

М.В. Лахтин¹, В.М. Лахтин¹, С.С. Афанасьев¹, А.Л. Байракова¹, А.В. Караулов²,
М.С. Афанасьев², В.А. Алёшкин¹

МОБИЛЬНЫЙ СИНБИОТОПНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ ПРОТИВ ПАТОГЕНОВ

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Предложены концепция мобильного микробиоценоза синбиотопа против патогенов и базирующиеся на ней новые антимикробные стратегии. Мобильность синбиотопа определяется наличием кофункционирующих антимикробных путей, реализуемых с участием высокомолекулярных метаболитов культур пробиотических бактерий. Новые антипатогенные стратегии предполагают возможности отбора про-/синбиотических штаммов и консорциумов, продуцирующих эффективные ферментно-лектино-гликоконъюгатные системы.

Ключевые слова: пробиотики, синбиотики, метаболомбиотики, антимикробные метаболиты, лектины, ферменты, биопленки, микробиоценоз, патогены, биотоп, человек

MOBILE SYNBIOTOPE MICROBIOCENOSIS AGAINST PATHOGENS

M.V. Lakhtin¹, V.M. Lakhtin¹, S.S. Afanasyev¹, A.L. Bayrakova¹, A.V. Karaulov²,
M.S. Afanasyev², V.A. Alyoshkin¹

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Based on own results, conception of mobile synbiotope microcenosis against pathogens as well as new antimicrobial strategies connected to conception are proposed. Synbiotope mobility is determined by the presence (in varying combinations) of cofunctioning antimicrobial ways which can be realized with participation of highly molecular mass metabolites of probiotic bacterial cultures. Thus, probiotic enzymatic systems (proteinases, EPS-depolymerases and/or oxidoreductases) reveal cofunctioning with probiotic lectins. New antipathogen strategies use technological advantages of choice and selection of symbiotic strains and consortia producing synergistical enzyme-lectin-glycoconjugate systems against microfungal and Gram-positive pathogens. Additional strategies involve construction of symbiotic systems supporting probiotic compartment of biotope.

Key words: probiotics, synbiotics, metabolomebiotics, antimicrobial metabolites, lectins, enzymes, biofilms, microbiocenosis, pathogens, biotope, human

Микробиоценозы, антагонистические компартменты, метаболомные сети, распознающие патогенные факторы и патологические процессы системы являются важными факторами функционирования биотопов в суперорганизме [1, 2]. Биотоп предполагает синергистические антимикробные/антипатогенные молекулярно-клеточные действия сближенных в пространстве каскадных процессов. Накоплен опыт по применению низкомолекулярных метаболитов (НММ) пробиотиков и метабиотиков в профилактике и терапии микробных инфекций человека. Однако пути использования высокомолекулярных метаболитов (ВММ, в том числе гликоконъюгатов (ГК)) пробиотических микроорганизмов человека против грибково-бактериальных патогенных факторов (ГБПФ: колоний, ассоциатов, массивов и биопленок) остаются недостаточно изученными [23, 28, 29]. Отсутствуют представления о синбиотическом биотопе (синбиотопе), поддерживающем пробиотическую микробиоту в организме.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предложить концепцию синбиотопа, способного к переключению защитных реакций сетевого ответа против ГБПФ и поддержанию пробиотической микробиоты.

ОТВЕТЫ СИНБИОТОПА С УЧАСТИЕМ ПЛ И ГК

I. Молекулярные функционально сцепленные системы

1. *Комплексные поверхностноклеточные (депонированные, направленные) и секретированные (эффекторные) ПЛ одновременно выступают как терапевтические/ пробиотические ГК и нацеленные на мишени доставочные системы [16, 25], кофункционирующие с пребиотическими ГК и пробиотическими ферментными системами.*

Антимикробные направленные каскады: (комплекс ПЛ-эффекторы) – ГК – ГБПФ; ГК – ПЛ – ГБПФ. ПЛ (в том числе кислые и щелочные лектины лактобацилл и бифидобактерий [25]) функционируют как иницирующие эффекторы первого плана, воздействующие на узлы сети ответных реакций синбиотопа на патогены [20].

