

УДК 616.345-008.87-053.2

ВИДОВАЯ СТРУКТУРА БИОПЛЕНКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

И.В. Соловьёва¹, Д.Б. Гелашвили², А.Н. Варичев², Л.А. Солнцев²,
Г.И. Григорьева¹, И.В. Белова¹, А.Г. Точилина¹, А.С. Пожидаева¹,

¹ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»,
²ГОВ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Национальный исследовательский университет

Соловьёва Ирина Владленовна – e-mail: lab-lb@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы, связанные с изучением видовой структуры сообществ симбиотических микроорганизмов биопленки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп. Проведен статистический анализ различий по численности представителей кишечной микрофлоры биопленки толстой кишки у больных и здоровых детей различных возрастных групп. Показано, что зависимость накопления видового богатства микрофлоры от объема исследованной выборки детей описывается степенной зависимостью, что свидетельствует о самоподобии видовой структуры сообщества микроорганизмов биопленки толстой кишки. С применением индексов видовой структуры дана экологическая характеристика сообществ симбиотических микроорганизмов биопленки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп.

Ключевые слова: видовое разнообразие, симбиотические микроорганизмы, микрофлора толстой кишки детей, биопленка, возрастные группы, квазимонофракталы, индекс Шеннона.

In article the questions connected with studying of species structure of communities of symbiotic microorganisms of a biofilm of thick intestines of healthy and sick children from various age groups are considered. The statistical analysis of distinctions on number of representatives of intestinal microflora of a biofilm of thick intestines at sick and healthy children from different age groups is carried out. Dependence of accumulation of species riches of microflora on volume of the investigated sample of children is described by sedate dependence that testifies to self-similarity of specific structure of community of microorganisms of a biofilm of thick intestines. With application of indexes of species structure the ecological characteristic of communities of symbiotic microorganisms of a biofilm of thick intestines of healthy and sick children of various age groups is given.

Key words: a species variety, symbiotic microorganisms, microflora of thick intestines of children, a biofilm, age groups, quasimonofractal, Shannon index.

Введение

В настоящее время к проблеме нормальной микрофлоры человека, которую принято обозначать термином «микробиота», привлечено внимание исследователей различных специальностей: биологов, экологов, врачей. Это связано с важной ролью, которую играет микробиота в жизнедеятельности человека, а также с повсеместно наблюдаемыми изменениями экологии микроорганизмов, повлекшими нарастание удельного веса заболеваний, вызванных условно-патогенными (оппортунистическими) микроорганизмами. Механизмы, связанные с нарушением сложившегося в эволюции баланса между макроорганизмом и микробиотой и изменениями равновесия внутри микробных ассоциаций, детально исследуют на популяционном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровне [1].

Наиболее представительной и значимой для человека является микрофлора желудочно-кишечного тракта. Кишечный микробиоценоз является самым сложным в организме человека. По последним данным в его состав входит от 600 до 1000 видов микроорганизмов. Особенно представительна микрофлора толстой кишки, где содержание бактерий достигает 10^{12} на 1 грамм содержимого [2].

Из них идентифицированы лишь несколько десятков типичных представителей, культивируемых на искусственных питательных средах [3, 4]. Большую часть представителей микрофлоры толстой кишки в настоящее время можно выявить только культурально независимыми методами

исследований, не связанными с выделением чистой культуры. По современным представлениям сообщества микроорганизмов структурно организованы в биопленки, как форму сосуществования микробов в окружающей среде. Микроорганизмы в биопленке представляют собой взаимодействующую общность разных видов, сгруппированных в микроколонии, окруженные защитным матриксом. Между биопленкой и кишечной стенкой существует тесная взаимосвязь, что позволяет их объединить в единый микробно-тканевый комплекс. В этом комплексе происходит как транслокация микроорганизмов в ткани, так и постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами. В пределах этого комплекса осуществляются разнообразные трофические и регуляторные связи. В результате возникает сложно-организованная многоуровневая система регуляции симбиотических взаимоотношений между микробными популяциями и клетками макроорганизма [2, 4].

