

УДК.612.336.3;612.36;612.332.7.

ОСОБЕННОСТИ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Колобова Е.А., Светкина Е.В.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

FEATURES OF THE PARIETAL INTESTINAL MICROBIOTA OF THE ELDERLY MEN OF SAINT-PETERSBURG

Rodionov G. G., Shantyr I. I., Kolobova E. A., Svetkina E. V.

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Колобова Е.А., Светкина Е.В. Особенности пристеночной микробиоты кишечника у пожилых мужчин Санкт-Петербурга. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 66–72.

For citation: Rodionov G. G., Shantyr I. I., Kolobova E. A., Svetkina E. V. Features of the parietal intestinal microbiota of the elderly men of Saint-Petersburg. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 66–72.

**Родионов
Геннадий Георгиевич**
Rodionov Gennadii G.
rodgeorgeor@yandex.ru

Родионов Геннадий Георгиевич — д.м.н. доцент заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга

Шантырь Игорь Игнатьевич — д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации

Колобова Екатерина Алексеевна — к.х.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга

Светкина Екатерина Владимировна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга

Rodionov Gennadii Georgievich — Dr. Med. Sci. Associate Professor, Head of Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring

Shantyr Igor Ignat'evich — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Bioindication division

Kolobova Ekaterina Alekseevna — PhD in Chemistry, Research Associated of Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring

Svetkina Ekaterina Vladimirovna — Research Associated of Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста с полиорганной патологией.

Материалы и методы. Обследовано 94 пациента в возрасте от 55 до 65 лет с различной соматической патологией, проходивших стационарное обследование и лечение в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Результаты. Проведенное исследование масс-спектрометрии микробных маркеров в плазме крови (пристеночная микробиота) у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми позволило установить следующее:

- общее количество микробных маркеров снижено на 40%;
- полезная микробиота снижена на 46%;
- доля условно-патогенной флоры существенно увеличена (у пожилых лиц 48%, а у молодых только 34%);
- снизилась доля анаэробных микроорганизмов, локализованных преимущественно в толстом кишечнике;
- изменилось взаимоотношение между отдельными представителями микрофлоры.

Ключевые слова: микробиота, геронтология, газовая хромато-масс-спектрометрия, микробные маркеры

Summary

Purpose of research. To study the characteristics of the wall of the intestinal microbiota of elderly persons with multiple organ pathology.

Materials and methods. 94 patients aged from 55 to 65 years with various somatic pathology were examined.

Results. The study of mass spectrometry of microbial markers in blood plasma (near-wall microbiota) in elderly compared to young allowed to establish the following:

- total number of microbial markers reduced by 40%;
- good microbiota reduced by 46%;
- the proportion of opportunistic pathogenic bacteria significantly increased (older people 48%, and in young only 34%);
- the share of anaerobic microorganisms localized mainly in the large intestine has decreased;
- the relationship between individual representatives of the microflora has changed.

Key words: microbiota, gerontology, gas chromatography-mass spectrometry, microbial markers

В настоящее время, исследователи все больше заинтересованы в поиске дополнительных факторов патогенеза заболеваний лиц пожилого возраста. Одним из предположений, находящимся на стадии изучения, является то, что видовой состав микробиоты кишечника, его дисбаланс, прямо или опосредованно влияет на возрастные изменения обмена веществ в организме.

Подтверждаются слова Гиппократов, сказанные еще за 400 лет до н.э., что «смерть сидит в нашем кишечнике» и что «плохое пищеварение – путь ко всем болезням» [Цит. по 1]. Известно, что с возрастом происходят необратимые морфологические изменения желудочно-кишечного тракта. В частности, у лиц пожилого возраста уменьшается толщина слизистой оболочки в пределах тонкой кишки, снижается высота ворсинок, образуются «поля гладкости», уменьшается площадь слизистой оболочки, на которой происходят процессы мембранного пищеварения и всасывания [2, 3]. Глубокие изменения затрагивают и толстый кишечник: расширяются его отделы, ослабляется его моторика, железы подвергаются инволютивным преобразованиям [4]. Это важно учитывать в связи с тем, что такие изменения происходят в органе, где представлена основная масса микробиоты человека [5, 6].

В результате развития современных молекулярно-генетических методов исследования удалось показать, что дисбиоз, или имбаланс (нарушение равновесия) состава микробиоты, является одним из главных факторов развития различных заболеваний человека [5, 7].

