

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПЕРСИСТЕНТНЫХ СВОЙСТВ ПАРАЗИТОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Бугеро Н.В.¹, Александрова С.М.¹, Ильина Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», Псков, e-mail: bugero@mail.ru

В последние десятилетия в научных трудах показана возрастающая роль факультативных микроорганизмов в возникновении целого спектра кишечных инфекций как здоровых лиц, так и людей со сниженными адаптационными механизмами, которые формируются на фоне тех или иных заболеваний. Известно, что ряд профессий характеризуются опасными условиями труда, которые связаны с действием физических и химических факторов, снижающих общий иммунный ответ организма и делающих его более уязвимым к различным инфекционным агентам. Обсуждение вопроса о роли патогенного микроорганизма не всегда свидетельствует о его участии в данном заболевании. В связи с этим особый интерес представляет изучение не только количественного и качественного состава микробиома человека, но и секретируемых факторов персистенции микроорганизмов для определения их этиологической значимости, а также дифференциации патогенных форм при прогнозировании длительности течения патологического процесса. В работе показано, что у обследуемой группы лиц, контактирующих с вредными условиями труда (литейное производство), достаточно большой процент занимают заболевания желудочно-кишечного тракта. Установлено действие дестабилизирующих факторов производства, которые ведут к перестройке кишечного биома, способствуют уменьшению доминантной группы микроорганизмов и увеличению факультативной флоры, по сравнению с группой контроля. Выраженность данного показателя коррелирует со стажем работы на предприятии. Наряду с бактериальной флорой из фекалий обследованных лиц выделены простейшие организмы, принадлежащие к паразитической группе (бластоцисты, лямблии, амебы), среди которых наибольший удельный вес принадлежит простейшим *Blastocystis* spp. Изучены биологические свойства бластоцист на примере антикарнозиновой активности (AcrA), позволяющей им заселять слизистые оболочки кишечника и способствующей вытеснению облигатных симбионтов на фоне снижения общей резистентности макроорганизма. Полученные данные позволяют использовать изученный фактор персистенции бластоцист для изучения в дальнейшем механизмов взаимодействия микроорганизмов, формирующих микрофлору кишечника.

Ключевые слова: микробиоценоз, паразитоценоз, желудочно-кишечный тракт, антикарнозиновая активность, бластоцисты, персистентные свойства микроорганизмов.

STUDY OF THE EXPRESSION OF PERSISTENT PROPERTIES OF HUMAN INTESTINAL PARASITOCENOSIS IN PERSONS WITH DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Bugero N.V.¹, Aleksandrova S.M.¹, Ilyina N.A.¹

¹Pskov State University, Pskov, e-mail: bugero@mail.ru

In recent decades, an increasing role of facultative microorganisms in the emergence of a whole range of intestinal infections of both healthy individuals and people with reduced adaptive mechanisms that form against the background of various diseases has been shown in scientific papers. It is known that a number of professions are characterized by dangerous working conditions, which are associated with the action of physical and chemical factors that reduce the overall immune response of the body and make it more vulnerable to various infectious agents. Discussion of the role of the pathogenic microorganism does not always indicate its participation in this disease. In this regard, the study of not only the quantitative and qualitative composition of the human microbiome, but also the secreted factors of the persistence of microorganisms to determine their etiological significance, as well as the differentiation of pathogenic forms in predicting the duration of the pathological process, is of particular interest. The work shows that in the examined group of people in contact with harmful working conditions (foundry), a rather large percentage is occupied by diseases of the gastrointestinal tract. The severity of this indicator correlates with professional working experience. Along with the fecal matter bacterial flora of the examined people, the protozoa that belong to the parasitic group (blastocysts, lamblia, amoeba) were identified, and *Blastocystis* spp. has the largest proportion. The biological properties of blastocysts were studied exemplified by anticarnosine activity (AcrA), which allows them to colonize the intestinal mucous membranes and helps displace obligate symbiotes against the decrease in the

overall resistance of the macroorganism. The obtained data allow us to use the studied blastocyst persistence factor to further study the mechanisms of interaction of microorganisms that form the intestinal microflora.

