

*На правах рукописи*

СЛАЩОВА ЮЛИАНА АЛЕКСАНДРОВНА  
СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

03.02.03 – микробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент,  
профессор кафедры микробиологии,  
вирусологии, иммунологии  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Медведева Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

Блинкова Лариса Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологических питательных сред ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

Червинец Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук».

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_\_ на заседании Диссертационного совета Д 212.203.39 в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиотечном центре (Научная библиотека) ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. и на сайте [lib.rudn.ru](http://lib.rudn.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.39,  
кандидат биологических наук,  
доцент

Гигани Ольга Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Кишечный микробиоценоз человека представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на различные условия жизнедеятельности, здоровья и болезни [Гриневич В.Б., 2008]. Среди основных причин развития дисбиоза (ДБ) выделяют стрессы, неблагоприятное воздействие окружающей среды, прием лекарственных препаратов (антибактериальных, гормональных, цитостатиков), заболевания гастроинтестинального тракта, включая острые кишечные инфекции, нерациональное питание, нарушения иммунитета, оперативные вмешательства и др. [McFarland, 1998; Костюкевич О.И., 2011; Яковенко Э.П., 2008].

При ДБ кишечника регистрируют уменьшение общего количества облигатных представителей нормальной микробиоты (бифидобактерий, кишечных палочек, лактобактерий), изменение качественного и/или количественного состава факультативных микроорганизмов (вплоть до исчезновения некоторых видов), размножение условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов [Rimbaud, J.C, 2006; Конев Ю.В., 2007].

В свою очередь, в макроорганизме постоянно образуются свободные радикалы (СР) – это результат естественного метаболизма кислорода, окислительно-восстановительных превращений различных эндогенных субстратов, в том числе и ксенобиотиков. Генерация СР в организме человека контролируется ферментами антиоксидантной системы (АОС) (супероксиддисмутазой (SOD) и каталазой (КАТ)), которые противостоят повреждающему действию СР. Нарушение систем регуляции свободно-радикальных процессов может приводить к развитию различных патологических состояний [Воронина Т.А., 2015]. Активные формы кислорода (АФК) обычно появляются первыми в цепи реакций свободнорадикального окисления (СРО) и инициируют каскад процессов с участием радикалов, приводящих к перекисному окислению липидов (ПОЛ) с образованием пероксидных радикалов, моно- и димерных, циклических и полимерных перекисей и гидроперекисей. Чрезмерное накопление продуктов ПОЛ (малоно-

вого диальдегида (MDA) и ацилгидроперекисей (AGP)) и низкая активность антиокислительных ферментов приводят к затяжному течению имеющихся заболеваний, а в ряде случаев создают условия для их хронизации [Некрасов Э.В., 2012; Магомедов Р.К., 2007].

Важными направлениями медицинских исследований являются как создание эффективных способов коррекции ДБ, так и разработка мероприятий, направленных на поддержание прооксидантно-антиоксидантного баланса организма [Ильенко Л.И., 2008]. Известно, что при экспериментальном ДБ изменяются состав кишечной микробиоты, ферментативная активность всех звеньев антиоксидантной защиты (АОЗ) и содержание продуктов ПОЛ колоноцитов – эпителиоидных клеток толстой кишки (ТК) [Гапон М.Н., 2007].

Учитывая недостаточность литературных сведений о комплексной коррекции таких патологических состояний, как антибиотик-ассоциированный ДБ ТК, а также об изучении механизма происходящих нарушений в макроорганизме при ДБ, средствах и схемах, направленных не только на его коррекцию, но и на восстановление прооксидантно-антиоксидантного баланса организма, необходимо установить значимые взаимосвязи между количественным составом микроорганизмов кишечной микробиоты, изменением активности ферментов АОЗ и содержанием продуктов ПОЛ.

**Цель исследования.** Целью диссертационной работы являлось определение значимых корреляционных взаимосвязей в составе мукозной микробиоты толстой кишки, в том числе в зависимости от показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса колоноцитов животных в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ и его коррекции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить изменения показателей количественного состава мукозной микробиоты ТК животных в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ и его коррекции.
2. Определить влияние антиоксидантного препарата мексидол на состав мукозной микробиоты ТК и на показатели прооксидантно-

антиоксидантного баланса (активность SOD и KAT, содержание MDA и AGP) колоноцитов животных в условиях антибиотик-ассоциированного ДБ.

3. Оценить в эксперименте возможность сочетанного использования пробиотика бактистатина и антиоксиданта для коррекции качественного состава микробиоценоза муцинового слоя ТК и восстановления прооксидантно-антиоксидантного баланса макроорганизма.

4. Выявить корреляционные взаимосвязи среди показателей количественного состава микробиоценоза ТК и характер их формирования с применением корреляционного анализа (КА), кластерного анализа (КЛА), а также совокупно с активностью ферментов системы АОЗ и содержанием продуктов ПОЛ в колоноцитах при экспериментальном антибиотик-ассоциированном ДБ и при его коррекции.

5. Оценить с использованием дискриминантного анализа (ДА) статистическую значимость варьирования значений количественных показателей состава микробиоценоза ТК и активности системы АОЗ колоноцитов в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ и его коррекции.

