



УДК 577

## СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА КОЛОНОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА И ПРОФИЛАКТИКИ МЕКСИДОЛОМ

### STATE OF THE LARGE INTESTINE MICROBIOCENOSIS AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF COLONOCYTES IN EXPERIMENTAL DYBSIOSIS AND PREVENTION OF MEXIDOL

**О.А. Медведева, В.А. Королев, Ю.А. Авдеева**  
**O.A. Medvedeva, V.A. Korolev, Yu.A. Avdeeva**

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3*

*Kursk State Medical University, Russia, 305041, Kursk, Karl Marx St., 3,*

*E-mail: juliana16.12@mail.ru, olgafrida@rambler.ru, medecol1@yandex.ru*

**Аннотация.** Изучен состав микробиоценоза толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов в условиях экспериментального дисбиоза и профилактического применения мексидола. Количественное и качественное исследование мукозной микробиоты толстой кишки мышей проводили бактериологическим методом. О состоянии системы перекисного окисления липидов судили по содержанию ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, системы антиоксидантной защиты – по активности ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы. Экспериментальный дисбиоз толстой кишки проявился изменениями в составе мукозной микробиоты животных и антиоксидантных свойств колоноцитов. Профилактика дисбиоза мексидолом привела к нормализации активности ферментов антиоксидантной защиты и продуктов перекисного окисления липидов в ткани толстой кишки. Результаты исследования позволяют полагать, что использование мексидола приводит к повышению адаптивно-компенсаторных возможностей макроорганизма при экспериментальном дисбиозе.

**Resume.** Was studied the composition of large intestine microbiocenosis and antioxidant properties of colonocytes in experimental dysbiosis with mexidol prophylactic. Quantitative and qualitative study of mucous microbiota of mice large intestine was performed by bacteriological method. The state of lipid peroxidation was judged about by content of acylhydroperoxide and malonic dialdehyde, antioxidant protection system – by catalase and superoxide dismutase. Experimental dysbiosis manifested as significant changes in mucosal microbiota, changes antioxidant properties of colonocytes. Dysbiosis prevention by mexidol normalized enzyme activity of antioxidant protection, lipid peroxidation products in the colon. Results of the study suggest that mexidol increases adaptive-compensatory abilities of macroorganism in experimental dysbiosis.

**Ключевые слова:** микробиота толстой кишки, дисбиоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, мексидол.

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

## Введение

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами (дисбиозом) на различные условия жизнедеятельности, здоровья и болезни [Гриневич и др., 2008; Агейченко и др., 2015].

Совокупность микробиоты толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое агломераты. Количественный и качественный состав микробиоты полости кишки связан с поступлением в составе химуса неперевариваемых пищевых волокон и поэтому наиболее изменчив по количеству представленных микроорганизмов и их качественному соотношению, чем микробиота слизистого слоя. Структура, распределение и тесное морфо-функциональное взаимодействие микробиоты с пристеночными слоями апикальной мембраны ТК создают целостный микробно-тканевой комплекс: микробиота+неперемешивающийся водный слой+слой слизи+углеводная оболочка [Симонова, 2008; Ерофеев, 2012].

Среди основных причин развития дисбиоза выделяют стрессы, неблагоприятное воздействие окружающей среды, прием лекарственных препаратов (антибактериальных, гормональных, цитостатиков), заболевания гастроинтестинального тракта, острые кишечные инфекции, нерациональное питание, нарушения иммунитета, оперативные вмешательства [Костюкевич, 2011; Яковенко и др., 2008].

При дисбиозе кишечника регистрируют уменьшение общего количества облигатных представителей нормальной микробиоты (бифидобактерий, кишечных палочек, лактобактерий), изме-

нение качественного и/или количественного состава факультативных микроорганизмов (вплоть до исчезновения некоторых видов), размножение условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов [Конев, 2007].

Существует ряд терминов для определения ненормального состояния микробиоценоза кишечника. Э.П. Яковенко считает, что термин «дисбиоз кишечника» включает следующие понятия: 1) изменение количественного и качественного состава микробиоты в различных биотопах (тонкая и толстая кишка); 2) появление факультативных (условно патогенных) штаммов, не входящих в состав резидентной микробиоты: *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *E.coli* (с ферментативной недостаточностью или гемолизирующими свойствами), *Pseudomonas* и др. [Яковенко, 2004].