Keywords: microbiocenosis, parasitocenosis, gastrointestinal tract, anticarnosine activity, blastocysts, persistent properties of microorganisms.

Микроорганизмы, образующие кишечный биом, представляют собой особую уникальность, поскольку принимают участие в огромном разнообразии целого ряда процессов. Они принимают активное участие в метаболизмах различного вида и уровня сложности, а также участвуют в формировании неспецифической резистентности макроорганизма. Отклонение от нормофлоры приводит к развитию разнообразных патологических состояний: аллергических и соматоиммунных заболеваний, сахарного диабета и др. Качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника человека, от которого во многом зависит будущее здоровье человека, определяется в раннем возрасте.

Распространение микробиома в нашем организме происходит неравномерно как по количественному, так и по качественному составу. Наиболее крупным микробиомом нашего тела считается, несомненно, кишечный. Вся микрофлору можно разделить на облигатную - микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры, и факультативную - бактерии, часто встречающиеся у здоровых людей, но являющиеся условно-патогенными, особенно в случае снижения резистентности макроорганизма [1].

Многочисленные данные статистики, накопленные в последние десятилетия, указывают на ухудшение экологической обстановки не только в нашей стране, но и за рубежом. Организм человека в течение жизни подвергается постоянному комплексному влиянию различных факторов среды. Особенно это заметно в городах-мегаполисах, где высокий уровень загрязнения окружающей среды в первую очередь связан с промышленными предприятиями, которые являются основным источником выброса канцерогенных веществ в атмосферу. Вредные вещества во многом определяют состояние здоровья человека и являются мощным инструментом в формировании патогенных признаков различных систем органов на фоне снижения общего иммунного статуса организма. В связи с этим актуальным остается вопрос о понимании роли состояния окружающей среды как важнейшего фактора, определяющего здоровье населения.

Не следует оставлять без внимания и воздействие факторов производственной среды на организм, которая значительным образом влечет за собой патологические изменения органов и их систем. Это в полной мере относится и к литейному производству.

Литейному делу присущи вредные факторы как физической, так и химической природы [2]. К физическим факторам относятся вибрация, шум, высокая температура, ультразвук, ионизирующее излучение, к химическим – влияние изоцианатов, формальдегида, третичных аминов, таких как диметилэтиламин, триэтиламин, диоксида кремния, оксидов

металлов и др. Установлено, что все вышеперечисленные факторы создают благоприятные условия для возникновения различных заболеваний [3].

Анализ литературных источников показал, что воздействие вибрации на организм человека ведет к изменению сердечной деятельности, нервной системы, спазмам сосудов, изменениям в суставах, приводящим к ограничению их подвижности. Исследования влияния шума на организм человека также показали изменения в работе нервной и сердечно-сосудистой систем. При обследовании рабочие, подвергающиеся воздействию шума, предъявляют, как правило, жалобы на раздражительность, головные боли, сонливость, повышенную утомляемость, плохой сон, головокружения. Также у людей, постоянно контактирующих с шумами различной степени и продолжительности, были выявлены нарушения процессов терморегуляции, учащение пульса, увеличение показателей артериального давления [4]. Действие химических факторов угнетает кроветворение, нарушает метаболизм, вызывает функциональные изменения нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

Вопрос изучения влияния факторов производственной среды на организм человека не является новым. Однако не достаточно изученными остаются вопросы воздействия всего спектра факторов литейного производства на микробиом организма рабочих. Известно, что кишечная флора служит индикатором состояния макроорганизма, и при воздействии дестабилизирующих факторов среды происходят ее качественные и количественные изменения, заключающиеся в уменьшении представителей облигатной флоры и увеличении факультативной [5].

В последние годы в научных работах показана возрастающая роль факультативных микроорганизмов в возникновении кишечных инфекций [6]. Установлено, что производственные факторы снижают общий иммунный ответ организма и делают его более уязвимым к различным инфекционным агентам [7]. Обсуждение вопроса о роли патогенного микроорганизма не всегда свидетельствует о его участии в данном заболевании.

