

Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки

Ким А.Д.¹, Лепехова С.А.², Чашкова Е.Ю.¹, Коваль Е.В.¹, Пивоваров Ю.И.¹,
Фадеева Т.В.¹, Гольдберг О.А.¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии (ИНЦХТ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

² Иркутский научный центр (ИНЦ) Сибирского отделения Российской академии наук (СО РАН)
Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134

РЕЗЮМЕ

Введение. Язвенный колит – хроническое рецидивирующее системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением слизистой оболочки толстой кишки. Каждый год регистрируется до 20 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения, в основном среди лиц трудоспособного возраста. По мнению ряда авторов, в патогенезе развития и возникновения заболевания одну из ведущих причин играет изменение в составе микрофлоры толстой кишки, а также продукты их метаболизма, воздействующие на энтериную систему и моторику кишечника.

Цель. Изучить показатели микробиоты толстой кишки у самцов крыс линии Вистар при моделировании язвенного поражения.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено с использованием самцов крыс линии Вистар ($n = 24$). Предложен оригинальный способ модели язвенного колита. Определен количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки.

Результаты. Выявлены изменения качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры толстой кишки: на 3-и сут отмечали снижение концентрации *Lactobacillus* ssp. и *Escherichia coli*, а также рост грибковой микрофлоры, появление представителей условно-патогенной микрофлоры. Изменения носили прогрессирующий характер, и уже к 7-м сут выявляли выраженное снижение общей пристеночной концентрации бактерий нормофлоры и повышение процентного и абсолютного числа представителей условно-патогенной микрофлоры. К 10-м сут эксперимента при малом увеличении общей численности пристеночных бактерий преобладающей микрофлорой являются *Bacteroides* ssp. (26,8%) и *Peptococcus* ssp. (27,6%).

Ключевые слова: язвенный колит, бактериология, микрофлора, эксперимент.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ (протокол № 7 от 26.06.2017).

Для цитирования: Ким А.Д., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Пивоваров Ю.И., Фадеева Т.В., Гольдберг О.А. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>.

✉ Ким Андрей Денсунович, e-mail: kimad1983@rambler.ru.

Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis

Kim A.D.¹, Lepekhova S.A.², Chashkova E.Y.¹, Koval E.V.¹, Pivovarov Yu.I.¹, Fadeeva T.V.¹, Goldberg O.A.¹

¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (ISCST)
1, Bortsov Revolyutsii Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (SB RAS)
134, Lermontova Str., Irkutsk, 664033, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The increased incidence of inflammatory bowel disease (IBD) in the world and the lack of consensus on the causes and development mechanisms of IBD are the key elements that determine the relevance of the study. According to some authors, in the pathogenesis of the development and occurrence of ulcerative colitis, one of the leading causes is a change in the composition of the colon microflora and the impact of the products of their metabolism on the enteric system and intestinal motility.

The aim was to study the qualitative and quantitative changes in the colon microbiota in rats when modeling ulcerative lesions by the original method.

Materials and methods. The experimental study was carried out using male Wistar rats ($n = 24$). Ulcerative colitis was modeled in an original way. The quantitative and qualitative composition of the parietal microflora of the distal colon was determined.

Results. When modeling ulcerative lesions of the colon using the original method, changes in the qualitative and quantitative composition of the parietal microflora of the colon were revealed. On the 3rd day there was a decrease in *Lactobacillus* ssp. and *Escherichia coli*, as well as the growth of fungal microflora and the appearance of representatives of opportunistic microflora. The changes were progressive in nature, and by the 7th day of the study revealed a marked reduction of the total parietal concentration of the normal flora bacteria and an increased percentage and absolute number of representatives of conditionally pathogenic microflora. By the 10th day of the experiment, with a small increase in the total number of parietal bacteria, the predominant microorganisms were *Bacteroides* ssp. (26.8%) and *Peptococcus* ssp. (27.6%).

Key words: ulcerative colitis, bacteriology, microflora, experiment.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee ISCST (Protocol No. 7 of 26.06.2017).