2. *Ферментные системы пробиотиков [8, 9] проявляют себя как эффекторы второго плана (создают дополнительные пулы антимикробных веществ), поддерживают и пролонгируют антимикробные каскады (проявляют пробиотические свойства), способствуют амплификации антимикробных ответов синбиотопа, кофункционируют с лектинами.*

Антимикробные направленные каскады ферментных систем пробиотиков:

- (протеиназные системы + белки / гликопротеины) – (антимикробные [глико]пептиды) – ГБПФ;
- (деполимеразные системы + биосурфактанты [БС] / экзополисахариды[ЭПС]) – (пребиотики + пробиотические консорциумы) – (синбиотические консорциумы) – синбиотоп – ГБПФ; в сравнении со штаммами-ингредиентами деполимеразы максимально выражены в препарате Ацилакт, что способствует разнообразию регулируемого состава пребиотиков в зависимости от ингредиентов культуральной жидкости. В этом заключается ещё одно преимущество Ацилакта – способность функционировать как универсальная саморегулирующаяся синбиотическая система (перспективное для дальнейшего продвижения традиционного мультиштаммового пробиотика).
- оксидоредуктазные системы на примере системы рI 5–6 «слабокислые ЛЛ + оксидоредуктазы антиоксидантной системы Ацилакта», способной противостоять ГБПФ-индуцированному окислительному стрессу (дополнительный вклад в борьбу с окислительным стрессом синергизма ЛЛ и ЛБ с антиоксидантными БС, ЭПС и другими ГК) [9]. При этом продукция перекиси популяцией лактобацилл усилит локальное антипатогенное действие [30].

II. Клеточные системы: суспензионные, сорбированные в микропанели, биопленочные, коммуникативные тела [12, 17, 19, 24].

III. Молекулярно-клеточные системы синбиотопа с участием пробиотических ВММ: «молекулярные имитаторы пробиотиков – пробиотики», «пробиотические клетки-лидеры – ПЛ / метаболомбиотики»; лактобациллярные, бифидобактериальные, смешанные) [4, 5, 6, 11, 13, 14, 25, 26]. Такие системы предполагают использование антимикробных комбинаций в рамках антимикробных стратегий (АМС) [1, 3, 5, 12, 15, 18, 20, 21, 27, 30, 31]. При возбуждении патогенами синбиотопа (его выходе из сбалансированного состояния «покоя» на мобильный уровень повышенных скоростей метаболизма и сигналинга) в различных сетевых узлах метаболома незамедлительно инициируется комбинационный потенциал антимикробных ответов против патогенов.

ПЛ (лектиновые системы) функционируют как распознающие мультифункциональные инициаторы (регуляторы первого плана, триггерные) и метаболомбиотики (регуляторы второго плана, действующие на узлы ветвления метаболомных сетей биотопа); участвуют в депонировании, ориентации и доставке ГК; напрямую воздействуют на антигенные ГК патогенов.

Готовые одновременно атаковать патогенные молекулярно-клеточные мишени, ферментные и лектиновые системы синбиотопа определяют его мобильность переключения защитных каскадов. Ко-функционирование ПЛ и ферментов (обеспечивают мобильность развития реакции ответа) является важным для разработки АМС надзора за патогенами [8, 27].

Пути реализации потенциала ВММ в функционировании мобильного синбиотопа на всех этапах/стадиях развития ГБПФ-индуцированных биопленок (в скобках – примеры антимикробных/антипатогенных факторов):

- стадия планктонных/неассоциированных/диссоциированных ГБПФ (протеазные системы, в том числе *Lactobacillus casei* K₃III₂₄, *L. helveticus* 100_{ам}, участвующие в продукции антимикробных пептидов и ГК; K₃III₂₄ – максимальная продукция катионных пептидов и бактериоцин-подобных веществ, активных преимущественно против стафилококков (на примере *S. aureus*));

- стадия клеточной адгезии и агрегации (БС, ЭПС, конвертируемые деполимеразы в НММ; взаимодополняющие протеазные системы Ацилакта и бифидобактерий; лидерные штаммы *L. acidophilus* и *L. casei*, нарушающие микроэкологию кандид);