В настоящее время, не вызывает сомнений, что существует взаимосвязь микробиоты кишечника с нарушениями здоровья. В частности, по литературным данным, нарушения кишечной микробиоты выявляются у 90% больных сердечно-сосудистыми патологиями, характерными, прежде всего, для лиц пожилого возраста [8–10].

В доступной нам литературе наиболее подробно описана динамика микрофлоры кишечника первых дней и лет жизни. Для лиц старшей возрастной группы сведения более ограничены и в основном описывают микробный пейзаж фекалий, что менее информативно, так как все значимые процессы в кишечнике происходят в пристеночном мукозном слое его слизистой оболочки.

Приходится сожалеть, что и в новейших высокотехнологичных исследованиях сохраняется расхожая подмена объекта: говорят о микробиоте

кишечника, а исследуют микробиоту фекалий. Известно, что это заблуждение приводит в корреляционный тупик, как только начинаются количественные сопоставления микробиоты и метаболизма фекалий со здоровьем пациента [11].

Микроэкологический статус человека, точнее, поддержание его гомеостаза, является необходимым условием стабильного функционирования всех его органов и систем. Соответственно, одним из первых мероприятий по обеспечению качества и продолжительности жизни, а тем более в лечении любых заболеваний, особенно клинических отделений реабилитации и интенсивной терапии, должен быть контроль и восстановление микробиоценоза, если он оказался нарушенным. В этом можно найти сходство во мнениях в современных публикациях. Микробиота человека сконцентрирована в основном в кишечнике. Сведения о природе микробиоценоза кишечника, накопленные к настоящему времени, выглядят достаточными для понимания его функционирования, как физиологически активного органа человека. Однако, для их реализации в управлении этим органом при патологиях, причинно-следственным образом связанных с дисбиозом, недостает количественного метода определения изменений в составе достаточно широкого круга ключевых микроорганизмов и их мониторинга в процессе коррекции. Причем, желательно анализировать состав пристеночной кишечной микробиоты, а не микробиоты фекалий, как это принято повсеместно. Именно в мукозном слое, облегающем слизистую оболочку кишечника, происходит усвоение пищевого химуса, поступающего из желудка, синтез микроорганизмами большого числа биологически активных веществ: ферментов, витаминов, антибиотиков, иммуностимуляторов, но также и токсичных для человека веществ. Предполагается, что отсутствие баланса в их продукции связано с патологическими проявлениями самого разного характера: кишечными расстройствами, кожными заболеваниями, половой дисфункцией и сердечной недостаточностью [12–15].

Применяемые сегодня в клинической практике методы определения микроэкологического статуса имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо длительности (7–10 дней), является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе,

прежде всего – анаэробов. Используемый в качестве дополнительного к классическому иммуно-сериологический метод является непрямым, поскольку выявляет не возбудителя, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы, при несомненных преимуществах – прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций – имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки [12, 19].

Из всего изложенного вытекает очевидная необходимость в надежном количественном экспресс-методе оценки микробиоты кишечника.

Таким методом является хемодифференциация микроорганизмов с помощью газовой хроматографии (ГХ–МС), основанная на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов). Этот метод как медицинская технология позволяет не только проводить мониторинг этих соединений в образцах, но также и рассчитывать численность микроорганизмов того или иного таксона в образце. В этом принципиальное отличие метода, придающее ему качественно новое свойство – возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад

от каждого из сотен видов микроорганизмов, присутствующих, например, в фекалиях [16, 17].

Предлагаемый метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ–МС) позволяет детектировать в исследуемых образцах маркеры, компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека. Метод ГХ–МС обеспечивает возможность детектировать одновременно множество маркеров микроорганизмов при проведении анализа одного образца. Внедрение ГХ–МС позволяет сократить время и стоимость исследования, минуя стадии повторных пересевов первичных колоний и тестовых ферментаций, которые особенно сложны, трудоемки и длительны для анаэробов. Метод позволяет не только определять маркерные вещества (жирные кислоты, альдегиды, спирты и стероиды) в чистых культурах микроорганизмов, выделенных из клинического материала [18], но и выявлять и количественно определять состав микробного сообщества, который кроется за набором маркеров конкретной пробы [19, 20].

В 2010 году Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010).

Цель исследования – изучить особенности пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста с полиорганной патологией.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки отобраны 94 пациента с различной соматической патологией, проходивших стационарное обследование и лечение в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России. Возраст обследованных 55–65 лет.

