УДК 629.78.007:57

КОСМИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ «ПРОБИОВИТ»: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (*Часть 1*)

А.И. Кобатов, Д.Г. Полынцев, И.И. Савин,
Е.В. Попова, И.В. Кутник

Канд. техн. наук А.И. Кобатов; канд. биол. наук Д.Г. Полынцев;
И.И. Савин (ООО «АлкорБио»)
Канд. пед. наук Е.В. Попова; И.В. Кутник
(ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю.А. Гагарина»)

В рамках космического эксперимента (КЭ) «Пробиовит» в условиях микрогравитации проводятся прямые эксперименты по отработке малостадийной технологии получения кисломолочного пробиотического продукта на борту МКС из поставленного на борт сухого концентрата, состоящего из посевного материала и питательной среды. Полученные в экспериментах результаты позволяют сделать вывод о практической готовности технологии для получения на борту пилотируемых космических кораблей кисломолочного пробиотического продукта для последующего его использования в качестве штатного лечебно-профилактического препарата при полетах в дальний космос.
Ключевые слова: КЭ «Пробиовит», кисломолочный пробиотический продукт, *Lactobacillus acidophilus*, технология получения продукта на борту МКС, пробиотический потенциал, экипаж МКС

The “Probiovit” Space Experiment: Outputs and Outlook (*Part 1*).
A.I. Kobatov, D.G. Polyntsev, I.I. Savin, E.V. Popova, I.V. Kutnik
Within the framework of the “Probiovit” Space Experiment (SE), the direct experiments on the development of a few-step technology for obtaining a fermented milk probiotic product from a dry concentrate consisting of seed material and growth medium delivered from Earth are being carried out on the ISS. The obtained experimental results allow concluding that the technology of getting a fermented milk probiotic product for using it as a regular medioprophylactic during deep-space missions is practically ready.
Keywords: “Probiovit” SE, fermented milk probiotic food, *Lactobacillus acidophilus*, technology of obtaining the product on board the ISS, probiotic potential, ISS crew

Актуальность

Важнейшим условием эксплуатации пилотируемых космических кораблей (ПКК) является их экологическая безопасность, включающая обеспечение надежного контроля за физическими, химическими и биологическими параметрами среды обитания, в том числе за микробиологическим фактором, связанным с экзогенной (внешней) и эндогенной (внутренней) микрофлорой, обитающей в организме человека.

На сегодняшний день известно, что длительное нахождение человека в условиях космического полета может являться важнейшим фактором, провоцирующим возникновение хронических рецидивирующих инфекций, аллергических заболеваний, функциональных кишечных расстройств и т. д. Причем доказано, что зачастую причиной подобных состояний является изменение количественного и качественного состава эндогенной (собственной) микрофлоры организма человека [1].

Для профилактики и лечения подобного рода заболеваний принято использовать пробиотики. Действующим началом пробиотиков являются клетки полезных для здоровья человека микроорганизмов, находящиеся либо в метаболически активном состоянии (жидком), либо в анабиотическом (сублимированном) виде. Однако на сегодняшний день твердо доказанным является положение о том, что клетки микроорганизмов, находящиеся в метаболически активном состоянии (в виде кисломолочного продукта), обладают более ярко выраженным пробиотическим потенциалом [2].

В связи с этим поставлен вопрос об изучении возможности получения пробиотического препарата, содержащего физиологически активные клетки пробиотических микроорганизмов, непосредственно в условиях космического полета силами экипажа, находящегося на борту Международной космической станции (МКС).

Конечной целью КЭ «Пробиовит» является разработка простой и удобной, при ее осуществлении на борту ПКК, технологии получения пробиотического кисломолочного лечебно-профилактического продукта, предотвращающего развитие микроэкологических и иммунных нарушений у космонавтов в период выполнения ими длительных космических полетов.