- стадии предбиопленочных ассоциатов, клеточных ауто/коаггрегатов и массивов ГБП-клеток (деполимеразные системы, утилизирующие и деградирующие БС и ЭПС до антиГБПФ-продуктов прямого или коммуникационного/сигнального действия);

- стадии ранних, зрелых и хронически выживающих в условиях стресса ГБП-биопленок (комбинированное действие синбиотических молекулярно-клеточных факторов; антиГБПФ-индуцированные каскадно-сетевыми пролонгированные деградация и лизис биопленочного массива, передислокация, перераспределение клеточного материала; мозаичный в зависимости от факторов стресса (в том числе присутствия кЛЛ, щЛЛ, кЛБ, щЛБ) апоптоз клеток, переключение жизненных фаз, циклов и биоритмов ГБП-колоний / ассоциатов / массивов / биопленок; действие на биопленочные мишени: ЛБ > ЛЛ против *Candida albicans* > *Staphylococcus aureus*, ЛЛ > ЛБ против *Staphylococcus aureus* > *Candida albicans*, ПЛ против биопленки *Candida albicans* – *Aspergillus niger*; антиГБПФ-синергизм между ПЛ; синергизм ПЛ с БС, ЭПС, амфотерицином-В, флюконазолом, нистатином и другими антибиотиками).

ПЕРСПЕКТИВЫ ОТБОРА ПРО-/СИНБИОТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (В СКОБКАХ – ПРИМЕРЫ):

1. Отбор ферментно-лектиновых систем пробиотических штаммов и консорциумов в идентичных условиях культивирования, фракционирования, с использованием электрофореза в геле, электроблоттинга, флюоресцентного и хемилюминесцентного контроля в режиме живого изображения – штамм/консорциум-специфичные системы:
 - 1.1. Протеазные, участвующие в продукции антимикробных (олиго)пептидов и ГК (максимальная – у Ацилакта; выраженность продукции кислых (олиго)пептидов и ГК у штаммов-ингредиентов/вкладчиков в Ацилакт: *L. casei* K₃III₂₄ > *L. helveticus* 100_{ам}, *L. helveticus* NK1; продукция катионных (олиго)пептидов и бактериоцин-подобных ГК: K₃III₂₄ >> 100_{ам} NK1; протеазные системы бифидобактерий: *Bifidobacterium bifidum* № 1 > *B. longum* spp. *adolescentis* MC-42).
 - 1.2. Деполимеразные, утилизирующие присутствующие в культуральных жидкостях БС и ЭПС (*B. breve* 23 > *B. longum* B379M > *B. longum* spp. *adolescentis* MC-42 >> *B. infantis* 302-87; утилизирующие БС: Ацилакт >> 100_{ам}, K₃III₂₄).

- 1.3. Оксидоредуктазные антиоксидантные р1 5–6 против окислительного / перекисного стресса (максимальная – у Ацилакта; выраженность у штаммов-ингредиентов/вкладчиков в Ацилакт: 100аш > К₃III₂₄ >> NK1 (нет); нет у бифидобактерий).
- 1.4. Лектиновые (уникальные штамм/консорциум-зависимые, комплексные, мультифункциональные; NK1 с наиболее выраженным разнообразием лектинов среди штаммов Ацилакта на фоне отсутствия у штамма оксидоредуктазной антиоксидантной системы и наличия минимизированных протеазной и деполимеразной систем; *L. plantarum* 8P-A3 – максимально выраженная маннаны-распознающая система).

B. longum spp. *adolescentis* MC-42 имеет более выраженную лектиновую систему, в сравнении с таковой у *B. bifidum* № 1.

Реализация новых ферментно-лектино-гликоконъюгатных АМС в синбиотеке учитывает также образование и функционирование пулов иммуномодуляторов, пре/пробиотических ГК и гипоаллергенных смесей, что расширяет сеть полезных ответов.