Группой сравнения служили практически здоровые молодые люди в возрасте 20–35 лет.

Оценку состояния пристеночной микробиоты кишечника определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975C» («Agilent Technologies», США) в плазме крови обследуемых.

Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника (общее количество клеток, полезная микрофлора (ПФ), условно патогенная микрофлора (УПатФ), базировались на данных публикации [12].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ Статистика 6,0 в том числе описательная статистика, непараметрическое сравнение с использованием критериев Краскела-Уоллеса и Манна-Уитни, многомерные регрессии и корреляции.

Результаты исследования

Средние показатели пристеночной микробиоты в группах сравнения представлены в таблице 1.

Следует обратить внимание на тот факт, что в пристеночном слое кишечника пожилых людей увеличивается количество микроорганизмов *Clostridium difficile*, которых у молодых лиц было ниже, чем $\times 10^5$ клеток/г.

В таблице 2 представлены медианы и 50% интервалы объединенных показателей пристеночной микробиоты кишечника групп сравнения, которые наглядно демонстрируют ее возрастные особенности.

В отличие от данных научной литературы, где отмечается рост у лиц старшей возрастной группы

общего содержания микробных клеток в кишечнике [21, 22], в нашем исследовании общая сумма микроорганизмов у пожилых лиц достоверно (на 40%) снижена. Данное противоречие, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что мы исследовали пристеночную микрофлору кишечника, которая, как отмечено нами ранее, и выполняет ту главную роль, которая отмечена в многочисленных работах [6, 23, 24].

Следует отметить, что на общем фоне снижения с возрастом пристеночного микробного пейзажа кишечника, наиболее выраженные изменения претерпели те микроорганизмы, которые составляют полезную микрофлору (Рис. 1). В среднем ее

№ п/п	Группы и таксоны микроорганизмов	Молодые (116 чел.)		Пожилые (94 чел.)	
		медиана	50% интервал	медиана	50% интервал
Гр (+) кокки аэробные или факультативные					
1	<i>Streptococcus</i> (оральные)	3650	3030–4670	2670	2075–3655
2	<i>Staphylococcus intermedius</i>	750	230–1500	1110	715–1630
3	<i>Streptococcus mutans</i>	1230	950–1530	270	200–350
Анаэробы					
1	<i>Eubacterium lentum</i> (зрелая А)	390	217	224	130–430
2	<i>Eubacterium</i> /Cl. <i>Coccoides</i>	8500	6800–11500	5130	2760–9300
3	<i>Clostridium hystolyticum</i> *	580	270–870	536	270–1070
4	<i>Clostridium ramosum</i> *	5700	3900–7700	5084	3840–7050
5	<i>Cl.difficile</i>	0	0	130	86–200
6	<i>Bacteroides hypermegas</i>	54	33–73	0	0
7	<i>Propionibacterium</i>	47	12–90	10	0,1–40
8	<i>Propionibacterium</i> /Cl. <i>subterm.</i>	2800	2000–3800	1350	730–2130
9	<i>Propionibacterium jensenii</i>	54	18–95	310	100–850
10	<i>Propionibacterium acnes</i>	122	50–170	44	0,1–135
11	<i>Peptostreptococ. anaerobius</i> 1, 2	295	150–400	131	0,1–230
12	<i>Lactobacillus</i>	10750	7100–12900	8100	5700–11860
13	<i>Bifidobacterium</i>	8085	5040–13850	2330	1400–4050
14	Актиномицеты	43	32–58	35	25–40
15	<i>Actinomyces viscosus</i> *	1000	589–1300	790	510–1190
16	<i>Ruminicoccus</i>	780	390–960	1110	710–1340
17	<i>Butyrivibrio</i> /Cl. <i>fimetarum</i>	43	0–93	44	0,1–135
18	<i>Blautia coccoides</i>	76	34–280	0	0–12
Гр (+) палочки аэробные или факультативные					
1	<i>Bacillus cereus</i>	156	0–300	0	0
2	<i>Nocardia, 14:1d11</i>	4170	3400–5230	3500	2580–4675
3	<i>Nocardia asteroides</i> *	1066	760–1300	1090	546–1600
4	<i>Rhodococcus</i>	51	33–85	203	130–265
5	<i>Corineform CDC-group XX</i> *	480	270–680	400	270–523
6	<i>Bacillus megaterium</i>	33	0–70	0,1	0,0–46
Гр (–) палочки аэробные или факультативные					
1	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр)	41	26–57	0	0–34
Грибы, вирусы и прочие					
1	Микр грибы, ситостерол	138	55–184	19	9–40
2	<i>Mycobacterium/Candida</i> *	250	177–326	290	100–450
3	<i>Streptomyces</i>	167	44–183	266	177–407
4	<i>Herpes</i>	7430	5210–9420	1380	340–3240
5	Цитомегаловирус	2200	1300–4900	0	0
6	<i>Pseudonocardia</i>	100	68–126	35	20–50
Общее количество клеток		61000	55200–70700	36591	28876–53854
1	Плазмодоген (по 16а)	57	42–77	34	20–50
2	Эндотоксин (сумма, нано-моль/мл)	0,63	0,46–1,30	0,1	0,1–0,3

