические бактерии, непосредственно взаимодействуя с антигенпрезентирующими клетками (М-клетками, дендритными клетками, макрофагами), Т- и В-лимфоцитами, оказывают модулирующее действие на активность иммунного ответа. Установлено, что пробиотические

Таблица 1

Гены энтероцитов, чувствительные к действию пробиотиков [26]

Пробиотический штамм	Чувствительные гены
Гены энтероцитов, чувствительные к действию Bifidobacteria	
Bifidobacteria	IL12p40, IL-1 β , TNF- α и SOCS1
Bifidobacteria strains	NF- κ B активация, IL-8, TNF- α , COX-2 и ICAM-1
Гены энтероцитов, чувствительные к действию Bacillus	
Bacillus species	TLR-2 и TLR-4
B. animalis	TLR-2 и TLR-4
B. breve CNCM I-4035	TLR-9 и TOLLIP
B. breve M-16V	LBP
B. clausii	Гены иммунного и воспалительного ответа
B. lactis BB12	Гены, MAPK- и NF- κ B путей и IL-6
Гены энтероцитов, чувствительные к действию Clostridium	
C. butyricum	IL-8, IL-6 и TNF- α
C. butyricum TO-A	TLR-4
Гены энтероцитов, чувствительные к действию Lactobacillus	
L. acidophilus	Гены компонентов NF- κ B-ассоциированного сигнального пути
L. acidophilus	IFN, TLR-3, IL-12, IL-10 и TGF- β
L. casei	IFN- γ и IL-2
L. casei Zhang	TLR2, TLR3, TLR4 и TLR9
L. delbrueckii subsp. bulgaricus	TLR-4, p38 и I κ B
L. lactis subsp. cremoris FC	IL-8
L. paracasei CNCM I-4034	TLR9, CASP8 и TOLLIP
L. plantarum genomic DNA	TLR2, TLR4 и TLR9
L. plantarum DSMZ 12028	TLR2 и TLR4
L. plantarum MB452	Гены протеинов плотных контактов
L. rhamnosus 35	IL12, TNF- α , IL1B, IL6, TGF β 1, IL-23 и IL-8
L. rhamnosus GG	TNF- α и IL-1
Гены энтероцитов, чувствительные к действию E. coli Nissle и Saccharomyces cerevisiae	
E. coli Nissle 1917	MCP-1, MIP-2 α и MIP-2 β
Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856	PPAR- γ
Гены энтероцитов, чувствительные к действию сочетаний пробиотиков	
Lactobacilli и bifidobacteria strains	Гены компонентов MAPK-ассоциированного сигнального пути
Bifidobacteria, lactobacilli, и P. freudenreichii	FCER1A, FCER1G, IL-8, TNF- α и IL-10
Bifidobacteria, lactobacilli, и S. thermophilus THS	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 и IFN- γ
B. breve strain Yakult и B. bifidum strain Yakult	IL-8 и I κ B-zeta
Lactobacillus и Streptococcus species	SOCS3
B. breve strains M-16V, NR246 и UCC2003	CASP7, IRF3, A4, APBA1, NOX5 и LIFR
Bifidobacteria и lactobacilli	MUC2, MUC3, NAIP, HIAP1/cIAP2 и HIAP2/cIAP1
B. subtilis RJGP16 and L. salivarius B1	IL-6 и pBD-2
L. plantarum, L. lactis and L. mesenteroides	IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF- α , IL-8, TLR5 и IgT
VSL#3	IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-10, TGF- β и IL-8

бактерии могут непосредственно участвовать в регуляции экспрессии генов энтероцитов слизистой оболочки кишечника [7, 15, 17]. Пробиотические бактерии изменяют экспрессию генов Toll-подобных (TLR) и NOD-подобных рецепторов (NLR), а также муцина, провоспалительных факторов транскрипции, цитокинов, ферментов и др. (табл. 1) [24, 26].

Пробиотические бактерии, модулируя активность иммунной системы, могут быть эффективно использованы при лечении воспалительных заболеваний кишечника [12]. Одним из активнейших пробиотических штаммов, влияющих на состояние иммунной системы, является штамм *Bacillus clausii*.