**Научная новизна работы.** В условиях экспериментального ДБ, обусловленного применением антибиотика широкого спектра действия, установлены корреляционные взаимосвязи как среди количественных показателей микробиоценоза ТК, так и в совокупности с биохимическими показателями колоноцитов в норме, а также в условиях коррекции. Впервые проведена оценка характера взаимного варьирования количественного состава микроорганизмов в муциновом слое ТК, активности ферментов АОЗ (SOD и KAT) колоноцитов и плазмы крови, содержания продуктов ПОЛ (AGP и MDA) с использованием дискриминантного анализа. Впервые установлена целесообразность применения антиоксидантного препарата мексидол для коррекции показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса животных в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ. Впервые с использованием методов многомерного статистического анализа (КА, КЛА и ДА) теоретически обоснована

схема комбинированной коррекции ДБ антиоксидантным препаратом мексидолом и пробиотиком бактистатином.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные в работе результаты расширяют существующие теоретические представления о механизме формирования ДБ, обусловленного применением антибиотика широкого спектра действия и коррекции этого состояния. Использование методов многомерного статистического анализа позволило установить значимые взаимосвязи между количественным составом микробиоценоза ТК, интенсивностью процессов ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов, ответственных за элиминацию АФК, на каждом этапе исследования. Это послужило основой для разработки схемы комбинированной коррекции ДБ антиоксидантным препаратом и пробиотиком. Выводы диссертационной работы могут быть полезны как для использования в качестве теоретического материала в учебном процессе вузов при изучении дисциплин «микробиология», «биохимия», «биотехнология», «патофизиология», «фармакология» для уточнения имеющихся представлений о происходящих в макроорганизме процессах при ДБ ТК, так и для внедрения в практическую медицину при выборе методов коррекции ДБ.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Развитие экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ в организме животных приводит к нарушению гомеостаза в ТК, которое выражается в изменении состава микробиоты и в смещении прооксидантно-антиоксидантного баланса колоноцитов.

2. Сочетанное использование антиоксиданта мексидол и пробиотика бактистатин для коррекции экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ обеспечивает восстановление количественного и качественного состава микробиоты ТК и биохимических показателей колоноцитов.

3. Применение методов многомерного статистического анализа (КА, КЛА, ДА) позволяет оценить взаимосвязи и варьирование значений количественных показателей состава микробиоты и прооксидантно-антиоксидантного

баланса, а также способствует пониманию механизма формирования антибиотик-ассоциированного ДБ и его коррекции.

4. У контрольной группы животных и животных после сочетанной коррекции экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ мексидолом и бактистатином выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи прямой направленности между количественным содержанием лактозоотрицательной *E.coli* и коагулазоотрицательных *Staphylococcus spp.*, а также между численностью *Citrobacter spp.* и концентрацией продуктов ПОЛ (AGP и MDA). Данные сопряжения можно рассматривать как маркеры нормального состояния микробиоценоза ТК.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 03.02.03 – микробиология (пункты 2, 3, 5, 6).

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора диссертационной работы составляет 80 – 85% и состоит в проведении анализа данных, представленных в современной научной литературе по теме исследования, разработке схемы эксперимента, формулировании цели и задач совместно с научным руководителем, непосредственном проведении всех этапов научного исследования с анализом результатов исследования, статистической обработке полученных данных, а также их интерпретированием, в составлении выводов, практических рекомендаций, в написании рукописи диссертации и представлении результатов исследования в виде публикаций в научных изданиях.

**Внедрение результатов исследования.** Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и используются в учебном процессе при изучении студентами дисциплин «микробиология», «биохимия», «биотехнология», «патофизиология», «фармакология» для уточнения имеющихся представлений о происходящих процессах в макроорганизме при ДБ ТК.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Изложенные в диссертации положения, результаты и выводы получены на основании большого

экспериментального материала и не противоречат классическим положениям микробиологии. Для решения поставленных задач применены современные биохимические, бактериологические, статистические методы исследования и обработки данных.

Основные научные положения диссертационной работы представлены: на III Международной научно-практической конференции «Естественно-научные исследования и технический прогресс» (Воронеж, 2015); Международной научно-практической конференции «Современные тенденции в науке и образовании» (Москва, 2015); 80-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодёжная наука и современность» (Курск, 2015); X Международной научно-практической конференции «Современные научные исследования: инновации и опыт» (Екатеринбург, 2015); Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы развития научной мысли в современном мире» (Уфа, 2015); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы развития современной науки и образования» (Москва, 2015); Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы науки XXI века» (Уфа, 2015); 12-ой Евразийской научной конференции «Донозология-2016» (Санкт-Петербург, 2016).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы следующие научные работы: 8 тезисов в сборниках (материалах) конференций, 1 монография, 4 статьи в российских рецензируемых журналах, в том числе 2 статьи – в журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Методология и методы исследования.** Исследование проведено на 350 мышах линии BALB/c массой 18-20 г. Все животные были разделены на семь экспериментальных групп по 50 особей в каждой. Животных содержали в идентичных условиях вивария (температура, относительная влажность, освещение и рацион питания) [ГОСТ 33216-2014]. Для оценки результатов исследования использовали принцип прямого переноса данных для животных на человека, так как реакции мышей на действие ксенобиотиков во многом подобны таковым у



человека по изучаемым нами показателям – количественный и качественный состав мукозной микробиоты ТК, состояние системы АОЗ и уровня протекания ПОЛ в колоноцитах и в плазме крови [Каркищенко В.Н., 2004; Чичерин И.Ю., 2012; Бурмистров В.А., 2017].

Готовые препараты: антибиотик гентамицин – ООО «Фармгарант РУС» (Республика Беларусь), антиоксидант мексидол – ФКП «Армавирская биофабрика» (Россия), пробиотик бактистатин – ООО «КРАФТ» (Россия) и пробиотик нормобакт – Medana Pharma Terpol Group (Польша) вводили экспериментальным группам животных, а 0,9% физиологический раствор – ОАО «Биохимик» (Россия) – контрольной группе животных через равные интервалы времени между каждым введением по установленной схеме. Водные растворы препаратов готовили непосредственно перед приемом. Введение препаратов мышам осуществляли после выбора необходимой дозы, исходя из рекомендуемой в аннотации на каждый препарат среднесуточной дозы для человека (в соответствии с межвидовым переносом доз с учетом удельной поверхности тела) [Хабриев Р.У., 2005; Каркищенко Н.Н., 2010]. Введение животным препаратов с доказанным пробиотическим эффектом осуществляли в течение 21 дня – ориентировочное время достижения результата для оценки отсутствия признаков ДБ ТК [ОСТ 91500.11.0004-2003]. Первую группу составили мыши, которым не вводили препараты. Вместо препаратов животные получали идентичный объем 0,9% физиологического раствора с соблюдением способов введения используемых в эксперименте препаратов (группа «контроль»). Во вторую группу входили мыши, у которых моделировали лекарственный ДБ путём внутрибрюшинного введения в течение 5 дней 1 раз в сутки раствора гентамицина концентрации 40 мг/мл (группа «ДБ») [Кашкин К.П., 1984]. Мышам третьей группы по окончании введения антибиотика перорально вводили пробиотик бактистатин в течение 21 дня 1 раз в сутки (группа «коррекция бактистатином»). Животные четвертой группы после формирования ДБ перорально получали пробиотик нормобакт в течение 21 дня 1 раз в сутки (группа «коррекция нормобактом»). Пятую группу составляли животные, которым для профилактики ДБ внутри-

