

2  
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2016

**УЧРЕДИТЕЛИ**

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.345-008.87-092.9

*А.В. Агейченко, О.А. Медведева, В.А. Королев, А.П. Калущкий*

## **ВЛИЯНИЕ СОСТАВА НОРМОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС КОЛОНОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ**

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

*Цель.* Изучить влияние состава микробиоценоза толстого кишечника на молекулярно-биохимические показатели колоноцитов животных в условиях экспериментального лекарственного дисбиоза.

*Материалы и методы.* Исследование проведено на 100 мышах линии BALB/c, которые были разделены на две группы. Первая группа – контрольная (интактные мыши), вторую группу составили животные, у которых моделировали лекарственный дисбиоз путём ежедневного в течение 5 дней внутрибрюшинного введения раствора гентамицина в концентрации 80 мкг/мл в пересчёте на массу животного. У мышей контрольной и экспериментальной групп после окончания введения гентамицина производили изучение состава мукозной микрофлоры толстого кишечника, исследование состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты колоноцитов.

*Результаты.* Воздействие антибиотика широкого спектра действия гентамицина приводит к существенным изменениям в составе кишечного микробиоценоза, снижению активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) и увеличению концентрации продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и ацилгидроперекисей) в колоноцитах.

*Заключение.* Изменения качественного и количественного состава микробиоценоза муцинового слоя толстого кишечника можно расценивать как триггер выявленных метаболических нарушений молекулярно-биохимических показателей колоноцитов.

*Ключевые слова:* микрофлора толстого кишечника, дисбиоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

---

---

*A.V. Ageichenko, O.A. Medvedeva, V.A. Korolev, A.P. Kalutsky*

## **INFLUENCE OF THE LARGE INTESTINE NORMOBIOCENOSIS ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF COLONOCYTES IN EXPERIMENTAL DYSBIOSIS**

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

*Objective.* To study the effect of large intestine microbiocenosis at the molecular and biochemical indicators of animals colonocytes in experimental drug dysbiosis.

*Materials and methods.* The study was conducted on 100 mice of BALB/c, were divided into two groups. First group – control (intact mice), a second group consisted of animals which were simulated drug dysbiosis by intraperitoneal administration of gentamicin (5 days) solution at a concentration of 80 ug/ml in terms of the animal weight. After administration of gentamicin study the composition of the large intestine mucosal microflora, lipid peroxidation and antioxidant protection of colonocytes.

*Results.* Exposure of gentamicin leads to significant changes in the intestinal composition, decrease the activity of antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase) and an increase in the concentration of lipid peroxidation products (malondialdehyde and acylhydroperoxide) in colonocytes.

*Conclusion.* Changes of qualitative and quantitative microbial composition of large intes-

tine can be viewed as a trigger of molecular and biochemical metabolic disorders in colonocytes.

*Keywords:* large intestine microflora, dysbiosis, lipid peroxidation, antioxidant system.

## **Введение**

Кишечник человека представляет собой экологическую нишу, для которой характерно наличие сложного динамического равновесия между системами, обеспечивающими гомеостаз макроорганизма, и микробными ассоциациями, заселяющими его различные биотопы. Микрофлора толстого кишечника считается биогенным фактором, в значительной степени определяющим состояние организма человека [2, 17, 22].

Патологические изменения, развивающиеся при воздействии на организм различных факторов экзогенного и эндогенного характера (в том числе антибактериальных препаратов широкого спектра действия) могут рассматриваться как проявление дезорганизации его функционального и структурного состояния, необходимого для нормальной жизнедеятельности [10, 13].

Воздействие антибиотиков на организм человека является одним из факторов, провоцирующих образование свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). При усилении липопероксидации в клетках интенсифицируются процессы, приводящие к повреждению мембран, инаktivации или трансформации активности ферментов, накоплению инертных продуктов полимеризации и одновременно с этим нарушению процессов регенерации тканей. Регулятором данных механизмов выступает система антиоксидантной защиты (АОЗ), которая превращает свободные радикалы в безопасные соединения [3, 15].

## **Материалы и методы**

Исследование проведено на 100 мышах линии BALB/c массой 18-20 грамм, которых содержали на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Животные были разделены на две группы по 50 особей в каждой. Первая группа – контрольная (интактные мыши), вторую группу составили животные, у которых моделировали лекарственный дисбиоз путём ежедневного в течение 5 дней внутрибрюшинного введения раствора гентамицина в концентрации 80 мкг/мл в пересчёте на массу животного [11]. Исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

У мышей контрольной и экспериментальной групп после окончания введения гентамицина производили изучение состава мукозной микрофлоры толстого кишечника, исследование состояния ПОЛ и АОЗ колоноцитов. Количественное и качественное исследование мукозной микрофлоры толстого кишечника мышей проводилось по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [5, 6, 8, 18].