2. Отбор систем выживания пробиотической микробиоты. Нами установлена синбиотическая природа выживания пробиотических бактерий в присутствии собственных культуральных лектинов и ГК [22]. В культурах в присутствии ПЛ (носителей катионов Li⁺), ЭПС и твердофазного ГК наблюдались появление множественных колоний и их последующий рост. Твердофазная направленная сборка (сульфатированный гликозаминогликан, например, гепарин) – (Li⁺) ПЛ позволяет системным формам ПЛ стереоспецифично действовать в качестве метаболомбиотиков. Результаты обосновывают перспективы использования в медицине твердофазных покрытий типа катионы металлов – анионные ГК. Минимизированные синбиотические системы такого рода перспективны для скрининга терапевтически значимых ГК, катионов металлов, метаболитных имитаторов пробиотиков и их смесей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная концепция синбиотопа даёт ключ к разработке новых АМС (учитывающих кофункционирование ПЛ и оксидоредуктаз лактобацилл, создание синбиотических систем поддержки бифидобактерий и др.), лежит в основе комбинационного использования антимикробного ферментно-лектино-гликоконъюгатного потенциала ВММ в сочетании с другими антимикробными эффекторами и системами. Открываются новые перспективы отбора и конструирования (мульти)про/синбиотиков.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека. – М.: Династия, 2015. – С. 107–172.
- Alyoshkin VM, Afanasyev SS, Karaulov AV (2015). Microbiocenoses and health of a human [Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka], 107-172.

2. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7. – С. 72–85.

Vakhitov TY, Sitkin SI (2014). Conception of super organism in biology and medicine [Kontseptsiya super-organizma v biologii i meditsine]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya, (7), 72-85.

3. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Лахтин М.В., Алёшкин В.А. Антибиотики как селективные упорядочивающие перестройщики эукариотического микробиоценоза человека: на примере пула кандид популяционного урогенитального биотопа // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 171.

Lakhtin VM, Afanasyev S.S., Bayrakova AL, Lakhtin MV, Alyoshkin VA (2014). Antibiotics as selective regulating reorganizers of human eukaryotic microbiocenosis: on the example of Candida of population urogenital biotope [Antibiotiki kak selektivnye uporyadochivayushchie perestroystshchiki eukarioticheskogo mikrobiotsenozha cheloveka: na primere pula kandid populyatsionnogo urogenital'nogo biotopa]. Infektsionnye bolezni, 12 (1), 171.

4. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Караулов А.В., Алёшкин А.В. Влияние лектинов пробиотических бактерий на условно-патогенный и пробиотический компартменты микробиоценоза биотопа человека // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9? № 2. – С. 51–58.

Lakhtin MV, Afanasyev SS, Lakhtin VM, Alyoshkin VA, Karaulov AV, Alyoshkin AV (2014). Influence of probiotic bacterial lectins on relatively pathogenic and probiotic compartments of human biotope [Vliyaniye lektinov probioticheskikh bakteriy na uslovno-patogennyy i probioticheskiy kompartmenty mikrobiotsenozha biotopa cheloveka]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal, 9 (2), 51-58.

5. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Алёшкин В.А. Лектины пробиотических бактерий человека препятствуют распространению смешанных микобиопленок «Кандиды + Аспергиллы» микобиоты урогенитального биотопа человека // Успехи медицинской микологии. – 2014. – Т. 12. – С. 34–37.

Lakhtin MV, Afanasyev SS, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Alyoshkin V.A. (2014). Probiotic bacterial lectins of human prevent spreading mixed fungal biofilms “Candida + Aspergillus” of mycobiota of human urogenital biotope [Lektiny probioticheskikh bakteriy cheloveka prepyatsvuyut rasprostraneniye smeshannykh mikobioplenok “Kandidy + Aspergilly” mikobioty urogenital'nogo biotopa cheloveka]. Uspekhi meditsinskoj mikologii, (12), 34-37.

6. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Караулов А.В., Афанасьев М.С. Молекулярно-клеточная концепция сцепленных микробиоценозов биотопа человека // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 43–45.

Lakhtin MV, Afanasyev SS, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Karaulov AV, Afanasyev MS (2014). Molecular-cellular conception of coupled microbiocenoses of human biotope [Molekulyarno-kletochnaya kontseptsiya stseplennykh mikrotsenozov biotopa cheloveka]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke, 16 (4), 43-45.