Характеристика *Bacillus clausii*

Одной из наиболее изученных пробиотических бактерий является *Bacillus clausii*. Семейство *Bacillus* образовано группой аэробных или факультативно-анаэробных грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, способных образовывать эндоспоры, и насчитывает 77 видов бактерий (рис. 1) [33]. В естественных условиях представители рода *Bacillus* не колонизируют пищеварительный тракт и выступают в качестве транзитной микрофлоры. В настоящее время известно более 20 пробиотических бактерий *Bacillus*: *coagulans*, *subtilis*, *clausii*, *cereus*, *toyoi*, *lichemiformis*, *mesentericus*, *polymyxa* и др. [31].

Bacillus clausii – это грамположительная аэробная, эндоспорообразующая факультативная палочковидная бактерия. Действие пробиотического препарата, содержащего *Bacillus clausii*, начинается с момента его попадания в пищеварительный тракт. Пробиотический препарат, содержащий *Bacillus clausii*, представляет собой лиофилизированную массу бактерий, большинство из которых находится в форме спор [33]. Жизненный цикл спорообразующих бактерий состоит из прорастания споры, вегетативной стадии, перехода к споруляции и завершается образованием зрелой споры.

После попадания в пищеварительный тракт бактерии *Bacillus clausii* разбавляются в секрете слизистых оболочек желудка и начинают интенсивно размножаться независимо от физико-химического состояния желудочного содержимого [31]. В исследованиях на животных установлен факт перехода в течение 2 ч после введения препарата 90% спор *Bacillus clausii* в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией таких активных биологических веществ, как протеолитические ферменты, субстанции с антибактериальной активностью, лизоцим, аминокислоты, витамины [2].

Связывание бактерий *Bacillus clausii* с эпителием слизистой оболочки кишечника и афферентными сайтами GALT блокирует адгезию ротавирусов, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium* [30]. Подавление адгезии патогенов предотвращает колонизацию кишечника инфекционными возбудителями и вероятное развитие воспалительной реакции [2].

Бактерицидное действие бактерий *Bacillus clausii*

Пробиотические бактерии препятствуют колонизации кишечника патогенными бактериями, продуцируя сероводород, перекись водорода, соляную, уксусную, молочную, бензойную кислоты, создающих

В настоящее время известно более 20 пробиотических бактерий *Bacillus*: *coagulans*, *subtilis*, *clausii*, *cereus*, *toyoi*, *lichemiformis*, *mesentericus*, *polymyxa* и др. [31].