Показатели микрофлоры	Молодые		Пожилые		% снижения
	медиана	50% интервал	медиана	50% интервал	
Полезная	30100	25800–36800	16910	13500–26800	- 46
Условно-патогенная	20800	19900–24500	17691	15300–24100	- 15
ПолФ/УПатФ	1,45	1.15–1,70	0.96	0,79–1,43	- 34
Анаэробы	39300	33100–46200	25358	19800–34200	- 35
Аэробы	11600	9400–16100	9243	6300–17000	- 20
Анаэробы/Аэробы	3,40	3,02–3,68	2,74	2,51–3,08	- 19
Общая сумма	61000	55200–70700	36591	26800–47800	- 40

Таблица 1
Статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника здорового молодого и пожилого мужского населения Санкт-Петербурга, количество клеток/г ×10⁵

Примечание:
* – микроорганизмы по количеству, которых не выявлено статистического различия в группах сравнения.

Таблица 2
Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника в группах сравнения, количество клеток/г ×10⁵

Таблица 3

Различие количества представителей полезной микрофлоры у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми

Показатель полезной микрофлоры	% снижения у лиц пожилого возраста
<i>Lactobacillus</i>	25
<i>Bifidobacterium</i>	29
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	40
<i>Propionibacterium/Cl. subterm</i>	52

Таблица 4

Значимые ранговые корреляции Спирмана в группах сравнения у молодых лиц

Показатели микробиоты	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Bacillus cereus</i>	Микр.грибы, ситостерол	<i>Lactobacillus</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	0,254	0,263			0,293
Цитомегаловирус	0,367	0,261	- 0,226		0,211
Микр грибы, ситостерол	0,457	0,294	- 0,309		
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,256				0,220
<i>Ruminicoccus</i>	0,554	0,404	- 0,343	0,417	0,473
<i>Blautia coccoides</i>	0,662	0,199	- 0,276	0,311	0,312
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	0,547	0,217	- 0,324	0,241	0,312
<i>Actinomyces viscosus</i>	0,413	0,375	- 0,235	0,446	0,358
<i>Propionibacterium jensenii</i>	0,282				

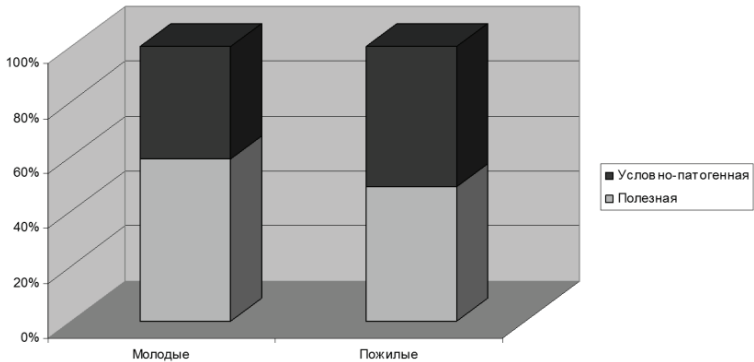
Таблица 5

Значимые ранговые корреляции Спирмана в группах сравнения у пожилых лиц

Показатели микробиоты	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	Микр. грибы, ситостерол	<i>Lactobacillus</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	- 0,266		- 0,373	
Цитомегаловирус	- 0,431			
Микр грибы, ситостерол	0,438			
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,502		0,277	
<i>Ruminicoccus</i>				0,241
<i>Blautia coccoides</i>				- 0,298
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	0,502		0,277	
<i>Actinomyces viscosus</i>	0,646		0,631	0,389
<i>Propionibacterium jensenii</i>	- 0,318			
<i>Rhodococcus</i>				0,460
<i>Propionibacterium/Cl. subterminale</i>	0,374			
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	0,532			
<i>Herpes</i>	0,564			
<i>Propionibacterium</i>		0,679		
<i>Bacillus megaterium</i>		0,350		
<i>Bacteroides hypermegas</i>		- 0,375		
Актиномицеты		0,278		
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр)		0,395		

Рисунок 1.