Введение

История использования человечеством кисломолочных продуктов насчитывает несколько тысячелетий. Впервые они были получены, по разным данным, либо на Ближнем Востоке, либо в Индии и благодаря присущим им полезным свойствам активно используются с тех пор вплоть до настоящего времени. В 1870 году Луи Пастер впервые связал полезные свойства кисломолочных продуктов с обнаруженными в их составе микроскопическими живыми частицами, позже названными им молочнокислыми бактериями. В 1907 году И.И. Мечников выдвинул гипотезу о пользе внутрикишечной замещающей терапии, связанной с профилактическим потреблением «болгарской закваски» – кисломолочного продукта, содержащего штаммы *Lactobacillus bulgaricus* [3]. В настоящее время при получении кисломолочных продуктов используется широкий спектр микроорганизмов: *L. acidophilus, L. lactis, L. casei, L. reuteri, Str. thermophilus, Bifidobacterium spp*., однако показано, что в наивысшей степени пробиотическими свойствами обладает кисломолочный продукт, содержащий *L. acidophilus* [2, 4, 5].

Известно, что человек в течение жизни постоянно подвергается воздействию химических, физических и биогенных мутагенов. Отмечается, что мутации в организме человека могут возникать вследствие протекания в нем вирусной и бактериальной инфекции, а также происходить под влиянием факторов физической природы (УФ-лучей, жесткого ионизирующего излучения), при термических повреждениях и во время стрессов, связанных с экстремальными условиями обитания человека, например, при нахождении в условиях герметичного замкнутого пространства и т. д. Важная роль в защите организма от генотоксических воздействий принадлежит покровным тканям, способности печени и других органов осуществлять специфические физиологические реакции детоксикации мутагенов.

В то же время следует отметить, что в настоящее время среди исследователей твердо сформировалось мнение, что и эндомикрофлора человека, обитающая в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), также принимает активное участие в детоксикации мутагенов как проникших в организм, так и образующихся в результате его метаболизма [2, 6, 7].

В связи с этим становится очевидным, что поддержание эндомикрофлоры в нативном состоянии является необходимым условием, обеспечивающим здоровье человека, особенно находящегося в неблагоприятных условиях обитания.

Для поддержания микробиоценоза ЖКТ человека (эндомикрофлоры) на практике широко применяют препараты, содержащие жизнеспособные клетки полезных для здоровья человека микроорганизмов (в первую очередь молочнокислых бактерий и бифидобактерий) – пробиотики, причем наиболее предпочтительным в данном случае является использование микроорганизмов, находящихся в активном метаболическом состоянии, то есть в виде кисломолочных продуктов или «продуктов функционального питания» (ГОСТ Р 52349-2005).

Комплексное воздействие на организм человека подобного рода пробиотических продуктов, содержащих клетки *Lactobacillus acidophilus*, схематично может быть выражено следующим образом (рис. 1). В то же время следует особо подчеркнуть, что данная схема реализуется в полной мере лишь в том случае, если штаммы *Lactobacillus acidophilus* находятся в физиологически активном состоянии, то есть в составе кисломолочного продукта.

В настоящее время в России зарегистрировано несколько торговых марок лекарственных препаратов, основным действующим веществом которых является культура данных бактерий: «Ацилакт», «Витафлор», «Аципол», «Ливео», «Линекс», «Биобактон», «Нормобакт», «Экофемин».

В связи с вышеизложенным при выборе штаммов пробиотических микроорганизмов, необходимых для успешного выполнения КЭ «Пробиовит», основное внимание было обращено на ацидофильные лактобациллы, причем, исходя из технического задания на эксперимент, предстояло разработать технологию, позволяющую получать на борту ПКК пробиотик в виде кисломолочного продукта как наиболее эффективной формы, содержащей живые активно функционирующие клетки молочнокислых бактерий.