мышечно вводили антиоксидантный препарат мексидол концентрации 50 мг/мл в течение 10 дней 1 раз в сутки до начала введения гентамицина (группа «профилактика мексидолом»). Мышам шестой группы для коррекции ДБ внутримышечно вводили антиоксидант мексидол концентрации 50 мг/мл в течение 10 дней 1 раз в сутки после окончания введения гентамицина (группа «коррекция мексидолом»). Седьмую группу составляли животные, которым одновременно осуществляли коррекцию ДБ антиоксидантным препаратом и пробиотиком по схеме: внутрибрюшинное введение в течение 5 дней 1 раз в сутки раствора гентамицина; внутримышечное введение мексидола в течение 10 дней 1 раз в сутки после окончания введения гентамицина; пероральное введение пробиотика бактистатина в течение 21 дня 1 раз в сутки после введения антиоксидантного препарата. Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Совет Европы. Страсбург, 2004 г.) [Каркищенко Н.Н., 2010].

Для оценки физиологической нормы микробиоценоза ТК мышей в составе полостной микробиоты с использованием 350 выделенных культур проводили идентификацию следующих 13 представителей микроорганизмов: *E.coli* лактозоположительной (lac«+»); *E.coli* лактозоотрицательной (lac «-»); *Enterobacter spp.*; *Salmonella spp.*; *Citrobacter spp.*; *Proteus spp.*; *Enterococcus spp.*; *Streptococcus spp.*; *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательного); *Staphylococcus aureus*; *Candida spp.*; *Lactobacillus spp.*; *Bifidobacterium spp.* [ОСТ 91500.11.0004-2003; Шитов Л.Н., 2008; Чичерин И.Ю., 2012; Гапон М.Н., 2014; Бурмистров В.А., 2017]. После окончания введения препаратов по указанной схеме у мышей контрольной группы, а также экспериментальных групп проводили изучение состава мукозной микробиоты ТК по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [Кафарская Л.И., 2002]. В первую очередь осуществляли освобождение слизистой оболочки ТК от химуса и взвешивали полученный материал в асептических условиях, помещали его в стерильный раствор фосфатного буфе-

ра рН 7,0 в соотношении 1:10 и выдерживали в буфере в течение 2 часов для разжижения муцина. После чего делали разведение материала до  $10^{-2}$ - $10^{-4}$  для посева на питательные среды, термостатирования, изучения микробиоценоза ТК каждой группы животных и приготовления препаратов для микроскопирования после окраски по Граму. По 0,1 мл образца каждого разведения засеивали газоном на поверхности питательных сред (Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар, Сабуро, SS-агар, лактоагар, ЦПХ-агар, висмут-сульфит агар, бифидоагар) и инкубировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . Число выросших колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов для оценки количества микроорганизмов в 1г материала (рост не менее 10 колоний), определяли с учетом объёма посевного материала и разведения. Расчеты проводили по следующей формуле:  $K = E / k \cdot v \cdot n$ , где  $K$  – КОЕ,  $E$  – общее количество бактерий,  $k$  – количество внесённого материала,  $v$  – количество чашек Петри,  $n$  – разведение. Удельное содержание микроорганизмов выражали в  $\lg\text{КОЕ/г}$  массы биологического материала. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью микробиологического анализатора «Multiskan-Ascent» с использованием промышленных тест-систем ЭНТЕРОтест-16, СТАФИтест-16, Стрептотест-16, Эн-КОККУСтест-16, API 50 CHL [Воробьев А.А., 2005; Несвижский Ю.В., 2007].

Активность SOD определяли спектрофотометрически. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «Arel 330 PD» (Япония) при длине волны 540 нм. Результаты по активности выражали в условных единицах – за условную единицу активности SOD принимали 50% торможение реакции восстановления нитросинего тетразолия. Активность КАТ определяли также спектрофотометрически. Данный метод основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 410 нм с использованием спектрофотометра «Arel 330 PD» (Япония). Активность КАТ выражали в мкат/г ткани в колонocyтах или мкат/мл в плазме крови [Кушманова О.Д., 1983; Строев В.А., 1986; Королюк М.А., 1988; Макаренко Е.В., 1988].

Содержание АРР в организме определяли спектрофотометрически. Данный метод основан на образовании гептанового слоя при смешении гептана и изопропана с добавлением соляной кислоты. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «Arel 330 PD» (Япония) при длине волны 233 нм, результат оценивали в условных единицах активности. Содержание МДА также оценивали спектрофотометрически. Данный метод основан на том, что при взаимодействии МДА с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты при нагревании образуется окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при 532 нм. Измерения проводили с использованием спектрофотометра «Arel 330 PD» (Япония). Количество МДА рассчитывали с помощью наборов «ТБК-Агат». Результаты выражали в мкмоль/г ткани в колоноцитах и мкмоль/л в плазме крови [Строев В.А., 1986; Дерюгина А.В., 2010; Некрасов Э.В., 2012].

