

3
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Оренбургская область
Букобайские яры
Валиева Ж.А.



2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2023

УДК 612.085.4

В.К. Ильин¹, Д.В. Комиссарова¹, Н.А. Усанова¹, Ю.А. Морозова¹,
Е.Р. Садчикова²

ЛАКТОФЕРРИН КАК СРЕДСТВО СТАБИЛИЗАЦИИ МИКРОБНОГО ЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ИМИТИРОВАННОЙ НЕВЕСОМОСТЬЮ

¹ Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

² Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

Цель. Оценка эффективности лактоферрина в качестве средства оптимизации микрофлоры кишечника в экспериментах с «вывешиванием» на животных и в исследованиях, моделирующих отдельные факторы космического полёта, с участием человека.

Материалы и методы. В эксперименте с «вывешиванием» на животных исследовалась кишечная микрофлора крыс, разделённых на 6 групп. Во всех группах было по 8 крыс. Продолжительность эксперимента для 4 групп составляла 21 суток, при этом две группы были контрольными (одна принимала лактоферрин, вторая – плацебо); две группы были вывешены (одна также принимала лактоферрин, вторая – плацебо). 2 группы не вывешивались, при этом одна из групп принимала лактоферрин, вторая – плацебо. Для изучения изменений в микрофлоре человека все испытательницы были разделены на две группы: «плацебо» (7 человек) и «лактоферрин» (9 человек). Образцы фекалий собирались до и после окончания обоих экспериментов. Из образцов фекалий готовили ряд десятикратных разведений, и 100 мкл инокулята высевали в чашки Петри с различными агаризованными питательными средами (HiMedia, Индия).

Результаты. Количество условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в кишечной микрофлоре в эксперименте с «вывешиванием» животных в группе с лактоферрином на выходе из вывешивания и по окончании периода реабилитации было меньше, чем в группе без лактоферрина. Наибольшее различие между группами по УПМ отмечено после периода реабилитации, в то время как после трёхнедельного вывешивания различие между группами было незначительно. Статистически достоверные различия выявлены по 5 микроорганизмам (*E. coli*, *Enterobacteriaceae* spp, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) как в группах с реабилитацией, так и в группах без реабилитации. Вычисленный эубиотический индекс свидетельствует о том, что в группе с лактоферрином и реабилитацией количество УПМ к концу эксперимента снижалось, а количество протективных микроорганизмов (ПМ) – увеличивалось, в то время как в группе без лактоферрина и с реабилитацией соотношение УПМ и ПМ практически не изменялось. Данные, полученные по кишечной микрофлоре, указывают на то, что у участников «сухой» иммерсии происходит увеличение количества УПМ и снижение количества ПМ без приёма профилактических средств. Приём лактоферрина оказывает благоприятное воздействие на микрофлору кишечника, поскольку наблюдается стабилизация количества всех видов микроорганизмов. Приём лактоферрина должен осуществляться не менее 5 дней для более выраженного положительного эффекта на микрофлору испытателей.

Заключение. В экспериментах, в которых имитируются отдельные факторы космического полёта, профилактический приём лактоферрина способствует улучшению состояния кишечной микрофлоры и препятствует нарушению колонизационной резистентности кишечного биотопа.

Ключевые слова: имитированная невесомость, микрофлора кишечника, лактоферрин.

V.K. Ilyin¹, D.V. Komissarova¹, N.A. Usanova¹, Yu.A. Morozova¹, E.R. Sadchikova²

LACTOFERRIN AS A MEANS OF STABILIZING INTESTINAL MICROBIAL COENOSIS IN EXPERIMENTS WITH SIMULATED WEIGHTLESSNESS

¹ State Scientific Center of the Russian Federation Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Institute of Gene Biology RAS, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of lactoferrin as a means of optimizing intestinal microflora in experiments with “hanging” on animals and in studies simulating certain factors of space flight with human participation.

Materials and methods. In a suspension experiment on animals, the intestinal microflora of rats divided into 6 groups was studied. There were 8 rats in all groups. The duration of the experiment for 4 groups was 21 days, while two groups were control (one took lactoferrin, the second - placebo), two groups were suspended (one also took lactoferrin, the second - placebo). 2 groups were not suspended, while one of the groups took lactoferrin, the second took placebo. To study changes in human microflora, all test subjects were divided into two groups: “placebo” (7 people) and “lactoferrin” (9 people). Fecal samples were collected before and after completion of both experiments. A series of tenfold dilutions in sterile saline from 10¹ to 10⁹ were prepared from fecal samples, and 100 µl of the inoculum was sown in Petri dishes with agar different nutrient media (Himedia, India).