Рис. 1. Влияние, оказываемое пробиотическими штаммами *Lactobacillus acidophilus* на различные стороны жизнедеятельности организма человека

1. Используемые материалы и аппаратура

1.1. Штаммы микроорганизмов

Посевной материал, используемый при проведении КЭ «Пробиовит» представляет из себя симбиотический комплекс ацидофильных бактерий *Lactobacillus acidophilus* Д № 75 и *Lactobacillus acidophilus* Д № 76, входящий в состав пористых таблеток, полученных методом сублимационного формования [8] (рис. 2). Данные микроорганизмы являются основой лекарственного препарата «Витафлор» на протяжении ряда лет выпускаемого на опытно-производственном участке «Гос. НИИ ОЧБ» (Санкт-Петербург) [9].

Рис. 2. Внешний вид пористых таблеток

1.1.1. Штамм *Lactobacillus acidophilus* Д № 75

Морфологическая и биохимическая характеристика штамма. Штамм изолирован из кишечника здорового ребенка в г. Ленинграде в 1991 г. Идентификацию штамма проводили в соответствии с указаниями Определителя бактерий Берджи [1]. Штамм является диким типом. Анализ на присутствие плазмидной ДНК проведен стандартными методами кипячения, ренатурации-денатурации с последующим анализом в агаровом геле. Плазмидная ДНК не обнаружена и лизогенность не выявлена.

Культурально-морфологические признаки. При выращивании на базовой среде для идентификации лактобацилл (№ 1) в течение 48 часов при температуре (39 ± 1) °С в полужидкой питательной среде образуются висячие, каплеобразные колонии, формирующиеся в процессе определения биологической активности кисломолочного продукта «Пробиовит» (рис. 3).

Морфология клеток. Грамположительные длинные тонкие палочки с закругленными краями, одиночные или в цепочках из нескольких клеток. Спор не образуют. Неподвижны. Лишены жгутиков и пилей. Размеры клеток варьируют в зависимости от условий культивирования, особенно от фазы роста. Средняя длина клеток составляет 2,86 мкм.

Физиолого-биохимические признаки. Микроаэрофил, то есть растет в глубине питательной среды, не требуя, в отличие от аэрофилов, для своего роста принудительной доставки кислорода (см. рис. 3). Каталазоотрицательный. Нитраты не редуцирует, желатину не разжижает, сероводород и индол не продуцирует. Гемолиза не вызывает. Облигатный сахаролитик.

[1] Определитель бактерий Берджи: в 2-х томах, под ред. акад. Г.А. Заварзина, 9-е изд. М.: Мир, 1997. 429 с.

Рис. 3. Рост колоний *Lactobacillus acidophilus*
(штаммы Д № 75 и Д № 76)

Сахаролитическая активность. Ферментирует лактозу, маннозу, галактозу, трегалозу, глюкозу, фруктозу. Конечное значение pH на ферментируемых сахарах 4,1–4,3 в базовой среде № 1. Тип ферментации – гомоферментативный (конечным продуктом метаболизма является лактат – молочная кислота). Суммарное уравнение, показывающее расщепление глюкозы по гомоферментативному типу выглядит следующим образом:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3{-}CHOH{-}COOH.$$

Как видно из уравнения, при расщеплении одной молекулы глюкозы ацидофильными лактобациллами (штаммы Д № 75 и Д № 76), входящими в состав таблеток посевного материала (см. рис. 2), образуется 2 молекулы молочной кислоты и не наблюдается образования побочных продуктов, в первую очередь газов. Штамм Д № 75 створаживает молоко с образованием слизистого, неплотного сгустка, максимальная титруемая кислотность в молоке составляет 245 ºТ. Молоко с лакмусом восстанавливает без образования газа.

Температурный оптимум – (39 ± 1) ºС. Растет при температуре 45 ºС. Не растет при температуре 15 ºС. Оптимальное значение pH среды 5,8 ± 0,2.

Чувствительность к антибиотикам. Не чувствителен к амикацину, гентамицину, шизомицину, мономицину, канамицину, офлоксацину, ципрофлоксацину, полимиксину; умеренно чувствителен к стрептомицину, нетимицину, нефтазидиму, оксациллину, доксициклину, тетрациклину, рифампицину, фурадонину.