For citation: Kim A.D., Lepekhova S.A., Chashkova E.Y., Koval E.V., Pivovarov Yu.I., Fadeeva T.V., Goldberg O.A. Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) во всем мире, отсутствие единого мнения о причинах и механизмах развития ВЗК являются ключевыми элементами, определяющими актуальность исследования данной проблемы. Одним из механизмов патогенеза развития ВЗК считается нарушение в составе микрофлоры кишечника [1]. В норме микрофлора толстой кишки насчиты-

вает более 500 видов различных микроорганизмов, на 92–95% состоящих из представителей так называемой облигатной микрофлоры – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, непатогенная *Escherichia coli* (*E. coli*). Нормальная микрофлора выполняет такие функции, как регуляция водно-солевого обмена, газового состава, метаболизм всех нутриентов, обеспечение колонизационной резистентности, детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов, морфокинетическое действие, мутагенная и иммуногенная функция,

образование энергии для клеток хозяина, являясь тем самым неотъемлемым «органом» нашего организма [2–4].

Известно, что нарушение нормального баланса кишечной микробиоты приводит к возникновению патологических процессов в слизистой оболочке. Количественный и качественный состав микробиоты толстой кишки зависит от множества как эндо-, так и экзогенных факторов. Поэтому количественный и качественный состав микрофлоры даже у представителей одного вида может варьировать в широких пределах, что определено как местом проживания, так и характером питания. У всех пациентов с ВЗК микрофлора характеризуется развитием дисбактериоза, при котором отмечается снижение количества преобладающих в норме типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с увеличением типа *Proteobacteria* E21. Однако единичных изменений в составе кишечной микрофлоры, характеризующих специфику при данной патологии, не выявлено [1].

У пациентов с синдромом раздраженного кишечника изменения в составе кишечной микрофлоры заключаются главным образом в снижении *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* на фоне преобладания аэробов над анаэробами. При этом пристеночный состав микрофлоры у пациентов с данным синдромом включает большее разнообразие микроорганизмов, чем у здоровых людей [5, 6]. При развитии дисбактериоза на фоне поражения определенным возбудителем специфичным изменением является выявление возбудителя как в составе просветной, так и пристеночной микрофлоры.

Цель работы – изучить качественные и количественные изменения в составе пристеночной микрофлоры толстой кишки при моделировании язвенного колита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария ФГБНУ ИНЦХТ (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 0000023 от 28.11.2015, служба ветеринарии Иркутской области) на самцах крыс линии Вистар массой 280–350 г ($n = 24$), возраст более 6 мес. Среди подопытных животных шесть крыс составили контрольную группу здоровых животных, необходимых для получения референсных значений. В группе крыс с моделированным язвенным колитом на каждый срок исследования микробиоты было выведено по шесть животных. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, соответственно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ».

Эксперименты выполнялись в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755 и № 48 от 23.01.1985 «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.), согласно протоколу, одобренному Комитетом по биомедицинской этике. Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях под общим обезболиванием.

Нами разработан оригинальный способ моделирования язвенного поражения стенки толстой кишки у крыс [7]. Пристеночную микрофлору биоптата толстой кишки оценивали бактериологическими методами, включающими изучение качественного и количественного состава аэробной, факультативно-анаэробной, анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida* в определенные временные промежутки эксперимента, с использованием высокоселективных твердых и жидких питательных сред, аэробной и анаэробной техники культивирования, диагностических экспресс-тестов и полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ Expression (Biomérieux, Франция) в соответствии с действующей нормативной документацией (ОСТ 91500.11.0004–2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Сбор материала проводили согласно методическим указаниям МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Пробы в течение получаса доставлялись в лабораторию. После определения веса (с точностью 0,001 г) биоптат тщательно гомогенизировали в 0,85%-м растворе хлорида натрия из расчета 1 : 10. Из полученной суспензии готовили десятикратные разведения гомогената до уровня 10^{-8} – 10^{-11} (вес/объем).

Из соответствующих разведений производили посеvy на расширенный набор питательных сред для аэробных, факультативно-анаэробных бактерий (Эндо, Плоскирева, Левина, желточно-солевой агар, мясопептонный агар с 5% крови, висмут-сульфит агар и др.). Для выделения анаэробов использовали тиогликолевую среду, среду Блаурокка, Вильсона – Блера, анаэробный кровяной агар, к основе которого добавляли 5% гемолизированной крови, 10 мкг/мл витамина К и 5 мкг/мл гемаина; для выделения грибов – среду Сабуро. Культивирование анаэробной микро-

флоры проводили в строго анаэробных условиях с применением микроанэростатов GENbox anaer (BioMerieux, Франция) и газогенерирующих пакетов HiMedia Laboratories (Индия).

