



Comparative characteristics of the composition of microbial associations of the gastrointestinal tract in humans in the norm and during dysbiosis

T. M. Shevchenko, I. L. Rozhnyeva, T. V. Dyklenko, O. S. Voronkova

Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine

Article info

Received 25.09.2017

Received in revised form
30.10.2017

Accepted 03.11.2017

Oles Honchar Dnipro
National University, Gagarin
Ave., 72, Dnipro, 49010, Ukraine.
Tel.: +38-056-372-58-76
E-mail:
dnushevchenkot@gmail.com

Shevchenko, T. M., Rozhnyeva, I. L., Dyklenko, T. V., & Voronkova, O. S. (2017). Comparative characteristics of the composition of microbial associations of the gastrointestinal tract in humans in the norm and during dysbiosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(4), 497–500. doi:10.15421/021776

The causes of the imbalance of the microbiota of the human body, in particular the intestines, are diverse: they include changes in environmental conditions, inappropriate nutrition and the use of harmful products, acute intestinal infections, chronic diseases and dysfunction of the gastrointestinal tract, the widespread use of antibiotics, reduced immunological reactivity of the organism, etc. Dysbiosis is accompanied by an increase of the detection frequency and quantity of opportunistic microorganisms. Such changes are characterized by negative consequences that can provoke the development of a number of complications of the functioning of various systems and organs of the human body. If significant deviations of the composition of the microflora compared to the state of the norm take place, it is absolutely necessary to correct it, which is possible with the use of preparations based on microbial cultures – probiotics. However, the mechanisms of antagonistic relationships between representatives of opportunistic microflora and normal non-pathogenic flora from different ecotopes of the macroorganism have not been completely studied. At the same time, it is known that the development of various forms of infectious processes, both acute and chronic, depends on the manifestation of pathogenicity and the persistence of a potential pathogen. Important for the correction of dysbiotic states is knowledge of the microbiota composition characteristics, including the formation of associations by individual of microorganisms in the associations, which in each case requires the development of individual approaches to therapy. In view of this, the aim of our research was to analyze the frequency of detection of opportunistic microorganisms and their associations in people with dysbiosis of gastrointestinal tract. As a result of our studies on the composition of the microflora of the gastrointestinal tract, in the contingent of the surveyed persons dysbiosis was confirmed for 56 (77.8%) individuals. It was determined that during normobiosis the formation of the following associations was typical: triple and five-membered – 25.0%, six-membered – 18.8%, and most numerous-four membered associations – 31.3%. Of these, bacterial associations were determined in 87.5% of cases, bacterial-fungi associations – in 12.5%. During dysbiosis of the gastrointestinal tract, the following groups of microorganisms were isolated: *Staphylococcus* – 87.5%, *Citrobacter* – 64.3%, *Klebsiella* – 51.8%, *Streptococcus* – 50.0%, *Serratia* – 25%, *Candida* – 21.4%, and *Hafnia* – 5.4%, which were the part of the associations: six members – 37.5%, four members constituted – 25.0%, five members – 21.4%, three members – 14.3%, and a double association – 1.8%. Bacterial associations were determined in 78.6% of cases, bacterial-fungi associations – in 21.4%.

Keywords: dysbiosis; opportunistic microorganisms; association; gastrointestinal tract

Порівняльна характеристика складу мікробних асоціацій шлунково-кишкового тракту людини в нормі та за дисбіозу

