

THE ROLE OF *ESCHERICHIA COLI* IN THE INTESTINAL MICROBIOME AND IN FOOD SAFETY

ROLUL *ESCHERICHIA COLI* ÎN MICROBIOMUL INTESTINAL ȘI ÎN SIGURANȚA ALIMENTELOR

Laurenția ARTIOMOV, dr.

email: lara_09@rambler.ru

Institutul de Microbiologie și Biotehnologie,

str. Academiei 1, MD 2028, Chișinău, Republica Moldova,

tel/fax.: +373(22)72.57.54 www.imb.asm.md

Summary. *Escherichia coli* is widely distributed in the digestive systems of warm-blooded living beings humans and warm-blooded animals, its presence is used as a main indicator for fecal environment contamination in and for food quality control. The human organism is a complex ecosystem and coexists with an invisible, extremely complex community of microorganisms. *Escherichia coli*, the number of which, among other representatives of intestinal microflora, does not exceed 1%, play a crucial role in the functioning of the gastrointestinal tract. This article is a review of bibliographic sources addressing the importance of *Escherichia coli* bacteria from the intestinal microbiome for the human body. In this paper we also address the links between environmental *Escherichia coli* and food safety. The paper reflects the diversity of *Escherichia coli* strains, their correlations with certain pathologies, and the contribution of commensal *Escherichia coli* strains to the maintenance of health. In this article we also discuss the relationship between *Escherichia coli* and the composition of food ration.

Key words: Diseases, *Escherichia coli*, food ration, food safety

JEL CLASIFICATION: I120, Q10

1. Introducere.

Mai mult de 65 milioane de ani de coevoluție a mamiferelor cu microorganismele a dus la interdependență. Ca rezultat, microbiota intestinală joacă un rol critic în maturizarea și formarea continuă a răspunsului imun. Datorită diverselor roluri funcționale ale microbiotei intestinale, nu este surprinzător faptul că microorganismele sunt punctul central al cercetării într-o gamă largă de boli cronice, incluzând cancerul și bolile cu componente inflamatorii, metabolice, cardiovasculare, autoimune, neurologice și psihiatrice [Lynch S., 2016, p. 2371]

Bacteriile genului *Escherichia* sunt bacili mobili gram-negativi, microorganisme condiționat patogene, incluse în familia *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli* este o singură specie constând din mai multe biotipuri, dintre care unele sunt comensali colonizatori comuni ai mamiferelor și altele care provoacă boli. Bacilii intestinali sunt principalii competitori ai microflorei patogene condiționate în colonizarea intestinelor. *Escherichia coli* consumă oxigenul din lumenul intestinal, care este dăunător bifidobacteriilor benefice pentru om produce un șir de vitamine necesare omului: B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, K, participă la metabolismul colesterolului, bilirubinei, colinei, acizilor biliari și acizilor grași, afectează absorbția de fier și calciu. Bacilii intestinali apar în intestinul uman în primele zile după naștere și persistă pe tot parcursul vieții la un nivel de 10⁶-10⁸ UFC/ g de conținut de colon. [Tenaillon O., 2010, p.207].

Specia *Escherichia coli* include diverse tulpini comensale și patogene, prezența cărora în microbiomul intestinal uman este influențată de diverși factori: particularitățile macroorganismului colonizat, relațiile cu alte microorganisme din microbiom, componența rației alimentare ș.a.

2. Material și metode

Pentru a realiza această lucrare de cercetare bibliografică vizând diversitatea și rolul bacteriilor speciei *Escherichia coli* în microbiomul intestinal a fost efectuată o căutare sistematică la acest subiect în bazele de date PubMed și Google Scholar.