При нарушении равновесия в микробиоценозе толстой кишки могут реализовываться отрицательные свойства нормальной микробиоты:

- при определенных условиях она может выступать в качестве источника инфекции;
- оказывает сенсибилизирующее действие на организм;
- обладает мутагенной активностью, является банком плазмид;
- имеет антикомплементарную и антиинтерфероновую активность [Ильенко, 2008].

В макроорганизме постоянно образуются свободные радикалы (СР) – это результат естественного метаболизма кислорода, окислительно-восстановительных превращений различных эндогенных субстратов, в том числе и ксенобиотиков. Действие СР в организме человека контролируется ферментами антиоксидантной системы, которая противостоит повреждающему действию СР. Нарушение систем регуляции свободно-радикальных процессов может приводить к развитию различных патологических состояний [Воронина, 2015].

Активные формы кислорода обычно появляются первыми в цепи реакций свободнорадикального окисления и дают начало серии радикалов, инициируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) – это ведет к образованию пероксидных радикалов, моно- и димерных, циклических и полимерных перекисей и гидроперекисей. Чрезмерное накопление продуктов ПОЛ и низкая активность антиоксидантных ферментов приводят к затяжному течению заболевания, а в ряде случаев создают условия для хронизации процесса [Некрасов, 2012; Магомедов и др., 2007].

ПОЛ необходимо для физиологических процессов, для синтеза ряда биологически активных веществ, в том числе при фагоцитозе, пиноцитозе, обновлении фосфолипидов мембранных структур, при иных процессах. В организме человека процессы ПОЛ имеют большое значение для обновления липидов мембран клеток и посредством этого поддержания структурного гомеостаза. Однако при патологии ПОЛ нарушает структуру и функцию фосфолипидов и мембранный транспорт, деполимеризуются и агрегируются молекулы, окисляются аминокислотные остатки, изменяется конформация белков, инактивируются ферменты. Поэтому разные по своим свойствам антиоксидантные системы необходимы для поддержания активности ПОЛ на стационарном уровне в условиях значительных изменений активности образования радикалов [Журавлёв, 1983; Воскресенский, 1992; Терехина, 1992; Петрович, 2004].

Важным направлением медицинских исследований является разработка профилактических мероприятий для поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса организма [Королев и др., 2014].

## Цель

В связи с вышеизложенным, целью исследования было изучение эффективности профилактического использования антиоксиданта мексидола на качественный и количественный состав микробиоценоза толстой кишки мышей и антиоксидантные свойства колоноцитов в условиях экспериментального гентамицинового дисбиоза.

## Объекты и методы исследования

Исследование проведено на 60 мышах линии BALB/c массой 18-20 г., которых содержали на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Все животные были разделены на три группы по 20 особей в каждой.

Первая группа – контрольная – мышам, которым не осуществляли введение препаратов, содержащиеся в идентичных условиях вивария с экспериментальными группами животных. Вторую группу составили животные, у которых моделировали лекарственный дисбиоз путём внутрибрюшинного введения в течение 5 дней 1 раз в сутки раствора гентамицина в пересчёте на массу тела животного в концентрации 80 мкг/мл (группа «дисбиоз») [Кашкин и др., 1984]. Третью группу составили мышам, которым с профилактической целью внутримышечно вводили антиоксидантный препарат мексидол в дозе 2.06 мг в пересчёте на массу тела животного в течение 10 дней 1 раз в сутки до начала введения гентамицина (группа «профилактика мексидол»). Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Исследования проводили с со-



блюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

У мышей контрольной группы, а также экспериментальных групп после окончания введения гентамицина производили изучение состава мукозной микробиоты толстой кишки, исследование состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты колоноцитов.