Т. М. Шевченко, І. Л. Рожнева, Т. В. Дикленко, О. С. Воронкова

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, Україна

Дисбіоз – зміни складу мікробіоти, що супроводжуються зростанням частоти виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують різні біотопи організму людини, зокрема шлунково-кишковий тракт. Подібні зміни характеризуються негативними наслідками, здатні спровокувати розвиток низки ускладнень функціонування різних систем та органів тіла людини. Важливі для корекції дисбіотичних станів знання особливостей складу мікробіоти, у тому числі про утворення окремими мікроорганізмами асоціацій, що у кожному конкретному випадку вимагає розроблення індивідуальних підходів до терапії. Визначення мікробного складу має пріоритетне значення. У результаті досліджень складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту контингенту обстежуваних стан дисбіозу підтверджено для 56 (77,8%) осіб. За нормобіозу типове утворення таких асоціацій: потрійних і п'ятичленних (по 25,0%), шестичленних (18,8%), а найбільше – почетверних асоціацій (31,3%). Із них бактеріальні асоціації (87,5%), бактеріально-грибкові (12,5%). За дисбіозу шлунково-кишкового тракту виявляли стафілококи (87,5%), цитробактер (64,3%), клебсієлу (51,8%), стрептококи (50,0%), серації (25,0%), кандиди (21,4%) і гафнії (5,4%), які

входили до складу асоціацій: шестичленні (37,5%), почетверні (25,0%), п'ятичленні (21,4%), потрійні (14,3%) та подвійні (1,8%). Частка бактеріальних асоціацій – 78,6%, бактеріально-грибкових – 21,4%.

Ключові слова: дисбіоз; умовно-патогенні мікроорганізми; асоціації; шлунково-кишковий тракт

Вступ

Дисбіоз кишечника – порушення складу мікробіоти нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, яке останніми роками набуває все більшого поширення (Walker, 2016; Cheng et al., 2017). Причини порушення рівноваги різні: зміни екологічного стану довкілля, нерациональне харчування, вживання шкідливих продуктів, гострі кишкові інфекції, хронічні захворювання та дисфункція шлунково-кишкового тракту, широке застосування антибіотиків, зниження імунологічної реактивності організму тощо (Brown et al., 2012; Butto and Haller, 2016; Lange et al., 2016; Cheng et al., 2017; Lippert et al., 2017; Montandon and Jomayvaz, 2017).

Підтримання стану здоров'я людини неможливе без нормального функціонування єдиного екологічного комплексу макро- та мікроорганізму (Jostins et al., 2012; Marchesi et al., 2015). За суттєвих відхилень складу мікрофлори від стану норми абсолютно необхідна її корекція, можлива із застосуванням препаратів на основі мікробних культур – пробіотиків (McFarland, 2014; Mayorga Reyes et al., 2016). Проте залишаються недостатньо вивченими механізми антагоністичних взаємовідносин між представниками умовно-патогенної мікрофлори та нормальної непатогенної флори з різних екоотопів макроорганізму (Liu et al., 2016). Розвиток різних форм інфекційних процесів, як гострого, так і хронічного, залежить від прояву патогенності та персистенції потенційного збудника (Zhang et al., 2015). Стан дисбіозу ускладнюється ще й тим, що практично завжди має місце утворення асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів, кожен з яких робить свій внесок у порушення складу мікрофлори та загального стану здоров'я. Більшість із цих мікроорганізмів відрізняється тим, що має прояв доволі широкого спектра факторів патогенності, у тому числі й колонізаційних факторів, що значно ускладнює можливості терапії дисбіозів (Ardesia et al., 2015; Lamont and Hajishengallis, 2015; Lin and Zhang, 2017). Вивчення видового складу асоціацій мікроорганізмів стає значний науковий інтерес, адже дозволяє виявити закономірності змін, що виникають у структурі мікробіоти шлунково-кишкового тракту (Jalanka-Tuovinen et al., 2011), а це, у свою чергу, дозволяє розробити схему профілактичних заходів (Moreno de LeBlanc and LeBlanc, 2014; Shaw et al., 2016). Кожен випадок дисбіозу унікальний стосовно змін у складі мікроорганізмів (Flint et al., 2012; Schippa and Conte, 2014; DeGruttola et al., 2016), а отже, потребує вибору незалежної лікувальної схеми, що вкладається у сучасну концепцію персоналізованої медицини (Bellaguarda and Chang, 2015; Palister and Spector, 2016).