Pentru căutare s-au folosit combinații adecvate dintre cuvintele cheie: *Escherichia coli: tulpini comensale și patogene, microbiom intestinal, rație alimentară, sănătate, patologii* în limbile engleză, franceză, rusă și română. În analiza surselor bibliografice au fost incluse cercetări ce conțin date empirice. Au fost selectate și analizate articole care abordează diversitatea tulpinilor comensale și patogene de *Escherichia coli*, potențialul terapeutic al tulpinilor comensale, contribuția lor la stabilirea unui microbiom sănătos, relațiile dintre tulpinile patogene ale *Escherichia coli* și unele patologii (cancer, boli inflamatorii ale intestinului etc.), compoziția rației alimentare în modularea rolului *Escherichia coli* în microbiomul intestinal.

3. Rezultate și discuții

3.1 Diversitatea tulpinilor de *Escherichia coli* în microflora intestinală și relația lor cu anumite patologii.

Numărul, varietatea genetică și distribuția *Escherichia coli* este influențată de diverse particularități ale gazdei. Într-un studiu al vertebratelor care trăiesc în Australia, Gordon D. și Cowling A. [Gordon D. M., 2003, p. 3577] au demonstrat că probabilitatea de a detecta *Escherichia coli* la mamifere a fost dependentă de masa corporală și dieta gazdei. *E. coli* a fost mai probabil să fie identificată la gazdele omnivore și erbivore, și este mai puțin probabil să fie izolată de la gazdele carnivore. Probabilitatea de a detecta *E. coli* într-o gazdă a crescut cu masa corporală a gazdei.

În cazul disbacteriozelor scade numărul bacteriilor *Escherichia coli* comensale și crește numărul și diversitatea tulpinilor patogene ale acestei specii. Un grup de cercetători ruși [Потан, Е., 2016, p.97] au stabilit în cadrul cercetărilor disbacteriozei că tulpinile hemolitice *E. coli Hly* + sunt mai frecvente la copii decât la adulți, iar cel mai mare procent de bacili intestinali hemolitici s-a detectat la copii sub vârsta de un an. A fost descoperită relația dintre creșterea populației de *Escherichia coli* hemolitică și scăderea populației de bifidobacterii.

Pacienții cu *boli inflamatorii ale intestinului* cu mutația NOD2, care stimulează o reacție imună la recunoașterea unui peptidoglican din peretele celular al bacteriilor, au modificări semnificative în structura microbiomului intestinal, inclusiv, scăderea numărului de *Faecalibacterium* și creșterea numărului *Escherichia* [Kostic A., 2014, p.1492].

Cercetătorii Looft T. și Allen H.K. [Looft T., 2012, p.465] au demonstrat că o serie de antibiotice conduc la o mare creștere a numărului *Escherichia coli*. Întrucât creșterea prezenței *Enterobacteriaceae* este o caracteristică distinctă a inflamației intestinale și a stresului oxidativ, relația dintre compoziția microbială, inflamație și utilizarea antibioticelor constituie un subiect important pentru cercetări în viitor.

Un grup de savanți ucraineni [Дорофеев А., 2014, p.36] au studiat modificările microflorei în bolile inflamatorii și funcționale intestinale și au elaborat metode de corectare a acestora. În rezultatul cercetărilor s-a constatat că la 29,3% din pacienții cu sindromul intestinului iritabil s-a înregistrat prezența *E. coli* cu proprietăți fermentative diminuate, iar la 35,4% era prezentă *E. coli* hemolitică, cea ce este mai mult decât norma. Modificări ale microbiocenozelor intestinale cu diferit grad de severitate sunt observate atât la pacienții cu sindromul intestinului iritabil cât și cu alte boli inflamatoare ale intestinului și pot fi corectate utilizând un probiotic eficient *Spasmolac*, care conține tulpina *Lactobacillus plantarum*, datorită efectului pozitiv asupra metabolismului, producției de

mucină, rezistenței la colonizare, precum și optimizării componentei imune protectoare a barierei mucoase intestinale.

În ultimele decenii, *Escherichia coli* și în special tipul patologic *E coli* invaziv (EI coli) a fost implicat în patogeneza bolii inflamatorii intestinale [Palmela C., 2018, p.575]. Bacteriile *E. coli* aderente au prevalat în izolatele din mucoasa ileală a pacienților cu boala Crohn. O proprietate a acestor tulpini este capacitatea de a adera și de a invada celulele epiteliale intestinale, precum și de se a replica în macrofage; prin urmare, au fost clasificate ca un nou grup patogen specific de *E. coli* numit *E. coli* aderent-invazivă (AIEC).