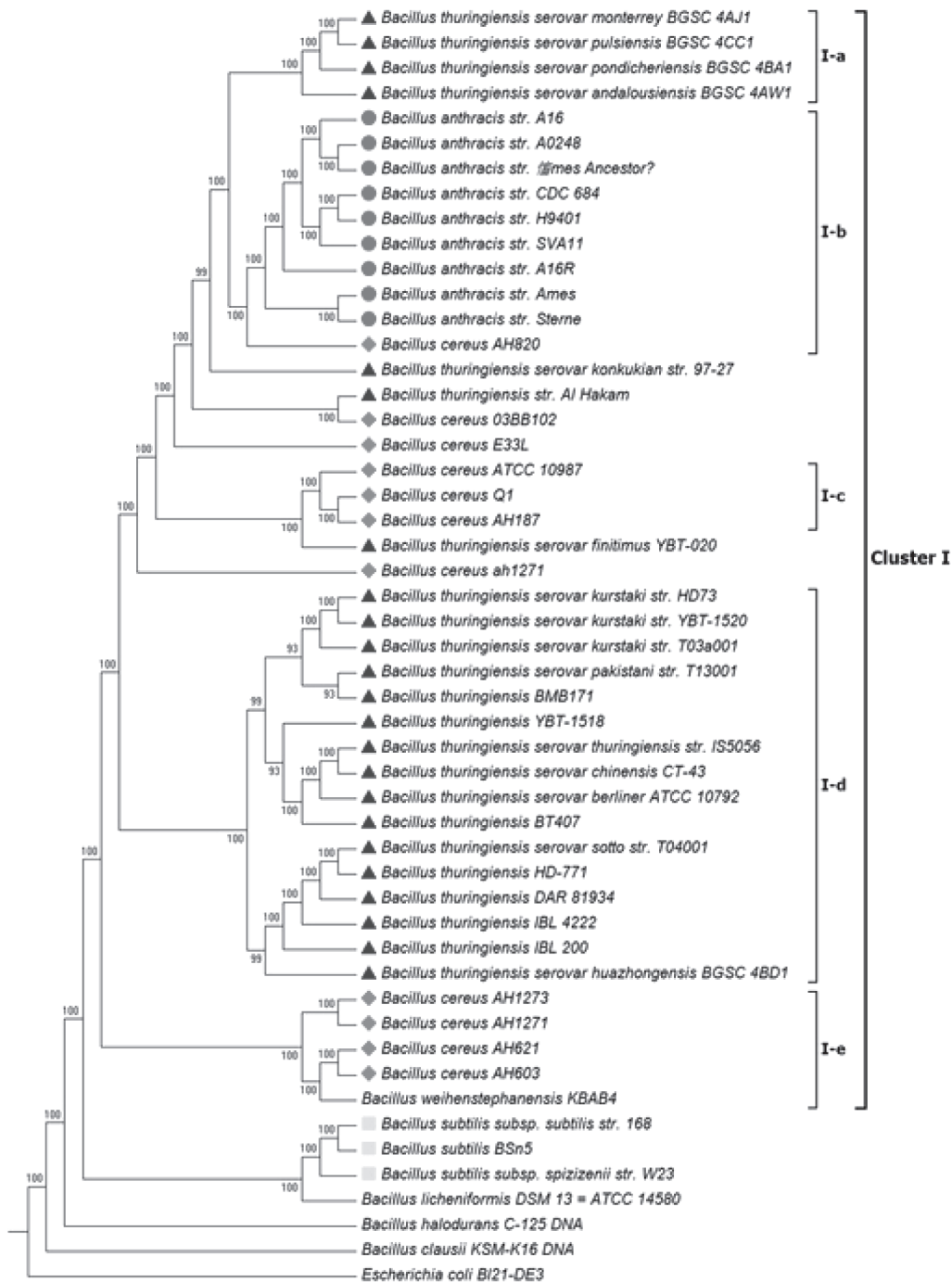


Рис 1. Семейство Bacillus [33]

Таблица 2
Бактериоцины, продуцируемые бактериями *Bacillus clausii* [22]

Штамм <i>Bacillus</i>	Бактериоцин
<i>Bacillus Cereus</i> ATCC 4579	BLIS
<i>Bacillus coagulans</i>	Коагулин
<i>Bacillus Thuringiensis</i>	Энтомоцин, турицин
<i>Bacillus subtilis</i>	Бацилизин, субтилозин
<i>Bacillus clausii</i> strainGM17	Vac-GM17

кислую среду в люмене кишечника. Также пробиотические бактерии непосредственно индуцируют гибель патогенов и ингибируют рост бактериальных и грибковых колоний, продуцируя бактериоцины и микроцины [10].

Различные виды *Bacillus* производят разные бактериоцины (табл. 2) [22].

Бактериоцин Vac-GM17 *Bacillus clausii* оказывает бактерицидное действие на грамположительные (*Micrococcus luteus* LB 14110, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Listeria ivanovii* BUG 496, *Enterococcus faecalis* JH 2-2) и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* ATCC 8739, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas savastanoi* pv. *savastanoi*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 49189), а также грибы (*Candida tropicalis* R2 CIP203, *Fusarium* sp) [22].

Бактерии *Bacillus clausii* синтезируют субтилозин и каталазу, которые способствуют росту *Lactobacillus* [13]. Также бактерии *Bacillus clausii* активно продуцируют дипиколиновую кислоту, которая обладает высоким уровнем антибактериальной активности [31, 34].