З огляду на це, мета цієї статті – оцінити частоту виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів та їх асоціацій в осіб із дисбіозами шлунково-кишкового тракту.

Матеріал і методи досліджень

Досліджували 72 зразки біологічного матеріалу (фекалії) від осіб із підозрою на дисбіоз кишечника. Виділяли та ідентифікували культури бактеріологічним методом. Стан дисбіозу визначали за результатами бактеріологічного дослідження (Nezgoda and Naumenko, 2011). Ідентифікацію мікроорганізмів проводили відповідно до переліку їх ознак, наведеного у Визначнику бактерій Берджі (Holt et al., 1994).

Здатність до плівкоутворення визначали на 96-лункових планшетах (Медполімер, РФ). Для цього добову культуру суспендували в ізотонічному розчині NaCl (0,5%) за стандартом мутності 1×10^4 КУО/мл. Отриману суспензію (50 мкл) вносили в лунки планшета, що містили 150–200 мкл поживного бульйону (HiMedia, Індія). Інкубацію проводили у термостаті

за температури 37 °C (72 години). Після закінчення інкубації залишки живильного середовища обережно відбирали шприцом, а лунки тричі промивали ізотонічним розчином (0,5% NaCl). Якщо на стінках та дні лунок планшета залишалася біоплівка, штаб вважали біоплівкотвірним (Lyamin et al., 2012; Tchebotar and Guryev, 2012).

Результати та їх обговорення

Під час дослідження 72 зразків біологічного матеріалу (фекалії) від умовно-здорових осіб ($n = 14$) та від осіб зі скаргами – підозра на дисбіоз ($n = 58$) факт порушення складу мікробіоти кишечника встановлено для двох (14,3%) осіб із групи умовно-здорових та у 54 (93,1%) обстежених із підозрою на дисбіоз. Наявність дисбіозу встановлено за зниженням кількості біфідобактерій і появою у кількості понад 10^3 клітин/г фекалій умовно-патогенних мікроорганізмів (рис. 1).

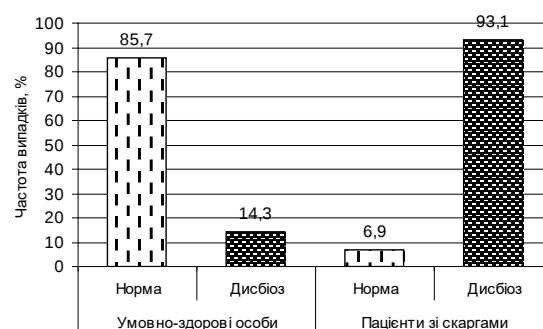


Рис. 1. Частота встановлення дисбіозу

Дослідження мікробного складу фекалій показало, що в осіб, для яких встановлено відповідність нормі, переважали біфідобактерії, лактобактерії та нормальна кишкова паличка, а умовно-патогенні мікроорганізми не виявлялися взагалі або їх кількість не перевищувала 10^3 КУО/г – критерій норми (рис. 2, табл. 1).

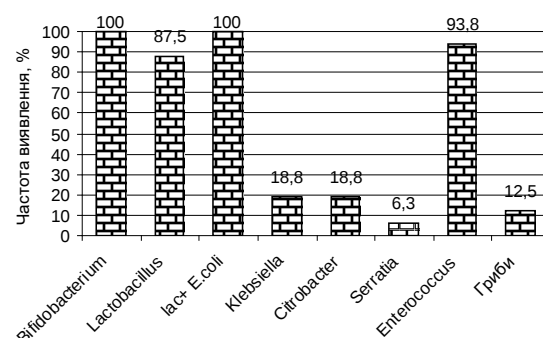


Рис. 2. Частота виявлення різних представників мікрофлори у групі осіб, для яких бактеріологічно не визначено дисбіоз