Количественное и качественное исследование мукозной микробиоты толстой кишки мышей проводилось по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [Ефимов и др., 2002]. В первую очередь осуществляли освобождение слизистой оболочки толстой кишки от химуса и взвешивали полученный материал в асептических условиях, помещали его в стерильный раствор фосфатного буфера pH 7.0 в соотношении 1:10 и выдерживали в буфере в течение 2 часов для разжижения муцина. После чего делали разведение материала – до концентраций  $10^{-2}$ - $10^{-4}$  для приготовления препаратов для микроскопирования после окраски по Граму и посева на питательные среды для термостатирования и изучения микробиоценоза толстой кишки каждой группы. По 0.1 мл раствора каждой концентрации засевали газон на поверхности питательных сред (Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар, Сабуро, SSA-агар, лактоагар, ЦПХ-агар, висмут-сульфит агар, бифидоагар) и инкубировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре 37°C. Число выросших КОЕ микроорганизмов при посеве из максимального разведения для оценки количества микроорганизмов в 1г материала, где отмечался рост не менее 10 колоний, учитывая при этом объём посевного материала рассчитывали по следующей формуле:  $K = E / k \cdot v \cdot n$ , где  $K$  – колониеобразующая единица,  $E$  – общее количество бактерий,  $k$  – количество внесённого материала,  $v$  – количество чашек Петри,  $n$  – разведение. Удельное содержание микроорганизмов выражали в  $\lg$ 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, 2005; Несвижский, 2007].

На следующем этапе работы исследовали состояние системы антиоксидантной защиты колоноцитов по активности основных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и интенсивность протекания процессов ПОЛ по содержанию в колоноцитах основных продуктов – ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) для каждой экспериментальной группы. Для оценки антиоксидантных свойств материалы для проведения измерений подготавливали следующим образом: 120 мг ткани толстой кишки взвешивали на аналитических весах, помещали в гомогенизатор, измельчали до однородной массы с добавлением 1 мл 0.025 М трис-НСI буфера (pH 7.4). Получившуюся смесь помещали в коническую стерильную микропробирку объемом 1.5 мл. Пробы помещали для хранения в холодильник при температуре (-25)°С. О состоянии ПОЛ судили по содержанию АГП и МДА, а также активности ферментов антиоксидантной системы: СОД и каталазы в ткани толстой кишки. Данные показатели оценивали традиционными методами [Королюк и др., 1988; Макаренко, 1988].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием аналитического пакета приложения Excel Office 2010. 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 принимали равным 0.05. Для описания количественных признаков использовали параметры нормального распределения: среднее значение ( $M$ ), стандартная ошибка среднего значения ( $\pm m$ ), стандартное отклонение ( $s$ ). Данные представляли в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). 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 [Реброва, 2006].

### Результаты и их обсуждение

При исследовании количественного и качественного состава мукозной микробиоты толстой кишки контрольной группы животных было установлено, что в составе мукозной микробиоты преобладали бифидобактерии  $\lg$ КОЕ=(8.10 $\pm$ 1.05), в несколько меньшем количестве обнаружены лактозоположительные *E. coli*  $\lg$ КОЕ=(6.58 $\pm$ 0.75) и лактобактерии  $\lg$ КОЕ=(6.48 $\pm$ 0.66). Кроме того, в составе микробиоты обнаруживались представители рода *Salmonella*  $\lg$ КОЕ=(5.07 $\pm$ 0.63), энтерококки  $\lg$ КОЕ=(3.85 $\pm$ 0.90), бактерии рода *Citrobacter*  $\lg$ КОЕ=(3.74 $\pm$ 0.72), лактозоотрицательные кишечные палочки  $\lg$ КОЕ=(3.48 $\pm$ 0.57) и микроорганизмы рода *Enterobacter*  $\lg$ КОЕ=(3.01 $\pm$ 0.47). Несколько ниже было число коагулазоотрицательных стафилококков  $\lg$ КОЕ=(2.54 $\pm$ 0.67), грибов рода *Candida*  $\lg$ КОЕ=(2.38 $\pm$ 0.49) и бактерий рода *Streptococcus*  $\lg$ КОЕ=(2.14 $\pm$ 0.55). При этом в составе мукозной микробиоты контрольной группы мышей не выявлены золотистый стафилококк и микроорганизмы рода *Proteus* (табл. 1).