Учет результатов производили через соответствующие временные промежутки. Результат отражали в колониеобразующих единицах на 1 грамм (КОЕ/г) с учетом первоначального веса биоптата и степени разведения гомогената.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Определение значимости различий, полученных данных ($p \leq 0,05$) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна – Уитни (U). Статистическая обработка результатов осуществлена с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработана модель язвенного поражения с ишемизацией стенки дистального сегмента толстой кишки и поддержанием воспаления. В рамках исследования

проведена оценка качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры на 3-и, 7-е, 10-е сут выведения животных из эксперимента. Модель выполняли с оперативным вмешательством, включающим пристеночное выделение, перевязку и пересечение прямых ветвей артерий толстой кишки с сопровождающими венами на протяжении 3 см от основания мочевого пузыря для ишемического повреждения дистального сегмента стенки толстой кишки. Через сутки после оперативного вмешательства подопытные животные получали перорально 1%-й водный раствор декстрана сульфата натрия, свободным поением, на протяжении всего эксперимента для поддержания воспалительного процесса в стенке толстой кишки.

В процессе исследования установлено, что пристеночная микрофлора толстой кишки крыс у здоровых животных на 95% состоит из облигатной флоры, представленной *Lactobacillus* spp. (48,7%), *Bacteroides* spp. (31,7%), *Peptococcus* spp. (14,6%), *Enterococcus faecium* (2,9%), грамположительными палочками (1,2%), *Bifidobacterium* spp. (0,7%), *E. coli* (0,1%) и другими (0,1%) (рис. 1, таблица).

Таблица

Количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях моделированного язвенного колита по оригинальному способу (Lg КОЕ/г), $Me (Q_1-Q_3)$				
Показатель	Норма	3-и сут	7-е сут	10-е сут
1	6,1 (6,0–6,3)	3,7 (3,0–4,3)*	1,7 (0–4,0)*	3,8 (3,6–3,9)*
	100%	100%	50%	100%
2	3,0 (0–5,0)	0 (0–4,0)	0 (0–0)	0 (0–0)
	66,7%	33,3%		
3	3,5 (3,5–4,0)	3,0 (0–4,0)	0 (0–0)*	0 (0–0)*
	100%	66,7%		
4	7,0 (5,0–7,2)	3,75 (3,5–3,9)*	0 (0–0)*	0 (0–0)*
	100%	100%		
5	1,3 (0–3,0)	1,5 (0–3,6)	0 (0–3,0)	0 (0–0)
	50%	50%	33,3%	
6	5,0 (5,0–6,3)	0 (0–4,0)*	0 (0–0)*	0 (0–5,0)
	100%	33,3%		33,3%
7	0 (0–5)	3,0 (0–3,2)	0 (0–0)	0 (0–0)
	33,3%	66,7%		
8	7,0 (7,0–7,0)	8,0 (8,0–8,0)*	3,0 (0–6,0)*	5,5 (5,0–6,0)*
	100%	100%	50%	100%
9	9,0 (5,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	2,5 (0–5,0)*	6,0 (5,0–6,0)
	100%	100%	50%	100%
10	8,0 (8,0–8,3)	5,0 (5,0–6,0)*	2,5 (0–5,5)*	6,0 (5,0–6,3)*
	100%	100%	50%	100%
11	0 (0–0)	0 (0–6,0)	0 (0–0)	0 (0–0)
		33,3%		
12	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	2,5 (0–5,3)
			16,6%	50%

Окончание табл.