Отже, в усіх осіб (100%) мало місце виявлення біфідобактерій і лактозопозитивної кишкової палички у титрах, відповідних нормі, тобто у кількості понад 10^7 КУО/г фекалій. Також у більшості осіб виявлено лактобацили – 87,5% та ентерококи – 93,8% – типові представники мікрофлори шлунково-кишкового тракту (Takiishi et al., 2017; Thursby and Juge, 2017). Для низки осіб виявлено також інші мікроорганізми, що належать до ентеробактерій, але тих видів, які вважають потенційно небезпечними. У 18,8% випадків виявлено клебсієли та цитробактери, у 6,3% випадків – сератії. Найбільшу загрозу ризику розвитку дисбіозу становлять гриби: їх виявлено у 12,5% випадків, тобто у двох осіб. Їх кількісний показник не виходив за межі норми, що дозволило встановити для цих осіб стан нормобіозу.

Таблиця 1

Кількість виявлених мікроорганізмів ($x \pm SD$)

Мікроорганізм	Вміст, lg КУО/г
<i>Bifidobacterium</i>	8,82 $\pm$ 6,89
<i>Lactobacillus</i>	7,45 $\pm$ 6,12
<i>lac + E. coli</i>	7,98 $\pm$ 6,02
<i>Klebsiella</i>	2,12 $\pm$ 1,36
<i>Citrobacter</i>	2,48 $\pm$ 1,22
<i>Serratia</i>	1,36*
<i>Enterococcus</i>	2,66 $\pm$ 1,51
Гриби	1,67 $\pm$ 0,89

Примітка: * – виявлені в одній особі.

Всі виявлені мікроорганізми визначено в асоціаціях, тому наступним етапом став аналіз складу асоціацій (рис. 3).

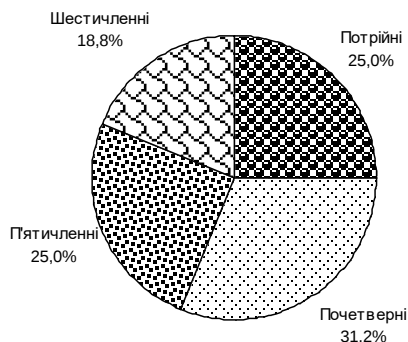


Рис. 3. Частота виявлення асоціацій мікроорганізмів у складі мікрофлори за нормобіозу шлунково-кишкового тракту

Отже, для складу норми типове утворення таких асоціацій: потрійних та п'ятичленних по 25,0%, шестичленних – 18,8%, і найбільше – почетверних асоціацій – 31,3%. У жодному з випадків монокультури не виявлено.

До складу всіх асоціацій входили біфідобактерії та лактозопозитивна кишкова паличка, інші компоненти асоціацій варіювали. Якщо ділити асоціації за ознакою таксономічної належності мікроорганізмів до різних груп, більшість становили бактеріальні асоціації – 87,5%, меншість – 12,5% бактеріально-грибкова асоціація.

Аналогічний аналіз матеріалів дослідження здійснено і для результатів вивчення біологічного матеріалу від осіб із бактеріологічно підтвердженим дисбіозом. Дослідження мікробного складу фекалій показало, що в осіб із дисбіозом почасти відсутні представники сапрофітної флори (біфідобактерії, лактобактерії та нормальна кишкова паличка), у той час як умовно-патогенні мікроорганізми перевищували показник норми (10^3 КУО/г, рис. 4, табл. 2). Подібні результати – типові маркери дисбіозу шлунково-кишкового тракту.