Доля полезной и условно-патогенной флоры в структуре пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми.



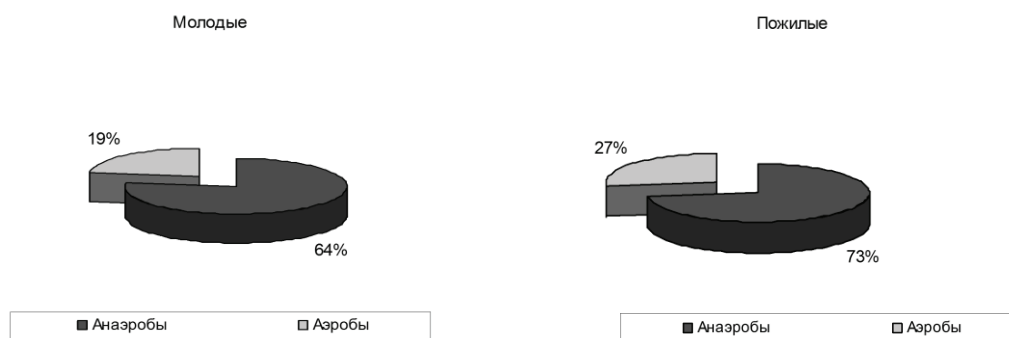


Рисунок 2.
Доля аэробной и анаэробной флоры в структуре пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми.

снижение составило 46%. Это нашло свое отражение и в снижении величины коэффициента отношения полезной флоры к условно-патогенной флоре на 34%.

Более интенсивное снижение у пожилых людей количества анаэробов (Рис. 2) на 35%, локализация которых ограничивается толстым кишечником, подтверждают выраженные возрастные морфологические его изменения.

Неожиданно, наибольшее снижение зарегистрировано по показателям содержания маркеров грибов, вирусов и прочего, которое составило 81% (с 10295 до 1990).

Представляет интерес различия в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у молодых и пожилых людей (Рис. 1 и 2).

Наиболее выражено различие в доле условно-патогенной микрофлоры, которая у пожилых людей составляет 48%, в то время как у молодых этот показатель в среднем равен 34% и несколько повышенное (25%) количество аэробов.

Представляет интерес результат анализа изменения в группах сравнения количества отдельных представителей так называемой полезной микрофлоры (таблица 3).

Те группы микроорганизмов, которые традиционно включаются в корригирующие мероприятия по нормализации эндоэкологии в качестве пробиотиков (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) как следует из представленных данных, оказались менее снижены (25–29%) по сравнению с остальными представителями нормобиоты (*Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*), которые были снижены на 40% и 52%, соответственно.

Заключение

Проведенное исследование масс-спектрометрии микробных маркеров в плазме крови (пристеночная микробиота) у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми позволило установить следующее:

- общее количество микробных маркеров снижено на 40%;
- полезная микрофлора снижена на 46%;
- доля условно-патогенной флоры существенно увеличена (у пожилых лиц 48%, а у молодых только 34%);

Представляет интерес взаимоотношения (корреляционные связи) между представителями микробного сообщества, которое, по образному выражению ряда исследователей, обладает «чувством кворума». Для выяснения возможных изменений этой ассоциации с возрастом мы изучили ранговые корреляции Спирмана между одинаковыми представителями микрофлоры в группах сравнения, результаты которых представлены в таблицах 4 и 5.

Обращает на себя внимание отрицательные корреляционные связи *Bacillus cereus* практически со всеми остальными представителями микробиоты, за исключением *Nocardia asteroides*, *Propionibacterium acnes* и *jensenii* у лиц молодого возраста.

При этом у лиц пожилого возраста отсутствуют корреляционные связи представителей микробиоты с *Bacillus cereus* и появляются отрицательные корреляционные связи:

- *Clostridium perfringens* с *Nocardia asteroides*, Цитомегаловирус, *Propionibacterium jensenii*;
- *Peptostreptococcus anaerobius* с *Bacteroides hypermegas*;
- Микр. грибы, ситостерол с *Nocardia asteroides*;
- *Lactobacillus* с *Blautia coccoides*.