Показатель	Норма	3-и сут	7-е сут	10-е сут
13	0 (0–8,3)	0 (0–6,0)	0 (0–0)	6,0 (5,6–6,0)
	33,3%	33,3%		100%

Примечание. 1 – *E. coli*, 2 – *Proteus mirabilis*, 3 – *Citrobacter freundii*, 4 – *Enterococcus faecalis*, 5 – *Staphylococcus epidermidis*, 6 – грамположительная палочка, 7 – *Candida* spp., 8 – *Bifidobacterium*, 9 – *Lactobacterium*, 10 – *Bacteroides* ssp., 11 – *Actinomyces* spp., 12 – *Veillonella* spp., 13 – *Peptococcus* spp. * статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни по сравнению с нормой ($p_U \leq 0,05$).

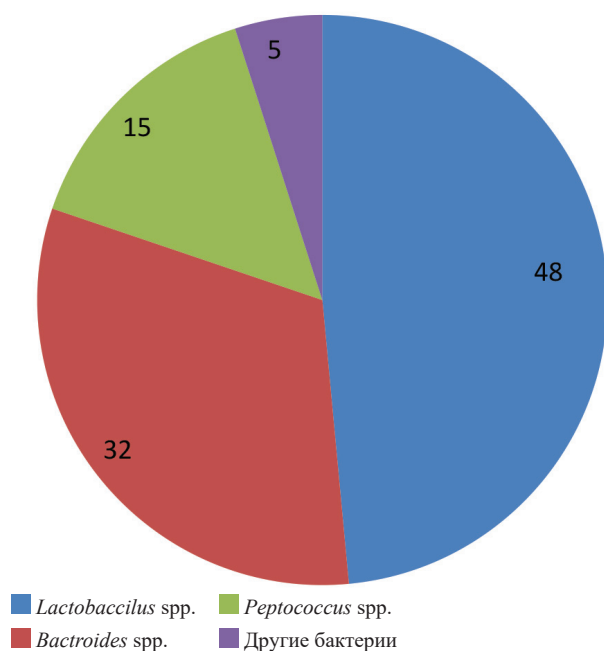


Рис. 1. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у здоровых крыс, %

По результатам бактериологического исследования, на 3-и сут эксперимента установлено, что на фоне индуцированного язвенного колита отмечается снижение общей численности бактерий более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми животными. В абсолютных числах это выразилось в снижении численности с 8,21 до $3,92 \times 10^9$ из-за достоверного уменьшения количества *E. coli* (10^6 – 10^4), *Enterococcus faecalis* (10^7 – 10^4), грамположительной палочки (10^5 – 10^{10}), *Bacteroides* ssp. (10^8 – 10^5) при сопутствующем достоверном повышении *Bifidobacterium* spp. (10^7 – 10^8) ($p \leq 0,05$). При сравнительном анализе по процентному соотношению пристеночной микрофлоры у животных с индуцированным язвенным колитом на 3-и сут эксперимента отмечено процентное увеличение *Bifidobacterium* spp. с 0,7 до 38,3%, *Lactobacillus* spp. – с 48,7 до 61,3%, а также снижение представителей факультативной микрофлоры с 51,3 до 0,4% по сравнению со здоровыми животными.

Известно, что *Lactobacillus* способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. Как и *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* взаимодействуют с энтероцитами, стимулируют защитные механизмы организма, в том числе увеличивая скорость регенерации слизистой оболочки, оказывая действие на синтез антител к родственным, но обладающим патогенными свойствами микроорганизмам, активируя фагоцитоз, а также синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов. *Lactobacillus* продуцируют ряд гидролитических ферментов, в частности лактазу, расщепляющую лактозу, препятствуя тем самым развитию лактазной недостаточности.

Кроме этого *Lactobacillus* поддерживают кислотность толстой кишки на уровне 5,5–5,6 pH [9, 10]. При индукции язвенного колита в эксперименте выявлено, что на 3-и сут появляются лактозотрицательные бактерии, составляющие 34,8% от общего числа *E. coli*, что является начальным проявлением развивающегося дисбиоза. Значимое снижение кишечной палочки также указывает на развивающийся дисбиоз, так как известно, что *E. coli* приносит пользу организму хозяина, синтезируя витамин К и предотвращая развитие патогенных микроорганизмов в кишечнике [11]. Резкое увеличение *Bifidobacterium* указывает на развитие компенсаторной реакции, направленной на поддержание нормального состояния пристеночной микрофлоры и защитных свойств кишечной стенки. *Bifidobacterium* осуществляют физиологическую защиту кишечного барьера от проникновения микробов и токсинов во внутреннюю среду организма и обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам за счет выработки органических жирных кислот.