Results. The amount of opportunistic microorganisms (OM) in the intestinal microflora in the experiment with “suspended” animals in the group with lactoferrin at the exit from suspension and at the end of the rehabilitation period was less than in the group without lactoferrin. The greatest difference between the groups in terms of OM was noted after the rehabilitation period, while after three weeks of suspension the difference between the groups was insignificant. Statistically significant differences were identified for 5 microorganisms (*E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) both in groups with rehabilitation and in groups without rehabilitation. The calculated eubiotic index indicates that in the group with lactoferrin and rehabilitation, the number of OM by the end of the experiment decreased, and the number of protective microorganisms (PM) increased, while in the group without lactoferrin and with rehabilitation, the ratio of OM and PM practically did not change. Data obtained on intestinal microflora indicate that participants in “dry” immersion experience an increase in the number of OM and a decrease in the number of PM without taking prophylactic drugs. Taking lactoferrin has a beneficial effect on the intestinal microflora, since there is a stabilization of the number of all types of microorganisms. Lactoferrin should be taken for at least 5 days for a more pronounced positive effect on the microflora of test subjects.

Conclusion. In experiments in which certain factors of space flight are simulated, prophylactic administration of lactoferrin helps to improve the state of intestinal microflora and prevents the disruption of colonization resistance of the intestinal biotope.

Key words: simulated weightlessness, gut microflora, lactoferrin.

Введение

В связи с тем, что освоение космического пространства требует всё более длительного пребывания человека в условиях микрогравитации, обеспечение высокой работоспособности и поддержание здоровья космонавтов остаётся главной задачей космической медицины и биологии.

Известно, что факторы космической миссии являются причиной формирования стресса и негативно сказываются на микрофлоре верхних дыхательных путей и кишечника [1]. Наблюдается увеличение роста условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и снижение титра протективных групп бактерий, что, в совокупности с длительным нахождением в замкнутом пространстве космического корабля или гипотетической лунной станции, является серьёзным фактором риска возникновения дисбиотических состояний. Для профилактики развития дисбиоза и укрепления естественного барьера колонизации участникам космических полётов и наземных экспериментов, моделирующих отдельные факторы космического полёта целесообразно употребление в пищу, биологически активных добавок. Одной из таких добавок может стать лактоферрин.

Лактоферрин – это полифункциональный белок семейства трансферринов. Он содержится в секреторных жидкостях человеческого организма: молоке, слюне, слезах и не только [2]. Белок лактоферрин в организме человека является его составляющей, он легко распознается и не вызывает аллергии. Отдельный интерес представляет антибактериальная активность лактоферрина. Известно, что лактоферрин обладает способностью связывать железо [3], что не позволяет бактериальной клетке усваивать этот необходимый для роста и размножения микроэлемент. Также лактоферриновые рецепторы обладают свойством связывать липосахариды бактериальных стенок, кроме того, инициируется перекисное окисление входящих в состав стенки белков, что приводит к нарушению мембранной проницаемости бактериальной клетки и её последующей гибели. Есть предположения, что в основе антиинфекционной активности лактоферрина также может лежать стимуляция фагоцитоза [4].

Таким образом, применение лактоферрина в качестве пищевой добавки может скорректировать и предотвратить возникновение дисбиоза и других нарушений микрофлоры, которые могут негативно отразиться на состоянии здоровья космонавтов.

Одним из наиболее удобных и надёжных методов изучения процессов, происходящих в организме при наземном моделировании эффектов космического полёта, являются эксперименты на лабораторных животных. Для изучения влияния микрогравитации на организм грызунов (мыши, крысы) чаще всего используют лабораторную модель антиортостатического вывешивания [5, 6].

Ещё одним из информативных методов исследования микрофлоры и методов профилактики возможных дисбиотических состояний, которые могут возникнуть при воздействии отдельных факторов космического полёта, является проведение наземных модельных экспериментов с участием человека таких как изоляция и «сухая» иммерсия.

Во время «сухой» иммерсии испытуемые находятся в имитируемой невесомости и испытывают влияние целого спектра факторов космического полёта: гиподинамию, перераспределение жидких сред [7]

Целью данной работы являлась оценка эффективности лактоферрина в качестве средства оптимизации микрофлоры кишечника в экспериментах с «вывешиванием» на животных и в исследованиях, моделирующих отдельные факторы космического полёта, с участием человека.