Биопленки, как пример высокоинтегрированной структурной организации биотических сообществ, представляют интерес с позиций фрактального анализа, показавшего свою перспективность при изучении видовой структуры сообществ свободноживущих организмов наземных и водных экосистем [5, 6]. В первом приближении рассмотрение видовой структуры можно ограничить анализом видового богатства (числа видов) и относительными численностями составляющих сообщество видов, т. е. видовым разнообразием [7].

Адекватным математическим образом накопления видового богатства при росте объема выборки, являются монофракталы – множества, характеризующиеся единственной фрактальной размерностью [5]. Поскольку природные фракталоподобные объекты отличаются от идеальных абстрактных фракталов неполнотой и неточностью повторений структуры, их принято называть квазифракталами, или в данном случае квазимонофракталами.

Цель работы: охарактеризовать видовую структуру микроорганизмов биопленки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп, проживающих на территории города Нижнего Новгорода, с применением методов статистического, экологического и фрактального анализа.

Материалы и методы

В работе изучена микрофлора просвета толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп (817 человек), сформированных по следующим критериям включения.

«Здоровые» – лица, обратившиеся в лечебно-профилактические учреждения по поводу профилактического осмотра и дети во время диспансеризации, в анамнезе которых не было хронической патологии, не имевших на момент обследования клинических проявлений каких-либо заболеваний и в течение двух месяцев до этого не принимавшие антибактериальные и другие химиопрепараты.

«Больные» – лица, в анамнезе которых отмечались хронические заболевания на момент обследования в стадии обострения или клинические проявления острой формы, на фоне применения антибактериальных и других лекарственных средств, так и при первичном обращении до назначения этиотропной терапии, а также все не вошедшие в группу «здоровые».

В исследование не включались дети, не отвечающие вышеперечисленным критериям.

Все обследованные дети были разделены на 5 возрастных групп:

1) новорожденные – дети в возрасте от 1 часа до 7 суток (n=65); 2) новорожденные в возрасте от 8 суток до 1 месяца (n=109); 3) дети в возрасте от 2 месяцев до 1 года (n=373); 4) дети в возрасте от 2 до 5 лет (n=139); 5) дети в возрасте от 6 до 15 лет (n=131).

Микрофлора просвета толстой кишки изучалась в соответствии с методическими рекомендациями «Бактериологическая диагностика дисбактериоза», утвержденными Минздравом [8]. Метод основан на мерном посеве десятикратных разведений фекалий на питательные среды, позволяющие наиболее широко охарактеризовать состав микробных популяций кишечника, включающий 70 родов, 376 клинически значимых видов [2, 9, 10]. Следует отметить, что в настоящей работе не использованы данные по частоте выделения *Clostridium* spp., *Rhodococcus* spp., *Ruminococcus* spp., *Helicobacter* spp., *Streptomyces* spp., *Eubacterium* spp., *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. и др., так как представления о значении этих микроорганизмов в патологии толстой кишки человека неоднозначны [11, 12]. Изученный в работе видовой состав микрофлоры толстой кишки представлен набором из 29 фиксированных показателей (таблица 1), характеризующихся количеством микроорганизмов в 1 г фекалий человека. Восемь из этих показателей учитывают

отдельные виды микроорганизмов (*Escherichia coli* и др.), двадцать один показатель – виды микроорганизмов, сгруппированные по родам (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и др.) [13, 14].

ТАБЛИЦА 1.

Перечень показателей, характеризующих микрофлору толстой кишки человека

№ п/п	Показатели	№ п/п	Показатели
1	<i>Bifidobacterium</i> spp.	16	<i>Enterobacter</i> spp.
2	<i>Lactobacillus</i> spp.	17	<i>Citrobacter</i> spp.
3	<i>Streptococcus lactis</i>	18	<i>Proteus mirabilis</i>
4	Анаэробные кокки	19	<i>Morganella morganii</i>
5	<i>Bacteroides</i> spp.	20	<i>Proteus vulgaris</i>
6	<i>Escherichia coli</i> (лак+)	21	<i>Providencia</i> spp.
7	<i>E. coli</i> (л /д)	22	<i>Hafnia</i> spp.
8	<i>E. coli</i> (лак–)	23	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	<i>E. coli</i> (гем+)	24	Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ)
10	<i>E. coli</i> (всего)	25	<i>Candida albicans</i>
11	<i>Enterococcus</i> spp.	26	Дрожжевые клетки
12	<i>Enterococcus</i> spp. (гем+)	27	<i>Shigella</i> spp.
13	<i>Staphylococcus</i> spp. КОС	28	<i>Salmonella</i> spp.
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	29	Энтеропатогенная кишечная палочка (ЭПКП)
15	<i>Klebsiella</i> spp.		