Tulpinile AIEC sunt considerate a fi patobionți deoarece promovează boli inflamatorii datorită evoluției adaptive a genomului lor într-o gazdă specifică și susceptibilă [Schipa S., 2012, p.429]. Spre deosebire de agenții patogeni oportuniști, influența pathobiontului asupra gazdei apare indirect prin stimularea sistemului imunitar [Hornef M., 2015, p.160].

Un studiu al cercetătorilor Gareau M. G., Sherman, P. M ș. a. [Gareau M., 2010, p.517], efectuat pe gemeni, a demonstrat asocierea fenotipului bolii Crohn ileale cu o abundență redusă a bacteriei comensale *Fecalibacterium prausnitzii* și o abundență crescută a speciei *Escherichia coli*. Pentru ameliorarea stării pacienților și modularea directă a sistemului imunitar intestinal, cercetătorii au folosit cu succes ca probiotic designer o tulpină *Lactobacillus lactis* care a fost proiectată pentru a produce IL-10 local în colon.

3.2 Contribuțiile *Escherichia coli* la sănătate

Escherichia coli este o singură specie constând din mai multe biotipuri, dintre care unele sunt comensali colonizatori comuni ai mamiferelor și altele care provoacă boli. Oamenii sunt colonizați în medie cu cinci biotipuri comensale și se crede ca acești comensali servesc ca o barieră în calea infecției cu agenți patogeni. Studiile anterioare au arătat că precolonizarea cu o combinație de trei biotipuri comensale a *E. coli* previne colonizarea cu *E. coli* O157: H7 șoareci [Leatham M., 2009, p.2877].

Maltby R și coautorii [Maltby R., 2013, p.3] au studiat biotipurile comensale *E. coli* HS, care este cunoscut pentru colonizarea cu succes a oamenilor în doze mari fără efecte adverse și *E. coli* Nissle 1917, o tulpină comensală umană utilizată în Europa pentru a preveni diareea călătorului. Cercetătorii ai presupus că biotipurile comensale ar putea exercita o rezistență la colonizare prin consumul de nutrienți necesari pentru colonizarea *E. coli* O157: H7, prevenind astfel începutul infecției. Acești doi comensali (*E. coli* HS, *E. coli* Nissle 1917) utilizează cinci zaharuri care sunt cele mai importante pentru colonizarea cu *E. coli* EDL 933 patogenă, o tulpină a O157: H7. Rezultatele susțin un model în care *E. coli* patogene invadatoare trebuie să concureze cu microbiota intestinală pentru a obține nutrimentele necesare colonizării și stabilirii infecției; în consecință, rezultatul provocării este determinat de capacitatea microbiotei native de a consuma substanțele nutritive necesare agentului patogen.

Escherichia coli Nissle 1917 este o tulpină de *Escherichia coli* care a fost izolată din fecalele unui soldat german în 1917 de cercetătorul german Alfred Nissle. De atunci a fost studiată pe scară largă ca probiotic și se conține în câteva probiotice comercializate [Sonnenborn U., 2016, p. 212]. *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) dezvoltă activitate antagonistă împotriva enterobacteriilor cum ar fi *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, și *Vibrio cholerae*, împiedică invazia bacteriei *Salmonella typhimurium* în celulele intestinale, inhibă adeziunea și invazia *E coli* aderent-invazive și reduce concentrațiile de constituenți ai microflorei colonului asociate cu mucoasă la pacienții cu colită ulceroasă [Kruis, W., 2004, p.1618].

Având în vedere interacțiunea strânsă dintre microorganismele intestinului și imunitatea gazdei multe eforturi [Dasgupta S., 2014, p. 413] s-au concentrat pe izolarea speciilor microbiene intestinale umane cu *potențial terapeutic*.