Антагонистическая активность. Штамм отличается высоким уровнем и широким спектром антагонистической активности в отношении

музейных референс-культур и клинических изолятов патогенной микрофлоры: *S. flexnery*, *S. sonnei*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *C. albicans* и т. д.

Адгезивные свойства. Высокоадгезивный штамм. Индекс адгезивности на перевиваемых клеточных культурах HEP-2 составляет 53,3/3,0 (в числителе – % адгезированных клеток HEP-2; в знаменателе – среднее число бактерий на клетке HEP-2).

1.1.2. Штамм *Lactobacillus acidophilus* Д № 76

Морфолого-биохимическая характеристика. Штамм изолирован из кишечника здорового ребенка в г. Ленинграде в 1991 году. Идентификацию штамма проводили в соответствии с указаниями Определителя бактерий Берджи [1]. Является диким типом. Анализ на присутствие плазмидной ДНК проведен стандартными методами кипячения ренатурации-денатурации с последующим анализом в агаровом геле. Плазмидная ДНК не обнаружена. Лизогенность не выявлена.

Культурально-морфологические признаки. При выращивании на базовой среде для идентификации лактобацилл (№ 1) в течение 48 часов при температуре (39 ± 1) ºС в полужидкой питательной среде – висячие, округлые колонии (см. рис. 3).

Морфология клеток. Грамположительные длинные тонкие палочки с закругленными краями, одиночные или в цепочках по 2–4. Спор не образуют. Неподвижны. Лишены жгутиков и пилей. Размеры клеток варьируют в зависимости от условий культивирования, особенно от фазы роста. Средняя длина клеток составляет 4,0 мкм.

Физиолого-биохимические признаки. Микроаэрофил, анаэроб, каталазоотрицательный. Нитраты не редуцирует, желатину не разжижает, сероводород и индол не продуцирует. Гемолиза не вызывает. Облигатный сахаролитик.

Сахаролитическая активность. Ферментирует лактозу, маннозу, галактозу, трегалозу, глюкозу, фруктозу. Конечное значение pH на ферментируемых сахарах 4,1–4,3 в базовой среде № 1. Тип ферментации – гомоферментативный (конечным продуктом метаболизма является лактат).

Молоко створаживает с образованием молочной кислоты. Характер сгустка колотый, неплотный. Максимальная титруемая кислотность в молоке составляет 260 ºТ. Продолжительность свертывания молока при внесении 3% инокулята – 6 часов. Молоко с лакмусом восстанавливает без образования газа.

Температурный оптимум – (39 ± 1) ºС. Растет при температуре 45 ºС. Не растет при температуре 15 ºС. Оптимальное значение pH среды 5,8 ± 0,2.

Чувствительность к антибиотикам. Не чувствителен к амикацину, гентамицину, шизомицину, мономицину, канамицину, офлоксацину, ципрофлоксацину, полимиксину; умеренно чувствителен к стрептомицину, нети-

[1] Определитель бактерий Берджи. 429 с.

мицину, нефтазидиму, оксациллину, доксициклину, тетрациклину, рифампицину, фурадонину (к последним двум препаратам формируются устойчивые клоны).

Антагонистическая активность. Штамм отличается высоким уровнем и широким спектром антагонистической активности в отношении музейных референс-культур и клинических изолятов патогенной микрофлоры: *S. flexnery, S. sonnei, E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis, S. aureus, C. albicans* и т. д.

Адгезивные свойства. Сравнительно низкоадгезивный штамм. Индекс адгезивности на перевиваемых клеточных культурах HEP-2 составляет 6,5/1,5 (в числителе – % адгезированных клеток HEP-2; в знаменателе – среднее число бактерий на клетке HEP-2).

Полезные свойства. Полезные свойства штамма обусловлены способностью образовывать устойчивую симбиотическую систему со штаммом *Lactobacillus acidophilus* Д № 75, характеризующуюся синтрофным и синергическим типом взаимоотношений.

1.2. Аппаратура «Пробиовит»

Целью КЭ «Пробиовит» является обоснование и экспериментальная оценка основных технологических стадий получения пробиотика на борту МКС.