В 33% наблюдений выявлено появление *Actinomyces*. Внедрение *Actinomyces* в слизистую оболочку толстой кишки может привести к образованию инфекционной гранулемы, распространяющейся в окружающие ткани с формированием абсцессов и свищей. В образовании нагноительного

процесса играют роль и стафилококки, увеличение общей концентрации которых практически в 3,5 раза было отмечено на 3-и сут эксперимента. Антигены лучистых грибов приводят к специфической сенсибилизации и аллергической перестройке организма (гиперсенсибилизация замедленного или туберкулинового типа), а также к образованию антител (комплементсвязывающие, агглютинины, преципитины и др.) (рис. 2).

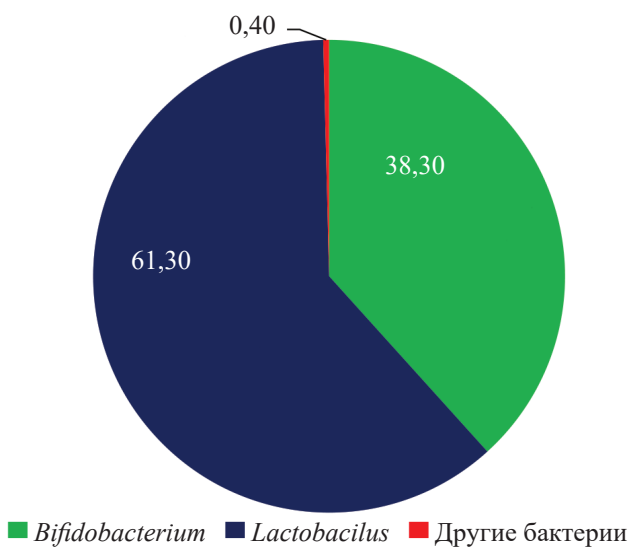


Рис. 2. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 3-е сут, %

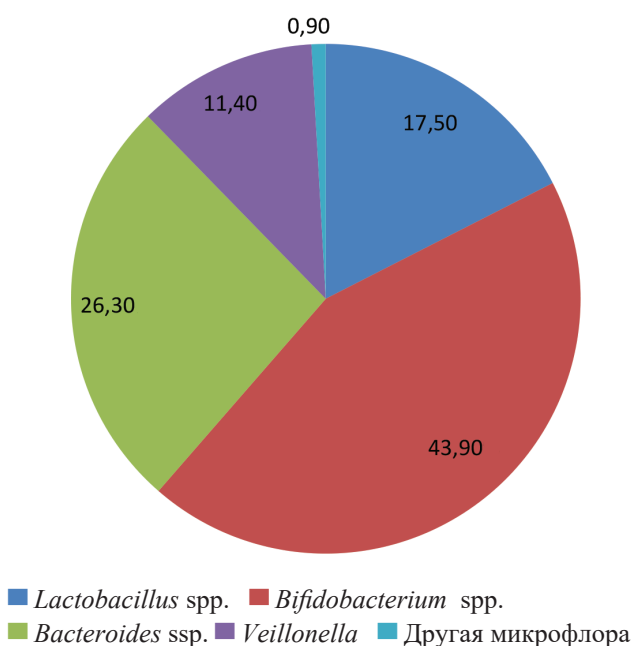


Рис. 3. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 7-е сут, %

На 7-и сут эксперимента оказалось, что на фоне ишемизации и снижения защитных свойств кишечной стенки происходит значимое снижение абсолютного общего числа бактерий по сравнению с показателями здоровых животных до $6,25 \times 10^6$ (рис. 3). Также выявлена достоверная значимость различий с результатами 3-х сут эксперимента ($p = 0,025$) по сравнению с нормой. Отмечено достоверное снижение количественного содержания *E. coli* (10^6-10^2), *Bifidobacterium* spp. (10^7-10^3), *Lactobacillus* spp. (10^9-10^3), *Bacteroides* spp. (10^8-10^3) ($p \leq 0,05$), а также полное исчезновение некоторых представителей факультативной флоры, таких как *Proteus*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Peptococcus*, грамположительной палочки.