În zona *metabolismului*, studiile sugerează că proteinele secretate de *Escherichia coli*, inclusiv *ClpB*, o *proteină chaperone* și o mimetică a alfa - hormonului de stimulare a melanocitului, afectează consumul de alimente și modelele de alimentație la rozătoare. Proteinele produse de *E. coli* stimulează hormonii intestinali, *peptida asemănătoare glucagonului 1* (un hormon antihiperglicemic puternic) și *peptida YY* (produsă în ileon ca răspuns la hrănire) și *activează căile anorexigenice* în creier, stimulându-le pe cele care *mediază saturația* [Breton J., 2016, p. 325]. Tulpinile comensale de *Escherichia coli* modificate genetic pot avea, de asemenea, un rol în viitoarea terapie mediată de microbiom. [Westendorf A., 2017, p. 373].

Într-un cadru preclinic, o tulpină de *E. coli* a fost manipulată genetic pentru biosinteza precursorilor de *N-acil-etanolamide anorexigene*, care sunt produși în ileon ca răspuns la hrănire și servesc la *reducerea aportului alimentar* și, prin urmare, a *obezității*. Introducerea acestei tulpini modificate genetic la șoarecii obișnuiți hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi a determinat o *scădere a consumului de alimente*, o *rată metabolică bazală crescută* și o *pierdere pronunțată de adipozitate*, care a durat timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării suplimentelor bacteriene [Chen Z., 2014, p. 3391].

Vatanen T. și coautorii [Vatanen T., 2016, p. 842] consideră că colonizarea timpurie a intestinului copiilor cu *Escherichia coli* comensală contribuie la formarea unui sistem imun puternic. La sugarii din Finlanda și Estonia domină speciile de *Bacteroides* și în aceste țări bolile autoimune cu debut precoce sunt frecvente.

3.4 E coli și compoziția rației alimentare

Microbiile care locuiesc în tractul nostru gastrointestinal cuprind o comunitate dinamică care se schimbă pe tot parcursul vieții unui individ. După stabilirea unor modele alimentare stabile, microbiota adulților rămâne relativ neschimbată; totuși, modificări semnificative ale greutateii au fost asociate cu o cantitate mai mare de instabilitate microbială. În cele din urmă, factorii legați de alimentație, inclusiv utilizarea intensă a produselor farmaceutice și schimbările în dietă, joacă, probabil, un rol important în modelarea comunităților microbiene care trăiesc în intestinul vârstnicilor [Strutinschi T., 2015, p. 45; Voreades N., 2014, p. 494].

Un important factor de modulare a microbiomului intestinal sunt fibrele alimentare. Administrarea pe termen lung a unei diete bogate în fibre din fructe și legume, tipice pentru cei crescuți într-o comunitate agrară rurală, este asociată cu o diversitate mai mare a microbiotei fecale. Această componență a rației alimentare duce predominarea grupului *Prevotella* asupra *Bacteroides* în contrast cu microbiota fecală a celor care trăiesc în societățile occidentale.

Dieta occidentală, bogată în grăsimi animale / cu conținut înalt de zahăr (de asemenea, de obicei cu puține fibre din fructe și legume) scade numărul Firmicutes potențial benefice (cum ar fi grupul *Roseburia / Eubacterium* și *Faecalibacterium spp.* care fermentează polizaharidele din alimentele de origine vegetală până la acizi grași cu catenă scurtă cu acțiune benefică) și stimulează creșterea numărului bacteriilor bacterii din fillumul *Proteobacteria* (inclusiv a patogenilor și patobionților intestinali asociați mucoaselor, cum ar fi *E. coli adherent - invazivă AIEC*) [Simpson H., 2015, p. 158].