Для того чтобы обеспечить достоверность и обобщаемость результатов исследования на стадии его планирования был определен тип исследования. Исследование было определено как одномоментное (поперечное). Данный тип характеризуется тем, что это описательное исследование, включающее в себя однократно обследуемые группы пациентов и проводимое с целью оценки распространенности того или иного исхода, течения болезни, а также эффективности диагностики [15].

Результаты исследований были оформлены в виде электронных таблиц, составивших обширную базу данных. Каждый из пациентов в базе данных описывается вектор-строкой из 29 показателей. Проверка данных на нормальность распределения проводилась с применением критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Дальнейший статистический анализ проводился с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни [16], поскольку предварительный анализ показал, что исходные данные не подчиняются нормальному распределению. Статистическая обработка материала была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA 8.0 фирмы StatSoft. Критический уровень значимости (p) принимали за 0,05. При проведении множественных сравнений производилась коррекция критического уровня значимости с помощью поправки Бонферрони [16].

Для количественного описания видового разнообразия сообществ микроорганизмов проведены расчеты с использованием общепринятых в экологии индексов: видового разнообразия Шеннона [7, 17], доминирования Симпсона [7], видового богатства Маргалефа [18] и выравнинности Пиелу [7, 17]. Для подтверждения сделанных обобщений и получения статистически корректных оценок различий (t-критерий Стьюдента) в видовом разнообразии микрофлоры биопленки толстой кишки разновозрастных групп здоровых и больных

детей, был применен индекс Шеннона, для которого разработаны соответствующие алгоритмы [17, 19]:

$$t = \frac{H_1 - H_2}{(\text{Var}H_1 + \text{Var}H_2)^{1/2}},$$

где H_1 и H_2 – значения индекса Шеннона для первой и второй выборки, соответственно. Значения дисперсии для первой и второй выборки ($\text{Var}H_1$ и $\text{Var}H_2$) вычисляли по формуле:

$$\text{Var}H = \frac{\sum (p_i \cdot (\log p_i)^2) - (\sum p_i \cdot \log p_i)^2}{N} + \frac{S-1}{2N^2},$$

где: p_i – доля особей i -го вида, N – суммарная численность, S – число видов.

При построении монофрактальных зависимостей основывались на модели Р. Маргалефа [18], связавшего накопление видового богатства (S) при росте объема выборки (N) степенной зависимостью,

$$S = N^k$$

Здесь степень k – индекс разнообразия, $0 \leq k \leq 1$. Этот индекс выражает фрактальную самоорганизацию внутри системы. Степенная зависимость в ортогональных координатах натуральных значений S и N легко преобразуется в линейную в билигарифмических координатах

$$\log S = k \cdot \log N. (1)$$

где $k = \ln S / \ln N$. Выражение (1) показывает, что видовая структура сообщества (в данном случае в виде его компонента – видового богатства) инвариантна относительно преобразования его численности. Величину k можно трактовать как соответствующую фрактальную размерность: число эле-

ментов видовой структуры – число видов сообщества – меняется по степенному закону с показателем k при увеличении размеров системы, т. е. с ростом численности сообщества [5]. Поскольку темп нарастания видового богатства при увеличении объема выборки зависит от порядка выбора пациентов, был применен метод перестановок без повторений ($N!$) последовательности пациентов с последующим усреднением по первым 100 реализациям.