Влияние бактерий *Bacillus clausii* на экспрессию генов энтероцитов

Simona Di Caro и соавт. [11] оценили характер экспрессии генов энтероцитов слизистой оболочки кишечника здоровых людей на фоне лечения препаратом, содержащим бактерии *Bacillus clausii*. Авторы показали, что применение препарата, содержащего бактерии *Bacillus clausii*, сопровождается активированием экспрессии 158 и подавлением экспрессии 265 генов энтероцитов. Авторы показали, что бактерии *Bacillus clausii* преимущественно влияют на экспрессию генов, которые участвуют в иммунном ответе и воспалении, апоптозе, клеточном росте, дифференциации клеток, межклеточной сигнализации, клеточной адгезии, трансдукции внутриклеточного сигнала и транскрипции генов [11]. Бактерии *Bacillus clausii* регулируют активность генов таких протеинов, как IL-1 β , IL-6, IL-13, Hsp40, протеогликан 2, сиалофорин, катепсин S, β -дефензин 126, цистеинбогатый протеин 1, Н-фактор 1, рецептор TNF, рецептор IL-15, соматомедин C, активатор плазминогена [11].

Иммуномодулирующие свойства *Bacillus clausii*

При разработке показаний для клинического применения *Bacillus* должны учитываться уникальные иммуномодулирующие свойства каждого штамма пробиотической бактерии. В 2016 г. Biswaranjan Pradhan и соавт. [27] продемонстрировали непосредственное иммуномодулирующее действие бактерий *Bacillus clausii* на модели мышинных макрофа-

Пробиотические бактерии препятствуют колонизации кишечника патогенными бактериями, продуцируя сероводород, перекись водорода, соляную, уксусную, молочную, бензойную кислоты, создающих кислую среду в люмене кишечника.

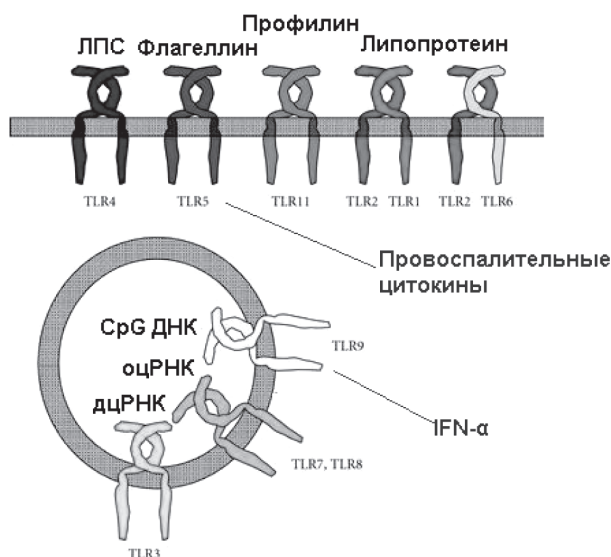


Рис. 2. Местоположение TLR5 и TLR9 [27]

гов, зараженных *Salmonella Typhimurium* серовар *enterica* in vitro. Исследователи обнаружили, что наблюдаемое повышение экспрессии гена TLR9 в ранний период после инфицирования макрофагов бактериями *Bacillus clausii* способствует продукции интерферонов I типа, а гена TLR5 в более поздний период – провоспалительных цитокинов (рис. 2) [27].

Бактерии *Bacillus clausii* усиливают активность продукции сиалофорина (CD43, GALGP) – сиалогликопротеина лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, и некоторых В-лимфоцитов [36]. Сиалофорин участвует в активации Т-клеток [25].

Бактерии *Bacillus clausii* обладают иммуномодулирующей активностью, стимулируя синтез IFN- γ и активируя Th₁-ответ, способствующий элиминации вирусных и бактериальных патогенов [31]. Однако необходимо учитывать, что бактерии *Bacillus clausii* стимулируют пролиферацию преимущественно Th₂-клеток [11]. На фоне влияния бактерий *Bacillus clausii* подавляется экспрессия генов IL-6, IL-5 и рецепторов IL-15, в то время как активируется транскрипция генов IL-1 β , его рецептора, IL-10, IL-13, IL-17 [11, 27]. Но с другой стороны, ингибирование генов IL-6 и рецептора IL-15 как мощных провоспалительных факторов и продукция противовоспалительного IL-10 подавляет активность воспалительной реакции [11].