Для оценки антиоксидантных свойств колоноцитов навеску ткани толстого кишечника массой 100 мг гомогенизировали в 1 мл 0,025 М трис-НСL буфера (рН 7,4). О состоянии ПОЛ судили по содержанию ацилгидроперексидов (АГП) и малонового диальдегида (МДА), а также активности ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в ткани кишечника. Данные показатели оценивали традиционными методами [12, 14].

Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров с помощью программы Statistica 6.0 [19].

### **Результаты и обсуждение**

При исследовании количественного и качественного состава мукозной нормофлоры толстого кишечника интактных животных установлено, что в составе микрофлоры преобладали бифидобактерии ( $\lg 7,93 \pm 0,93$ ), в несколько меньшем количестве обнаруживались *E. coli* с нормальной ферментативной активностью ( $\lg 6,77 \pm 0,78$ ) и лактобактерии ( $\lg 6,15 \pm 0,70$ ) (табл. 1).

Кроме того, в составе микрофлоры обнаруживались представители рода *Salmonella* ( $\lg 5,65 \pm 0,66$ ), а содержание кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью составило  $\lg 2,74 \pm 0,60$ . Количество представителей условно-патогенных бактерий – микроорганизмов родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Enterococcus* составило  $\lg 4,47 \pm 0,79$ ,  $\lg 4,37 \pm 0,92$  и  $\lg 3,42 \pm 0,90$  соответственно. Несколько ниже было число представителей факультативной флоры – коагулазоотрицательных стафилококков,  $\lg$  КОЕ которых составил  $2,74 \pm 0,60$  и бактерий рода *Streptococcus* ( $\lg 2,93 \pm 0,60$ ). Грибы рода *Candida* присутствовали в незначительном количестве ( $\lg 1,26 \pm 0,32$ ). При этом в составе мукозной микрофлоры интактных мышей не определялись золотистые стафилококки и микроорганизмы рода *Proteus*.

Экспериментальный дисбиоз кишечника, обусловленный введением гентамицина, характеризовался уменьшением численности доминантных

представителей микрофлоры здоровых животных (табл. 1).

Таблица 1. Количественные параметры мукозной микрофлоры толстого кишечника мышей в условиях экспериментального дисбиоза

Виды микроорганизмов	Количество микроорганизмов, lg КОЕ/г (M±m)	
	Группы животных	
	1	2
	Контроль (интактные мыши)	Дисбиоз
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	6,77±0,78	3,95±0,53**
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	4,37±0,76	7,03±0,95*
<i>Enterobacter</i> spp.	4,47±0,79	2,37±0,56*
<i>Salmonella</i> spp.	5,65±0,66	6,44±0,86
<i>Citrobacter</i> spp.	4,37±0,92	0***
<i>Enterococcus</i> spp.	3,42±0,90	0***
<i>Streptococcus</i> spp.	2,93±0,60	6,17±1,09*
<i>Staphylococcus</i> spp. (коагулазоотрицательные)	2,74±0,60	4,10±0,75
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3,40±0,62***
<i>Proteus</i> spp.	0	4,01±0,66***
<i>Candida</i> spp.	1,26±0,32	4,94±0,74***
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,15±0,70	3,73±0,77*
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7,93±0,93	4,24±0,72**

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* -  $p \leq 0,01$  по сравнению с контрольной группой, \*\*\* -  $p \leq 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

Содержание бифидобактерий (lg) снизилось в 1,9 раза, а кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью и лактобактерий – в 1,7 раза. При этом число (lg) эшерихий со сниженной ферментативной активностью увеличилось в 1,6 раза, а стрептококков – в 2,1 раза по отношению к контролю. Содержание микроорганизмов рода *Enterobacter* уменьшилось в 1,9 раза и составило lg 2,37±0,56. В составе микробиоценоза данной экспериментальной группы не выявлено бактерий рода *Citrobacter* и *Enterococcus*, тогда как отмечалось появление золотистых стафилококков и бактерий рода *Proteus* (lg 3,40±0,62 и lg 4,01±0,66 соответственно). На фоне применения гентамицина в составе микробиоценоза толстого кишечника мышей количество (lg) грибов рода *Candida* увеличилось в 3,9 раза. Что касается коагула-

зотрицательных стафилококков и сальмонелл, то изменения их численности были недостоверны по отношению к контролю.