В связи с этим актуальным остается вопрос изучения не только количественных и качественных характеристик состава микробиома человека в условиях воздействия факторов производственной среды, но и биологических свойств, таких как секретируемые факторы персистенции микроорганизмов, определяющие их этиологическую значимость. В полной мере персистирующие свойства можно рассматривать в качестве маркера, позволяющего микроорганизмам длительно переживать в организме хозяина и участвовать в формировании изучаемого биотопа.

Цель исследования – изучение экспрессии персистентных свойств паразитоценоза кишечника человека, в условиях воздействия комплекса неблагоприятных факторов производственной среды, отягощенного заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

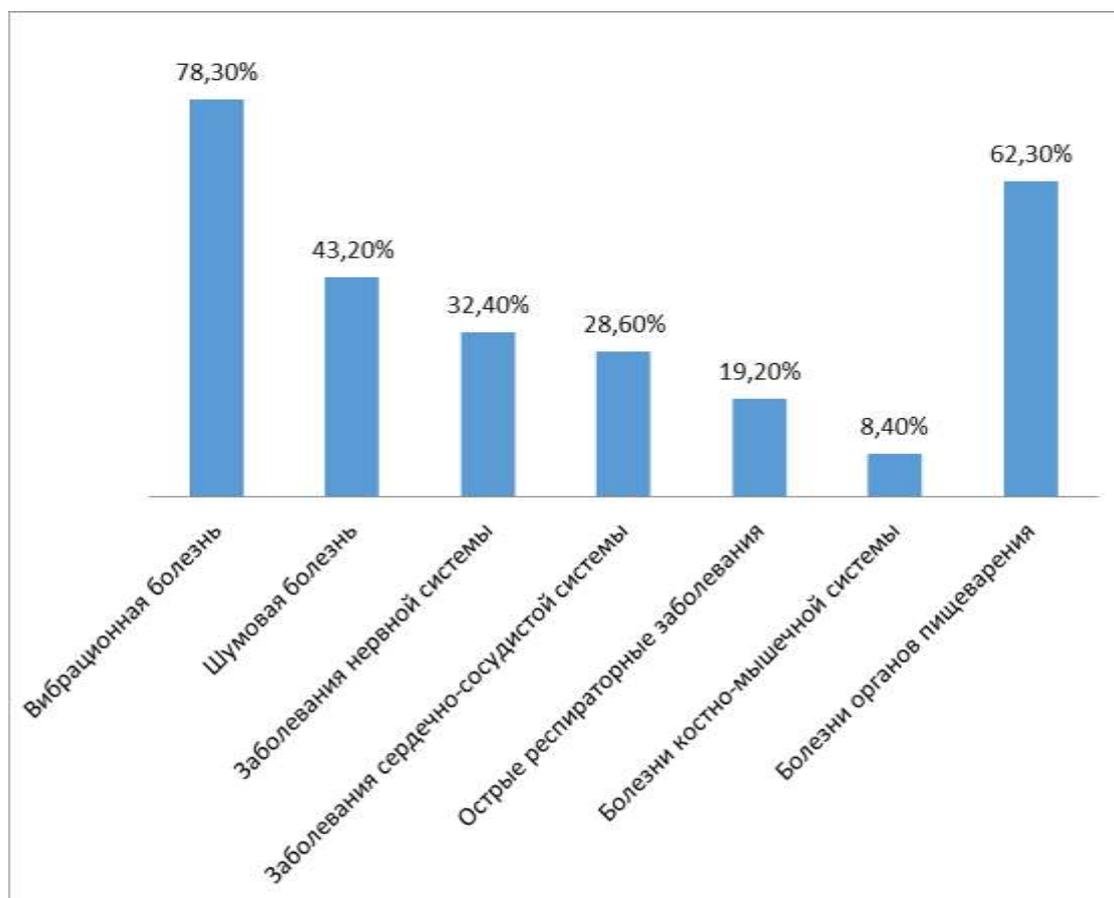
Материал и методы исследования. Обследовано 80 рабочих литейного цеха предприятия в возрасте от 25 до 55 лет. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц. Оценку микробиоценоза проводили с использованием метода количественного выделения видов и вариантов микроорганизмов, входящих в его состав [8]. Выявление бластоцист в препаратах проводили микроскопическим и культуральным методами. Для получения культур простейших использовали среды Павловой, Zierdt. Определение антикарнозиновой активности осуществляли по методике [9]. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональной ЭВМ типа IBM Pentium-VI, графическая обработка материалов выполнена с помощью пакета статистической обработки данных Statistica 8.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ амбулаторных карт, карт учета с результатами периодических медицинских осмотров за период с 2013 по 2017 г. показал наличие в исследуемой группе ряда заболеваний. При этом у работающих на первом месте ($78,30 \pm 2,7\%$) регистрировались заболевания вибрационной болезнью, заболевания органов слуха (шумовая болезнь) в $43,20 \pm 3,2\%$, заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем составляли $32,40 \pm 3,4\%$ и $28,6 \pm 1,3\%$ соответственно, острые респираторные инфекции занимали в среднем $19,20 \pm 1,8\%$, болезни костно-мышечной системы – $8,40 \pm 1,7\%$, последующие места в разной последовательности занимали грипп, заболевания органов дыхания, заболевания кожи и др. Достаточно высокий процент заболеваний органов пищеварения, их показатель составил $62,30 \pm 3,6\%$ случаев (рис.).