Статистическую обработку данных проводили с использованием аналитического пакета приложения Excel Office 2010 с применением библиотеки статистических функций, лицензией на право использования которого обладает ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Проверку распределения данных на соответствие нормальному закону распределения осуществляли с помощью критерия согласия распределения Колмогорова-Смирнова. При соответствии эмпирического распределения нормальному теоретическому распределению критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05. Для описания количественных признаков использовали параметры нормального распределения: среднее значение ( $M$ ), стандартная ошибка среднего значения ( $\pm m$ ), стандартное отклонение ( $s$ ). Для оценки значимости различий двух групп независимых наблюдений использовали параметрический критерий –  $t$ -критерий Стьюдента после дополнительной проверки равенства дисперсий двух сравниваемых групп посредством  $F$ -критерия Фишера – Снедекора. Для оценки взаимосвязей исследуемых показателей использовали методы многомерной статистики. Проверку наличия взаимосвязи между изучаемыми переменными осуществляли с использованием КА методом Пирсона. Для разделения данных на группы

однородности и оценки надежности и точности выводов, сделанных на основании ограниченного статистического материала, в КЛА использовали иерархическую агломеративную процедуру с объединением данных в кластеры по правилу одиночной связи, в качестве метрики использовали величину, обратную коэффициенту корреляции Пирсона. При оценке результатов КЛА учитывали только статистически значимые взаимосвязи при  $p < 0,05$ . В ДА для выбора значимых переменных использовали пошаговый метод с исключением, основанный на использовании уровня значимости F-статистики [Мешалкина Ю.Л., 2008].

**Структура и объем диссертации.** Текст диссертации изложен на 125 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник (126 – отечественных и 45 – зарубежных). Диссертационная работа содержит 49 таблиц и 14 дендрограмм.

**Основное содержание работы.** Экспериментальный гентамицин-ассоциированный ДБ ТК характеризовался уменьшением численности доминантных представителей микробиоты (*E.coli* (lac«+»), *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*), что оказало влияние на развитие *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные), *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Proteus spp.*, *Candida spp.* (таблица 1).

При ДБ увеличилось содержание MDA и AGP в плазме крови и в колонocyтах (таблица 2), установлено снижение активности ферментов КАТ и SOD (таблица 3).

Таблица 1 Состав мукозной микробиоты ТК мышей в условиях ДБ и его коррекции

Вид микроорганизмов	Количество микроорганизмов, lgКОЕ/г (M±m)			
	группа животных (n=50)			
	контроль	ДБ	коррекция бактистатином	коррекция нормобактом
<i>E. coli (lac«+»)</i>	6,58±0,75	3,18±0,46 <sup>***</sup>	6,63±0,58 <sup>(xxx)</sup>	6,35±0,73 <sup>(xxx)</sup>
<i>E. coli (lac«-»)</i>	3,48±0,57	5,22±0,73	3,76±0,46	3,31±0,90
<i>Enterobacter spp</i>	3,01±0,47	5,08±0,48 <sup>**</sup>	5,85±0,78 <sup>**</sup>	5,61±0,78 <sup>*</sup>
<i>Salmonella spp.</i>	5,07±0,63	6,14±0,76	3,04±0,68 <sup>*(xx)</sup>	4,79±0,69
<i>Citrobacter spp.</i>	3,74±0,72	0±0 <sup>***</sup>	4,27±0,68 <sup>(xxx)</sup>	3,14±0,72 <sup>(xxx)</sup>
<i>Enterococcus spp.</i>	3,85±0,90	0±0 <sup>***</sup>	5,85±0,71 <sup>(xxx)</sup>	0±0 <sup>***</sup>
<i>Streptococcus spp.</i>	2,14±0,55	6,64±0,78 <sup>***</sup>	3,21±0,51 <sup>(xxx)</sup>	4,34±0,68 <sup>*(x)</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i> (коаг. отриц.)	2,54±0,67	5,87±0,94 <sup>**</sup>	3,14±0,66 <sup>(x)</sup>	2,90±0,64 <sup>(x)</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	5,87±1,48 <sup>***</sup>	0±0 <sup>(xxx)</sup>	0±0 <sup>(xxx)</sup>
<i>Proteus spp.</i>	0	3,12±0,45 <sup>***</sup>	0±0 <sup>(xxx)</sup>	0±0 <sup>(xxx)</sup>
<i>Candida spp.</i>	2,38±0,49	5,43±0,90 <sup>**</sup>	1,25±0,55 <sup>(xxx)</sup>	2,34±0,75 <sup>(xx)</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,48±0,66	3,60±0,82 <sup>*</sup>	6,43±0,85 <sup>(x)</sup>	6,81±0,79 <sup>(xx)</sup>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,10±1,05	4,76±0,94 <sup>*</sup>	8,60±1,02 <sup>(xx)</sup>	7,78±1,22

Продолжение таблицы 1

Вид микроорганизмов	Количество микроорганизмов, lgКОЕ/г (M±m)		
	группа животных (n=50)		
	профилактика мексидолом	коррекция мексидолом	коррекция мексидолом, бактистатином
<i>E. coli (lac«+»)</i>	4,97±0,57 <sup>(x)</sup>	5,16±0,64 <sup>(x)</sup>	6,55±0,94 <sup>(xx)</sup>
<i>E. coli (lac«-»)</i>	5,62±0,21 <sup>***</sup>	4,87±0,29 <sup>*</sup>	1,14±0,33 <sup>***(xxx) (ooo) (zzz)</sup>
<i>Enterobacter spp</i>	4,80±0,52 <sup>*</sup>	6,12±0,54 <sup>***</sup>	5,62±0,72 <sup>**</sup>
<i>Salmonella spp.</i>	5,89±0,75	6,11±0,72	4,02±0,81
<i>Citrobacter spp.</i>	0±0 <sup>*** (xxx)</sup>	0±0 <sup>***</sup>	3,12±0,61 <sup>(xxx) (zzz)</sup>
<i>Enterococcus spp.</i>	0±0 <sup>*** (xxx)</sup>	0±0 <sup>***</sup>	6,12±0,81 <sup>(xxx) (zzz)</sup>
<i>Streptococcus spp.</i>	5,20±0,83 <sup>**</sup>	5,54±0,65 <sup>***</sup>	3,02±0,80 <sup>(xx) (z)</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i> (коаг. отриц.)	5,87±0,64 <sup>***</sup>	5,46±0,68 <sup>**</sup>	1,02±0,66 <sup>(xxx) (o) (zzz)</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,93±0,55 <sup>***</sup>	3,08±0,40 <sup>***</sup>	0 <sup>(xxx) (zzz)</sup>
<i>Proteus spp.</i>	3,76±0,64 <sup>***</sup>	3,54±0,59 <sup>***</sup>	0 <sup>(xxx) (zzz)</sup>
<i>Candida spp.</i>	5,14±0,44 <sup>***</sup>	5,52±0,52 <sup>***</sup>	0 <sup>*** (o) (zzz)</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,34±0,27 <sup>**</sup>	5,48±0,68	7,76±0,67 <sup>(xxx) (z)</sup>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5,12±0,47 <sup>*</sup>	5,72±0,79	8,76±1,17 <sup>(x) (z)</sup>