Нарушения состава нормобиоценоза кишечника могут приводить к сдвигу рН среды, снижению ферментативной активности симбионтных микроорганизмов, изменению колонизационной резистентности кишечника. Продукты метаболизма и токсины условно-патогенных бактерий нарушают дезинтоксикационную функцию печени, изменяют проницаемость кишечной стенки, процессы регенерации колоноцитов, тормозят перистальтику кишечника [16, 20].

Известно, что одним из пусковых механизмов функционально-метаболических нарушений является декомпенсация антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, которая регулирует процессы перекисного окисления липидов и уровень активных форм кислорода, являющихся повреждающими факторами [1, 9]. Поэтому состояние АОЗ является важным фактором, влияющим на состояние микрофлоры.

В таблице 2 представлены результаты определения СОД и каталазы в гомогенате ткани кишечника мышей.

*Таблица 2.* Активность ферментов АОЗ колоноцитов мышей в условиях экспериментального дисбиоза

Группы животных	Активность каталазы (M±m)	Активность супероксиддисмутазы (M±m)
Контроль (интактные мыши)	14,11±0,88	14,23±1,03
Дисбиоз	10,12±1,62*	7,79±1,22***

*Примечание:* \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* -  $p \leq 0,01$  по сравнению с контрольной группой, \*\*\* -  $p \leq 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

В контрольной группе животных активность каталазы в ткани кишечника составила 14,11±0,88, активность СОД – 14,23±1,03 соответственно.

Развитие лекарственного дисбиоза сопровождалось снижением активности обоих изученных ферментов антиоксидантной защиты колоноцитов мышей (табл. 2). Полученные данные показывают, что у мышей при экспериментальном дисбиозе отмечается снижение активности ферментов: каталазы и СОД в ткани кишечника в 1,4 и 1,8 раза соответственно по сравнению с

контрольной группой.

Под действием на макроорганизм ксенобиотиков происходят изменения состава микрофлоры кишечника, которая в виде биоплёнки препятствует проникновению патогенов. Наряду с этим повышается уровень активных форм кислорода, интенсифицируются процессы ПОЛ, наблюдается развитие общего неспецифического адаптационного синдрома (стресса), что влечёт за собой повреждение клеточных мембран [4, 7].

Принимая во внимание положение о том, что лекарственный дисбиоз кишечника сопровождается нарушениями в АОЗ макроорганизма, способного приводить к стимуляции процессов липопероксидации, было проведено изучение содержания продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) в колоноцитах экспериментальных животных. У интактных мышей содержание МДА в ткани кишечника составило  $3,57 \pm 0,57$ , а содержание АГП –  $0,31 \pm 0,03$  (табл. 3).

*Таблица 3.* Содержание продуктов ПОЛ колоноцитов мышей в условиях экспериментального дисбиоза

Группы животных	Содержание малонового диальдегида (M±m)	Содержание ацилгидроперекисей (M±m)
Контроль (интактные мыши)	$3,57 \pm 0,57$	$0,31 \pm 0,03$
Дисбиоз	$6,82 \pm 0,72^{***}$	$0,70 \pm 0,08^{***}$

*Примечание:* \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* -  $p \leq 0,01$  по сравнению с контрольной группой, \*\*\* -  $p \leq 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

После введения гентамицина у животных происходило увеличение концентрации продуктов ПОЛ в ткани кишечника (табл. 3). При этом содержание МДА увеличивалось в 1,9 раза, а АГП – в 2,3 раза по сравнению с группой контроля.

### **Заключение**

Воздействие антибиотика широкого спектра действия (гентамицина) приводит к существенным изменениям в составе кишечного микробиоценоза лабораторных животных, так как у них регистрируются качественные и количественные сдвиги в составе микрофлоры. В частности, отмечено снижение количества бифидобактерий, лактобактерий, микроорганизмов рода *Enterobacter*, а представители родов *Citrobacter* и *Enterococcus* не идентифи-

цировались. Одновременно со снижением количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью возрастало количество *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, стрептококков, грибов рода *Candida*. При этом в составе микробиоценоза толстого кишечника обнаруживались золотистые стафилококки и протей.