Результаты и их обсуждение

Применимость фрактального формализма для характеристики видовой структуры сообщества симбиотических микроорганизмов биопленки толстой кишки здоровых и больных детей разных возрастных групп можно продемонстрировать результатами изучения зависимости скорости накопления видового богатства (S) от объема выборки (числа пациентов, N). В качестве примера приведем графики зависимости скорости накопления видового богатства (S) от объема выборки (числа пациентов, N) для здоровых и больных детей в возрасте от 2 до 5 лет (группа 4) в натуральных и билигарифмических координатах (рисунок). На рисунке видно, что зависимость накопления видового богатства (S) от объема выборки (N) в натуральных координатах отвечает степенному закону (рис. а, б) и удовлетворительно аппроксимируются уравнениями $S = 5,36 \cdot N^{0,35}$ и $S = 6,74 \cdot N^{0,28}$ для здоровых и больных детей, соответственно. Выполнение степенного закона свидетельствует о самоподобии видовой структуры сообщества симбиотических организмов биопленки толстого кишечника. Этот вывод подтверждается линейным характером зависимости $S(N)$ в билигарифмических координатах (рис. 1в, г). Значения показателя детерминации для всех пяти групп здоровых и больных детей разного возраста лежат в интервале

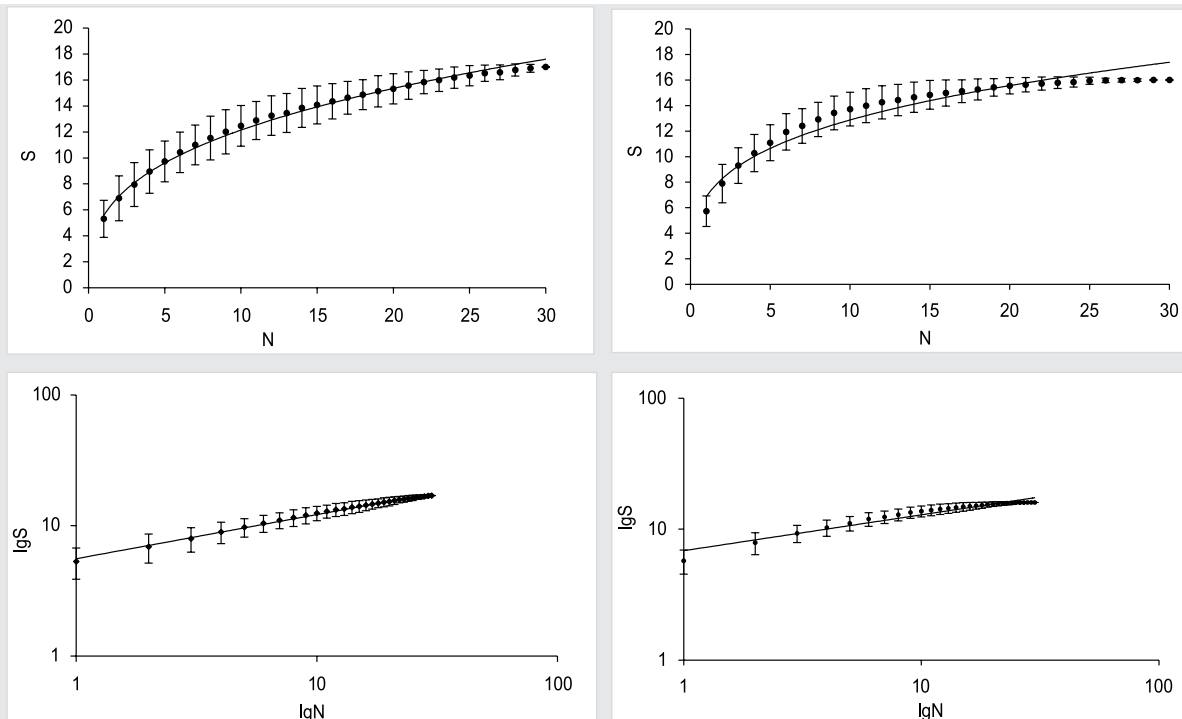


РИС.

Зависимость накопления видового богатства (S) микрофлоры биопленки толстой кишки у здоровых (а, в) и больных (б, г) детей в возрасте от 2 до 5 лет (группа 4) от объема выборки (N) (числа пациентов) в натуральных (а, б) и билигарифмических (в, г) координатах.