Экспериментальный гентамициновый дисбиоз толстой кишки характеризовался уменьшением численности доминантных представителей микробиоты здоровых животных – содержание лактозоположительных кишечных палочек снизилось в 2.1 раза, лактобактерий – в 1.8 раза, бифидобактерий – в 1.7 раза. При этом количество стрептококков увеличилось в 3.1 раза, коагулазоот-



рицательных стафилококков – в 2.3 раза, энтеробактерий – в 1.7 раза по отношению к контрольной группе. В составе кишечного биоценоза данной экспериментальной группы не выявлены микроорганизмы рода *Citrobacter* и *Enterococcus*, тогда как отмечалось появление золотистых стафилококков и бактерий рода *Proteus* ( $IgKOE=(5.87\pm 1.48)$  и  $IgKOE=(3.12\pm 0.45)$ , соответственно). На фоне применения гентамицина в составе микробиоценоза толстой кишки мышей количество грибов рода *Candida* увеличилось в 2.3 раза. Изменение численности лактозоотрицательных эшерихий и сальмонелл было статистически не значимым по отношению к контрольной группе (табл. 1).

Оценка влияния на дисбиотическое состояние микробиоценоза толстой кишки животных профилактического введения мексидола показала, что при данном типе использования антиоксиданта сопоставимыми с показателями группы мышей с антибиотик-ассоциированным дисбиозом были численность лактозоотрицательных кишечных палочек, коагулазоотрицательных стафилококков, бактерий рода *Enterobacter*, *Salmonella* и *Proteus*, грибов рода *Candida*. После введения мексидола увеличилось количество лактозоположительных кишечных палочек в 1.6 раза по сравнению с показателями группы мышей с дисбиозом. При этом статистически значимых отличий в количестве стрептококков, бифидо- и лактобактерий от их значений у мышей с дисбиозом отмечено не было, также в составе микробиоты толстой кишки не обнаруживались встречавшиеся в контроле представители родов *Citrobacter* и *Enterobacter*. Вместе с тем, содержание золотистого стафилококка было ниже показателей, чем у животных с дисбиозом ( $IgKOE=2.93\pm 0.55$ ). Следует отметить, что в контроле не встречались золотистые стафилококки и бактерии рода *Proteus* (табл. 1).

Таблица 1  
Table. 1

**Количественный состав мукозной микробиоты толстой кишки мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его профилактики мексидолом**  
**Quantitative composition of mucosal microbiota of the large intestine of mice in experimental dysbiosis and its prophylactics of mexidol**

Виды микроорганизмов	Количество микроорганизмов, lg KOE/г (M±m)		
	Группы животных		
	Контроль	Дисбиоз	Профилактика дисбиоза мексидолом
<i>E. coli</i> лактозоположительная	6.58±0.75	3.18±0.46***	4.97±0.57 <sup>x</sup>
<i>E. coli</i> лактозоотрицательная	3.48±0.57	5.22±0.73	5.62±0.21
<i>Enterobacter</i> spp.	3.01±0.47	5.08±0.48**	4.80±0.52
<i>Salmonella</i> spp.	5.07±0.63	6.14±0.76	5.89±0.75
<i>Citrobacter</i> spp.	3.74±0.72	0±0***	0±0 <sup>xxx</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	3.85±0.90	0±0***	0±0 <sup>xxx</sup>
<i>Streptococcus</i> spp.	2.14±0.55	6.64±0.78***	5.20±0.83
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные)	2.54±0.67	5.87±0.94**	5.87±0.64
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	5.87±1.48***	2.93±0.55
<i>Proteus</i> spp.	0	3.12±0.45***	3.76±0.64
<i>Candida</i> spp.	2.38±0.49	5.43±0.90**	5.14±0.44
<i>Lactobacillus</i> spp.	6.48±0.66	3.60±0.82*	4.34±0.27
<i>Bifidobacterium</i> spp.	8.10±1.05	4.76±0.94*	5.12±0.47

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; <sup>x</sup> –  $p\leq 0.05$  по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xx</sup> –  $p\leq 0.01$  по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xxx</sup> –  $p\leq 0.001$  по сравнению с группой дисбиоз

В ходе определения активности ферментов системы антиоксидантной защиты каталазы и СОД в колоноцитах контрольной группы животных получены следующие результаты: активность каталазы составила  $13.88\pm 0.85$ , активность СОД –  $15.85\pm 1.03$ , соответственно. Развитие лекарственного дисбиоза сопровождалось снижением активности обоих изученных ферментов антиоксидантной защиты колоноцитов мышей: супероксиддисмутазы – в 1.9 раза, каталазы – в 1.3 раза. Использование с профилактической целью мексидола повысило активность СОД в 1.8 раза, каталазы – в 1.4 раза по сравнению со значениями определяемого показателя группы животных с дисбиозом (табл. 2).