Rezultatele studiului activității antibacteriene a uleiurilor esențiale din două specii de *Thymus* (Colecția din mai 2010), demonstrează că uleiul esențial din *Thymus guyonii* are cel mai bun efect

bactericid pentru cele opt tulpini bacteriene studiate, inclusiv EHEC: *Escherichia coli enterohemoragica* ATCC EDL933 (O157: H7) ETEC: *Escherichia coli enterotoxigenică* ATCC H10407, EIEC: *Escherichia coli enteroinvazivă* ATCC 11741, EPEC: *Escherichia coli enteropatogenă* ATCC 2348/69 (O127: H6), EAEC: *Escherichia coli enteroagregativă* ATCC 17-2 [Zeghib Assia., 2013, p. 112] .

Datele actuale sugerează că compoziția rației alimentare este un factor important în dezvoltarea microbiomului intestinal și ar putea servi ca mijloc de intervenție terapeutică pentru prevenirea unor boli. Studiile care leagă compoziția și funcția microbiomului intestinului și dezvoltarea bolilor, cu siguranță, scot în evidență necesitatea unei mai bune înțelegeri a dinamicii microbiomului.

3.5 Riscuri microbiologice legate de persistența *Escherichia coli* în sol și contaminarea alimentelor de origine vegetală

Solul este un recipient de deșeuri solide capabile să conțină agenți patogeni enterici, inclusiv coliforme, în concentrații mari. Solurile sunt de obicei considerate a fi medii suboptimale pentru organismele enterice, dar există dovezi din ce în ce mai mari că populațiile de *Escherichia coli* pot deveni rezidente în sol în condiții favorabile. Capacitatea de supraviețuire a agenților patogeni precum *Escherichia coli* O157: H7 în sol, în mod special în cel tratat cu gunoi de grajd este considerată a fi un factor important pentru probabilitatea contaminării culturilor [Van Overbeek, L. 2010, p.427].

Produsele proaspete nu au fost considerate un vector semnificativ pentru transmiterea *E. coli* O157: H7 până la mijlocul anilor 1990, când o serie de focare asociate cu produse horticoale proaspete sau minim procesate au arătat în mod clar că contaminarea poate avea loc pe căi indirecte. Produsele implicate includ lăstari de legume și cultivate în câmp, fructe și sucuri de fructe. Frunzele de salată au fost implicate cel mai frecvent în transmiterea *E. coli* O157:H7. Incidentele suplimentare care implică salată proaspătă, pătrunjel și spanac au fost raportate în SUA în 2002. În 2006 un focar legat de spanacul tăiat proaspăt, ambalat, a dus la 199 infecții confirmate din care au rezultat 102 (51%) spitalizări, 31 (16%) cazuri de SHU (sindrom hemolitic uremic) și 3 decese (1,5%) [Delaquis P., 2007, p. 1967]. Aceste evenimente tragice demonstrează în mod clar că legumele frunzoase sunt în prezent un vector semnificativ pentru transmiterea *E. coli* O157: H7 și indică nevoia urgentă de a dezvolta măsuri care vor reduce riscul pentru sănătatea publică și vor restabili încrederea într-un sector agricol cheie.

Riscurile de biosecuritate inerente *E. coli* O157: H7 au redus în mod evident cercetările pe teren sau pe plante pilot. În consecință, experimentele au fost efectuate în principal în sere sau camere de vegetație, care nu pot simula pe deplin stresurile complexe susceptibile de a fi întâlnite pe teren. Islam M și colaboratorii au realizat un studiu de teren cuprinzător care a furnizat dovezi importante că agentul patogen poate supraviețui pe plante din stadiul de răsad până la recoltare [Islam M., 2004, p. 1366]. *E. coli* O157: H7 a persistat timp de 154 până la 217 zile în soluri modificate cu composturi contaminate și a fost detectată pe salată și pătrunjel până la 77 și respectiv 177 zile, după plantarea răsadului. *E. coli* O157: H7 a supraviețuit mai mult (60 de zile) în solul acoperit cu plante de pătrunjel decât în solul din loturile de salată, care erau goale după recoltarea salatei. În toate cazurile, *E. coli* O157: H7 în sol a persistat timp de 5 luni după aplicarea compostului contaminat sau a apei de irigare.