Известно, что желудочно-кишечный тракт играет большую роль в организме человека, поскольку на нем базируются все основные физиологические процессы. Поэтому правильная работа пищеварительной системы человека служит основой для нормального и полноценного жизнеобеспечения. Открытым остается вопрос влияния производственно-технических факторов на микробиом организма человека, который активно выполняет множество функций, обеспечивающих гомеостаз. В связи с этим в работе проведен мониторинг состояния здоровья человека при воздействии неблагоприятных факторов производственной среды и влияния их на пищеварительную систему организма в целом.

Обследуемые лица были разделены на 3 группы, в зависимости от продолжительности контакта с дестабилизирующими факторами производства. Первую группу составили работающие на предприятии от 1 до 5 лет – 26 человек ($32,5 \pm 2,7\%$,

$p < 0,03$), вторую (от 5 до 10 лет) – 32 человека ($40,0 \pm 3,9\%$, $p < 0,05$), третью группу (10-15 лет и более) – 22 человека ($27,5 \pm 1,4\%$, $p < 0,03$).



Заболевания рабочих литейного производства

Диагностика качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника обследуемых показала различные нарушения со стороны нормофлоры. Кроме того, показано снижение частоты встречаемости представителей облигатной микрофлоры: бифидобактерий и пропионо-бактерий до $85,4 \pm 3,4\%$, $81,3 \pm 3,1\%$ соответственно ($p < 0,05$), лактобактерий до $77,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0,03$), бактероидов до $87,5 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$), не гемолитической кишечной палочки до $68,3 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$), тогда как у людей контрольной группы эти показатели находились в пределах 98-100% ($p < 0,03$). На фоне снижения частоты встречаемости наблюдалось уменьшение плотности колонизации в этих группах микроорганизмов, так, например, для бифидобактерий она составила в среднем $lg 6,4 \pm 0,4$ КОЕ/г, для лактобактерий и бактероидов – $lg 7,0 \pm 0,1$ КОЕ/г и $lg 8,5 \pm 0,1$ КОЕ/г соответственно ($p < 0,05$).

В зависимости от продолжительности работы в литейном цехе частота встречаемости и плотность колонизации представителей облигатной эндофлоры изменялась у рабочих 2-й

группы, достигнув максимальных отклонений от нормоценоза у обследуемых 3-й группы. Наиболее видимые нарушения в составе облигатной группы микробов отмечены у рабочих со стажем работы более 10 лет. Показатели обсемененности в отношении группы бифидобактерий составили $\lg 5,3 \pm 0,2$ КОЕ/г, для лактобацилл $\lg 6,2 \pm 0,1$ КОЕ/г, что значительно ниже в группе сравнения. В контрольной группе обсемененность для бифидобактерий и лактобацилл составила $\lg 10,5 \pm 0,3$ КОЕ/г и $\lg 9,9 \pm 0,4$ КОЕ/г соответственно ($p < 0,05$).