$R^2=0,90$ $0,96$ и $R^2=0,90$ $0,98$, соответственно, что свидетельствует об удовлетворительной аппроксимации зависимости $\log_{10} S = k \cdot \log_{10} N$ линейным законом. Значения фрактальной размерности k для объединенных возрастных групп по критерию Манна-Уитни статистически значимо не различались между группами здоровых и больных детей ($p=0,06$). Этот факт позволяет предположить, что самоподобие в организации видовой структуры симбиотических микроорганизмов биопренки толстой кишки детей разного возраста может сохраняться при различном функциональном состоянии организма.

Самоподобие, как инвариантная характеристика биотического сообщества, в том числе и сообщества симбионтов, предполагает наличие гетерогенности, обусловленной различиями в представленности (численности) тех или иных видов в сообществе. Однако вопрос о статистически значимых различиях в численности представителей симбиотических микроорганизмов биопренки толстой кишки больных и здоровых детей в возрастном аспекте остается открытым.

Поэтому на следующем этапе был проведен статистический анализ различий в численности 19 видов микроорганизмов (показателей), встречающихся как у здоровых, так и у больных детей в разновозрастных группах (табл. 2). С помощью непараметрического критерия Манна-Уитни установлено наличие статистически значимых различий в численности представителей кишечной микрофлоры биопренки толстой кишки у больных и здоровых детей. При этом число статистически значимо различающихся показателей достигает максимума в третьей возрастной группе (дети в возрасте от 2 месяцев до 1 года) (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Наличие и отсутствие статистически значимых различий в численности представителей кишечной микрофлоры биопренки толстой кишки по непараметрическому критерию Манна-Уитни между больными и здоровыми детьми по возрастным группам

№ п/п	Показатели	Возрастные группы				
		1	2	3	4	5
1	Bifidobacterium spp.	0,789	0,114	<0,001	0,685	<0,001
2	Lactobacillus spp.	0,85	0,027	0,004	0,001	<0,001
3	Streptococcus lactis			0,911		
4	Escherichia coli (лак+)	0,522	0,328	0,916	0,066	0,31
5	E. coli (л /д)	0,064	0,513	0,529		0,169
6	E. coli (лак-)	0,855	0,657	0,015	0,36	0,358
7	E. coli (рем+)		0,121	0,076	0,024	0,27
8	E. coli (всего)	0,513	0,573	0,443	0,98	0,007
9	Enterococcus spp.	0,298	0,38	0,868	0,017	0,097
10	Enterococcus spp. (рем+)	0,827	0,99	<0,001	0,99	0,505
11	Staphylococcus spp. КОС	<0,001	0,049	0,119	0,212	0,123
12	Staphylococcus aureus	0,119	0,283	0,867	0,885	0,216
13	Klebsiella spp.	0,201	0,27	0,027	0,497	
14	Enterobacter spp.		0,045	0,002	0,057	
15	Citrobacter spp.		0,99	0,027	0,009	0,039
16	Proteus mirabilis	0,434	0,99	<0,001	0,174	
17	Morganella morganii	0,355		0,929		0,99
18	Proteus vulgaris		0,027	0,251		0,165
19	Candida albicans			0,67	0,468	0,255
Количество статистически значимо различающихся показателей, абс. (%)		1(5,3)	0	5(26,3)	2(10,5)	3(15,8)

Как уже указывалось, видовая структура сообщества характеризуется не только показателями видовой богатства, но видовой разнообразия, учитывающего представленность каждого вида. Поэтому на следующем этапе для анализа данных были применены общепринятые в экологии индексы: видовой разнообразия Шеннона, доминирования Симпсона, видовой богатства Маргалефа и выравнивания Пиелу. Результаты анализа, представленные в таблице 3, полностью согласуются с основными положениями теоретической экологии и справедливы для сообществ симбиотических микроорганизмов здоровых и больных детей во всех возрастных группах. Действительно, при увеличении видовой разнообразия, оцениваемого по индексу Шеннона, закономерно снижается доминирование (индекс Симпсона) и возрастает выравнивание (индекс Пиелу). Кроме того, видно, что у больных детей снижена общая численность сообщества микроорганизмов биопренки толстой кишки (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Показатели видовой структуры микрофлоры биопренки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп

Показатели	Формула (обозначение)	Здоровые					Больные				
		Возрастные группы					Возрастные группы				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Общая численность	$N \cdot 10^{10}$	11,14	55,28	462,26	151,22	27,27	11,03	47,3	70,89	5,91	4,98
Видовое богатство	S	13	17	22	20	17	17	19	19	16	18
Индекс видовой разнообразия Шеннона	$H = -\sum_{i=1}^S p_i \cdot \ln p_i$	1,64	0,79	1,03	0,81	1,00	1,54	1,60	2,03	0,95	1,83
Индекс доминирования Симпсона	$C = \sum_{i=1}^S p_i^2$	0,25	0,65	0,47	0,56	0,44	0,35	0,25	0,17	0,51	0,18
Индекс видовой богатства Маргалефа	$d = \frac{S-1}{\ln N}$	0,47	0,59	0,72	0,68	0,61	0,63	0,67	0,66	0,60	0,69
Индекс выравнивания Пиелу	$e = H / \ln S$	0,64	0,28	0,33	0,27	0,35	0,54	0,54	0,67	0,34	0,63

ТАБЛИЦА 4.

Различия по индексу Шеннона (H) видовой разнообразия сообществ микроорганизмов биопренки толстой кишки между здоровыми и больными детьми по возрастным группам

Варианты опыта показатели	Возрастные группы				
	1	2	3	4	5
Здоровые дети, H	1,64	0,79	1,03	0,81	1
Больные дети, H	1,54	1,6	2,03	0,95	1,83
Уровень значимости, p	0,6	0,00	0,00	0,6	0,02

Далее был проведен анализ на наличие статистически значимых различий в видовом разнообразии сообществ микроорганизмов биопренки толстой кишки по индексу Шеннона у здоровых и больных детей разных возрастных групп. Анализ проводили в два этапа. На первом этапе изучались межгрупповые различия, обусловленные возрастом, отдельно у здоровых и больных детей. Анализ показал, что статистически значимые различия ($p=0,005$) были выявлены только в одном случае – между 4-й (от 2 до 5 лет) и 5-й (от 6 до 15 лет) возрастными группами больных детей.

На втором этапе проведен анализ статистических различий в видовом разнообразии сообществ микроорганизмов

биоопленки толстой кишки, оцениваемого по индексу Шеннона у здоровых и больных детей в одних и тех же возрастных группах (таблица 4). Анализ данных показал, что статистически значимые различия в видовом разнообразии сообществ микроорганизмов биоопленки толстой кишки между здоровыми и больными детьми выявлены во 2-й (от 8 суток до 1 месяца) и 3-й (от 2 месяцев до 1 года) возрастной группе.

Наибольшее число статистически значимо различающихся по численности представителей микрофлоры толстой кишки показателей обнаружено в третьей возрастной группе (дети от 2 месяцев до 1 года) между здоровыми и больными детьми (таблица 2). Это можно объяснять тем, что микрофлора новорожденных и детей младшего возраста до 1 года проходят в своем развитии ряд этапов, обусловленных естественной сукцессией кишечной микрофлоры и, по-видимому, с изменением функционального состояния иммунной системы. Как известно, сукцессия это последовательная необратимая и закономерная смена одного биоценоза (фитоценоза, микробного сообщества, биогеоценоза и т. д.) другим на определенном участке среды [2, 7, 10]. В естественных микробных сообществах (например, почвенных) сукцессии обычно вызываются поступлением порции органического вещества той или иной формы. Помимо этого сукцессию могут вызывать изменения температуры, влажности, содержания газов или специфических веществ и др. В нашем случае под сукцессией понимается изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у детей в соответствии с изменениями факторов внешней и внутренней среды: микрофлоры, питания, режима, развития организма ребенка и др. По многочисленным литературным данным известно, что процесс сукцессии кишечной микрофлоры ребенка проходит в 4 стадии: 1-я – до начала прикорма, 2-я – после начала прикорма, 3-я – после начала дачи твердой пищи, 4-я – после прекращения грудного вскармливания [2, 10, 14]. Таким образом в течении периода до 1 года происходит естественный процесс формирования микробиоты, в том числе и биоопленки толстой кишки.