Для осуществления КЭ «Пробиовит» специалистами НПП «БиоТехСис» была изготовлена аппаратура, состоящая из укладки «Пробиовит» (рис. 4).

В аппаратуре «Пробиовит» в качестве биореактора для получения кисломолочного пробиотического продукта из сухих компонентов на борту МКС

Рис. 4. Общий вид аппаратуры «Пробиовит»

использовали спецпакет, состоящий из двух слоев полиэтиленовой пленки и используемый в настоящее время для доставки на борт МКС сухих пищевых продуктов.

Внешний вид снаряженного спецпакета перед отправкой его на борт МКС для проведения эксперимента по получению кисломолочного пробиотического продукта представлен на рис. 5.

Рис. 5. Снаряженный спецпакет

В соответствии с полетной циклограммой (табл.) космонавтам на борту МКС предписывалось ввести в пакет с сухим полупродуктом из бортовых источников 100 мл воды температурой 45 ºС, тщательно перемешать содержимое встряхиванием пакета до получения однородной жидкости белого цвета и поместить полученную суспензию в бортовой термостат при температуре 37 ºС сроком на 24 часа для проведения термостатного культивирования. По истечении данного срока аппаратуру «Пробиовит» с полученным в нем продуктом необходимо извлечь из термостата и, не вскрывая, переместить в бортовой холодильник, где хранить до момента отправки ее на Землю для последующего тестирования пробиотических свойств полученного на борту МКС кисломолочного продукта. Оценивались биологическая активность полученного кисломолочного продукта (число живых клеток лактобацилл в 1 мл продукта), антагонизм лактобацилл в отношении условно-патогенных бактерий (УПБ), кислотность продукта и антибиотикоустойчивость в отношении отдельных типов антибиотиков, также определялась вязкость кисломолочного продукта, полученного на борту МКС, и проводилось его органолептическое тестирование.

2. Экспериментальная часть

Последовательность операций по снаряжению аппаратуры «Пробиовит» в наземных условиях и получению кисломолочного пробиотического продукта из поставленных на борт МКС сухих компонентов в условиях космического полета приведена в циклограмме.

Циклограмма выполнения КЭ «Пробиовит»

Наименование операции	Температура, °С	Продолжительность
Заправка емкости «Продукт» посевным материалом (пористой таблеткой, содержащей 2 штамма *L. acidophilus*) и питательной средой (сублимационно высушенным и измельченным молоком)	Комнатная	30 мин
Запайка емкости «Продукт», установка фиксирующего зажима и помещение емкости в укладку «Пробиовит». Помещение в укладку емкости «Вода»	Комнатная	10 мин
Доставка заправленной укладки «Пробиовит» на стартовый комплекс	Окружающей среды	2–5 сут
Доставка укладки «Пробиовит» на МКС	Окружающей среды	2–3 сут
Хранение укладки «Пробиовит» на борту МКС до начала эксперимента	Окружающей среды	До начала эксперимента
Извлечение из укладки «Пробиовит» емкостей «Вода» и «Продукт»	Окружающей среды	Около 3–5 мин
Внесение в емкость «Вода» 100 мл питьевой воды температурой 45 °С из бортового источника	Окружающей среды	5 мин
Перетеснение воды из емкости «Вода» в емкость «Продукт»	Окружающей среды	5–10 мин
Установка на емкость ограничительного зажима. Перемешивание посредством энергичных встряхиваний содержимого емкости «Продукт» до получения в ней однородной жидкости белого цвета. Помещение емкости «Продукт» в укладку	Окружающей среды	5 мин
Экспозиция укладки «Пробиовит» в термостате	37 ± 2	22–24 ч
Хранение укладки с полученным кисломолочным продуктом в бортовом холодильнике	6 ± 2	0–20 сут
Возврат аппаратуры «Пробиовит» с полученным кисломолочным продуктом на Землю	Окружающей среды	до 1 сут
Доставка укладки «Пробиовит» в адрес постановщика эксперимента	6 ± 2	2–5 сут

Впервые прямой эксперимент по получению кисломолочного пробиотического продукта на борту МКС из поставленных на борт сухих компонентов был выполнен экипажем МКС-50 в составе А. Борисенко и С. Рыжикова в 2017 году [10].