Напротив, частота встречаемости факультативной флоры микроорганизмов возрастала в зависимости от продолжительности действия техногенных факторов производственной среды. Высокая плотность колонизации была отмечена для бактерий рода *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. и грибов рода *Candida* spp. Плотность их колонизации показала значительное увеличение по сравнению с контрольной группой и составила в среднем $\lg 10,2 \pm 0,3$ КОЕ/г, $\lg 2,6 \pm 0,4$ КОЕ/г, $\lg 5,0 \pm 0,3$ КОЕ/г и $\lg 4,5 \pm 0,4$ КОЕ/г соответственно ($p < 0,05$). В контроле их показатели были следующие: $\lg 2,5 \pm 0,3$ КОЕ/г, $\lg 0,9 \pm 0,4$ КОЕ/г, $\lg 2,3 \pm 0,3$ КОЕ/г и $\lg 2,4 \pm 0,4$ КОЕ/г соответственно ($p < 0,05$). Отмечено, что частота встречаемости и плотность колонизации факультативной группы находились в прямой зависимости от стажа работы на предприятии.

Обращает на себя внимание значительное повышение содержания *Escherichia coli*, обладающих гемолитической активностью, что свидетельствует об их высокой патогенности по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время большое внимание уделяется вопросу о значении толстокишечного дисбиоза при паразитозах. В связи с этим, наряду с представителями бактериальной флоры, была произведена оценка паразитоценоза кишечника обследуемых. Среди паразитов доминирующее положение по частоте встречаемости занимали простейшие *Blastocystis* spp. ($62,00 \pm 5,4\%$), *Lambliа intestinalis* ($36,72 \pm 3,2\%$) и *Entamoeba coli* ($16,34 \pm 1,3\%$).

Проведенные исследования показали, что в зависимости от продолжительности работы в литейном цехе обнаружение бластоцист в фекалиях рабочих возрастает с $56,30 \pm 4,6\%$ в первой группе, где продолжительность работы составила от 1 года до 5 лет, до $85,63 \pm 7,8\%$ у обследованных со стажем работы 10-15 лет и более.

Стабильность состава кишечного микробиома у здорового человека поддерживается рядом физиологических механизмов (секреция соляной кислоты, кишечная моторика, выделение химически активных слизей, иммуноглобулинов). Однако на фоне воздействия техногенных факторов производства (химических и физических) наблюдается заметное нарушение стабильности нормофлоры и увеличение факультативной, что в целом определяет состояние здоровья рабочих.

Изучение биологических свойств *Blastocystis* spp., колонизирующего слизистые оболочки толстого отдела кишечника, позволит раскрыть новые подходы в оценке возможного участия возбудителя в развитии патологического процесса, объяснить возможную причину нахождения бластоцист в изучаемом биотопе и показать участие данных простейших в формировании кишечного биома обследуемых.

В качестве материала для исследования отобраны штаммы бластоцист, выделенные из кишечника рабочих литейного цеха. Предварительно все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести дисбиотических нарушений (табл. 1).

До настоящего времени общепризнанной классификации дисбактериоза кишечника не существует. В работе нами была использована классификация дисбиозов кишечной флоры, предложенная Кузнецовой Г.Г. (1972 г.), включающая 4 степени тяжести дисбактериоза толстой кишки: I стадия показала снижение количества бифидобактерий и лактобацилл, II стадия характеризовалась выраженным увеличением и в последующем преобладанием колибактериальной флоры, появлением атипичных и ферментно неполноценных *E. coli*, при III стадии регистрировались высокие титры ассоциаций факультативной флоры (стафилококков, стрептококков, клостридий, грибов рода *Candida* и др.) при снижении на этом фоне значительного количества бифидо- и лактобактерий и IV стадия с преобладанием бактерий рода *Протей* или синегнойная палочка в высоких титрах. Статистические данные позволили выявить зависимость степени выраженности дисбиотических нарушений со стажем работы на предприятии.