Материалы и методы

Для проведения эксперимента по «вывешиванию» использовалось моделирование опорной разгрузки с помощью общепринятого метода антиорто-статического вывешивания по Новикову-Ильину в модификации Морри-Холтон [8]. Согласно данному методу, животное подвешивается за основание хвоста под углом 30-40 градусов таким образом, что задние конечности не касаются дна клетки, но сохраняется опора на передние конечности. Возможность перемещения по клетке не ограничивалась. Животные содержались в индивидуальных клетках. Программа эксперимента и все процедуры с животными была доложена на секции Учёного совета «Космическая физиология и биология» (Протокол № 4 от 11.10.2021 г.) и одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ Института Медико-биологических проблем РАН – Физиологической секцией Российского Комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО № 603 от 25.10.2021 г.

Экспериментальным группам животных скармливался лактоферрин перорально с помощью одноразового трехкомпонентного шприца малого объема с контрастной градуировкой без иглы. Ежедневная доза лактоферрина для экспериментальных групп животных составляла 200 мкг на 1 кг массы. Лиофилизированный препарат лактоферрина (ИБГ РАН) разводили непосредственно перед введением животным [9, 10]. Для разведения препарата использовали воду. Для упрощения перорального введения лактоферрина в смесь добавлялось пюре из мяса индейки. Группы животных плацебо одновременно с экспериментальными группами получали пюре из мяса индейки,

разведенное в объеме воды, равному объему смеси воды и лактоферрина для групп, принимающих препарат.

Все лабораторные животные были разделены на 6 групп. Во всех группах было по 8 крыс. Продолжительность эксперимента для 4 групп составляла 21 суток, при этом две группы были контрольными (одна принимала лактоферрин, вторая – плацебо), две группы были вывешены (одна также принимала лактоферрин, вторая – плацебо). 2 группы не вывешивались, при этом одна из групп принимала лактоферрин, вторая – плацебо.

Образцы фекалий собирались непосредственно до начала вывешивания и по окончании вывешивания. В группах, которые проходили последующую реабилитацию, также собирались образцы фекалий по окончании периода восстановления.

Для оценки состояния кишечной микрофлоры в 5-суточной «сухой» иммерсии были обследованы 16 испытательниц, разделенные на две группы: в «плацебо» группе было 7 человек, в группе «лактоферрин» - 9 человек. В качестве пробиотического компонента использована пищевая добавка на основе биоаналога лактоферрина человека (чистота 95%, насыщение железом 20%) (Лактоферрин). Образцы фекалий отбирались за 1-3 суток до начала «сухой» иммерсии и через 1-3 суток после окончания. Исследовательская программа эксперимента одобрена биоэтической комиссией ИМБП и полностью соответствует принципам Хельсинкской декларации 1964 г.

Из образцов фекалий, полученных в обоих экспериментах, готовили ряд десятикратных разведений в стерильном физиологическом растворе от 10^1 до 10^9 , и 100 мкл инокулята высевали в чашки Петри с агаризованными питательными средами: кровяной агар, агар МакКонки, маннитол-солевой агар, среда Сабуро, среда МРС, среда Бактофок, цитратный агар, агар для энтерококков, бифидоагар. Производитель всех сред - Himedia, Индия.

Для статистической обработки данных был использован дисперсионный анализ для малых выборок (среднее значение \pm стандартное отклонение) [11], дискриминантный анализ и парный двухвыборочный t-тест для средних. Рисунки строились с помощью пакета программ для статистической обработки данных Minitab, а также программы STATISTICA 12.

Результаты и обсуждение

Эксперимент с «вывешиванием» на крысах

В результате исследования было выявлено, что количество УПМ в

группе с лактоферрином на выходе и по окончании периода реабилитации было меньше, чем в группе без лактоферрина. Наибольшее различие между группами по УПМ отмечено после периода реабилитации. Статистически достоверные различия были выявлены по 5 микроорганизмам (*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) как в группах с реабилитацией, так и в группах без реабилитации. Вычисленный эубиотический индекс свидетельствует о том, что в группе с лактоферрином и реабилитацией количество УПМ к концу эксперимента снижалось, а количество ПМ – увеличивалось, в то время как в группе без лактоферрина и с реабилитацией соотношение условно-патогенных микроорганизмов и протективных микроорганизмов практически не изменялось.

Были вычислены эубиотические индексы для тех видов микроорганизмов, по которым дискриминантным анализом были выявлены достоверные различия (рис. 1).