Меняются и положительные корреляционные связи между отдельными представителями микробиоты кишечника. Представленные данные убедительно показывают, что с возрастом существенно меняются межмикробные взаимоотношения в пристеночном слое кишечника.

- снизилась доля анаэробных микроорганизмов, локализованных преимущественно в толстом кишечнике;
- изменилось взаимоотношение между отдельными представителями микрофлоры.

Выявленные изменения пристеночной микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста не могут не сказаться на их существенной биологической роли для организма человека, что должно учитываться при комплексном геронтологическом обследовании и последующей терапии.

Литература | Reference

- Hawrelak J.A., Myers S.P. The causes of intestinal dysbiosis: a review // *Altern. Med. Rev.*, 2004, vol. 9, pp. 180–197.
- Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии. Пищеварительная система при пищеварении. – Л.: Медицина, 1987. – 239 с.
Valenkevich, L.N. (1987). *Gastroenterologiya v geriatrii. Pishchevaritel'naya Sistema pri pishchevarenii* [Gastroenterology in geriatrics. Digestive system for digestion]. Leningrad: Meditsina.
- D'Imperio N. et al. Studio morfometrico-funzionale dell'intestine tenue nel soggetto anziano // *G. Clin. Med.*, 1984, № 9–10, pp. 419–425.
- Этинген Л. Е. Нормальная морфология старческого возраста. – М. – 2003. – 256 с.
Etingen, L.E. (2003). *Normal'naya morfologiya starchyego vozrasta* [Normal morphology of senile age]. Moskva.
- Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. – 2-е изд., испр. и доп. /под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб.: ИнформМед, 2009. – 276 с.
Tkachenko, E.I., Suvorova, A.N. (2009). *Disbioz kishchika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniu* [Intestinal dysbiosis. A guide to diagnosis and treatment]. (2nd ed.). Sankt-Peterburg: InformMed.
- Немцов В. И. Нарушения состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром // Клинико-лабораторный консилиум, 2010, № 1, с. 4–13.
Nemtsov, V.I. (2010). *Narusheeniya sostava kishhechnoi mikroflory i metabolicheskii sindrom* [Disorders in the composition of the intestinal microflora and metabolic syndrome]. *Kliniko-laboratornii konsilium*, (1), 4–13.
- Конеv, Ю. В. Дисбиоз в пожилом и старческом возрасте // *Consilium Medicum*, 2004, № 12, с. 906–909. Режим доступа: <http://www.disbakterioz.ru/108/>.
Konev, Yu. V. (2004). *Disbioz v pozhilom i starchyem vozraste* [Dysbiosis in elderly and senile age]. *Consilium Medicum*, (12), 906–909. [Online] Available: <http://www.disbakterioz.ru/108/>.
- Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А., Лазебник Л. Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010, № 3, с. 88–94.
Samsonova, N.G., Zvenigorodskaya, L.A., Cherkashova, E.A. [et al.], (2010). *Disbioz kishchika i aterogennaya displepidemiya* [Intestinal dysbiosis and atherogenic dyslipidemia]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (3), 88–94.
- Шилоv А. М., Марьяновский А. А., Петрухина Н. Б. Эндобиотеноз кишечника и метаболически – ассоциированные состояния // *Лечебное дело*, 2013, № 2, с. 67–74.
Shilov, A.M., Mar'yanovskii, A.A., Petrukhina, N.B. (2013). *Endobiotenoz kishchika i metabolicheski-assotsirovannyye sostoyaniya* [Endobiotenosis of the intestine and metabolic associated conditions]. *Lechebnoe delo*, (2), 67–74.
- Albert M.A., Danielson E., Rifai N. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study // *JAMA*, 2001, 286, pp. 64–70.
- Маянский А. Н. Микробиология для врачей – Н. Новгород: НГМА, 1999. – 393 с.
Mayanskii, A.N. (1999). *Mikrobiologiya dlia vrachei* [Microbiology for doctors]. Nizhnii Novgorod: NGMA.
- Осипов Г. А., Федосова Н. Ф., Лядов К. В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс спектрометрии // *Здравоохранение и медицинские технологии*, 2007, № 5, с. 20–23.