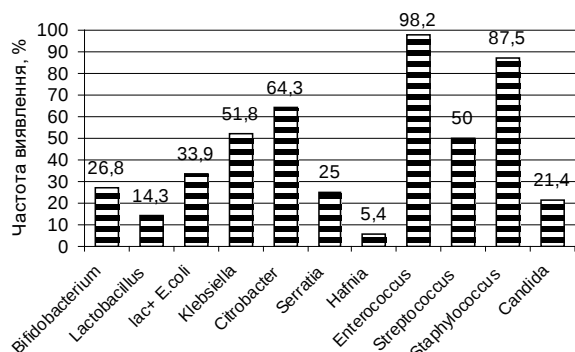


Рис. 4. Частота виявлення різних представників мікрофлори у групі осіб, для яких бактеріологічно підтверджено дисбіоз

Отже, у низки осіб (14–33%) мало місце виявлення біфідобактерій, лактобактерій і лактозопозитивної кишкової палички

у титрах, відповідних нормі (понад 10^7 КУО/г фекалій), що вказує на найменший ступінь дисбіозу. Також у більшості осіб виявлено ентерококи (98,2%) – типові представники мікрофлори шлунково-кишкового тракту; у випадку, коли вони не мають вираженого прояву факторів патогенності, враховуються як нормальна мікрофлора (Nezgoda and Naumenko, 2011).

З інших типово умовно-патогенних мікроорганізмів, у кількостях, вищих за значення норми (lg 3 КУО/г), виявили стафілококи (87,5%), цитробактер (64,3%), клебсієлу (51,8%), стрептококи (50,0%), серації (25,0%), кандиди (21,4%) і гафнії (5,4%). Із виділених мікроорганізмів найтипівіші збудники дисбіозу – стафілококи, виділені від більшості осіб, та кандиди.

Таблиця 2

Кількість виявлених умовно-патогенних мікроорганізмів

Мікроорганізм	Вміст, lg КУО/г
<i>Klebsiella</i>	6,48 $\pm$ 6,03
<i>Citrobacter</i>	5,99 $\pm$ 4,08
<i>Serratia</i>	6,46 $\pm$ 5,12
<i>Hafnia</i>	4,32 $\pm$ 3,08
<i>Enterococcus</i>	6,59 $\pm$ 6,01
<i>Streptococcus</i>	3,88 $\pm$ 2,12
<i>Staphylococcus</i>	6,81 $\pm$ 5,87
<i>Candida</i>	4,49 $\pm$ 3,63

Для більшості з виділених умовно-патогенних мікроорганізмів перевищення норми доволі значне, що враховується для встановлення фази дисбіозу. З наведених у таблиці 2 даних можна побачити, що переважають стафілококи. Найменший із зафіксованих показників, що перевищував норму, становив lg 3,18 КУО/г, тобто не в усіх випадках наявності стафілокока мало місце його домінування. Також за кількістю високою була численність ентерококів, клебсієл і серацій, що вказує на виражений аеробний дисбіоз.

На наступному етапі аналізу вивчено склад асоціацій (рис. 5). Отже, для дисбіозу визначено формування таких асоціацій: найбільше шестичленних асоціацій (37,5%, 21), почетверних (25,0%, 14), п'ятичленних (21,4%, 12), потрійних (14,3%, 8), в єдиному випадку виявлено подвійну асоціацію (1,8%). Як і за нормобіозу, в жодному з випадків монокультур умовно-патогенних мікроорганізмів не виявлено, вони завжди входять до складу асоціацій.

За ознакою таксономічної належності мікроорганізмів до різних груп, більшість асоціацій, як і за нормобіозу, представлені бактеріальними (78,6%, 44 особи), частка бактеріально-грибкових асоціацій склала 21,4% (12 осіб).



Рис. 5. Частота виявлення асоціацій мікроорганізмів у складі мікрофлори за дисбіозу шлунково-кишкового тракту

Залежно від складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту та співвідношень численності різних мікроорганізмів можна виділити різні фази дисбіозу (критерії Куваєвої – Ладодо) (Nezgoda and Naumenko, 2011). Проведено аналіз отриманих результатів для встановлення стадії дисбіозу (рис. 6).