Biswaranjan Pradhan и соавт. [27] было установлено, что бактерии *Bacillus clausii* оказывают влияние на экспрессию интерфероновых генов макрофагов. *Bacillus clausii*-ассоциированное усиление продукции IFN- α 2 лежит в основе противовирусного действия данной пробиотической бактерии [27].

Также бактерии *Bacillus clausii* регулируют экспрессию хемокинов [27]. Бактерии *Bacillus clausii* стимулируют экспрессию практически всех хемокинов в ранний период инфицирования макрофагов, а в поздний

период способствуют подавлению ее активности [27]. Таким образом, бактерии *Bacillus clausii*, индуцируя продукцию хемокинов в ранний период инфицирования, способствуют рекрутированию различных регуляторных и эффекторных иммунцитов, участвующих в элиминации патогена [20].

В 2005 г. впервые было установлено, что бактерии *Bacillus clausii* усиливают продукцию β -дефензина 126 [11]. Однако в 2016 г. было продемонстрировано, что *Bacillus clausii* активирует экспрессию нескольких дефензиновых генов: Defars12, Defb10, Defb15, Defb34, Defb35, Defb38, Defb39 [27]. Способность бактерии *Bacillus clausii* оказывать влияние на экспрессию дефензиновых генов подчеркивает их неоспоримую роль в противоинфекционной защите.

■ ВЫВОДЫ

1. Бактерии *Bacillus clausii* модулируют функционирование механизмов неспецифической противоинфекционной защиты: усиливают их активность в ранний период инфицирования и подавляют в поздний период инфицирования. *Bacillus clausii*-ассоциированная индукция образ-распознающих рецепторов и провоспалительной реакции в ранний период инфицирования способствует элиминации патогена, а возбуждение противовоспалительных механизмов в поздний период инфицирования предупреждает избыточность провоспалительной реакции.
2. Модуляция иммунной системы позволяет считать *Bacillus clausii* идеальным кандидатом для восстановления фазового профиля цитокиновых изменений при инфекционном процессе.
3. *Bacillus clausii*-ассоциированная экспрессия нескольких дефензинов и интерферона I типа обуславливает усиление антибактериального и противовирусного ответа при инфекционных заболеваниях.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Grinevich VB, Zakharchenko MM. [Modern ideas about the importance of human intestinal microbiocenosis and methods of correction of violations]. New St. Petersburg medical statements. 2003;3:13-20. Russian.
2. Osipova I., Sorokulova I., Vasilyeva E., Budanova E. [Pre-clinical testing of new spore probiotics]. Journal of Medical Sciences. 2005;12:36-40.
3. Rybal'chenko O., Bondarenko V., Dobrica V. [Atlas ultrastructure of intestinal microbiota person]. St. Petersburg; 2008. 110 p. Russian.
4. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat Rev Immunol. 2008;8:411-420. [PMID: 18469830 DOI: 10.1038/nri2316].
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473:174-180. doi: 10.1038/nature09944.
6. Attar N. Early life dysbiosis increases asthma risk. Nature Reviews Microbiology. 2015;13:660. doi:10.1038/nrmicro3574.