Примечание - \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,01$ , \*\*\* -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с контрольной группой; <sup>x</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>xx</sup> -  $p \leq 0,01$ , <sup>xxx</sup> -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с группой ДБ; <sup>o</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>ooo</sup> -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с группой коррекция бактистатином; <sup>z</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>zzz</sup> -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с группой коррекция мексидолом.

Таблица 2 Содержание продуктов ПОЛ в условиях ДБ и его коррекции

Группа животных (n=50)	Содержание MDA, (M±m)		Содержание AGP, (M±m)	
	плазма, мкмоль/л	колоноциты, мкмоль/г ткани	плазма, у.е.	колоноциты, у.е
Контроль	2,41±0,18	2,32±0,19	0,86±0,07	0,35±0,04
ДБ	3,98±0,31***	4,67±0,37***	1,24±0,10**	0,82±0,06***
Коррекция бактистатином	3,69±0,21***	3,57±0,18*** (x)	1,02±0,07	0,68±0,06***
Коррекция нормобактом	3,50±0,30**	3,16±0,19** (xxx)	1,06±0,06	0,71±0,07***
Профилактика мексидолом	3,10±0,22* (x)	3,11±0,37 <sup>xx</sup>	0,90±0,06 <sup>xx</sup>	0,41±0,03 <sup>xxx</sup>
Коррекция мексидолом	2,44±0,19 <sup>xxx</sup>	2,34±0,21 <sup>xxx</sup>	0,63±0,05* (xxx)	0,26±0,02 <sup>xxx</sup>
Коррекция мексидолом, бактистатином	2,27±0,39 <sup>(xx) (oo)</sup>	2,92±0,20* (xxx) (o)	0,61±0,16 <sup>(xx) (o)</sup>	0,15±0,04** (xxx) (z)

Таблица 3 Активность ферментов АОЗ в условиях ДБ и его коррекции

Группа животных (n=50)	Активность КАТ, (M±m)		Активность SOD, (M±m)	
	плазма, мкат/мл	колоноциты, мкат/г ткани	плазма, у.е.	колоноциты, у.е
Контроль	11,87±1,11	13,88±0,85	14,47±0,74	15,85±1,03
ДБ	9,18±0,58*	10,63±0,54**	11,77±0,62**	8,14±0,87***
Коррекция бактистатином	13,52±0,86 <sup>xxx</sup>	12,26±0,65	15,45±0,98 <sup>xx</sup>	14,15±1,07 <sup>xxx</sup>
Коррекция нормобактом	14,43±0,75 <sup>xxx</sup>	11,64±0,67	14,68±0,99 <sup>x</sup>	14,83±0,68 <sup>xxx</sup>
Профилактика мексидолом	11,25±0,62 <sup>x</sup>	14,65±1,53 <sup>x</sup>	14,13±0,84 <sup>x</sup>	14,49±0,97 <sup>xxx</sup>
Коррекция мексидолом	15,49±1,25* (xxx)	18,95±1,23*** (xxx)	17,30±0,95* (xxx)	17,19±0,95 <sup>xxx</sup>
Коррекция мексидолом, бактистатином	19,44±1,23 *** (xxx) (ooo) (z)	24,01±1,10 *** (xxx) (ooo) (zz)	20,30±1,01 *** (xxx) (oo) (z)	20,46±1,05 ** (xxx) (ooo) (z)

Примечание к таблицам 2, 3 - \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,01$ , \*\*\* -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с контрольной группой; <sup>x</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>xx</sup> -  $p \leq 0,01$  ДБ, <sup>xxx</sup> -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с группой ДБ; <sup>o</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>oo</sup> -  $p \leq 0,01$ , <sup>ooo</sup> -  $p \leq 0,001$  - по сравнению с группой коррекция бактистатином; <sup>z</sup> -  $p \leq 0,05$ , <sup>zz</sup> -  $p \leq 0,01$  - по сравнению с группой коррекция мексидолом.

Применение бактистатина и нормобакта оказало положительное воздействие на количественное содержание представителей, определяемых в составе мукозной микробиоты ТК. При этом более выраженный результат наблюдали при коррекции бактистатином (таблица 1). Содержание MDA при коррекции препаратами с зафиксированным в опыте пробиотическим эффектом снизилось

в колоноцитах, осталось без изменений в плазме крови. Концентрация AGP в условиях коррекции не имела статистически значимых изменений как в колоноцитах, так и в плазме крови (таблица 2). Данные исследования показали, что активность фермента КАТ при коррекции препаратами с выявленным в эксперименте пробиотическим эффектом увеличилась в плазме крови, достигнув уровня значений контрольной группы. При этом в колоноцитах статистически значимые изменения не выявлены. Аналогичную динамику наблюдали в плазме крови при изучении изменения активности фермента SOD при коррекции состояния экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ (таблица 3).

Оценка влияния на дисбиотическое состояние микробиоценоза ТК животных профилактического и коррекционного введения мексидола показала, что при данных типах использования антиоксиданта изменилось количество *E.coli* (lac«+») в сравнении с группой животных с ДБ (таблица 1). Таким образом, мексидол может быть использован для коррекции лишь отдельных видов микроорганизмов. Можно предположить, что введение антиоксидантного препарата создает благоприятные условия для восстановления нормальной и подавления роста условно-патогенной микробиоты в микробиоценозе ТК. При этом установленный результат при коррекционном применении мексидола был более выражен, чем при профилактическом использовании антиоксиданта. При изучении процессов липопероксидации установлено, что профилактика и коррекция мексидолом способствовала снижению содержания MDA и AGP в колоноцитах и в плазме крови (таблица 2). Полученные данные при проведении исследования показывают, что профилактика и коррекция мексидолом способствовала повышению активности КАТ и SOD в колоноцитах и в плазме крови (таблица 3). Коррекция мексидолом имела более выраженный эффект.