Гентамициновый дисбиоз толстого кишечника сопровождался снижением активности антиоксидантных ферментов в ткани кишечника (каталаза, СОД), указывающих на напряженность их антирадикальной защиты. Динамика данных показателей может быть результатом воздействия качественных и количественных изменений состава кишечной микрофлоры на метаболизм колоноцитов, которые и являются непосредственно контактирующей зоной с микроорганизмами. Важно отметить тот факт, что микроорганизмы способны выделять в окружающую среду жирные кислоты, свободные радикалы, пероксиды, в результате чего происходит накопление продуктов их метаболизма, обладающих токсическим действием на различные биологические системы макроорганизма [21].

Увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП) в колоноцитах свидетельствует о повышении риска нарушения целостности клеточных мембран непосредственно в зоне обитания микроорганизмов и, возможно, обусловлено, как действием самого антибиотика, так и увеличением численности стрептококков, золотистых стафилококков, протей, грибов рода *Candida* в результате развития кишечного дисбиоза. Достоверно высокое содержание МДА и АГП может указывать на возможное повреждение клеточных мембран, которое сочетается со снижением активности каталазы и СОД относительно контрольных значений.

Таким образом, изменения качественного и количественного состава микробиоценоза муцинового слоя толстого кишечника можно расценивать как триггер выявленных метаболических нарушений молекулярно-биохимических показателей колоноцитов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб.: ДЕАН, 2001. 400 с.
2. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб.: Питер, 2002. 224 с.
3. Бекбосынова Б.А. Рациональная терапия дисбактериоза. Здоровье и болезнь. 2012. 6: 24-28.

4. Бойцов А.Г., Нилова Л.Ю., Оришак Е.А. Дисбиотические нарушения микрофлоры толстого кишечника: проблемы диагностики и коррекции. Вестн. Санкт-Петерб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. 2008. 3 (28): 120-123.
5. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Корнеев М.Л. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс. Журн. микробиологии. 2005. 3: 61-65.
6. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Корнеев М.Л. Особенности микробиоценоза пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс. Журн. микробиологии. 2005. 6: 3-7.
7. Зоров Д.Б. и др. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота. Биохимия. 2005. 70 (2): 265-272.
8. Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. Журн. микробиологии. 2002. 4: 72-78.
9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001. 343 с.
10. Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В. Особенности состава фосфолипидов эритроцитов и состояние редокс-системы глутатиона у крыс при адаптации к гиперхолестериновой нагрузке. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. 150 (9): 258-261.
11. Кашкин К.П., Караев З.О. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. Л.: Медицина, 1984. 200 с.
12. Королюк А.М., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988. 1: 16-19.
13. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск, 2006. 164 с.
14. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени. Лаб. дело. 1988. 11: 48-50.
15. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов. Известия Оренбург. гос. аграрного ун-та. 2011. 1 (29): 231-234.
16. Бредихин В.Н. и др. Микрoэкологические изменения в кишечнике при дисбактериозе: экспериментальное обоснование возможности коррекции дисбиотических изменений пребиотиком стимулбифид. Кишечная микрофлора: взгляд изнутри (инновационный сб. науч. ст.). 2013. 2: 102-103.
17. Мартыканова Д.С. и др. Микрoэкологические нарушения при дисбактериозе кишечника у детей. Казан. мед. журн. 2003. 84 (3): 209-210.
18. Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В., Воробьев А.А. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом. Журн. микробиологии. 2007. 3: 57-60.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.
20. Хавкин А.И. Нарушение микрoэкологии кишечника и энтеросорбция. Вопр. современной педиатрии. 2009. 8 (2): 78-80.
21. Шишкина Л.Н. Особенности функционирования физико-химической системы регуляции перекисного окисления липидов в биологических объектах разной степени сложности в норме и при действии повреждающих факторов: дис. ... д-ра хим. наук. М., 2003. 406 с.
22. Xiao-Zhong H. et al. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development. World. J. Clin. Pediatr. 2013. 2 (4): 46-53.

*Поступила 12.05.2016*

*(Контактная информация: Агейченко Алина Владимировна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России;*

Адрес: 305000 г. Курск, ул. Карла Маркса, 3а, тел.: 8 (4712) 588143; e-mail: alina7227@mail.ru