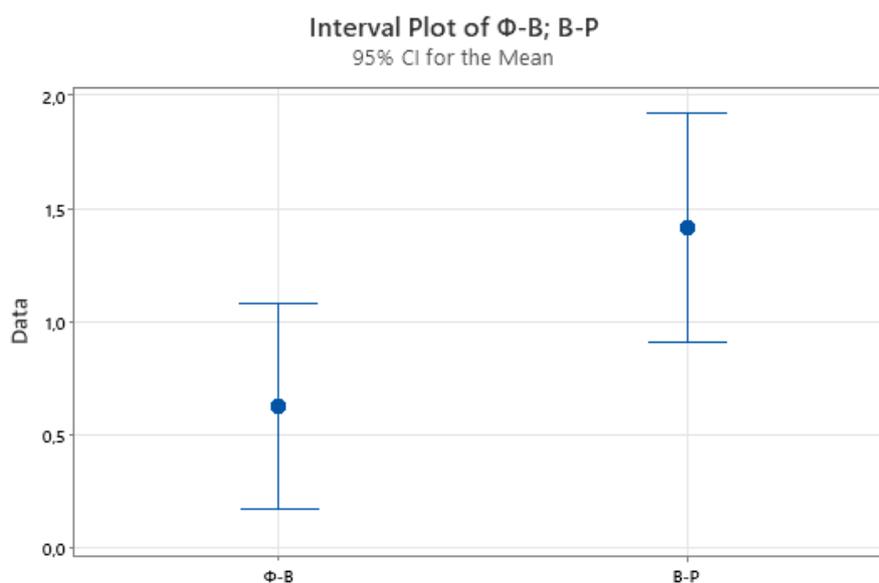


Рис. 1. Эубиотический индекс, вычисленный для группы животных, которых кормили лактоферрином, рассчитанный для периодов Ф-В (фон-выход) и В-Р (выход-реабилитация).

Эубиотический индекс представляет собой отношение количества положительных изменений в микрофлоре к количеству отрицательных. Увеличение значения эубиотического индекса означает улучшение состояния микробиоценоза, т.е. увеличение числа протективных микроорганизмов и снижение числа условно-патогенных микроорганизмов. В качестве положительных изменений микробиоценоза считалось: увеличение лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки (на уровне не выше 10^6 КОЕ/мл) и снижение всех

остальных видов микроорганизмов, рассматриваемых как УПМ для биотопа «кишечник».

При использовании того же статистического метода для оценки динамики эубиотического индекса в группе без лактоферрина с реабилитацией не было найдено достоверных различий после окончания вывешивания и после периода реабилитации. Эубиотический индекс стабильно оставался низким, лишь у одного животного из четырёх было отмечено небольшое увеличение индекса (рис. 2).

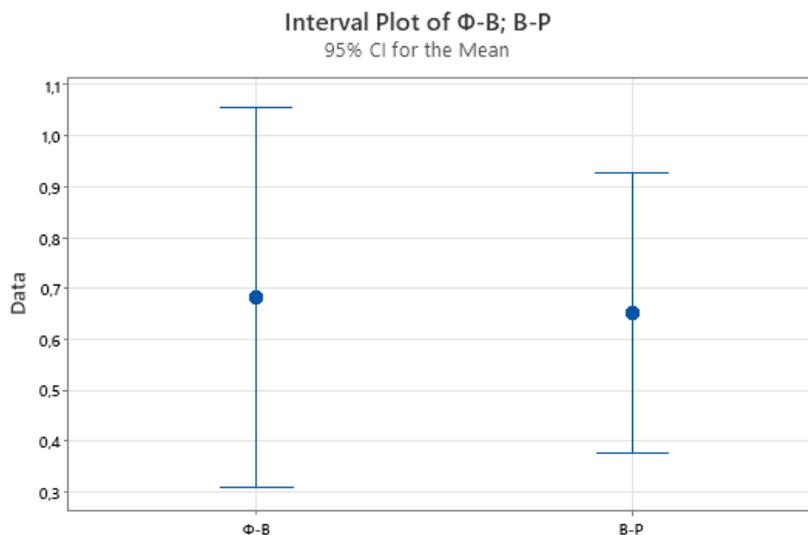


Рис. 2. Эубиотические индексы для отдельных животных, которых не кормили лактоферрином, рассчитанные для периодов Ф-В (фон-выход) и В-Р (выход-реабилитация).

Таким образом, по результатам исследований можно заключить, что в группе с лактоферрином и реабилитацией количество УПМ к концу эксперимента снижалось, а количество ПМ - увеличивалось, в то время как в группе без лактоферрина и с реабилитацией соотношение УПМ и ПМ практически не изменялось и находилось в поле отрицательных значений.

Эксперимент 5-суточная женская «сухая» иммерсия.