Сочетанное применение мексидола и бактистатина оказало положительное воздействие на качественное и количественное содержание всех микроорганизмов, определяемых в составе мукозной микробиоты ТК (таблица 1), на содержание MDA и AGP (таблица 2), активность ферментов АОЗ (КАТ и SOD) (таблица 3). Следует отметить, что эффект сочетанной коррекции оказался бо-



лее существенным, чем при отдельном применении препаратов, превосходя значения контрольной группы животных.

Для определения возможных взаимосвязей между составом микробиоценоза ТК, количественным содержанием продуктов ПОЛ и активностью ферментов системы АОЗ колоноцитов был проведен КА (таблица 4), для оценки приоритетности выявленных при КА статистически значимых взаимосвязей проводили КЛА с построением дендрограмм.

Таблица 4 Значение коэффициента корреляции Пирсона между исследуемыми показателями в условиях ДБ и его коррекции

Корреляционная взаимосвязь	Статистически значимые коэффициенты корреляции Пирсона, r (p<0,05)
	группа животных (n=50)
контроль	
MDA - <i>Citrobacter spp.</i>	0,88
MDA - <i>Candida spp.</i>	0,79
дисбиоз	
MDA - <i>E. coli (lac«+»)</i>	0,73
коррекция бактистатин	
SOD - <i>Lactobacillus spp.</i>	0,73
AGP - <i>Citrobacter spp.</i>	0,72
AGP - <i>Bifidobacterium spp.</i>	0,72
коррекция нормобакт	
AGP - <i>E. coli (lac«+»)</i>	0,73
коррекция мексидол	
SOD - AGP	0,75
SOD - <i>Staphylococcus aureus</i>	-0,78
профилактика мексидол	
SOD - <i>Candida spp.</i>	-0,84
MDA - <i>Staphylococcus aureus</i>	-0,83
SOD - <i>Proteus spp.</i>	-0,76
коррекция мексидол, бактистатин	
AGP - <i>Salmonella spp.</i>	0,80

Сравнительный анализ корреляционных матриц показателей количественного состава микробиоценоза ТК и биохимических показателей колоноцитов при использовании ДА установил статистически значимые различия в характере их взаимного влияния в контрольной группе, в группе животных с экспериментальным ДБ, при профилактике и коррекции ДБ, что подтвердило результат

негативного воздействия ксенобиотика гентамицина на организм животных, обусловленного развитием антибиотик-ассоциированного ДБ ТК, и эффективность применяемых схем коррекции ДБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препаратов с эффективным пробиотическим действием способствовало восстановлению качественного и количественного состава микробиоты ТК при экспериментальном антибиотик-ассоциированном ДБ. При этом результат, полученный при коррекции бактистатином, оказался более значительным и существенным. Применение бактистатина и нормобакта не позволило восстановить исходное состояние АОЗ колоноцитов и стабилизировать уровень протекания процессов ПОЛ в организме животных. Незначительное восстановление прооксидантно-антиоксидантного баланса в эпителиоидных клетках ТК обусловлено нормализацией количественного и качественного состава микробиоты ТК, т. к. отдельные виды микроорганизмов обладают способностью продуцировать КАТ и SOD. Восстановить исходное состояние АОЗ эпителиоидных клеток при нормализации состояния микробиоты при одном лишь использовании препаратов с выраженным пробиотическим эффектом не удалось. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение мексидола при экспериментальном ДБ не позволило нормализовать качественный и количественный состав микробиоты ТК до исходного состояния. Однако произошедшие улучшения в составе микробиоценоза ТК по отдельным видам микроорганизмов при использовании мексидола, по всей видимости, обусловлены действием антиоксидантного препарата, направленным на создание благоприятных условий для восстановления нормальной и подавления роста условно-патогенной микробиоты. Результаты также показали, что применение мексидола способствовало восстановлению показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса макроорганизма при экспериментальном антибиотик-ассоциированном ДБ. При этом полученный эффект при коррекции антиоксидантом оказался более выраженным. Применение мексидола было недостаточным для восстановления исходного состояния макроорганизма после воздействия антибиотика широкого спектра действия. Экспериментальные дан-

ные указали на то, что применение сочетанной коррекции для устранения последствий антибиотик-ассоциированного ДБ в ТК более эффективно, чем при раздельном использовании бактистатина и мексидола (таблица 5).

Таблица 5 Величина F-отношения между корреляционными матрицами при ДБ и его коррекции