При сравнительном исследовании изменений процентного соотношения пристеночных микроорганизмов на 7-е сут эксперимента выявлено увеличение процентной составляющей *Bifidobacterium* spp. на 5,6% (с 38,3 до 43,9%), снижение *Lactobacillus* spp. на 31,2% (с 48,7 до 17,5%). Процент *Bacteroides* spp. увеличивался на 7-е сут и составлял 26,3%. Также увеличивалось процентное составляющее *E. coli*: на 7-е сут оно составляло 0,5%, *Staphylococcus epidermidis* – 0,3%. В 33% наблюдений отмечено появление бактерий семейства Veillonellaceae, общее процентное составляющее которых на 7-е сут составило 11,4%, а в наблюдениях – до 28%.

На 10-е сут отмечается увеличение абсолютной общей численности микрофлоры до $2,39 \times 10^6$ по сравнению с 7-ми сут эксперимента и снижение по сравнению с показателями здоровых животных. На 10-е сут по сравнению с референсными значениями здоровых животных имелось достоверное снижение концентрации *E. coli* (10^6-10^4), *Bifidobacterium* spp. (10^7-10^6), *Bacteroides* spp. (10^8-10^6). Выявлено полное отсутствие *Proteus mirabilis*, *Citobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, грамположительной палочки. В процентном соотношении преобладающей микрофлорой являлись представители *Bacteroides* spp. (26,7%) и *Peptococcus* (27,6%), меньшую часть составляли *Lactobacillus* spp. (17,5%), *Bifidobacterium* spp. (13,8%), грамположительная палочка (4,6%). *Bacteroides* spp. являются условно-патогенными бактериями.

В условиях иммунодефицита, который развивается при моделировании язвенного колита с использованием оригинального способа, *Bacteroides* spp. принимают участие в возникновении гнойно-воспалительных процессов в ассоциациях с аэробными бактериями. Обширный арсенал факторов вирулентности, таких как капсулы, пили, белки наружной мембраны, способствует процессам адге-

зии. Капсульный полисахарид как фактор агрессии защищает бактерии от фагоцитоза. *Bacteroides* spp. продуцируют ряд ферментов: нейраминидазу, фибринолизин, гепариназу, участвующие в инвазии, а также продукты метаболизма – жирные кислоты с короткой цепью, биогенные амины, нарушающие функциональную активность макрофагов и лейкоцитов. Липополисахариды участвуют в подавлении активности фагоцитирующих клеток [12]. В 50% случаев выявлено появление Veillonellaceae, которые составляют 9,6% от общего числа. Veillonellaceae относятся к наиболее распространенным и физиологически значимым бактериям толстой кишки человека [13]. В толстой кишке Veillonellaceae обнаруживаются не очень часто: в 1 г кала содержание этой бактерии находится в пределах 0–10⁸ КОЕ [14]. С *Veillonella parvula* связывают воспаление толстой кишки (рис. 4).

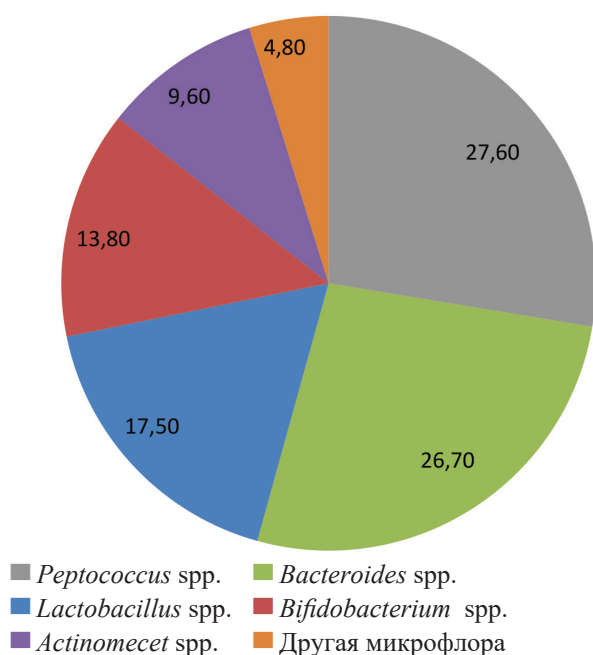


Рис. 4. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 10-е сут, %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественные и качественные изменения пристеночной микрофлоры при моделировании язвенного поражения слизистой оболочки толстой кишки у самцов крыс линии Вистар, полученные оригинальным способом, характеризуются снижением общей численности микрофлоры к 3-м сут, развитием дисбиоза в виде уменьшения количества *Lactobacillus* и *E. coli*, появлением грибковой микрофлоры, выявлением условно-патогенной микрофлоры и компенсаторной реакцией в виде значимого повышения