По результатам анализа кишечной микрофлоры были выявлены статистически достоверные различия в группе «Плацебо» между точками «Фон» и «Выход», а также между нормальными показателями микрофлоры кишечника и обеими точками «Фон» и «Выход» (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, состав микрофлоры как в фоновом периоде, так и после окончания иммерсии отличался от нормофлоры. При движении по оси канонической переменной Root 1 слева направо и при движении по оси канонической переменной Root 2 сверху вниз согласно вкладу различных микроор-

ганизмов в формирование значения на графике, вычисленному с помощью дискриминантного анализа, увеличивается количество условно-патогенного компонента микрофлоры.

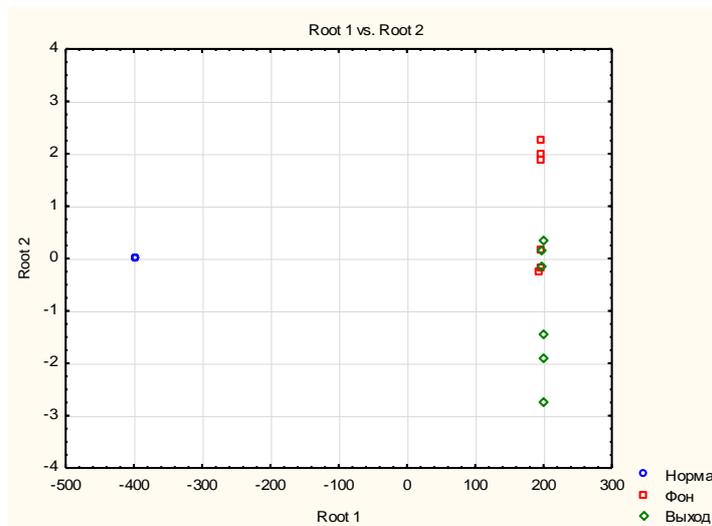
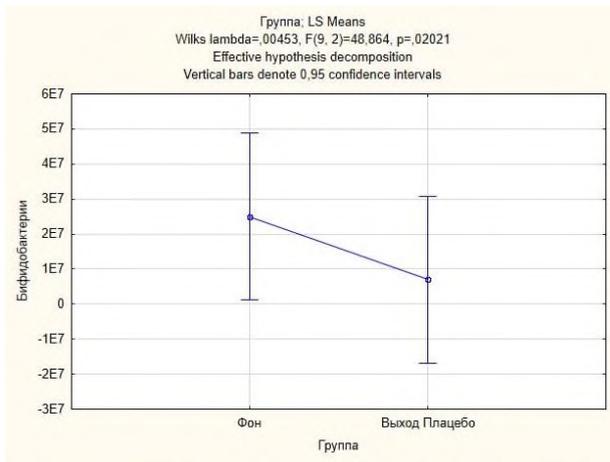


Рис. 3. Состояние микрофлоры в норме и в группе «Плацебо» в фоновый период, после окончания иммерсии.

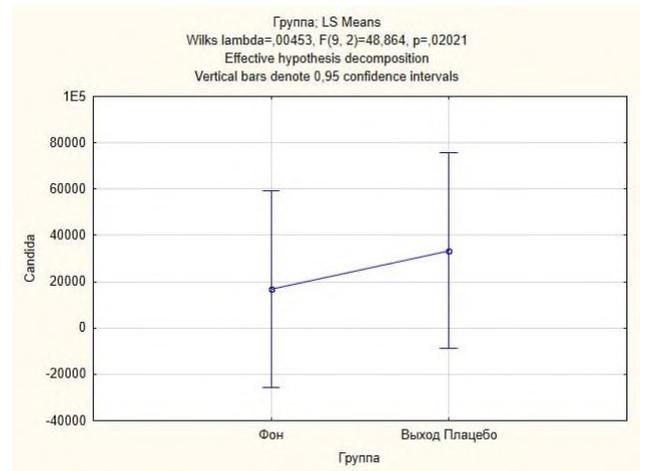
Таким образом, можно сделать вывод, что у большинства участниц эксперимента как в фоновом периоде, так и сразу после окончания «сухой» иммерсии количество условно-патогенных микроорганизмов было больше, чем в норме, при этом после «сухой» иммерсии число УПМ увеличилось, так как большая часть точек, соответствующих микрофлоре конкретных испытуемых после эксперимента, находится в нижнем правом углу графика, что соответствует преобладанию УПМ компонента микрофлоры.