Для 56 осіб бактеріологічно підтверджено дисбіоз. За результатами аналізу складу мікрофлори в обстежуваних частота виявлення різних стадій дисбіозу склала 42,9% – це найбільший показник частоти, який визначено для II стадії дисбіозу.

Це пускова фаза, що характеризується зниженням кількості біфідобактерій і лактобактерій на тлі виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів. Частота виявлення I стадії становила 21,4%. Це латентна фаза дисбіотичних порушень, для якої характерне зниження кількості сапрофітних бактерій і досягнення нижнього порогу кількості одним із видів умовно-патогенних мікроорганізмів. III стадію дисбіозу визначено у 19,6% випадків. Це – фаза агресії аеробної мікрофлори, за якої типове виявлення двох – трьох представників умовно-патогенних мікроорганізмів у кількостях понад норму. IV стадію визначено для 16,1% пацієнтів. Це фаза глибоких порушень складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту, що характеризується повним зникненням сапрофітних бактерій і одночасним виявленням у надмірних кількостях умовно-патогенних мікроорганізмів. Для цієї фази часто відмічається виражене домінування будь-якого одного умовно-патогенного мікроорганізму, але з вираженим проявом факторів патогенності (Nezgoda and Naumenko, 2011; Zhang et al., 2015).

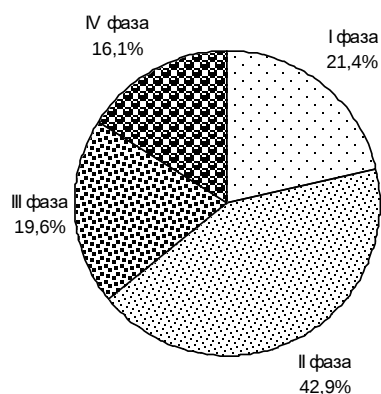


Рис. 6. Частота виявлення різних стадій дисбіозу

Висновки

У контингенту обстежуваних стан дисбіозу підтверджено для 56 (77,8%) осіб. За нормобіозу типове утворення таких асоціацій: потрійних і п'ятичленних – 25,0%, шестичленних – 18,8%, і найбільше – почотверних асоціацій – 31,3%. Із них бактеріальні асоціації – 87,5%, бактеріально-грибкові – 12,5%.

За дисбіозу шлунково-кишкового тракту виявляли стафілококи – 87,5%, цитробактер – 64,3%, клебсієлу – 51,8%, стрептококи – 50,0%, серації – 25%, кандиди – 21,4% і гафнії – 5,4%, які входили до складу асоціацій: шестичленних – 37,5%, почотверних – 25,0%, п'ятичленних – 21,4%, потрійних – 14,3% і подвійних – 1,8%. Частка бактеріальних асоціацій – 78,6%, а бактеріально-грибкових – 21,4%.

References

Ardesia, M., Villanacci, V., & Fries, W. (2015). The aged gut in inflammatory bowel diseases. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*, 61(4), 235–247.

Bellaguarda, E., & Chang, E. B. (2015). IBD and the gut microbiota – from bench to personalized medicine. *Current Gastroenterology Reports*, 17(4), 15.

Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4, 1095–1119.

Butt, L. F., & Haller, D. (2016). Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence. *International Journal of Medical Microbiology*, 306(5), 302–309.

Chang, C., & Lin, H. (2016). Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 30(1), 3–15.

Cheng, R. Y., Li, M., Li, S. S., He, M., Yu, X. H., Shi, L., & He, F. (2017). Vancomycin and ceftriaxone can damage intestinal microbiota and affect the development of the intestinal tract and immune system to different degrees in neonatal mice. *Pathogens and Disease*, 75(8).

DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1137–1150.

Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., & Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9, 577–589.

Holt, J. G., Krieg, N. R., Sneath, P. H. A., Staley, J. T., & Williams, S. T. (Eds.). (1994). *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Williams & Wilkins, Baltimore.