Установлено, что содержание МДА в колоноцитах контрольной группы животных составило  $2.32\pm 0.19$ . Содержание АГП –  $0.35\pm 0.04$ . После введения гентамицина у мышей происходило увеличение концентрации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в ткани толстой кишки. При этом содержание АГП увеличилось в 2.3 раза, МДА – в 2.0 раза по сравнению с группой контроля. При изучении процессов липопероксидации установлено, что профилактика мексидолом способствовала снижению содержания МДА в 1.5 раза в колоноцитах; снижение содержания АГП обнаружено в колоноцитах в 2.0 раза – соответствующих показателей у мышей с экспериментальным дисбиозом (табл. 3).

Таблица 2  
Table. 2

**Активность ферментов антиоксидантной защиты колоноцитов мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его профилактики мексидолом**  
**Activity of antioxidant enzymes of colonocytes mice in experimental dysbiosis and it prophylactics of mexidol**

Группы мышей	Активность каталазы, мкат/г ткани (M±m)	Активность СОД, у.е (M±m)
Контроль	13.88±0.85	15.85±1.03
Дисбиоз	10.63±0.54**	8.14±0.87***
Профилактика дисбиоза мексидолом	14.65±1.53 <sup>x</sup>	14.49±0.97 <sup>xxx</sup>

Примечание: \* – p≤0.05 по сравнению с контрольной группой, \*\* – p≤0.01 по сравнению с контрольной группой, \*\*\* – p≤0.001 по сравнению с контрольной группой; <sup>x</sup> – p≤0.05 по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xx</sup> – p≤0.01 по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xxx</sup> – p≤0.001 по сравнению с группой дисбиоз

Таблица 3  
Table. 3

**Содержание продуктов перекисного окисления липидов в колоноцитах мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его профилактики мексидолом**  
**Contents products of lipid peroxidation in colonocyte of mice in experimental dysbiosis and it prophylactics of mexidol**

Группы мышей	Содержание малонового диальдегида, мкмоль/г ткани (M±m)	Содержание ацилгидроперекисей, у.е (M±m)
Контроль	2.32±0.19	0.35±0.04
Дисбиоз	4.67±0.37***	0.82±0.06***
Профилактика дисбиоза мексидолом	3.11±0.37 <sup>x</sup>	0.41±0.03 <sup>xxx</sup>

Примечание: \* – p≤0.05 по сравнению с контрольной группой, \*\* – p≤0.01 по сравнению с контрольной группой, \*\*\* – p≤0.001 по сравнению с контрольной группой; <sup>x</sup> – p≤0.05 по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xx</sup> – p≤0.01 по сравнению с группой дисбиоз, <sup>xxx</sup> – p≤0.001 по сравнению с группой дисбиоз

Воздействие антибиотика широкого спектра действия (гентамицина) привело к существенным изменениям в составе микробиоценоза толстой кишки. Статистически значимо снизилось количество бифидо- и лактобактерий, не идентифицировались представители родов *Citrobacter* и *Enterococcus*. Одновременно со снижением количества лактозоположительных кишечных палочек возросло количество лактозоотрицательных эшерихий, стрептококков, энтеробактерий, коагулазоотрицательных стафилококков, грибов рода *Candida*. При этом в составе микробиоценоза толстой кишки обнаруживались золотистые стафилококки и протей. При использовании в профилактической целью мексидола содержание лактозоположительных кишечных палочек значимо отличалось от определяемого значения показателя мышей с дисбиозом. Вместе с тем, количество сальмонелл соответствовало показателям контрольной группы мышей.