На рисунках 4 (а-г) представлены данные по изменению количества конкретных микроорганизмов в микрофлоре кишечника в группе «Плацебо». Как видно из рисунков, количество протективных видов, таких как бифидобактерии, кишечная палочка и энтерококки, после окончания иммерсии достоверно снизилось, а количество условно-патогенных дрожжей – увеличилось.

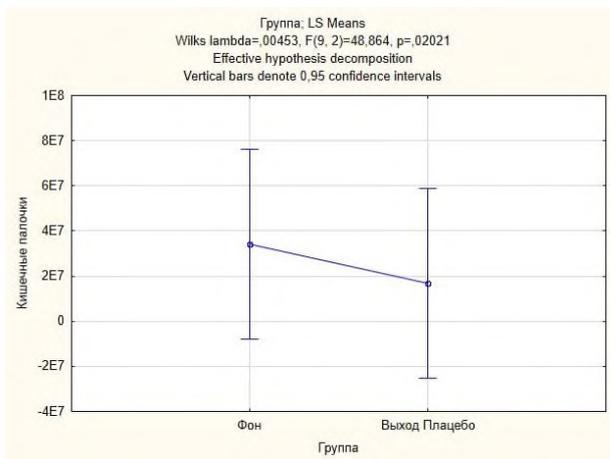
При анализе данных кишечной микрофлоры в группе «Лактоферрин» статистически достоверных различий между точками «Фон» и «Выход» не было обнаружено, однако было проведено сравнение точек «Выход» между группами «Плацебо» и «Лактоферрин», которое выявило статистически достоверные различия между группами по кишечной палочке и дрожжам. Так в группе «Плацебо» количество кишечной палочки было несколько ниже, а количество *Candida* spp. – выше (рис. 5).



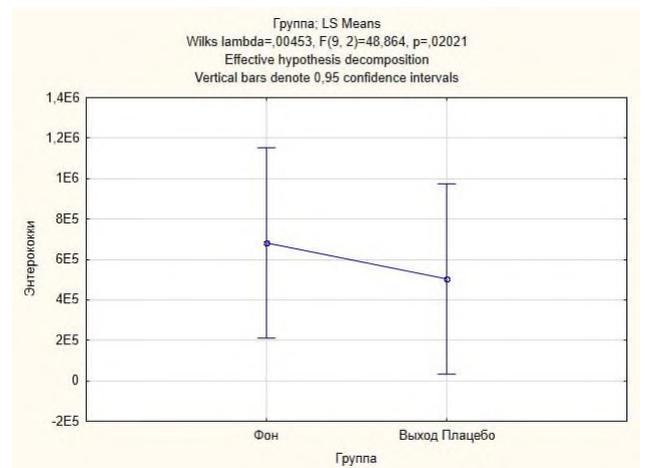
а. *Bifidobacterium* spp



б. *Candida* spp.



в. *E. coli*



г. *Enterococcus* spp.

Рис. 4. Изменение численности различных кишечных микроорганизмов в группе «Плацебо» до и после окончания «сухой» иммерсии.