Наименование сравниваемых групп	Величина F (наблюдаемое значение)	Величина F (теоретически ожидаемое)
<b>показатели количественного состава микробиоценоза ТК</b>		
Контроль - ДБ	<b>177,25</b> p<0,001	<b>2,00</b> p<0,05
Коррекция бактистатином - Контроль	<b>9,69</b> p<0,01	
Коррекция бактистатином - ДБ	<b>130,71</b> p<0,001	
Коррекция нормобактом - Контроль	<b>18,45</b> p<0,001	
Коррекция нормобактом - ДБ	<b>48,34</b> p<0,001	
Коррекция бактистатином - Коррекция нормобактом	<b>67,93</b> p<0,001	
Профилактика мексидолом - Контроль	<b>43,73</b> p<0,001	
Профилактика мексидолом - ДБ	3,49 p<0,08	
Коррекция мексидолом - Контроль	<b>67,26</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом - ДБ	<b>9,06</b> p<0,01	
Профилактика мексидолом - Коррекция мексидолом	4,27 p<0,06	
Коррекция мексидолом, бактистатином - Контроль	<b>16,69</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином - ДБ	<b>96,22</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином – Коррекция бактистатином	<b>21,63</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином – Коррекция мексидолом	<b>873,64</b> p<0,001	
<b>биохимические показатели колоноцитов</b>		
Контроль - ДБ	<b>45,66</b> p<0,001	<b>2,61</b> p<0,05
Коррекция бактистатином - Контроль	<b>35,44</b> p<0,001	
Коррекция бактистатином - ДБ	<b>19,13</b> p<0,001	
Коррекция нормобактом - Контроль	<b>18,24</b> p<0,001	
Коррекция нормобактом - ДБ	<b>36,99</b> p<0,001	
Коррекция бактистатином - Коррекция нормобактом	2,49 p<0,13	
Профилактика мексидолом - Контроль	3,71 p<0,07	
Профилактика мексидолом - ДБ	<b>38,96</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом - Контроль	<b>11,47</b> p<0,01	
Коррекция мексидолом - ДБ	<b>75,57</b> p<0,001	
Профилактика мексидолом - Коррекция мексидолом	<b>12,53</b> p<0,01	
Коррекция мексидолом, бактистатином - Контроль	<b>53,62</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином - ДБ	<b>137,63</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином» – Коррекция бактистатином	<b>104,53</b> p<0,001	
Коррекция мексидолом, бактистатином – Коррекция мексидолом	<b>16,57</b> p<0,001	

Результаты также показали, что применение мексидола способствовало восстановлению показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса макроорганизма при экспериментальном антибиотик-ассоциированном ДБ. При этом полученный эффект при коррекции антиоксидантом оказался более выраженным. Применение мексидола было недостаточным для восстановления исходного состояния макроорганизма после воздействия антибиотика широкого спектра действия. Экспериментальные данные указали на то, что применение сочетанной коррекции препаратами для устранения последствий антибиотик-ассоциированного ДБ в ТК более эффективно, чем при отдельном использовании бактистатина и мексидола (таблица 5).

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что состав мукозной микробиоты ТК животных при антибиотик-ассоциированном ДБ характеризовался увеличением количественного содержания *E.coli* (*lac*«-»), *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательных), *Candida spp.*, появлением *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, снижением численности *E.coli* (*lac*«+»), *Enterobacter spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и отсутствием *Enterococcus spp.* и *Citrobacter spp.*
2. При проведении КА установлено, что введение гентамицина, мексидола и препаратов с выраженным пробиотическим эффектом на различных этапах исследования способствовало перегруппировке корреляционных взаимосвязей в составе микробиоты ТК и в биохимических показателях колоноцитов.
3. Показано, что в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного дисбиоза целесообразно использовать антиоксидантный препарат мексидол для нормализации системы АОЗ и стабилизации процессов липопероксидации.
4. Обосновано, что сочетанное применение антиоксиданта мексидола и пробиотика бактистатина вызывало более эффективное восстановление качественного состава микробиоты ТК и биохимических показателей колоноцитов, чем при отдельном использовании данных препаратов.

5. Обнаружено, что при нарушении АОЗ колоноцитов формировались нетипичные корреляционные взаимосвязи между представителями доминантной микробиоты ТК и условно-патогенной микробиотой. При экспериментальном антибиотик-ассоциированном ДБ установлены значимые корреляционные взаимосвязи прямой направленности между *Streptococcus spp.* и коагулазоотрицательными *Staphylococcus spp.*; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Proteus spp.* При этом концентрация MDA в кишечном микробиоценозе с дисбиотическими нарушениями коррелировала с численностью *E.coli (lac«+»)*, что указывает на возможное изменение антагонистической активности доминантной микробиоты.

6. По результатам ДА доказана статистическая значимость изменений количественного состава микробиоценоза ТК, активности ферментов системы АОЗ колоноцитов и показателей липопероксидации колоноцитов в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного ДБ и его коррекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 При возникновении ДБ ТК необходимо осуществлять комплексную коррекцию патологических изменений как качественного состава микробиоты, так и АОЗ колоноцитов. Рекомендуется проведение сочетанной терапии сначала антиоксидантным препаратом, затем препаратом с эффективным пробиотическим действием, в частности, мексидолом и бактистатином.

2. Наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей прямой направленности между количественным содержанием *E.coli (lac«-»)* и коагулазоотрицательными *Staphylococcus spp.*, а также между *Citrobacter spp.* и продуктами ПОЛ (MDA и AGP) предлагает расценивать их в виде маркеров нормального состояния ТК.

3. Наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей прямой направленности между *Streptococcus spp.* и коагулазоотрицательными *Staphylococcus spp.*; между *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Proteus spp.*, а также между концентрацией MDA и численностью *E.coli*

(*lac*«+») предлагает считать их маркерами патологического состояния ТК при антибиотик-ассоциированном ДБ.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшая разработка темы предполагается в направлении установления возможных взаимосвязей между показателями микробиоценоза ТК в условиях антибиотик-ассоциированного ДБ: при применении антибиотика бета-лактамной химической структуры (пенициллины, цефалоспорины); после сочетанного применения препаратов с установленным пробиотическим эффектом и антиоксидантных препаратов растительного происхождения для коррекции ДБ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в условиях экспериментального дисбактериоза / В.А. Королев, О.А. Медведева, **Ю.А. Авдеева**, А.В. Агейченко // Вопросы науки: естественно-научные исследования и технический прогресс: Материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Воронеж, 2015. – С. 23-27.

2. Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в условиях экспериментального дисбактериоза / В.А. Королев, О.А. Медведева, **Ю.А. Авдеева**, А.В. Агейченко // Современные тенденции в науке и образовании: Сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. Москва, 2015. – С. 8-10.

3. Сапельникова, Ю.А. Сравнительная оценка комплексных и монокомпонентных пробиотиков в профилактике и лечении дисбактериоза кишечника, возникающего на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия / Ю.А. Сапельникова, **Ю.А. Авдеева** // Молодёжная наука и современность: материалы 80-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, проводимой в рамках «Недели медицинской науки». – Курск, 2015. – Ч. 1. – С. 30.