Osipov, G.A., Fedosova, N.F., Liadov, K.V. (2007). *Kolichestvennyi in situ mikrobiologicheskii analiz po lipidnim markeram v biologicheskikh zhidkostyakh s ispol'zovaniem metoda gazovoi khromatografii – mass spektrometrii* [Quantitative in situ microbiological analysis of lipid markers in biological fluids using Gas Chromatography-Mass Spectrometry]. *Zdravookhraneniye i meditsinskiye tekhnologii*, (5), 20–23.
- Kinross J., von Roon A. C., Penney N. et al. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care // *Curr. Pharm. Des.*, 2009, 15(13), pp. 1537–1545.
- Федосова Н. Ф., Лядов К. В., Осипов Г. А. Новые подходы к анализу инфекционных послеоперационных и посттравматических осложнений // *Инфекции в хирургии*, 2010, Т. 8, № 2, с. 56–62.
Fedosova, N.F., Liadov, K.V., Osipov, G.A. (2010). *Novyye podkhody k analizu infektsionnykh posleoperatsionnykh i posttravmaticheskikh oslozhnenii* [New approaches to the analysis of infectious postoperative and post-traumatic complications]. *Infektsii v khirurgii*, 8(2), 56–62.
- Андрейцева О. И., Киселев В. В., Бойко Н. Б. и соавт. Микроэкологический статус кандидатов на пересадку печени // *Трансплантология*, 2010, № 3.
Andreitseva, O.I., Kiselev, V.V., Boiko, N.B. [i soavt.] (2010). *Mikroekologicheskii status kandidatov na peresadku pecheni* [Microecological status of candidates for liver transplantation]. *Transplantologiya*, (3).
- Luckey T. D. Overview of gastrointestinal microecology // *Nahrung*, 1987, vol. 31, № 5–6, pp. 359–364.
- Suau A., Bonnet R., Sutren M. et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.*, 1999, vol. 65, № 11 pp. 4799–4807.
- Вейант Р., Мосс У., Холлис Д. и соавт. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий. – М: Мир, 1999. – с. 612–783.
Veiant, R., Moss, U., Kholis, D. [i soavt.] (1999). *Opredelitel' netrivial'nykh patogennykh gramotritsatel'nykh bakterii* [The determinant of non-trivial pathogenic gram-negative bacteria]. Moskva: Mir. 612–783.
- Осипов Г. А., Демина А. М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестник РАМН*, 1996, Т. 13, № 2, с. 52–59.
Osipov, G.A., Demina, A.M. (1996). *Khromato-mass-spektrometriceskoye obnaruzheniye mikroorganizmov v anaerobnykh infektsionnykh protsessakh* [Chromato-mass-spectrometric detection of microorganisms in anaerobic infectious processes]. *Vestnik RAMN*, 13(2), 52–59.
- White D. C. Validation of quantitative analysis for microbial biomass, community structure, and metabolic activity // *Adv. Limnol.*, 1988, № 31, pp. 1–18.
- Конеv Ю. В. и соавт. Дисбиоз в пожилом и старческом возрасте // *Клиническая геронтология*, 2001, № 9, с. 7–12.
Konev, Yu. V. [i soavt.] (2001). [Dysbiosis in elderly and senile age]. *Klinicheskaya gerontologiya*, (9), 7–12.
- Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. – М.: Анахарсис, 2003. – 2008 с.
Lazebnik, L.B., Drozdov, V.N. (2003). *Zabolevaniya organov pishchevarenia u pozhilykh* [Diseases of the digestive system in the elderly]. Moskva: Anakharsis.
- Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. – М.: ГРАНТЪ, 1998. – 416 с.
Shenderov, B.A. (1998). *Meditsinskaya mikrobnaia ekologiya i funktsional'noye pitaniye. Sotsial'no-ekologicheskiye i klinicheskiye posledstviya disbalansa mikrobnoi ekologii cheloveka i zhivotnykh* [Medical microbial ecology and functional nutrition. socio-ecological and clinical consequences of imbalance of microbial ecology of humans and animals]. Moskva: GRANTIE, 2.
- Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М. Трофические, регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма // *Клиническая медицина*, 1991, № 7, с. 24–31.
Dubinin, A.V., Babin, V.N. (1991). *Troficheskiye, reguliatorynyye svyazi kishhechnoi mikroflory i makroorganizma* [Trophic, regulatory connections of the intestinal microflora and macroorganism]. *Klinicheskaya meditsina*, (7), 24–31.