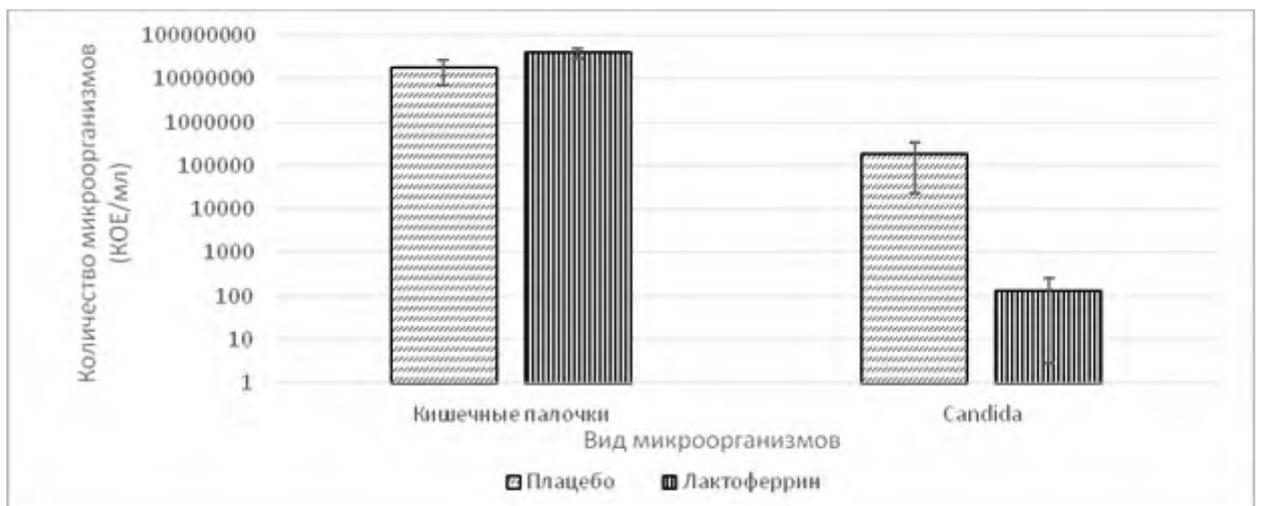


Рис. 5. Количество микроорганизмов в группах «Плацебо» и «Лактоферрин» после окончания иммерсии (точка отбора биоматериала «Выход»).

Полученные данные указывают на то, что в «сухой» иммерсии происходит ухудшение состояния микрофлоры кишечника, что требует разработки средств профилактики развития дисбиотических состояний. Приём лактоферрина, по-видимому, оказывает стабилизирующее действие на кишечную микрофлору – отмечается более низкое количество некоторых УПМ, а также отсутствует различие между фоновым периодом и окончанием иммерсионного воздействия (в отличие от группы, не принимавшей лактоферрин). Для более выраженного эффекта на кишечную микрофлору представляется разумным оценить отсроченное его действие и в будущих иммерсионных исследованиях изучить состав микрофлоры данного биотопа не только сразу после окончания «сухой» иммерсии, но и через 7 и 14 суток.

Заключение

Количество УПМ в кишечной микрофлоре в эксперименте с «вывешиванием» в группе с лактоферрином на выходе из вывешивания и по окончании периода реабилитации было меньше, чем в группе без лактоферрина. Наибольшее различие между группами по УПМ отмечено после периода реабилитации, в то время как после трёхнедельного вывешивания различие между группами было незначительно. Статистически достоверные различия были выявлены по 5 микроорганизмам (*E. coli*, *Enterobacteriaceae* spp, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) как в группах с реабилитацией, так и в группах без реабилитации. Вычисленные эубиотические индексы свидетельствуют о том, что в группе с лактоферрином и реабилитацией количество УПМ к концу эксперимента снижалось, а количество ПМ – увеличивалось, в то время как в группе без лактоферрина и с реабилитацией соотношение УПМ и ПМ практически не изменялось.

Данные, полученные по кишечной микрофлоре, говорят о том, что у участниц «сухой» иммерсии происходит увеличение количества УПМ и снижение количества ПМ без приёма профилактических средств. Приём лактоферрина оказывает благоприятное воздействие на микрофлору кишечника, поскольку наблюдается стабилизация количества всех видов микроорганизмов. Приём лактоферрина должен осуществляться не менее 5 дней для более выраженного положительного эффекта на микрофлору испытуемых.

(Работа выполнена при поддержке базовой тематики РАН № 64.2 «Исследование функции желудочно-кишечного тракта при адаптации организма человека к искусственной среде обитания и способы коррекции дисбактериозов с помощью аутопробиотиков», а также с

использованием Уникальной научной установки "Трансгенбанк" при финансовой поддержке Минобрнауки России, Соглашение №№ 075-15-2021-668 от 29.07.2021 г.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Turrone Silvia, Magnani Marciane, KC Pukar, Lesnik Philippe, Vidal Hubert, Heer Martina. Gut Microbiome and Space Travelers' Health: State of the Art and Possible Pro / Prebiotic Strategies for Long-Term Space Missions. *Frontiers in Physiology*. 2020. V-11. DOI:10.3389/fphys.2020.553929
2. Bo Wang, Yakindra Prasad Timilsena, Ewan Blanch & Benu Adhikari. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019. 59(4). DOI: 10.1080/10408398.2017.1381583
3. Farnaud S, Evans R.W. Lactoferrin - a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol*. 2003. 40(7). DOI:10.1016/s0161-5890(03)00152-4.
4. Xanthou, M. Immune protection of human milk. *Biol. Neonate*. 1998. 74(2): 121-133.
5. Целуйко С.С., Горбунов М.М., Одириев А.Н., Килимиченко К.Ф., Григорьев Д.А., Шикульский А.С., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С. Влияние ортостатического вывешивания крыс на морфофункциональную структуру трахеи крыс в эксперименте. *Амурский медицинский журнал*. 2018. №4 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ortostaticheskogo-vyveshivaniya-kryis-na-morfofunktsionalnu-strukturu-trahei-kryis-v-eksperimente>.
6. Котов А.Н., Захаров С.Ю., Руденко Е.А., Баранов В.М. Влияние многосуточной антиортостатической и ортостатической гипокинезии на ортоустойчивость человека. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2016. №1 (55). С. 25-29.
7. Tomilovskaya Elena, Shigueva Tatiana, Sayenko Dimitry, Rukavishnikov Pya, Kozlovskaya Inessa. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Frontiers in Physiology*. V.10, 2019. p. 284.
8. Morey-Holton E., Globus R.K., Kaplansky A., Durnova G. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Adv Space Biol Med*. 2005; 10: 7-40. doi: 10.1016/s1569-2574(05)10002-1
9. Goldman I.L., Georgieva S.G., Gurskiy Y.G., Krasnov A.N., Deykin A.V., Popov A.N., Ermolkevich T.G., Chernousov A.D., Sadchikova E.R., Budzevich A.I. Production of human lactoferrin in animal milk. *Biochemistry and Cell Biology*. 2012. Т. 90. № 3. С. 513-519.
10. Петрова Е.С., Агрба В.З., Карал-Оглы Д.Д., Лубяко А.А. Биологическая безопасность биологически активных веществ немедикаментозных технологий. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2019. № 2. С. 15-29.
11. Кулаичев А. П. Методы и средства комплексного статистического анализа данных: учеб. пособие. М.: ИНФРА-М, 2017. 484 с.