Jalanka-Tuovinen, J., Salonen, A., Nikkila, J., Immonen, O., Kekkonen, R., Lahti, L., Palva, A., & de Vos, W. M. (2011). Intestinal microbiota in healthy adults: Temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS ONE*, 6, e23035.

Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., & Anderson, C. A. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491, 119–124.

Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*, 21(3), 172–183.

Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases*, 34(3), 260–268.

Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*, 18(1), 2.

Lippert, K., Kedenko, L., Antonielli, L., Kedenko, I., Gemeier, C., Leitner, M., Kautzky-Willer, A., Paulweber, B., & Hackl, E. (2017). Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Beneficial Microbes*, 8(4), 545–556.

Liu, Z., Liu, W., Ran, C., Hu, J., & Zhou, Z. (2016). Abrupt suspension of probiotics administration may increase host pathogen susceptibility by inducing gut dysbiosis. *Scientific Reports*, 6, 23214.

Lyamin, A. V., Botkin, E. A., & Zhestkov, A. V. (2012). Metody vyivayeniya bioplenok v meditsine: Vozmozhnosti i perspektivy [Methods of biofilm evaluation: Opportunities and perspectives]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 14(1), 17–22 (in Russian).

Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D. A., Hirschfield, G. M., Hold, G., Quraishi, M. N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K. M., Thomas, L. V., Zoetendal, E. G., & Hart, A. (2015). The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*, 65(2), 330–339.

Mayorga Reyes, L., González Vázquez, R., Cruz Arroyo, S. M., Melendez Avalos, A., Reyes Castillo, P. A., Chavaro Pérez, D. A., Ramos Terrones, I., Ramos Ibáñez, N., Rodríguez Magallanes, M. M., Langella, P., Bermúdez Humarán, L., & Azaola Espinosa, A. (2016). Correlation between diet and gut bacteria in a population of young adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67(4), 470–478.

McFarland, L. V. (2014). Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*, 4(8), e005047.

Montandon, S. A., & Jomayvaz, F. R. (2017). Effects of antidiabetic drugs on gut microbiota composition. *Genes (Basel)*, 8(10), E250.

Moreno de LeBlanc, A., & LeBlanc, J. G. (2014). Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World Journal of Gastroenterology*, 20(44), 16518–16528.

Nezgoda, I. I., & Naumenko, O. M. (2011). Dysbakterioz kyslykivnyka u ditey: Problemi pytannya, suchasni metody diahnozyky [Intestinal dysbacteriosis in children: Problem issues, modern methods of diagnosis]. *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 5, 29–32 (in Ukrainian).

Pallister, T., & Spector, T. D. (2016). Food: A new form of personalised (gut microbiome) medicine for chronic diseases? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 109(9), 331–336.

Schippa, S., & Conte, M. P. (2014). Dysbiotic events in gut microbiota: Impact on human health. *Nutrients*, 6(12), 5786–5805.

Shaw, K. A., Bertha, M., Hofmekler, T., Chopra, P., Vatanen, T., Srivatsa, A., Prince, J., Kumar, A., Sauer, C., Zwick, M. E., Satten, G. A., Kostic, A. D., Mulle, J. G., Xavier, R. J., & Kugathasan, S. (2016). Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Medicine*, 8(1), 75.

Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*, e1373208.

Tchebotar, I. V., & Guryev, E. L. (2012). Laboratornaya diagnostika klinicheskikh znachimykh bioplyonochnykh protsessov [Laboratory diagnostics of clinically significant microbial biofilms]. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrii*, 4, 15–20 (in Russian).

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836.

Walker, M. M. (2016). Inflammation, genetics, dysbiosis, and the environment: New paradigms for diagnosis in complex chronic gut syndromes. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(Suppl. 1), S4–5.

Zhang, Y. J., Li, S., Gan, R. Y., Zhou, T., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493–7519.