В условиях экспериментального дисбиоза в колоноцитах отмечается снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы). Низкая активность СОД и каталазы в ткани толстой кишки относительно значений в контрольной группе мышей могут быть результатом качественных и количественных изменений в составе кишечной микробиоты. Увеличение концентрации продуктов ПОЛ (МДА и АГП) в колоноцитах свидетельствует о степени риска нарушения целостности клеточных мембран непосредственно в зоне обитания микроорганизмов и обусловлено, как действием самого антибиотика, так и увеличением, в результате развития дисбиоза, численности стрептококков, золотистых стафилококков, протей, грибов рода *Candida*.

Профилактическое применение антиоксидантного препарата мексидола предотвращает развитие дисбаланса ферментов антиоксидантной защиты, продуктов ПОЛ и снижает степень выраженности последствий экспериментального дисбиоза. Это позволяет полагать, что использование мексидола способствует снижению негативных последствий дисбиоза на прооксидантно-антиоксидантный баланс организма в целом [Смирнова и др., 2006; Воронина, 2009].

### Заключение

Изучено влияние антиоксидантного препарата мексидол при применении для профилактики антибиотик-ассоциированного дисбиоза на состав микробиоценоза толстой кишки, активность ферментов антиоксидантной защиты колоноцитов (СОД и каталазы) и содержание продуктов ПОЛ (МДА и АГП) в колоноцитах животных.



Введение мексидола с целью профилактики возникновения нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса организма при моделировании экспериментального лекарственного дисбиоза не привело к значительным изменениям качественного состава мукозной микробиоты. Показатели находились на уровне значений группы животных с дисбиозом, за исключением численности лактозоположительных кишечных палочек.

Установлено, что профилактическое применение мексидола способствует предотвращению развития дисбаланса между активностью ферментов антиоксидантной защиты колоноцитов и содержанием продуктов ПОЛ и снижает степень выраженности последствий антибиотик-ассоциированного дисбиоза. Это позволяет полагать, что использование мексидола способствует восстановлению прооксидантно-антиоксидантного баланса колоноцитов, увеличению активности ферментов системы антиоксидантной защиты (каталазы и СОД) и снижению содержания продуктов ПОЛ (МДА и АГП).