---

---

## LITERATURA

1. Abramchenko V.V. Antioksidanty i antigipoksanty v akusherstve. SPb.: DEAN, 2001. 400s.
2. Baranovskij A.Ju., Kondrashina Je.Ju. Disbakterioz i disbioz kishechnika. SPb.: Pi-ter, 2002. 224 s.
3. Bekbosynova B.A. Racional'naja terapija disbakterioza. Zdorov'e i bolezni'. 2012. 6: 24-28.
4. Bojcov A.G., Nilova L.Ju., Orishak E.A. Disbioticheskie narusheniya mikroflory tolstogo kishechnika: problemy diagnostiki i korrekcii. Vestn. Sankt-Peterb. gos. med. akad. im. I.I. Mechnikova. 2008. 3 (28): 120-123.
5. Vorob'ev A.A., Nesvizhskij Ju.V., Bogdanova E.A., Korneev M.L. Issledovanie pristenochnoj mikroflory kishechnika krys. Zhurn. mikrobiologii. 2005. 3: 61-65.
6. Vorob'ev A.A., Nesvizhskij Ju.V., Bogdanova E.A., Korneev M.L. Osobennosti mikrobiocenoza pristenochnogo mucina zheludochno-kishechnogo trakta krys. Zhurn. mikrobiologii. 2005. 6: 3-7.
7. Zorov D.B. i dr. Druz'ja ili vragi. Aktivnye formy kisloroda i azota. Biohimija. 2005. 70 (2): 265-272.
8. Efimov B.A., Kafarskaja L.I., Korshunov V.M. Sovremennye metody ocenki kachestvennyh i kolichestvennyh pokazatelej mikroflory kishechnika i vlagalishha. Zhurn. mikrobiologii. 2002. 4: 72-78.
9. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. Okislitel'nyj stress: biohimicheskie i patofiziologicheskie aspekty. M. : Nauka/Interperiodika, 2001. 343 s.
10. Karaman Ju.K., Novgorodceva T.P., Zhukova N.V. Osobennosti sostava fosfolipidov jeritroцитов i sostojanie redoks-sistemy glutationa u krys pri adaptacii k giperho-lesterinovoju nagruzke. Bjul. jeksperim. biologii i mediciny. 2010. 150 (9): 258-261.
11. Kashkin K.P., Karaev Z.O. Immunnaja reaktivnost' organizma i antibioticheskaja tera-pija. L.: Medicina, 1984. 200 s.
12. Koroljuk A.M., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredelenija aktivnosti katalazy. Lab. delo. 1988. 1: 16-19.
13. Lucenko M.T. Fosfolipidy pri narushenii dyhatel'noj funkcii organizma. Blago-veshensk, 2006. 164 s.
14. Makarenko E.V. Kompleksnoe opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy i glutathionreduktazy v jeritrocitah bol'nyh s hroicheskimy zabolevanijami pecheni. Lab. de-lo. 1988. 11: 48-50.
15. Mahanova R.S. K voprosu izuchenija perekisnogo okislenija lipidov. Izvestija Orenburg. gos. agrarnogo un-ta. 2011. 1 (29): 231-234.
16. Bredihin V.N. i dr. Mikrojekologicheskie izmeneniya v kishechnike pri disbakterioze: jeksperimental'noe obosnovanie vozmozhnosti korrekcii disbioticheskikh izmenenij prebiotikom stimbifid. Kishechnaja mikroflora: vzgljad iznutri (innovac. sb. nauch. st.). 2013. 2: 102-103.
17. Martykanova D.S. i dr. Mikrojekologicheskie narusheniya pri disbakterioze kishechnika u detej. Kazan. med. zhurn. 2003. 84 (3): 209-210.
18. Nesvizhskij Ju.V., Bogdanova E.A., Zverev V.V., Vorob'ev A.A. Mikrobiocenozy pristenochnogo mucina zheludochno-kishechnogo trakta krys s inducirovannym disbiozom. Zhurn. mikrobiologii. 2007. 3: 57-60.
19. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa pro-gramm Statistica. M.: MediaSfera, 2006. 312s.
20. Havkin A.I. Narushenie mikrojekologii kishechnika i jenterosorbciya. Vopr. sovremennoj pediatrii. 2009. 8 (2): 78-80.
21. Shishkina L.N. Osobennosti funkcionirovaniya fiziko-himicheskoj sistemy reguljatsii

perekisnogo okislenija lipidov v biologicheskih ob#ektah raznoj stepeni slozh-nosti v norme i pri dejstvii povrezhdajushhih faktorov : dis. ... d-ra him. nauk. M., 2003. 406 s.

22. Xiao-Zhong H. et al. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development. World. J. Clin. Pediatr. 2013. 2 (4): 46-53.

**Образец ссылки на статью:**

Агейченко А.В., Медведева О.А., Королев В.А., Калуцкий А.П. Влияние состава нормобиоценоза толстого кишечника на прооксидантно-антиоксидантный баланс колоноцитов при экспериментальном дисбиозе. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2: 10с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/AVA-2016-2.pdf>).