4. Королев, В.А. Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в условиях гентамицинового дисбактериоза и антиоксидантной профилактики / В.А. Королев, О.А. Медведева, **Ю.А. Авдеева** // Сб. науч. тр. по материалам X Междунар. науч. практ. конф. «Современные научные исследования: инновации и опыт». – Екатеринбург, 2015. – С. 70-72.

5. **Авдеева, Ю.А.** Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в условиях экспериментального дисбактериоза при лечении мексидолом / Ю.А. Авдеева, В.А. Ко-

ролев, О.А. Медведева // Сб. статей Междунар. науч. практ. конф. «Теоретические и практические вопросы развития научной мысли в современном мире». – Уфа, 2015. – С. 3-5.

6. Королев, В.А. Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в условиях экспериментального дисбактериоза при лечении мексидолом / В.А. Королев, О.А. Медведева, **Ю.А. Авдеева** // Сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч. практ. конф. «Актуальные проблемы развития современной науки и образования». – Москва, 2015. – С. 12-14.

7. **Авдеева, Ю.А.** Вариабильность содержания продуктов липопероксидации при экспериментальном дисбактериозе и профилактическом применении мексидола / Ю.А. Авдеева, В.А. Королев, О.А. Медведева // Сб. статей Междунар. науч. практ. конф. «Теоретические и практические вопросы науки XXI века». – Уфа, 2015. – С. 15-17.

8. **Авдеева, Ю.А.** Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в условиях гентамицинового дисбиоза при коррекции мексидолом / Ю.А. Авдеева, В.А. Королев, О.А. Медведева // Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни (Донозология-2016). Под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора Захарченко М. П. – СПб.: Крисмас+, 2016. – 348 с.

9. Медведева, О.А. Состояние микробиоценоза толстого кишечника и прооксидантно-антиоксидантного баланса колоноцитов в условиях экспериментального дисбиоза и профилактики мексидолом / О.А. Медведева, В.А. Королев, **Ю.А. Авдеева** // Научные ведомости БелГУ. – 2017. – Вып. 37, № 5 (254). – С. 134-140.

10. Влияние пробиотиков бактистатин и нормобакт на состав микробиоценоза толстого кишечника при экспериментальном дисбиозе / **Ю.А. Авдеева**, О.А. Медведева, В.А. Королев, А.П. Калуцкий // **Вестник ОГУ**. – 2016. – №6 (194). – С. 45-48.

11. Прооксидантно-антиоксидантный баланс в условиях гентамицинового дисбиоза и профилактического применения мексидола/ П.В. Калуцкий, О.А. Медведева, В.А. Королев, **Ю.А. Авдеева**, В.Н. Рыжаева // Научные ведомости БелГУ. – 2017. – Вып. 37, № 5 (254). – С. 141-148.

12. Коррекция последствий окислительного стресса в условиях экспериментального дисбиоза с применением мексидола / **Ю.А. Авдеева**, П.В. Калуцкий, В.А. Королев, О.А. Медведева, Н.А. Веревкина, А.П. Калуцкий // **Вестник ВГУ**. – 2017. – № 4. – С. 43-47.

13. Пробиотико-антиоксидантная терапия лекарственного дисбиоза / П.В. Калуцкий, О.А. Медведева, В.А. Королев, **Ю.А. Авдеева**, А.В. Агейченко, Н.А. Веревкина. – Курск.: Из-во ЗАО «Университетская книга», 2017. – 191 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТК – толстая кишка  
 АОЗ – антиоксидантная защита  
 ДБ – дисбиоз  
 СР – свободные радикалы  
 АФК – активные формы кислорода  
 СРО – свободнорадикальное окисление  
 КОЕ – колониеобразующие единицы  
 АОС – антиоксидантная система  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов  
 КА – корреляционный анализ  
 КЛА – кластерный анализ  
 ДА – дискриминантный анализ  
 КАТ – каталаза  
 SOD – супероксиддисмутаза  
 MDA – малоновый диальдегид  
 АСР – ацилгидроперекиси

**Слацова Юлиана Александровна (Российская Федерация)**

### **Состояние микробиоценоза толстой кишки при экспериментальном дисбиозе и его коррекции**

В работе представлены результаты изучения в условиях экспериментального дисбиоза, обусловленного применением антибиотика широкого спектра действия, корреляционных взаимосвязей как среди количественных показателей микробиоценоза толстой кишки, так и в совокупности с биохимическими показателями колонocyтов в норме, а также в условиях коррекции. Определено взаимное варьирование количественного состава микроорганизмов в муциновом слое толстой кишки, активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и каталаза) колонocyтов и плазмы крови, содержания продуктов перекисного окисления липидов (ацилгидроперекисей и малонового диальдегида) с использованием дискриминантного анализа. Установлена целесообразность применения антиоксидантного препарата мексидол для коррекции показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса животных в условиях экспериментального антибиотик-ассоциированного дисбиоза. С использованием методов многомерного статистического анализа (корреляционного, кластерного и дискриминантного) теоретически обоснована схема комбинированной коррекции дисбиоза антиоксидантным препаратом мексидолом и пробиотиком бактистатинoм.

**Yuliana Slaschova (Russian Federation)**

### **Microbiocenosis of the colon in experimental dysbiosis and its correction**

The research shows the results of the study of experimental dysbiosis, due to the use of broad-spectrum antibiotic, correlation relationships among quantitative indicators of microbiocenosis of the colon and in combination with biochemical indicators of colonocytes in norm and in conditions of correction. It was determined mutual variation of the quantitative composition of microorganisms in the mucin layer of the colon, activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase) of colonocytes and blood plasma, content of products of lipid peroxidation (acylhydroperoxide and malonic dialdehyde) using discriminant analysis. Installed of expediency of application of antioxidant drug mexidol for the correction of indicators of prooxidant-antioxidant balance of animals in conditions experimental antibiotic-associated dysbiosis. Using the methods of multi-dimensional statistical analysis (correlation, cluster and discriminant) theoretically justified the scheme of the combined correction of dysbiosis an antioxidant drug mexidol and probiotic bactistatin.