### Список литературы References

- Агейченко А.В., Калущий П.В., Медведева О.А., Королев В.А. 2015. Изменение состава микробиоценоза толстого кишечника и антиоксидантных свойств колоноцитов в условиях экспериментального дисбиоза и профилактики эмоксипином. Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии, 4: 84-88.
- Agejchenko A.V., Kaluckij P.V., Medvedeva O.A., Korolev V.A. 2015. Izmenenie sostava mikrobiocenoza tolstogo kishhechnika i antioksidantnyh svojstv kolonocitov v uslovijah jeksperimental'nogo disbioza i profilaktiki jemoksipinom [Changes in the composition of microbiocenosis of the large intestine and the antioxidant properties of colonocytes in experimental dysbiosis and prevention of the emoxipin]. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii, immunologii, 4: 84-88. (in Russian)
- Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Корнеев М.Л. 2005. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс. Журн. микробиологии, 3: 61-65.
- Vorob'ev A.A., Nesvizhskij Yu.V., Bogdanova E.A., Korneev M.L. 2005. Issledovanie pristenочноj mikroflory kishhechnika krysv [Study of the parietal microflora of the rat intestine]. Zhurn. mikrobiologii, 3: 61-65. (in Russian)
- Воронина Т.А. Мексидол. 2009. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека, 180(6): 1-4.
- Voronina T.A. Meksidol. 2009. Osnovnye nejropsikhotropnye ehffekty i mekhanizm dejstviya [Main neuro-psychotropic effects and mechanism of action]. Farmateka, 180(6): 1-4. (in Russian)
- Воронина Т.А. 2015. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. Фармация и фармакология, III(1): 8-17.
- Voronina T.A. 2015. Rol' oksidativnogo stressa i antioksidantov pri dezadaptatsii razlichnogo geneza. Farmatsiya i farmakologiya [The role of oxidative stress and antioxidants in maladjustment various origins]. Farmatsiya i farmakologiya, III(1): 8-17. (in Russian)
- Воскресенский О.Н. 1992. Биоантиоксиданты – облигатные факторы питания. Вопр. мед. химии, 4: 21-26.
- Voskresenskij O.N. 1992. Bioantioksidanty – obligatnye faktory pitaniya [Bioantioxidant – obligate nutritional factors]. Vopr. med. khimii, 4: 21-26. (in Russian)
- Гриневиц В.Б., Захаренко С.М., Осипов Г.А. 2008. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. Лечащий врач, 6: 6-9.
- Grinevich V.B., Zakharenko S.M., Osipov G.A. 2008. Printsipy korrektsii disbiozov kishhechnika [Principles of correction of dysbiosis of the intestine]. Lechashhij vrach, 6: 6-9. (in Russian)
- Ерофеев Н.П. 2012. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. Монография. СПб., Форте Принт, 56.
- Erofeev N.P. 2012. Klinicheskaya fiziologiya tolstoj kishki. Mekhanizmy dejstviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii [Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short chain fatty acids in norm and at a pathology]. Monografiya. Spb., Forte Print, 56. (in Russian)
- Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. 2002. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. Журн. микробиологии, 4: 72-78.
- Efimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov V.M. 2002. Sovremennye metody otsenki kachestvennykh i kolichestvennykh pokazatelej mikroflory kishhechnika i vlagalishha [Modern methods of evaluation of qualitative and quantitative indicators of intestinal microflora and vaginal]. Zhurn. mikrobiologii, 4: 72-78. (in Russian)
- Журавлёв А.И. 1983. Спонтанная биохимилуминесценция животных тканей. М., Наука, 30.
- Zhuravlyov A.I. 1983. Spontannaya biokhemyuminesentsiya zhivotnykh tkanej [Spontaneous bioluminescence tissues of animals]. M., Nauka, 30. (in Russian)
- Ильенко Л.И. 2008. Дисбактериоз кишечника у детей. Лечебное дело, 2: 3-13.
- Ilenko L.I. 2008. Disbakterioz kishhechnika u detej [Intestinal dysbiosis in children]. Lechebnoe delo, 2: 3-13. (in Russian)
- Кашкин К.П., Караев З.О. 1984. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. Л., Медицина, 200.
- Kashkin K.P., Karaev Z.O. 1984. Immunnaya reaktivnost' organizma i antibioticheskaya terapiya [The immune reactivity of the organism and antibiotic therapy]. L., Meditsina, 200. (in Russian)
- Конев Ю.В. 2007. Нарушение микробиоценоза кишечника и его лечение. Справочник поликлинического врача, 7: 34-38.
- Konev Yu.V. 2007. Narushenie mikrobiotsenoza kishhechnika i ego lechenie [Violation of microbiocenosis of intestines and its treatment]. Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 7: 34-38. (in Russian)