Contaminarea morcovilor și a cepei în perioada de pre-recoltare cu *E. coli* O157: H7 timp de câteva luni poate apărea atât prin compost de gunoi de grajd contaminat, cât și prin apă de irigare [Islam M, 2005, p.64].

Supraviețuirea și transferul *E. coli* pentru a produce este în contradicție cu presupunerea generală că odată ce *E. coli* (inclusiv tulpinile patogene) intră în sol, numărul lor scade rapid până la

un punct în care prezintă un risc limitat pentru om, a sugerat că *E. coli* supraviețuirea este mai lungă decât se credea în mod obișnuit, dar gradul de persistență, inclusiv influența unor atribute de mediu importante, cum ar fi nivelul nutrienților ambiențiali, umiditatea și temperatura și concurența cu alte bacteriile nu sunt bine definite.

4. Concluzii

Deși tulpinile patogene ale *Escherichia coli* au fost investigate pe scară largă, puține studii s-au concentrat asupra tulpinilor comensale. Din aceste considerente, este necesar să se descifreze forțele ecologice și evolutive care modelează structura populației tulpinilor comensale ale *Escherichia coli*, deoarece presiunile selective în habitatele tulpinilor comensale pot promova apariția factorilor de virulență și a rezistență la antibiotice, făcând tulpinile *E. coli* comensale rezervoare de tulpini virulente.

Disbioza intestinală și dezvoltarea ulterioară a populațiilor patogene (inclusiv ale *Escherichia coli*), în microbiota intestinului pot contribui la o mare varietate de patologii, chiar și în locații îndepărtate de intestin.

Tulpinile comensale de *Escherichia coli*, inclusiv cele modificate genetic, pot avea, de asemenea, în viitor un rol în terapiile mediate de microbiom.

Modificarea rației alimentare permite schimbări ale microbiomului intestinal și aceste schimbări pot avea o utilitate terapeutică semnificativă.

Capacitatea *Escherichia coli* de a persista în mediul solului într-un număr relativ mare sub influența interactivă a diferiților factori evidențiază importanța înțelegerii transmiterii sale la creșterea legumelor și fructelor, ceea ce determină practic riscul infecțiilor umane. Fructele și legumele pot cauza infecții alimentare deoarece există o tendință de folosire a practicilor agricole ecologice, iar folosirea fertilizatorilor organici naturali mărește riscul de contaminare a produselor de origine vegetală cu patogeni enterici dacă nu se respectă regulile de biosecuritate.

BIBLIOGRAFIE

1. Breton J., Tennoune N., Lucas N., et al. *Gut commensal E. coli proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth*. In: Cell Metabolism. 2016; v.23, p. 324-34.
2. Chen Z., Guo L., Zhang Y., et al. *Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity*. In: J. Clin. Investigation. 2014; v. 124, p. 3391-406
3. Dasgupta S et al. *Plasmacytoid dendritic cells mediate antiinflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms*. In: Cell Host Microbe. 2014; v.15, p. 413-23.
4. Delaquis, P., Bach, S., Dinu, L. D. *Behaviour of Escherichia coli O157: H7 in leafy vegetables*. Journal of food protection. 2007, v. 70. Nr. 8, p. 1966-1974.
5. Gareau M. G., Sherman, P. M., & Walker W. A. *Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease*. In: Nature reviews Gastroenterology and hepatology, 2010; v.7, nr.9, p.514-503
6. Gordon D. M., Cowling A. *The distribution and genetic structure of Escherichia coli in Australian vertebrates: host and geographic effects*. In: Microbiology. 2003, v. 149, p. 3575-3586.
7. Hornef M. *Pathogens, commensal symbionts, and pathobionts: discovery and functional effects on the host*. In: Ilar Journal. 2015; v. 56, p.159-62.
8. Islam, M. et al. *Persistence of enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7 in soil and on leaf lettuce and parsley grown in fields treated with contaminated manure composts or irrigation water*. Journal of food protection. 2004, v.67, nr. 7, 1365-1370.
9. Islam, M. et al *Survival of Escherichia coli O157: H7 in soil and on carrots and onions grown in fields treated with contaminated manure composts or irrigation water*. Food microbiology. 2005, v. 22, nr. 1, p. 63-70.
10. Kostic A. D., Xavier R. J., Gevers, D. *The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead*. In: Gastroenterology. 2014. v. 146, nr. 6), 1489-1499.