С увеличением стажа работы с 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет, с 10 до 15 лет и более достоверно увеличивались показатели дисбиотических проявлений, характеризующиеся количественными и качественными значениями микроорганизмов, лежащими в основе определения дисбиозов различной степени тяжести.

Проведенные исследования позволили определить количественный состав штаммов бластоцист, выделенных у обследуемых лиц, в зависимости от степени дисбиоза кишечника.

Таблица 1

Показатели дисбиотических нарушений толстого отдела кишечника рабочих, инвазированных *Blastocystis* spp.

Степень дисбиоза кишечника	Число обследуемых (n)	Частота встречаемости дисбиоза кишечника (%)	Число штаммов <i>Blastocystis</i> spp.
I	24	30,00 ± 2,2%	18
II	38	47,50 ± 1,7%	28
III	11	13,75 ± 1,3%	9
IV	7	8,75 ± 3,2%	7
Всего	80	100	62

Наибольшее число простейших *Blastocystis* spp. обнаруживали в фекалиях лиц с дисбиотическими изменениями II степени тяжести – 28 штаммов ($47,50 \pm 1,7\%$, $p < 0,03$). В группе контроля дисбиоз различной степени наблюдался у $4,0 \pm 0,7\%$ ($p < 0,03$) обследуемых рабочих, инвазия бластоцистами в этой группе составила $2,0 \pm 0,2\%$ ($p < 0,03$) обследуемых.

Изучение биологических свойств проводили на примере антикарнозиновой активности (АкрА), которая достаточно широко представлена в группе условно-патогенных бактерий, однако изучение данного признака в группе простейших отмечено не было. В настоящее время установлены биологические функции, выполняемые этим дипептидом: антиоксидантные, противоаллергические и др. Изучение данного свойства среди *Blastocystis* spp. позволит определить роль этого признака в микробной экологии кишечника человека.

Экспериментально полученные данные о наличии распространенности антикарнозиновой (АкрА) среди *Blastocystis* spp. показали, что среди простейших более 60% обладали изучаемым признаком, средний уровень колебался от $2,5 \pm 2,3$ до $6,5 \pm 5,3$ мг/мл. Из 80 штаммов бластоцист карнозин инактивировался в $77,5 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) случаев (62 штамма). Средний и высокий уровень АкрА составил $3,2-4,5 \pm 4,7$ мг/мл и $4,5-6,5 \pm 5,3$ мг/мл соответственно.

Сравнительный анализ распространения АкрА среди выделенных штаммов бластоцист с учетом источника их выделения показал, что простейшие, выделенные в группе лиц с III и IV степенью дисбиоза, характеризуются средними и высокими значениями изучаемого признака (табл. 2), который определялся на уровне $3,2-4,5 \pm 4,7$ мг/мл и $4,5-6,5 \pm 5,3$ мг/мл соответственно.

Таблица 2

Антикарнозиновая активность *Blastocystis* spp.

Степень дисбиоза кишечника	Количество штаммов с АкрА (абс.)	Низкий уровень АкрА (мг/мл)	Средний уровень АкрА	Высокий уровень АкрА
		1,3-3,2±5,3	3,2-4,5±4,7	4,5-6,5±5,3
I	18	5	11	2
II	28	11	13	4
III	9	-	4	5
IV	7	-	-	7
Всего	62	16	28	18
%	100	25,8	45,2	29

Как видно из таблицы 2, установлена прямая зависимость между экспрессией изучаемого свойства и степенью выраженности дисбиотических нарушений. У лиц I и II степени тяжести дисбиоза наблюдаются все уровни АкрА, тогда как у лиц с III степенью дисбиоза кишечника отсутствуют штаммы с низкими показателями изучаемого признака.

У лиц с IV степенью дисбиоза отсутствуют как низкие, так и средние значения данного показателя. У рабочих с грубыми нарушениями микрофлоры толстого отдела кишечника штаммы бластоцист характеризуются только высокими значениями, колеблющимися в пределах $4,5-6,5 \pm 5,3$ мг/мл.

Таким образом, сравнительный анализ распространения АкрА среди выделенных штаммов бластоцист, с учетом источника выделения, показал статистически достоверное увеличение уровня активности со значений $1,3-3,2 \pm 5,3$ до $4,5-6,5 \pm 5,3$ мг/мл, которые коррелировали со степенью выраженности дисбиотических нарушений. Коэффициенты корреляции составили $r=0,7$ и $r=0,9$ соответственно.

Полученные в ходе исследования результаты можно объяснить тем, что для микробиома кишечника человека АкрА является фактором персистенции, помогающим штаммам бластоцист формировать особую флору толстого кишечника, на фоне снижения доминантных представителей и увеличения факультативной флоры как одной из форм инфекционного процесса.

Согласно полученным данным, различные уровни выраженности антикарнозиновой активности бластоцист у клинических изолятов могут быть использованы для установления различных биопрофилей *Blastocystis* spp., что может быть использовано для создания математической модели, позволяющей дифференцировать выделенные штаммы по степени их патогенности.

Данные о высоком уровне выраженности антикарнозиновой активности штаммов простейших, выделенных при заболеваниях пищеварительной системы, свидетельствуют о возможном влиянии экзометаболитов бластоцист на органы пищеварения, что может поддерживать воспалительный процесс и сопровождаться функциональными расстройствами в работе желудочно-кишечного тракта.

Заключение. При изучении микробиома, высеянного из кишечника рабочих литейного производства, было выявлено широкое распространение простейших *Blastocystis* spp. Простейшие бластоцисты совместно с сообществом других микроорганизмов являются участниками формирования особого микробиоценоза изучаемого биотопа, характеризующегося уменьшением представителей облигатной флоры и значительным увеличением факультативной. Показано, что рабочие, подвергающиеся воздействию факторов литейной производственной среды, имеют ряд заболеваний, удельный вес среди

которых принадлежит болезням органов пищеварения ($62,30 \pm 3,6\%$, $p < 0,05$). Экспериментальные данные показали у лиц обследуемой группы наличие четырех степеней тяжести дисбиотических нарушений, которые находились в прямой зависимости от стажа работы на предприятии. У лиц со стажем работы 10–15 лет и более в $73,56 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) случаев проявлялись изменения дисбиоза кишечника IV степени тяжести. Выявленный антикарнозиновый признак у простейших бластоцист с нарушениями микрофлоры кишечника был значительно выше, чем у культур, выделенных из испражнений лиц группы контроля ($p < 0,03$). Наличие различной степени выраженности изучаемого признака можно считать механизмом взаимодействия микроорганизмов, формирующих микробиом кишечного тракта. По-видимому, развитию дисбиоза предшествует истощение запасов особых групп веществ у представителей облигатной флоры, что позволяет факультативной группе бактерий совместно с *Blastocystis* spp. формировать и занимать изучаемый биотоп.

Список литературы

1. Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М. Микробиология: Учебник. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2013. 336 с.
2. Соловьев Л.П. Состояние системы мониторинга эколого-экономических систем // Машиностроение и безопасность жизнедеятельности. 2013. № 1. С.15-19.
3. Лазаренков А.М., Хорева С.А. Анализ производственных факторов литейных цехов // Литейное производство и металлургия 2016: труды 24-й Международной научно-технической конференции (г. Минск, 19–21 октября 2016 г). Минск: Издательство Белорусского национального технического университета, 2016. С. 117-120.
4. Афанасова О.Е., Потеряева Е.Л., Верещагина Г.Н. Влияние условий труда на формирование артериальной гипертензии у работающих в условиях высокого профессионального риска // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 8. С. 19-22.
5. Урсова Н.И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, её нарушения и возможности коррекции // Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 35-46.
6. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 12-34.
7. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? Nat. Rev. Microbiol. 2009. vol. 7. no. 12. P. 887-894.
8. Куваева И.Б. Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991. 240 с.

9. Бухарин О.В., Чернова О.Л., Матюшина С.Б. Способ определения антикарнозиновой активности микроорганизмов // Патент РФ №2132879. Патентообладатель Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. 1999, Бюл. № 19.
- 10.