Итоги проведения КЭ «Пробиовит» на борту МКС в период МКС-50 представлены ниже.

2.1. Проведение эксперимента «Пробиовит» на Земле

Наземные образцы, находящиеся в аппаратуре «Пробиовит» и хранящиеся при комнатной температуре, активировали 29 марта 2017 г. (параллельно с летными образцами).

Последовательность операций при загрузке сухих компонентов в спецпакеты, а также герметизации пакетов соответствовала инструкции по биотехнологической отработке для проведения КЭ в научной аппаратуре «Пробиовит».

Регидратацию сухих образцов «Пробиовит» проводили посредством введения в спецпакет с сухим препаратом 100 мл питьевой воды температурой 45 ºС.

После регидратации сухого содержимого, пакеты с регидратированным продуктом были помещены в пеналы «Пробиовит» и перенесены в термостат с температурой 37 ºС на 24 часа для проведения термостатного культивирования.

Аппаратура «Пробиовит» с образцами кисломолочного продукта, полученными на Земле после завершения термостатного культивирования, была извлечена из термостата 30 марта 2017 г. (рис. 6).

Рис. 6. Внешний вид образцов, полученных в наземных условиях

2.2. Результаты проведения КЭ «Пробиовит» на борту МКС

Образцы пробиотического продукта, полученные в результате термостатного культивирования сухого препарата «Пробиовит» на борту МКС, после проведения космической части эксперимента (рис. 7) поступили на анализ 13 апреля 2017 г.

Рис. 7. Внешний вид образцов, полученных на борту МКС

Как показал визуальный осмотр извлеченных из летной аппаратуры «Пробиовит» спецпакетов с маркировкой «Продукт», находящийся в них кисломолочный продукт обладает структурой и консистенцией полностью отвечающей требованиям, предъявляемым к кисломолочным продуктам, произведенным термостатным способом (ГОСТ 33491-2015).

Цвет полученного кисломолочного продукта молочно-белый. Консистенция продукта с ярко выраженным сгустком в нижней части пакета. Сгусток без заметного газообразования.

Таким образом, проведенный визуальный анализ позволяет утверждать, что эксперимент по получению кисломолочного пробиотического продукта из сухих компонентов на борту МКС космонавтами экипажа МКС-50 проведен успешно.

Полученные наземные и летные образцы кисломолочных продуктов были также подвергнуты экспертному органолептическому анализу. Было установлено, что полученные как на Земле, так и на борту МКС образцы кисломолочного продукта обладают приятным, чистым кисломолочным вкусом, без посторонних привкусов и запахов.