Заключение

Проведенный фрактальный анализ видовой структуры сообщества симбиотических микроорганизмов биоопленки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп, позволил получить новые сведения, свидетельствующие о квазимонофрактальности ее структурной организации. Эти данные хорошо согласуются с ранее полученными результатами о квазифрактальной организации сообществ гельминтов мелких млекопитающих и макросообществ паразитов рептилий [20, 21] и открывают перспективу изучения сообществ симбионтов человека с единых методологических позиций, основанных на концепции самоподобия [5, 6]. Статистический анализ, подтвердил наличие онтогенетических перестроек в количественных показателях видовой структуры микрофлоры толстой кишки детей, зависящие как от возраста, так и от состояния здоровья. Это дало

возможность обосновано применить количественные методы теоретической экологии для характеристики сообщества симбиотических микроорганизмов биоопленки толстой кишки здоровых и больных детей различных возрастных групп. Применение индексов видовой разнообразия для количественных оценок микрофлоры биоопленки кишечника человека может иметь диагностическое значение в биомедицинских исследованиях.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. 112 с.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. 276 с.
3. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЬ, 1998. 288 с.
4. Gill S.R. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. Science. 2006. V. 312. P. 1355-1359.
5. Гелашвили Д.Б., Иудин Д.И., Розенберг Г.С., Якимов В.Н. Степенный характер накопления видовой богатства как проявление фрактальной структуры биоценоза. Журнал общей биологии. 2007. № 3. С. 170-179.
6. Гелашвили Д.Б., Иудин Д.И., Розенберг Г.С. и др. Основы мультифрактального анализа видовой структуры сообщества. Успехи современной биологии. 2008. № 1. С. 21-34.
7. Одум Ю. Основы экологии. М.: Мир, 1975. 741 с.
8. Эпштейн-Литвак Р.В. Бактериологическая диагностика дисбактериоза. Методические рекомендации. М. 1977. 20 с.
9. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.: Триада, 2007. 64 с.
10. Соколова К.Я., Соловьева И.В. Дисбактериозы: теория и практика. Н. Новгород: НГМА, 1999. 199 с.
11. Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Осипов Г.А. и др. Особенности пристеночной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Материалы 2-го междунар. конгресса по пробиотикам и 6-й Объединенной научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. Н.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 56.
12. Osipov G.A., Verkhovtseva N.B. Microecology of environment and human being: Mass-spectrometry and microbial markers approach // XXXII international congress of the society for microbial ecology and disease (October 29-30, 2009, St. Petersburg, Russia). Gastroenterology. 2009. № 4. P. 18-19.
13. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать – дитя»: Книга для практического врача. Под ред. Е.И. Ефимова, К.Я. Соколовой. Н. Новгород: НГМА, 2004. 376 с.
14. Соколова К.Я., Соловьева И.В., Власенко М.А. Микробиоценоз кишечника новорожденных. Вопросы охраны материнства и детства. 1991. № 10. С. 69-70.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
17. Мэгрран Э. Экологическое разнообразие и его измерение. М.: Мир, 1992. 184 с.
18. Маргалеф Р. Облик биосферы. М.: Наука, 1992. 254 с.
19. Taylor L.R. Bates, Williams, Hutchinson – a variety of diversities. Diversity of insect faunas: 9th Symposium of the royal Ontomological society. Oxford. 1978. P. 1-18.
20. Гелашвили Д.Б., Иудин Д.И., Солнцев Л.А. и др. Мультифрактальный анализ видовой структуры сообществ гельминтов мелких млекопитающих Самарской Луки. ДАН. 2009. № 5. Т. 427. С. 703-706.
21. Снегирева М.С., Фадеева Г.А., Иудин Д.И., Гелашвили Д.Б. Анализ видовой структуры паразитофауны прыткой ящерицы на основе принципа самоподобия. Вестник ННГУ. 2010. № 2. Ч. 2. С. 456-461.