7. Bermudez-Brito M., Plaza-Diaz J., Munoz-Quezada S., Gomez-Llorente C., Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160-174. [PMID: 23037511 DOI: 10.1159/000342079].
8. Claesson MJ., Jeffery IB., Conde S. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488:178–184. doi: 10.1038/nature11319.
9. Clemente JC., Ursell LK., Parfrey LW., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148:1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
10. Cotter PD., Ross RP., Hill C. Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology.* 2013;11:95–105.
11. Di Caro S., Tao H., Grillo A. *Bacillus clausii* effect on gene expression pattern in small bowel mucosa using DNA microarray analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;17(9):951–60.
12. Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A., Renga B., Fiorucci S. Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2013;8:e63893 [PMID: 23691109 DOI: 10.1371/journal.pone.0063893].
13. Duc le H., Hong HA., Barbosa TM., Henriques AO., Cutting SM. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Apr;70(4):2161–71.
14. Flint HJ., O’Toole PW., Walker AW. Special issue: the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010;156:3203—3204. doi: 10.1099/mic.0.045443-0.
15. Fontana L., Bermudez-Brito M., Plaza-Diaz J., Munoz-Quezada S., Gil A. Sources, isolation, characterization and evaluation of probiotics. *Br J Nutr.* 2013;109 Suppl 2:S35-S50. [PMID: 23360880 doi: 10.1017/S0007114512004011].
16. Fouhy F., Ross RP., Fitzgerald GF. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut. Microbes.* 2012;3:203—220. doi: 10.4161/gmic.20169.
17. Gomez-Llorente C., Munoz S., Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:381–389. [PMID: 20416121 DOI: 10.1017/S0029665110001527].
18. Johnston BC., Goldenberg JZ., Vandvik PO. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;11:CD004827.
19. Lata J., Jurankova J., Kopacova M., Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:2890–2896. doi: 10.3748/wjg.v17.i24.2890.
20. Matsushima K., Terashima Y., Toda E., Shand F., Ueha S. Chemokines in inflammatory and immune diseases. *Inflamm. Regen.* 2011;31:11–22. doi: 10.2492/inflammregen.31.11.
21. Mittal VV., Sharma BC., Sharma P., Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:725–732.
22. Mouloud G., Daoud H., Bassem J., Laribi Atef I., Hani B. New bacteriocin from *Bacillus clausii* strain GM17: purification, characterization, and biological activity. *Appl Biochem Biotechnol.* 2013 Dec;171(8):2186–200. doi: 10.1007/s12010-013-0489-3.
23. Nicholson JK., Holmes E., Kinross J. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262–1267.
24. Otte JM., Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G613-G626. [PMID: 15010363 doi: 10.1152/ajpgi.00341.2003].
25. Pedraza-Alva G., Rosenstein Y. CD43: One molecule, many tales to recount. *Signal Transduct.* 2007;7:372-385. doi:10.1002/sita.200700140.
26. Plaza-Diaz J., Gomez-Llorente C., Fontana L., Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15632–49. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15632.

27. Pradhan B., Guha D., Ray P. Comparative Analysis of the Effects of Two Probiotic Bacterial Strains on Metabolism and Innate Immunity in the RAW 264.7 Murine Macrophage Cell Line. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2016 Jun;8(2):73-84. doi: 10.1007/s12602-016-9211-4.
28. Rogers GB., Keating DJ., Young RL., Wong M-L., Licinio J., Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*. 2016;21:738–748. (doi:10.1038/mp.2016.50).
29. Sanders ME., Morelli L., Tompkins TA. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2003;2(3):101.
30. Tavares Batista M. Gut adhesive *Bacillus subtilis* spores as a platform for mucosal delivery of antigens. *Infect Immun*. 2014 Apr;82(4):1414–23. doi: 10.1128/IAI.01255-13.
31. Urdaci MC., Bressollier Ph., Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. *J. Clin. Gastroenterol*. 2004;38(2):385–386.
32. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:740—743. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85.
33. Wang A, Ash Whole GJ. Genome Phylogeny of *Bacillus* by Feature Frequency Profiles. *Scientific Reports*. 2015;5:13644. doi:10.1038/srep13644.
34. Wang S, Setlow P, Li YQ. Slow leakage of Ca-dipicolinic acid from individual *Bacillus* spores during initiation of spore germination. *J Bacteriol*. 2015 Mar;197(6):1095-103. doi: 10.1128/JB.02490-14.
35. Weghuber J, Aichinger MC, Brameshuber M et al. Cationic amphipathic peptides accumulate sialylated proteins and lipids in the plasma membrane of eukaryotic host cells. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Oct;1808(10):2581-90. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.06.007.

Поступила / Received: 29.09.2016

Контакты / Contacts: alexabaturov@i.ua, babich.84@i.ua