Bifidobacterium. Однако даже столь значимого повышения концентрации *Bifidobacterium* в ранние сроки после оперативного вмешательства недостаточно для поддержания нормального баланса кишечной микрофлоры, что проявляется выраженным снижением общей пристеночной концентрации бактерий к 7-м сут эксперимента с повышением абсолютного числа представителей условно-патогенной микрофлоры.

К 10-м сут эксперимента, при малом увеличении общей численности пристеночных бактерий, преобладающей микрофлорой являются *Bacteroides* spp., бактерии, поддерживающие воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника. Выявлено появление Veillonellaceae до 50% случаев, присутствие которой напрямую связывают с развитием воспаления в стенке толстой кишки. Дальнейшие исследования, несомненно, необходимы как для понимания процессов сложного взаимодействия макро- и микроорганизмов, их влияния в развитии патологических реакций, так и для изучения возможности коррекции этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

- Ni J., Wu G.D., Albenberg L.L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (10): 573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. СПб., 2009: 35.
- Rastelli M., Knauf C., Cani P.D. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity.* 2018; 26 (5): 792–800. DOI: 10.1002/oby.22175.
- Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. Горловка: Ліхтар, 2010: 532.
- Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Лаврентьева О.А. Полостная и пристеночная микробиота прямой кишки при синдроме раздраженного кишечника. *Фарматека.* 2013; 18 (271): 61–66.
- Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (7): 2219–2241. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
- Патент 2604044 РФ. Способ моделирования язвенного колита. Ким А.Д., Григорьев Е.Г., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Зарицкая Л.В. Заявка № 2015127186/14, приоритет изобретения от 06.07.2015; опубли. 10.12.2016. Бюллетень № 34.
- Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 216.
- Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саймова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М. Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс под воздействием внутреннего и внешнего облучения. *Наука и здравоохранение.* 2017; 3: 45–58.

10. Ершова И.Б., Гаврыш Л.И., Кунегина Е.Н. и др. Значение лактобактерий в организме человека и тактика правильного выбора эубиотиков. *Новости медицины и фармации*. 2007; 17: 20–21.
11. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Дорофеева А.А. Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции. *Современная гастроэнтерология*. 2014; 1 (75): 34-40.
12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Э.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная гастроэнтерология*. 2017; 1 (137): 8–30.
13. Reid G., Howard J., Gan B.S. Can bacterial interference prevent infection? *Trends Microbiol.* 2001; 9 (9): 424–428. DOI: 10.1016/S0966-842X(01)02132-1.
14. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (16): 1193–1198.

Вклад авторов

Ким А.Д. – проведение экспериментов и сбор данных, написание первоначального проекта (включая основной перевод). Лепехова С.А. – идеи, формулирование исследовательских целей и задач, критический обзор, комментарии и исправление рукописи. Чашкова Е.Ю. – подготовка, создание рукописи. Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Гольдберг О.А. – предоставление реагентов, материалов, животных, вычислительных ресурсов или других инструментов анализа. Пивоваров Ю.И. – применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Сведения об авторах

Ким Андрей Денсунович, мл. науч. сотрудник, научный отдел клинической хирургии, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Лепехова Светлана Александровна, д-р биол. наук, зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, ИНЦ СО РАН, г. Иркутск. ORCID 0000-0002-7961-4421.

Чашкова Елена Юрьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, научный отдел клинической хирургии, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Коваль Елена Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Пивоваров Юрий Иванович, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточной патофизиологии и биохимии, научно-лабораторный отдел, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Фадеева Татьяна Владимировна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Гольдберг Олег Аронович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

(✉) **Ким Андрей Денсунович**, e-mail: kimad1983@rambler.ru.