11. Kruis, W. et al. *Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine*. In: Gut. 2004; v.53, nr.11, p.1617-1623.
12. Leatham M.P. et al. *Precolonized human commensal Escherichia coli strains serve as a barrier to E. coli O157:H7 growth in the streptomycin-treated mouse intestine*. In: Infection and immunity, 2009; v. 77:, p.2876–2886.
13. Looft T. et al. *Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes*. Gut Microbes, 2012, v. 3, p. 463–467.
14. Lynch S. V., Pedersen O. *The human intestinal microbiome in health and disease*. In: New England Journal of Medicine, 2016; v. 375, nr. 24, pp. 2369-2379.
15. Maltby R. et al. *Nutritional basis for colonization resistance by human commensal Escherichia coli strains HS and Nissle 1917 against E. coli O157: H7 in the mouse intestine*. In: PloS one, 2013; v. 8, nr.1, e53957
16. Palmela C., Chevarin, C., Xu Z., Torres, J., Sevrin G., Hirten, R., ... Colombel, J. F. *Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatoryboweldisease*. In: Gut. 2018; v. 67, nr. 3, p.574-587
17. Schippa S., Iebba V., Totino V., et al. *A potential role of Escherichia coli pathobionts in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel disease*. In: Can. J. Microbiol. 2012; v. 58, p. 426–32.
18. Simpson H. L. Campbel B. J.. *Review article: dietary fibre–microbiota interactions*. In: Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015; v.47. p. 158-179.
19. Sonnenborn U. *Escherichia coli strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: history of a special Escherichia coli strain with probiotic properties*. In: FEMS Microbiology Letters, 2016; v.363, nr.19, fnw212.
20. Strutinschi T., Timoșco M. *Rolul factorului alimentar în menținerea microbiocenozei intestinale și sănătății organismului*. În: Buletinul AȘM, Științele vieții. 2015; nr. 3 (327), p. 44-49.
21. Tenaillon O., Skurnik D., Picard B., Denamur E. *The population genetics of commensal Escherichia coli*. In: Nature Reviews Microbiology. 2010; v. 8, nr. 3, p. 207.
22. Van Overbeek, L. S., et el. *The effect of the native bacterial community structure on the predictability of E. coli O157: H7 survival in manure-amended soil*. Letters in applied microbiology. 2010, v. 5, nr. 4, p. 25- 430.
23. Vatanen T. et al. *Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans*. In: Cell, 2016; v. 165, nr.4, p. 842-853.
24. Voreades N., Kozil, A., Weir T. L. *Diet and the development of the human intestinal microbiome*. In: Frontiers in microbiology, 2014; v. 5, art.. 494.
25. Westendorf A. M, Gunzer F, Deppenmeier S, et al. *Intestinal immunity of Escherichia coli NISSLE 1917: a safe carrier for therapeutic molecules*. In: FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2005; v. 43:373-84.
26. Zeghib Assia. *Etude phytochimique et activités antioxydante, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huiles essentielles de quatre espèces endémiques du genre Thymus*. THESE Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences. Spécialité : Chimie organique, Option : Phytochimie. 2013; 275 p.
27. Дорофеев А. Э., Рассохина, О. А., Дорофеева, А. А. *Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции*. In: Сучасна гастроентерологія. 2014; nr.1, p. 34-40.
28. Потап, Е. В. И др. *Частота выделения гемолизирующей кишечной палочки (E. coli Hly+) и ее влияние на бифидобактерии в анализах на дисбактериоз*. In: Инфекция и иммунитет. 2016; v.6, nr.3, p. 97-98.