Поступила 25.08.2023 г.

(Контактная информация: **Комиссарова Дарья Валерьевна** – кандидат биологических наук, зам. заведующего лабораторией – с.н.с. ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Адрес: 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76А.; тел. 8 (499) 195-68-36. e-mail: d.komisarova@yandex.ru)

REFERENCES

1. Turrone Silvia, Magnani Marciane, KC Pukar, Lesnik Philippe, Vidal Hubert, Heer Martina. Gut Microbiome and Space Travelers' Health: State of the Art and Possible Pro / Prebiotic Strategies for Long-Term Space Missions. *Frontiers in Physiology*. 2020. V-11. DOI:10.3389/fphys.2020.553929
2. Bo Wang, Yakindra Prasad Timilsena, Ewan Blanch & Benu Adhikari. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.

2019. 59(4). DOI: 10.1080/10408398.2017.1381583
3. Farnaud S, Evans R.W. Lactoferrin - a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol.* 2003. 40(7). DOI:10.1016/s0161-5890(03)00152-4.
 4. Xanthou, M. Immune protection of human milk. *Biol. Neonate.* 1998. 74(2), 121-133.
 5. Tseluiko S.S., Gorbunov M.M., Odireev A.N., Kilimichenko K.F., Grigoriev D.A., Shikulsky A.S., Mikhailova P.A., Nesterenko T.S. Experimental study of orthostatic suspension of a rat on the morphofunctional structure of the rat trachea. *Amur Medical Journal.* 2018. No. 4 (24).
 6. Kotov A.N., Zakharov S.Yu., Rudenko E.A., Baranov V.M. The influence of multi-day antiorthostatic and orthostatic hypokinesia on human orthostability. *Medicine of extreme situations.* 2016. No. 1 (55). pp. 25-29.
 7. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D., Rukavishnikov I., Kozlovskaya I. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Frontiers in Physiology.* 2019. V. 10: pp. 284.
 8. Morey-Holton E, Globus RK, Kaplansky A, Durnova G. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Adv Space Biol Med.* 2005. No 10. pp. 7-40. doi: 10.1016/s1569-2574(05)10002-1
 9. Goldman I.L., Georgieva S.G., Gurskiy Y.G., Krasnov A.N., Deykin A.V., Popov A.N., Ermolkevich T.G., Chernousov A.D., Sadchikova E.R., Budzevich A.I. Production of human lactoferrin in animal milk. *Biochemistry and Cell Biology.* 2012. T. 90. № 3. pp. 513-519.
 10. Petrova E.S., Agrba V.Z., Karal-Ogly D.D., A.A. Lubyako. Biological safety of biologically active substances of non-medicinal technologies. *Biomedical radioelectronics.* 2019. No. 2. pp. 15-29.
 11. Kulaichev A.P. *Methods and means of complex statistical data analysis: textbook.* Moscow: INFRA-M, 2017. 484 p.

Образец ссылки на статью:

Ильин В.К., Комиссарова Д.В., Усанов Н.А., Морозова Ю.А., Садчикова Е.Р. Лактоферрин как средство стабилизации микробного ценоза кишечника в экспериментах с имитированной несовместимостью. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2023. 3: 12 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-3/Articles/VKI-2023-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2023-13008