Окончание следует

ЛИТЕРАТУРА

[1] Ильин, В.К. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания / В.К. Ильин, А.И. Воложин, Г.В. Виха: отв. ред. В.Ф. Гальченко; Ин-т мед.-биол. проблем. – Москва: Наука, 2005. – 276 с.
[2] NATO ASI Series. Lactic Acid Bacteria: Current Advances in Metabolism, Genetics and Applications / Edited by F. Bozoglu and B. Ray. – Berlin: Springer, 1996. – Vol. 98. – P. 1–136.
[3] Мечников, И.И. Этюды оптимизма / И.И. Мечников. – Москва: Наука, 1964. – 340 с.
[4] Воробьева, Л.И. Антимутагенные свойства бактерий (обзор) / Л.И. Воробьева, С.К. Абилев // Прикладная биохимия и микробиология. – 2002. – Т. 38. – № 2. – С. 115–127.
[5] Глушанова, Н.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования IN VITRO / Н.А. Глушанова, Б.А. Шендеров // Журн. микробиологии. – 2005. – № 2. – С. 56–61.
[6] Кобатов, А.И. Обоснование возможности использования кисломолочного пробиотического продукта для снижения медицинских рисков полетов в дальний космос / А.И. Кобатов // Пилотируемые полеты в космос. – 2018. – № 2(27). – С. 81–98.
[7] Mischke, M. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential implications for the Host Epigenome / M. Mischke // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 902. – P. 33–44.
[8] Патент № 2169574 Российская Федерация, МПК A 61 K 35/74, 35/76, C 12 N 1/20, 7/00. Способ получения биопрепарата и сухой биопрепарат: № 2000101754/13: заявка 27.01.2000: опубл. 27.06.2001 / А.И. Кобатов, О.В. Добролеж, Н.Б. Вербицкая, Л.Н. Петров. – 6 с.: ил. – Текст: непосредственный.
[9] Мельникова, И.Ю. Клинические исследования терапевтической и профилактической эффективности пробиотика Витафлор производства Гос НИИ особо чистых биопрепаратов Минздрава РФ. Отчет / И.Ю. Мельникова // ГОУ ДПО МАПО. – Санкт-Петербург, 2004. – 37 с.
[10] Результаты первого эксперимента по получению кисломолочного пробиотического продукта на борту пилотируемого космического корабля / А.И. Кобатов, В.И. Евстигнеев, Е.А. Гуреева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – № 20(3). – С. 89–99.

REFERENCES

[1] Ilyin, V.K. Colonization Resistance of the Organism in Changed Living Conditions / V.K. Ilyin, A.I. Volozhin, G.V. Vikha. Responsible Editor V.F. Galchenko. – Institute of Biomedical Problems. – Moscow: Nauka, 2005. – 276 p.
[2] NATO ASI Series. Lactic Acid Bacteria: Current Advances in Metabolism, Genetics and Applications / Edited by F. Bozoglu and B. Ray. – Berlin: Springer, 1996. – Vol. 98. – P. 1–136.
[3] Mechnikov I.I. Studies of Optimism / I.I. Mechnikov. – Moscow: Nauka, 1964. – 340 p.
[4] Vorobyova, L.I. Antimutagenic Properties of Bacteria (a Review) / L.I. Vorobyova, S.K. Abilev // Applied Biochemistry and Microbiology. – 2002. – Vol. 38. – No 2. – P. 115–127.

[5] Glushanova, N.A. The Relationship of Probiotic and Indigenous Lactobacilli of the Host in Conditions of Joint Cultivation IN VITRO / N.A. Glushanova, B.A. Shenderov // Journal of Microbiology. – 2005. – No 2. – P. 56–61.
[6] Kobatov, A.I. Reasoning of the Possibility to use a Fermented Milk Probiotic Product for Mitigating Health Risks During Long-term Space Missions / A.I. Kobatov // Scientific Journal "Manned Spaceflight". – 2018. – No 2(27). – P. 81–98.
[7] Mischke, M. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential implications for the Host Epigenome / M. Mischke // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 902. – P. 33–44.
[8] Patent No 2169574 Russian Federation, Int. Cl. A 61 K 35/74, 35/76, C 12 N 1/20, 7/00. Method of Biopreparation Preparing and Dry Biopreparation: No 2000101754/13: Application 27.01.2000: Publ. 27.06.2001 / A.I. Kobatov, O.V. Dobrolezh, N.B. Verbitskaya, L.N. Petrov. – 6 p.: ill. – Text: direct.
[9] Melnikova, I.Yu. Clinical Investigations of the Therapeutic and Prophylactic Efficiency of the Vitaflor Probiotic Produced by the State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of the RF Ministry of Health. Report / I.Yu. Melnikova // GOU DPO MAPO. – St. Petersburg, 2004. – 37 p.
[10] The Results of the First Experiment on Obtaining a Fermented Milk Probiotic Product on Board a Manned Spacecraft / A.I. Kobatov, V.I. Evstigneev, E.A. Gureeva [et al.] // Medicine of Extreme Situations. – 2018. – No 20(3). – P. 89–99.