- Королев В.А., Ляшев Ю.Д., Грибач И.В., Кирищева Н.Е. 2014. Изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса при хронической интоксикации банколом и эффективность профилактических мероприятий с применением мексидола. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2: 19-22.
- Korolev V.A., Lyashev Yu.D., Gribach I.V., Kirishheva N.E. 2014. Izmenenie prooksidantno-antioksidantnogo balansa pri khronicheskoy intoksikatsii bankolom i ehffektivnost' profilakticheskikh meropriyatij s primeneniem meksidola [Change of prooxidant-antioxidant balance in chronic intoxication of bankol and the effectiveness of preventive measures with the use of mexidol]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2: 19-22. (in Russian)
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. 1988. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело, 1: 16-19.
- Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. 1988. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of determination of catalase activity]. Lab. delo, 1: 16-19. (in Russian)
- Костюкевич О.И. 2011. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. Русск. мед. Журн, 19 (5): 304-308.
- Kostyukevich O.I. 2011. Vliyanie kishhechnoj mikroflory na zdorov'e cheloveka. Ot patogeneza k sovremennym metodam korrektsii disbioza [The impact of intestinal microflora on human health. From pathogenesis to modern methods of correction of dysbiosis]. Russk. med. Zhurn, 19 (5): 304-308. (in Russian)
- Магомедов Р.К., Ахмедов Д.Р. 2007. Состояние мононуклеарно-фагоцитарной и антиоксидантной систем у больных бруцеллезом и коррекция его нарушений. Вестник новых медицинских технологий, XIV(1): 122-125.
- Magomedov R.K., Akhmedov D.R. 2007. Sostoyanie mononuklearno-fagotsitarnoj i antioksidantnoj sistem u bol'nykh brucellezom i korrektsiya ego narushenij [The status of the mononuclear-phagocytic and antioxidant systems in patients with brucellosis and correction of its disorders]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij, XIV(1): 122-125. (in Russian)
- Макаренко Е.В. 1988. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени. Лаб. дело, 11: 48-50.
- Makarenko E.V. 1988. Kompleksnoe opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy i glutathionreduktazy v ehritrotsitakh bol'nykh s khroicheskimi zabolevaniyami pecheni [Comprehensive determination of the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase in erythrocytes of patients with chronic liver disease]. Lab. delo, 11: 48-50. (in Russian)
- Некрасов Э.В. 2012. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 46: 98-108.
- Nekrasov E.V. 2012. Metody analiza perekisnogo okisleniya lipidov v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Methods of analysis of lipid peroxidation in biomedical research]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya, 46: 98-108. (in Russian)
- Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В., Воробьев А.А. 2007. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом. Журн. микробиологии, 3: 57-60.
- Nesvizhskij Yu.V., Bogdanova E.A., Zverev V.V., Vorob'ev A.A. 2007. Mikrobiotsenoz pristenochnoho mutsina zheludochno-kishechnogo trakta kryс s indutsirovannym disbiozom [Microbiocenosis of parietal mucin in gastrointestinal tract of rats with induced dysbiosis]. Zhurn. mikrobiologii, 3: 57-60. (in Russian)
- Петрович Ю.А. 2004. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии. Стоматология, 6(83): 17-22.
- Petrovich Yu.A. 2004. Rezul'taty i perspektivy primeneniya meksidola v stomatologii [Results and prospects of application of mexidol in dentistry]. Stomatologiya, 6(83): 17-22. (in Russian)
- Реброва О.Ю. 2006. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М., МедиаСфера, 312.
- Rebrova O.Yu. 2006. Statisticheskij analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica]. M., MediaSfera, 312. (in Russian)
- Симонова Е.В. 2008. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья. Сиб. мед. журн, 8: 21-28.
- Simonova E.V. 2008. Rol' normal'noj mikroflory v podderzhanii zdorov'ya [The role of normal microflora in maintaining health]. Sib. med. zhurn, 8: 21-28. (in Russian)
- Смирнова И.Н., Федорова Т. Н., Танашиян М.М., Суслина З.А. 2006. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Клиническая фармакология. Нервные болезни, 1: 33-37.
- Smirnova I.N., Fedorova T. N., Tanashyan M.M., Suslina Z.A. 2006. Klinicheskaya ehffektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' meksidola pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh [Clinical efficacy and antioxidant activity of mexidol in chronic cerebrovascular diseases]. Klinicheskaya farmakologiya. Nervnye bolezni, 1: 33-37. (in Russian)
- Терехина Н.А. 1992. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. Пермь, 34.
- Terekhina N.A. 1992. Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya sistema [Free radical oxidation and antioxidant system]. Perm', 34. (in Russian)
- Яковенко Э.П. 2004. Дисбактериоз кишечника. Лечебное дело, 3: 3-8.
- Yakovenko E.P. 2004. Disbakterioz kishhechnika [Dysbacteriosis of intestines]. Lechebnoe delo, 3: 3-8. (in Russian)
- Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Казарина А.В., Маматходжаев Р.Х., Похальская О.Ю., Григорьева Ю.В., Каграманова А.В., Попова Е.В., Гюева И.З., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Прияишников А.С. 2008. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии. Русск. мед. Журн, 10(2): 41-46.
- Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Kazarina A.V., Mamatkhodzhaev R.Kh., Pokhal'skaya O.Yu., Grigor'eva Yu.V., Kagramanova A.V., Popova E.V., Gioeva I.Z., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Pryanishnikova A.S. 2008. Narushenie normal'nogo sostava kishhechnykh bakterij: klinicheskoe znachenie i voprosy terapii [Disruption of the normal composition of intestinal bacteria: clinical significance and treatment]. Russk. med. Zhurn, 10(2): 41-46. (in Russian)