7. Лахтин М.В., Байракова А.Л., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Корсун В.Ф. Пробиотические

лектины человека в защите от дисбиозов в различных биотопах человека // Практическая фитотерапия. – 2011. – № 1. – С. 4–13.

Lakhtin MV, Bayrakova AL, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA, Korsun VF (2011). Probiotic lectins of a human in protection of different human biotopes against dysbioses [Probioticheskie lektiny cheloveka v zashchite ot disbiozov v razlichnykh biotopakh cheloveka]. *Prakticheskaya fitoterapiya*, (1), 4-13.

8. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Алёшкин А.В. Лектины и ферменты в биологии и медицине. – М.: Династия, 2010. – 496 с.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Alyoshkin VA, Afanasyev SS, Alyoshkin AV (2010). Lectins and enzymes in biology and medicine [Lektiny i fermenty v biologii i meditsine], 496.

9. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Афанасьев М.С., Караулов А.В. Новая лактобациллярная система лектинов и антиоксидантов: противогрибковый потенциал // Успехи медицинской микологии. – 2016. – Т. 16. – С. 150–152.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Alyoshkin VA, Afanasyev SS, Afanasyev MS, Karaulov AV (2016). New lactobacillus system of lectins and antioxidants: antifungal potential [Novaya laktobatsillyarnaya sistema lektinov i antioksidantov: protivogribovyyu potentsial]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, (16), 150-152.

10. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин А.В., Алёшкин В.А. Обусловленное гликоконъюгатами усиление противогрибкового действия пробиотических комплексных гликоконъюгаты-распознающих систем // Успехи медицинской микологии. – 2015. – Т. 14. – С. 355–357.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin AV, Alyoshkin VA (2015). Glycoconjugate associated increase in antifungal activity of complex probiotic glycoconjugate recognition systems [Obuslovennoe glikokonjugatami usilenie protivogribovogo dejstvija probioticheskikh kompleksnyh glikokonjugaty-raspoznajushhih sistem]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, (14), 355-357.

11. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Лидерные микроорганизмы: перспективы для профилактики и терапии // Здоровье и образование в XXI веке. Серия Медицина. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 403–407.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2015). Leader microorganisms: prospects in prophylaxis and therapy [Lidernye mikroorganizmy: perspektivy dlya profilaktiki i terapii]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. Seriya Meditsina*, 17 (4), 403-407.

12. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Мукозальный иммунитет против патогенов и опухолей с участием системы «Лектины пробиотиков – Гликополимеры» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 63–71.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2015). Mucosal immunity against pathogens and tumors with system involvement "Probiotic Lectins – Glycopolymers" [Mukozal'nyy immunitet protiv patogenov i opukholej s uchastiem sistemy "Lektiny probiotikov – Glikopolimery"]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchno go centra*, (3), 63-71.

13. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Новые гликоконъюгаты-распознающие системы в прогнозировании антиинфекционного интерактома человека // Здоровье и образование в XXI веке. Серия Медицина. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 378–383.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2015). New glycoconjugates recognition systems in prognosis of anti-infective human interactome [Novye glikokonyugaty-raspoznayushchie sistemy v prognozirovanii antiinfektsionnogo interaktoma cheloveka]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. Seriya Meditsina*, 17 (4), 378-383.

14. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Разнообразие лектиновых систем пробиотических бактерий // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 5. – С. 79–82.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2015). Diversity of lectin systems of probiotic bacteria [Raznoobrazie lektinovykh sistem probioticheskikh bakteriy]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchno go centra*, (5), 79-82.

15. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Слизистая как контролируемый сенсорный орган с участием систем «Лектины пробиотических микроорганизмов – Экзополимерные соединения»: стратегии применения против патогенов и опухолей // Матер. III Всерос. науч. Интернет-конф. с междунар. участ. «Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива». – Казань, 2015. – С. 88–93.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2015). Mucosa as a controlled sensor organ involving the system "Lectins of probiotic microorganisms – Exopolymeric substances": Strategies against pathogens and tumors [Clizistaya kak kontroliruemyy sensornyy organ s uchastiem sistem "Lektiny probioticheskikh mikroorganizmov — Ekzopolimernye soedineniya": strategii primeneniya protiv patogenov i opukholej]. *Materialy III Vserossiyskoj nauchnoy Internet- konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Khimicheskaya nauka: sovremennye dostizheniya i istoricheskaya perspektiva"*, 88-93.

16. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алёшкин В.А. Биопленкообразование в биотопном микробиоценозе человека: модель для прогностических расчетов межмикробных взаимосвязей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 56–62.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Bayrakova AL, Alyoshkin VA (2015). Biofilm formation in human biotope microbiocenosis: the model for prognostic calculations of intermicrobial relationships [Bioplenkoobrazovanie v biotopnom mikrobiotsenoze cheloveka: model' dlya prognosticheskikh raschetov mezhmikrobnnykh vzaimosvyazey]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchno go centra*, (3), 56-62.

17. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алёшкин В.А. Диагностика коммуникационного тела патогенных микроорганизмов в присутствии лектинов пробиотических бактерий человека // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 9. – С. 70–71.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Bayrakova AL, Alyoshkin VA (2015). Diagnostics of communicative body of pathogenic microorganisms in the presence of lectins of human probiotic bacteria [Diagnostika kommunikatsionnogo tela patogennykh mikroorganizmov v prisutstvii lektinov probioticheskikh bakteriy cheloveka]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 60 (9), 70-71.

18. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Корсун В.Ф., Алёшкин В.А. Биопленки грибов: решающая роль инициатора сборки в пролонгировании резистентности и деградации // *Успехи медицинской микологии*. – 2015. – № 14. – С. 196-198.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Karaulov AV, Korsun VF, Alyoshkin VA (2015). Biofilms of fungi: the crucial role of initiator of assembly in prolongation of resistance and degradation [Bioplenki gribov: reshayushchaya rol' initsiatora sborki v prolongirovanii rezistentnosti i degradatsii]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, (14), 196-198.

19. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Афанасьев С.С. Диагностические и прогностические паттерны синергистического антигрибкового действия пробиотических лектинов и антибиотиков против развивающегося коммуникационного тела кандид // *Инфекционные болезни*. – 2016. – Т. 14, Прил. № 1. – С. 158-159.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Afanasyev SS (2016). Diagnostic and prognostic patterns of synergistic antifungal action of probiotic lectins and antibiotics against developing communicative body of *Candida* [Diagnosticheskie i prognosticheskie patterny sinergisticheskogo antigribovogo deystviya probioticheskikh lektinov i antibiotikov protiv razvivayushchegosya kommunikatsionnogo tela kandid]. *Infektsionnye bolezni*, 14 (1), 158-159.

20. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Мультиузловая концепция микробиоценоза биотопа человека: сеть взаимоотношений в процессах биопленкообразования, вовлекающих лактобациллы и кандиды // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – Т. 59, № 9. – С. 83.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Afanasyev SS, Alyoshkin VA (2014). Multiknot conception of human biotope microbiocenosis: Network of relationships in biofilm formation processes with *Lactobacillus* and *Candida* involvement [Mul'tiuzlovaya kontseptsiya mikrobiotsenoza biotopa cheloveka: set' vzaimootnosheniy v protsessakh bioplenkoobrazovaniya, vovlekayushchikh laktobatsilly i kandidy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 59 (9), 83.

21. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Беликова Е.В., Байракова А.Л., Афанасьев С.С. Оценка сцепленности метаболомов видов и штаммов лактобацилл и кандид биотопа: пути усиления резистентности биотопа в присутствии антибиотиков // *Успехи медицинской микологии*. – 2014. – Т. 12. – С. 42-45.

Lakhtin VM, Lakhtin MV, Belikova YV, Bayrakova AL, Afanasyev SS (2014). Estimation of the metabolome coupling of biotope *Lactobacillus* and *Candida* species and strains: ways of biotope resistance increase in the presence of antibiotics [Otsenka stseplennosti metabolo-

mov vidov i shtammov laktobatsill i kandid biotopa: puti usileniya rezistentnosti biotopa v prisutstvii antibiotikov]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, (12), 42-45.

22. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Черепанова Ю.В., Алёшкин А.В., Криворучко Е.В., Агапова Ю.В. Культивирование пробиотических бактерий в инсулиновых шприцах: регуляция и дизайн // *Матер. III науч.-практ. школы-конф. молодых учёных и специалистов НИО Роспотребнадзора «Современные технологии обеспечения биологической безопасности»*. – Оболонск, 2011. – С. 281-284.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Cherepanova YV, Alyoshkin AV, Krivoruchko EV, Agapova YV (2011). Cultivation of probiotic bacteria in insulin syringes: regulation and design [Kul'tivirovanie probioticheskikh bakteriy v insulinovykh shprintsakh: regulyatsiya i dizayn]. *Materialy III nauchno-prakticheskoy shkoly-konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov NIO Rospotrebнадзора "Sovremennye tekhnologii obespecheniya biologicheskoy bezopasnosti"*, Obolensk, 281-284.

23. Becker KL, Ifrim DC, Quintin J, Netea MG, van de Veerdonk FL (2014). Antifungal innate immunity: recognition and inflammatory networks. *Semin. Immunopathol.*, 37 (2), 107-116. doi: 10.1007/s00281-014-0467-z [Epub 2014 Dec 20].

24. Lakhtin M, Aleshkin V, Lakhtin V, Afanasiev S, Pozhalostina L, Pospelova V (2010). Probiotic *Lactobacillus* and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: New class of pathogen biofilm destructors. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, (2), 186-196, doi: 10.1007/s12602-010-9046-3.

25. Lakhtin M, Lakhtin V, Aleshkin A, Bajrakova A, Afanasiev S, Aleshkin V (2012). Lectin systems imitating probiotics: Potential for biotechnology and medical microbiology. In: Rigobelo EC (ed.). *Probiotics*, 417-432.

26. Lakhtin M, Lakhtin V, Bajrakova A, Afanasiev S (2014). Calculation of the coupled system "Lactobacillus – *Candida*" of balanced multispecies knot of biotope network depending on biofilm forming. *BIOspektrum. Issue: VAAM Conference Proceedings*, 296.

27. Lakhtin VM, Lakhtin MV, Bajrakova AL, Afanasiev SS, Aleshkin VA (2013). *Candida albicans*: new aspects of pathogenicity, interaction to antifungals, biofilms and preventive anti-*Candida* **strategies**. In: Dietrich LA, Friedmann TS (eds.). *Candida albicans: symptoms, causes and treatment options*, 145-152.

28. Park SJ, Han KH, Park JY, Choi SJ, Lee KH (2014). Influence of bacterial presence on biofilm formation of *Candida albicans*. *Yonsei Med. J.*, 55 (2), 449-458. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.449.

29. Romani L, Zelante T, Palmieri M, Napolioni V, Piccolini M, Velardi A, Aversa F, Puccetti P (2014). The cross-talk between opportunistic fungi and the mammalian host via microbiota's metabolism. *Semin Immunopathol.*, 7 (2), 163-171. doi: 10.1007/s00281-014-0464-2 [Epub 2014 Nov 18].

30. Sgibnev AV, Kremleva EA (2015). Vaginal protection by H2O2-producing *Lactobacilli*. *Jundishapur. J. Microbiol.* 8 (10), 22913. doi: 10.5812/jjm.22913.

31. Shenderov BA (2013). Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 13 (24), 20399.

Сведения об авторах
Information about the authors

Лактин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. 8 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel.: +7 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лактин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия

Lakhtin Vladimir Mikhaylovich – Doctor of Biological Sciences, Chief Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Станислав Степанович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Afanasyev Stanislav Stepanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Deputy Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Байракова Александра Львовна – старший научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

Bayrakova Aleksandra Lvovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Караулов Александр Викторович – член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2; e-mail: drkaraulov@mail.ru)

Karaulov Aleksandr Viktorovich – Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Clinical Allergology and Immunology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2/2; e-mail: drkaraulov@mail.ru)

Афанасьев Максим Станиславович – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (e-mail: mafa78@inbox.ru)

Afanasyev Maksim Stanislavovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (e-mail: mafa78@inbox.ru)

Алешкин Владимир Андрианович – заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Alyoshkin Vladimir Andrianovich – Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist, Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology