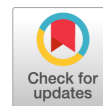


ИНДУКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ДРОЖЖЕВЫМ КОМПОНЕНТОМ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР ПАТОГЕННОСТИ МИКРОМИЦЕТОВ



В.В. Прокопьев^{1,2}, Н.В. Куклина¹, О.Н. Мазко¹, О.Г. Макарова¹

¹ ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Россия

² ООО Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул, Россия

Резюме. Введение в рутинную микробиологическую диагностику MALDI-ToF масс-спектрометрии привело к существенному расширению списка идентифицированных микроорганизмов. Данное явление затронуло и микологические исследования. В различных типах патологического материала стали выявляться редкие базидиомицеты и аскомицеты. Зачастую сложно оценить роль выделенных микромицетов в патогенезе того или иного заболевания. Кроме общепризнанных факторов патогенности, таких как ферменты агрессии, адгезивная активность и токсинообразование, существенную роль в патогенезе инфекционных заболеваний могут играть индукция или ингибирование активных форм кислорода. В нашем исследовании мы оценили общую прооксидантную и общую антиоксидантную активность культивируемых аскомицетных и базидиомицетных дрожжей микобиома кишечника человека. Штаммы микромицетов, исследованные в данной работе, были получены при культуральном исследовании кала пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и от здоровых людей, проходящих плановый медицинский осмотр. Идентификация проведена на основании морфологических, культуральных, биохимических свойств и подтверждена при помощи масс-спектрометрии. Суммарная прооксидантная и антиоксидантная активность оценивалась по индукции или ингибированию образования малонового диальдегида при окислении Твин-80. Было установлено, что уровень общей прооксидантной активности у *Rhodotorula mucilaginosa*, *Geotrichum candidum*, *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii* статистически достоверно превышает уровень общей антиоксидантной активности, причем прооксидантная активность *Pichia kudriavzevii* была более чем в 2 раза выше, чем у других исследованных микромицетов. Выявленная способность некоторых грибов индуцировать оксидантный стресс можно рассматривать как один из значимых факторов патогенности микроорганизмов, вызывающих патоморфологические изменения тканей кишечника человека.

Ключевые слова: оксидативный стресс, аскомицетные дрожжи, базидиомицетные дрожжи, прооксидантная активность, антиоксидантная активность, микобиота кишечника.

Адрес для переписки:

Прокопьев Василий Валерьевич
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, 40,
Алтайский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (913) 262-42-47.
E-mail: prokopievvv@mail.ru

Contacts:

Vasilii V. Prokopiev
656038, Russian Federation, Barnaul, Lenin pr., 40,
Altai State Medical University.
Phone: +7 (913) 262-42-47.
E-mail: prokopievvv@mail.ru

Для цитирования:

Прокопьев В.В., Куклина Н.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Индукция оксидативного стресса дрожжевым компонентом микробиоты человека как фактор патогенности микромицетов // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 1. С. 175–180. doi: 10.15789/2220-7619-OSI-9636

Citation:

Prokopiev V.V., Kuklina N.V., Mazko O.N., Makarova O.G. Oxidative stress induced by the human microbiota yeast component as a micromycetes pathogenicity factor // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 1, pp. 175–180. doi: 10.15789/2220-7619-OSI-9636

OXIDATIVE STRESS INDUCED BY THE HUMAN MICROBIOTA YEAST COMPONENT AS A MICROMYCETES PATHOGENICITY FACTOR

Prokopyev V.V.^{a,b}, Kuklina N.V.^a, Mazko O.N.^a, Makarova O.G.^a

^a Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

^b Clinical Diagnostic Laboratory "Zdorovie", Barnaul, Russian Federation

Abstract. The introduction of MALDI-ToF mass spectrometry into routine microbiological diagnostics has led to a widely extended list of identified microorganisms. This phenomenon also affected mycological studies. Rare basidiomycetes and ascomycetes began to be detected in various types of pathological material. It is often difficult to assess a role of isolated micromycetes in the pathogenesis of a certain disease. In addition to generally admitted pathogenicity factors, such as aggression enzymes, adhesive activity, and toxin formation, induction or inhibition of reactive oxygen species can play a prominent role in pathogenesis of infectious diseases. In our study, we evaluated the total prooxidant and total antioxidant activity of cultivated ascomycete and basidiomycete yeasts from the human intestinal mycobiome. The strains of micromycetes assessed here were obtained from a fecal culture study from patients with gastrointestinal tract pathology and healthy people undergoing a routine medical examination. Identification was carried out analyzing morphological, cultural, biochemical properties and confirmed by mass spectrometry. The total prooxidant and antioxidant activity was assessed by the induced or inhibited malondialdehyde formation during Tween-80 oxidation. It was found that the level of total prooxidant activity in *Rhodotorula mucilaginosa*, *Geotrichum candidum*, *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii* significantly exceeds the level of total antioxidant activity, and the *Pichia kudriavzevii* prooxidase activity was more than twice as high as in other studied micromycetes. The revealed ability of some fungi to induce oxidase stress can be considered as one of significant pathogenicity factors of microorganisms that cause pathomorphological changes in human intestinal tissues.

Key words: oxidative stress, yeast, pro-oxidant activity, antioxidant activity, intestinal mycobiota.

Введение

Увеличение доступности секвенирования нового поколения (NGS) и масс-спектрометрии привело к кратному росту количества работ, посвященных изучению бактериального компонента микробиома кишечника. Однако отмечается и рост количества работ, связанных с изучением грибов — микробиома кишечника.

Методы метагеномики и масс-спектрометрической идентификации культивируемых микроорганизмов кишечника расширили наши знания об этиологическом разнообразии бактерий и микромицетов желудочно-кишечного тракта.

Кроме хорошо изученных грибов рода *Candida* и *Aspergillus* появилась возможность идентификации микромицетов других таксономических групп.

Расширение спектра идентифицированных микромицетов привело к вопросу об их роли в симбиотических отношениях с организмом человека.

Обнаружение в патологическом материале недостаточно изученных микроорганизмов приводит к вопросу о роли найденного микромицета в данном конкретном заболевании. Часто в литературе наряду с сообщениями о патогенной роли того или иного микромицета встречаются сообщения и о его пробиотической активности [11, 13, 20]. Кроме того, микромицеты кишечника влияют на работу различных органов и систем [26], тем самым еще более затрудняя определение их роли во взаимоотношении с организмом человеком.

Для решение этого вопроса в первую очередь необходимо оценить патогенетический потенциал микроорганизма, который складывается из совокупности свойств, приводящих к способности повреждать органы и ткани организма хозяина. Традиционно эти свойства включают способность к адгезии, синтезу ферментов агрессии, токсинообразованию и т.д.

Помимо общепризнанных факторов патогенности есть ряд биологических процессов, которым уделяется недостаточно внимания. В настоящее время роль свободно-радикальных процессов в патогенезе соматических заболеваний человека и в качестве регуляторных физиологических механизмов не вызывает сомнений. С другой стороны, значение свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ) во взаимоотношениях между отдельными представителями микробиоты и организмом человека изучены недостаточно. Работы, касающиеся данного вопроса, в большей степени посвящены антиоксидантной активности пробиотиков [8, 24]. Роль же прооксидантной активности кишечной микрофлоры изучена недостаточно.

Методы оценки про- и антиоксидантной активности различаются по типу источника окисления, окисляемого вещества и способа детекции окисленного соединения. Одним из наиболее принятых способов оценки ПОЛ является определение малонового диальдегида — основного биохимического маркера перекисного окисления биополимеров [23].

В нашей работе мы сравнили общую прооксидантную активность (ОПА) и общую анти-

оксидантную активность (ОАА) аскомицетных (*Candida albicans*, *Pichia* spp., *Geotrichum candidum*, *Wickerhamiella pararugosa*, *Brettanomyces bruxellensis*, *Coniochaeta hoffmannii*) и базидиомицетных (*Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon asahii*) дрожжей, выделенных из кишечника человека.

Материалы и методы

В работе были исследованы базидомицетные дрожжи *Rhodotorula mucilaginosa* (20 штаммов), *Trichosporon asahii* (3 штамма) и аскомицетные дрожжи *Candida albicans* (11 штаммов), *Geotrichum candidum* (18 штаммов), *Pichia kudriavzevii* (7 штаммов), *Brettanomyces bruxellensis* (2 штамма), *Pichia kluyveri* (1 штамм), *Pichia fermentas* (1 штамм), *Pichia cactophila* (1 штамм) и *Wickerhamiella pararugosa* (1 штамм), *Coniochaeta hoffmannii* (1 штамм). Все штаммы были получены при бактериологическом исследовании кала пациентов амбулаторного отделения крупного медицинского центра.

Кал засеивался на среду Сабуро с 2% глюкозы и хлорамфениколом (0,4 г/л) и инкубировался при 35°C в течение 72 ч, далее чашки в течении недели инкубировались при температуре 25°C.

Идентификация дрожжей проводилась на основе их морфологических, биохимических и культуральных свойств при помощи Atlas of Clinical Fungi (De Hoog G.S. et al., 2020, 4th ed.) и Интернет-ресурса www.clinicalfungi.org.

Для более точной идентификации дрожжей был использован масс-спектрометр «Microflex» (Bruker Daltonik GmbH & Co. KG, Германия) с программным обеспечением MALDI Biotyper, использующий референсную базу данных (содержит более 2500 видов МО и 7800 штаммов).

Для оценки прооксидантной и антиоксидантной активности готовили суспензии 48–72-часовой культуры исследуемых микромицетов в физиологическом растворе хлорида натрия. При помощи Densi-La-Meter II (Erba Group, EU) суспензии доводили до оптической плотности, равной 1,0–2,5 МакФарланда, в зависимости от вида микроорганизма, что соответствовало 10⁷ КОЕ/мл (рассчитано при помощи камеры Горяева).

Суммарную прооксидантную активность оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления Твин-80 с тиобарбитуровой кислотой при помощи спектрофотометра « Cary 50 » (Varian, США) (результаты представлены в процентах от значения контрольной пробы [1]).

Антиоксидантную активность суспензий микромицетов оценивали по изменению интегрального показателя общей антиоксидантной активности [3] (определяется по ингибированию Fe²⁺/аскорбат индуцируемого накопления продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кисло-

той при окислении Твин-80 (результаты выражены в процентах от значения контрольной пробы).

Анализ и статистическая обработка данных был проведен при помощи расчета парного t-критерия Стьюдента. Анализ нормальности распределения проводился при помощи критерия Андерсона–Дарлинга, $p < 0,05$.

Результаты

Используемая в настоящей работе методика не позволяет оценить тонкие механизмы про- и антиоксидантной активности исследуемых микроорганизмов. В то же время оценка интегральных показателей ОАА и ОПА дают некоторое понимание об участии активных форм кислорода во взаимоотношении дрожжей кишечника с организмом человека.

На рис. представлены данные ОАА и ОПА исследуемых микромицетов.

К сожалению частота встречаемости некоторых грибов кишечника не позволяет нам провести полноценный, статистически достоверный анализ ОАА и ОПА, и полученные нами данные носят лишь ориентировочный характер.

В то же время данные, полученные при исследовании *R. mucilaginosa*, *G. candidum*, *C. albicans*, *P. kudriavzevii*, показывают значимость индуцируемой прооксидантной активности.

Из представленных данных видно, что ОПА исследуемых микроорганизмов статистически достоверно превышает их ОАА. Таким образом, в патогенезе заболеваний, вызванных *R. mucilaginosa*, *G. candidum*, *C. albicans*, *P. kudriavzevii*, окислительный стресс может играть существенное значение.

Среди изученных микроорганизмов обращает на себя внимание *P. kudriavzevii*, ОПА которой более чем в 2 раза превышает прооксидантную активность других микроорганизмов.

Несмотря на невозможность достоверной оценки ОАА и ОПА, штаммы *W. pararugosa*, *P. fermentas*, *P. cactophila* показали признаки антиоксидантной активности, что требует более внимательного их рассмотрения с точки зрения их пробиотической активности.

Обсуждение

Существует большое количество работ, подтверждающих участие оксидативного стресса в воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона [6], неспецифическом язвенном колите [15] и других патологических процессах кишечника. Кроме того, с оксидативным стрессом связывают метаболический синдром [4], неалкогольный жировой гепатоз [7] и пр.

Экспериментальные данные показывают, что в присутствии кишечной микрофлоры энтероци-



Рисунок. Общая прооксидантная и антиоксидантная активность дрожжей кишечника человека

Figure. Total prooxidant and antioxidant activity of human intestinal yeast

ты кишечника способны генерировать «физиологический уровень» оксидативного стресса [9]. Также была отмечена четкая связь между дисбиозом кишечника и окислительным стрессом [22, 25]. И в большинстве работ в качестве причины дисбиоза рассматривается окислительный стресс, независимо от причины, его вызвавшей.

В настоящей работе мы предлагаем рассмотреть точку зрения, согласно которой микроорганизмы, входящие в состав микрофлоры кишечника, способны вызывать накопление активных форм кислорода, что в свою очередь может запускать каскад патофизиологических изменений в тканях кишечника человека, приводящих к заболеванию.

В настоящем исследовании была выявлена статистически значимая прооксидантная активность грибов *R. mucilaginosa*, *G. candidum*, *C. albicans*, *P. kudriavzevii*.

Роль *C. albicans* в качестве этиологического агента заболеваний различных органов человека хорошо известна и не вызывает сомнений. Обнаруженная в настоящем исследовании прооксидантная активность *C. albicans* показывает наличие еще одного аспекта патогенеза кандидозов.

R. mucilaginosa описан как один из возбудителей фунгемии и поражения центральной нервной системы, хотя есть данные о поражении других биотопов [14]. В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваний, вызванных данным микромицетом. Центральная нервная система и кровь, чаще поражаемые этими грибами, относятся к органам с высоким парциальным давлением кислорода [16], что косвенно подтверждает важную роль прооксидантной активности, вызванной данным микромицетом в патологическом процессе.

G. candidum также стал чаще встречаться в качестве этиологического агента, поражающего эндокард, легкие, глаза и др. [10, 18, 21]. Его прооксидантная активность, по всей видимости, играет существенную роль в патогенезе вызываемых им заболеваний.

P. kudriavzevii, телеморф *Candida krusei*, способна вызывать фунгемии [19], перитонит [5] и другие патологии. С другой стороны, в ряде работ описаны пробиотические свойства данного микроорганизма [12, 17]. Обнаруженная в нашей работе его прооксидантная активность, вероятно, вносит существенный вклад в патогенность данных микроорганизмов.

Несмотря на недостаточный объем информации о значимости исследуемых микроорганизмов в патологии кишечника, данные микроорганизмы с более высокой частотой обнаруживаются у людей с патологией желудочно-кишечного тракта [2], чем у здоровых людей.

Образование малонового диальдегида также тесно связано с образованием простагландинов. Это соединение представляет собой альдегид и является одним из видов электрофильных соединений, которые вызывают токсический стресс в клетках и образуют ковалентные белковые аддукты (ALE), по аналогии с конечными продуктами гликирования. Таким образом, прооксидантная активность дрожжей кишечника может напрямую влиять на физиологические процессы тканей кишечника человека.

Результаты нашего исследования позволяют сделать предположение еще об одном механизме патогенного воздействия микромицетов на ткани организма человека. Для более достоверной оценки роли оксидативного стресса, индуцированного микромицетами кишечника, необходимы дальнейшее исследования.

Список литературы/References

1. Патент № 2146053 Российская Федерация, МПК G01N 33/53(2006.01), G01N 33/49(2006.01), G01N 33/84(2006.01). Способ определения прооксидантной активности биологического материала: № 97101937/14; заявлено 1997.02.10: опубликовано 2000.02.27 / Молчанов А.В., Галактионова Л.П. Патентообладатель: Алтайский государственный медицинский университет. 6 с. [Patent No. 2146053 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/53(2006.01), G01N 33/49(2006.01), G01N 33/84(2006.01). Method for determining pro-oxidation activity of a biological material. No. 97101937/14; application: 1997.02.10: date of publication 2000.02.27 / Molchanov A.V., Galaktionova L.P. Proprietor: Altajskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet. 6 p.]
2. Прокопьев В.В., Куклина Н.В., Емельянова И.В., Звездкина Г.С. Анализ культивируемых грибов кишечника у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и клинически здоровых людей // Проблемы медицинской микологии. 2023. Т. 25, № 1. С. 19–24. [Prokopiev V.V., Kuklina N.V., Emelyanova I.V., Zvezdkina G.S. Analysis of cultivated intestinal fungi in patients with pathology of the gastrointestinal tract and clinically healthy people. *Problemy meditsinskoj mikologii = Problems in Medical Mycology*, 2023, vol. 25, no. 1, pp. 19–25. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2023-1-19-24
3. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В. Сравнительная оценка антиоксидантной и прооксидантной активностей препарата гистохром в экспериментах in vitro и in vivo // Бюллетень медицинской науки. 2017. № 4 (8). С. 30–35. [Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Zamyatina S.V. Comparative assessment of histochochrome's antioxidant and prooxidant activities in terms of in vitro and in vivo experiments. *Bulleten' meditsinskoj nauki = Bulletin of Medical Science*, 2017, no. 4 (8), pp. 30–35. (In Russ.)] doi: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).30-35
4. Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А., Бацков С.С., Ушал И.Э., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Санников М.В. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом // Экология человека. 2019. № 6. С. 23–29. [Shantyr' I.I., Rodionov G.G., Fominykh Yu.A., Batskov S.S., Ushal I.E., Kolobova E.A., Svetkina E.V., Sannikov M.V. Intestinal microbiota and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Ekologiya heloveka = Human Ecology*, 2019, no. 6, pp. 23–29. (In Russ.)] doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-23-29
5. Al Bshabshe A., Joseph M.R.P., Battayah E.S., Hamid M.E. Fungal peritonitis caused by *Pichia kudriavzevii* following sleeve gastrectomy. *Ann. Saudi Med.*, 2019, vol. 39, no. 3, pp. 205–208. doi: 10.5144/0256-4947.2019.205
6. Alemany-Cosme E., Sáez-González E., Moret I., Mateos B., Iborra M., Nos P., Sandoval J., Beltrán B. Oxidative stress in the pathogenesis of Crohn's disease and the interconnection with immunological response, microbiota, external environmental factors, and epigenetics. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 1: 64. doi: 10.3390/antiox10010064
7. Borrelli A., Bonelli P., Tuccillo F.M., Goldfine I.D., Evans J.L., Buonaguro F.M., Mancini A. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol.*, 2018, vol. 15, pp. 467–479. doi: 10.1016/j.redox.2018.01.009
8. Campanella D., Rizzello C.G., Fasciano C., Gambacorta G., Pinto D., Marzani B., Scarano N., De Angelis M., Gobbetti M. Exploitation of grape marc as functional substrate for lactic acid bacteria and bifidobacteria growth and enhanced antioxidant activity. *Food Microbiol.*, 2017, vol. 65, pp. 25–35. doi: 10.1016/j.fm.2017.01.019
9. Dumitrescu L., Popescu-Olaru I., Cozma L., Tulbă D., Hinescu M.E., Ceafalan L.C., Gherghiceanu M., Popescu B.O. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, vol. 2018: 2406594. doi: 10.1155/2018/2406594
10. Ghosh P., Boler A.K. *Geotrichum candidum*: a rare primary pathogen in pulmonary geotrichosis. *Indian J. Med. Res.*, 2020, vol. 152, suppl. 1, pp. S123–S124. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2202_19
11. Hof H. *Rhodotorula* spp. in the gut – foe or friend? *GMS Infect. Dis.*, 2019, vol. 7: Doc02. doi: 10.3205/id000042
12. Hong S.M., Kwon H.J., Park S.J., Seong W.J., Kim I., Kim J.H. Genomic and probiotic characterization of SJP-SNU strain of *Pichia kudriavzevii*. *AMB Express*, 2018, vol. 8, no. 1: 80. doi: 10.1186/s13568-018-0609-0
13. Jagirdar J., Geller S.A., Bottone E.J. *Geotrichum candidum* as a tissue invasive human pathogen. *Hum. Pathol.*, 1981, vol. 12, no. 7, pp. 668–671. doi: 10.1016/s0046-8177(81)80055-x
14. Jarros I.C., Veiga F.F., Corrêa J.L., Barros I.L.E., Gadelha M.C., Voidaleski M.F., Pieralisi N., Pedroso R.B., Vicente V.A., Negri M., Svidzinski T.I.E. Microbiological and virulence aspects of *Rhodotorula mucilaginosa*. *EXCLI J.*, 2020, vol. 19, pp. 687–704.
15. Koch T.R., Yuan L.X., Stryker S.J., Ratliff P., Telford G.L., Opara E.C. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2000, vol. 45, no. 9, pp. 1814–1819. doi: 10.1023/a:1005517824877
16. Meena S., Singh G., Dabas Y., Rajshekhar P., Xess I. *Geotrichum candidum* in infective endocarditis. *J. Glob. Infect. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 127–128. doi: 10.4103/jgid.jgid_112_16
17. Moure M.C., Pérez Torrado R., Garmendia G., Vero S., Querol A., Alconada T., León Peláez Á. Characterization of kefir yeasts with antifungal capacity against *Aspergillus* species. *Int. Microbiol.*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 361–370. doi: 10.1007/s10123-022-00296-z
18. Myint T., Dykhuizen M.J., McDonald C.H., Ribes J.A. Post operative fungal endophthalmitis due to *Geotrichum candidum*. *Med. Mycol. Case Rep.*, 2015, vol. 10, pp. 4–6. doi: 10.1016/j.mmcr.2015.11.001
19. Nagarathamma T., Chunchanur S.K., Rudramurthy S.M., Vineetha K.R., Ramamurthy K., Joseph J., Ambica R. Outbreak of *Pichia kudriavzevii* fungaemia in a neonatal intensive care unit. *J. Med. Microbiol.*, 2017, vol. 66, no. 12, pp. 1759–1764. doi: 10.1099/jmm.0.000645
20. Noor-Ul H., Haokun L., Junyan J., Xiaoming Z., Dong H., Yunxia Y., Shouqi X. Dietary supplementation of *Geotrichum candidum* improves growth, gut microbiota, immune-related gene expression and disease resistance in gibel carp CAS (Carassius auratus gibelio). *Fish Shellfish Immunol.*, 2020, vol. 99, pp. 144–153. doi: 10.1016/j.fsi.2020.02.001
21. Singhal R., Shah Y.M. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. *J. Biol. Chem.*, 2020, vol. 295, no. 30, pp. 10493–10505. doi: 10.1074/jbc.REV120.011188
22. Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G., Farina F., Damiani P., Cappello F., Gerges Geagea A., Jurjus A., Bou Assi T., Messina M., Carini F. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2016, vol. 160, no. 4, pp. 461–466. doi: 10.5507/bp.2016.052

23. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Anal. Biochem.* 2017, vol. 524, pp. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021
24. Wang Y., Wu Y., Wang Y., Xu H., Mei X., Yu D., Wang Y., Li W. Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 5: 521. doi: 10.3390/nu9050521
25. Weiss G.A., Hennes T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2017, vol. 74, no. 16, pp. 2959–2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x
26. Wu X., Xia Y., He F., Zhu C., Ren W. Intestinal mycobiota in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome*, 2021, vol. 9, no. 1: 60. doi: 10.1186/s40168-021-01024-x

Авторы:

Прокопьев В.В., к.б.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия; врач-бактериолог ООО КДЛ «Здоровье», г. Барнаул, Россия;
Куклина Н.В., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия;
Мазко О.Н., к.б.н., доцент кафедры фармакологии им. профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия;
Макарова О.Г., к.б.н., доцент кафедры фармакологии им. профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.

Authors:

Prokopyev V.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Bacteriologist, Clinical Diagnostic Laboratory "Zdorovie", Barnaul, Russian Federation;
Kuklina N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;
Mazko O.N., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;
Makarova O.G., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.