

## МОДЕЛИРОВАНИЕ СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИЕЙ ТРАВМЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У КРЫС

Борщев Ю.Ю.<sup>1,5</sup>, Буровенко И.Ю.<sup>1,4</sup>, Карасева А.Б.<sup>2</sup>, Минасян С.М.<sup>1,9</sup>,  
Борщев В.Ю.<sup>3</sup>, Семенова Н.Ю.<sup>1</sup>, Борщева О.В.<sup>1</sup>, Половинкин В.В.<sup>6</sup>,  
Родионов Г.Г.<sup>7</sup>, Суворов А.Н.<sup>2,8</sup>, Галагудза М.М.<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Технический университет Молдовы, г. Кишинев, Республика Молдова

<sup>4</sup> ГОУ «Приднестровский государственный университет имени Т.Г. Шевченко», г. Тирасполь, Республика Молдова

<sup>5</sup> ООО «НИЦ Пробиокод СП», Москва, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

<sup>7</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Цель исследования – разработка модели синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) химической индукцией травмы толстой кишки и антибиотик-ассоциированным дисбиозом кишечника у крыс с первичным висцеральным ожирением (ПВО) для исследований устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. Эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах стока Wistar с ПВО в условиях улучшенного конвенционального вивария. Однократно химически индуцированное воспалительное заболевание толстой кишки (ХИВЗТК) сопровождалось внутрижелудочным введением смеси антимикробных препаратов широкого спектра действия (АМП) в течение 3-х дней. Через 5 дней проводили иммунологические и биохимические исследования, изучали состав кишечной микробиоты в фекалиях и короткоцепочечных жирных кислот в крови, морфологические изменения структуры толстой кишки, гемодинамические параметры и устойчивость миокарда на модернизированной установке по Лангендорфу. У крыс с ПВО на фоне жируглеводной диеты (ЖУД) существенно увеличилась масса депозитов висцерального жира и содержание липополисахаридов (LPS) в крови. У животных с ХИВЗТК, помимо LPS, произошло до-

### Адрес для переписки:

Галагудза Михаил Михайлович  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ  
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.  
Тел.: 8 (812) 702-37-00.  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

### Address for correspondence:

Galagudza Michael M.  
V. Almazov National Medical Research Centre  
197341, Russian Federation, St. Petersburg,  
Akkuratova str., 2.  
Phone: 7 (812) 702-37-00.  
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

### Образец цитирования:

Ю.Ю. Борщев, И.Ю. Буровенко, А.Б. Карасева, С.М. Минасян, В.Ю. Борщев, Н.Ю. Семенова, О.В. Борщева, В.В. Половинкин, Г.Г. Родионов, А.Н. Суворов, М.М. Галагудза «Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 87-98. doi: 10.15789/1563-0625-MOS-1839

© Борщев Ю.Ю. и соавт., 2020

### For citation:

Yu. Yu. Borshchev, I. Yu. Burovenko, A. B. Karaseva, S. M. Minasyan, V. Yu. Borshchev, N. Yu. Semenova, O. V. Borshcheva, V. V. Polovinkin, G. G. Rodionov, A. N. Suvorov, M. M. Galagudza "Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 87-98. doi: 10.15789/1563-0625-MOS-1839

DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839

стоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (TNF, IL-8, MCP-1), а после перорального введения смеси АМП, показаны выраженные нарушения пищевого поведения и эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, глубокие деструкционные изменения в толстой кишке, качественного и количественного состава кишечной микробиоты, характерные для дисбиоза 1-й степени, и только для IL-8 отмечен высокий уровень. Повышение концентрации уксусной и пропионовой кислоты в крови показано у животных с ХИВЗТК и в большей степени у крыс с антибиотик-индуцированным дисбиозом (АИД). ЖУД существенно снизило представительство лактобацилл и бифидобактерий в толстокишечном содержимом. Индуцирование ВЗК приводит к манифестированию кишечной палочки, а дисбиоза кишечника – протей. Коморбидное сочетание патологических изменений в иммунной и пищеварительной системах вызвало достоверное увеличение площади некроза миокарда изолированного сердца на 35%, то есть снижение устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению (ИРП).

Модель ССВР, индуцированная химической травмой толстого кишечника, отягощается введением смеси АМП и характеризуется контролируемым изменением маркеров воспаления. Степень ухудшения морфофункциональных характеристик изолированного сердца, в том числе снижение устойчивости к ИРП, соответствует острому воспалительному заболеванию кишечника с индуцированным дисбиозом кишечника. Данная модель может быть использована в экспериментальной медицине в области кардиологии, эндомикроэкологии, гастроэнтерологии и иммунологии.

*Ключевые слова:* цитокины, воспалительное заболевание толстой кишки, антибиотик-индуцированный дисбиоз, изолированное сердце, размер инфаркта

## MODELING OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME BY CHEMICAL INDUCTION OF COLON INJURY IN RATS

**Borshchev Yu.Yu.<sup>a,e</sup>, Burovenko I.Yu.<sup>a,d</sup>, Karaseva A.B.<sup>b</sup>,  
Minasyan S.M.<sup>a,i</sup>, Borshchev V.Yu.<sup>c</sup>, Semenova N.Yu.<sup>a</sup>,  
Borshcheva O.V.<sup>a</sup>, Polovinkin V.V.<sup>f</sup>, Rodionov G.G.<sup>g</sup>,  
Suvorov A.N.<sup>b,h</sup>, Galagudza M.M.<sup>a,i</sup>**

<sup>a</sup> V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Technical University of Moldova, Kishinev, Republic of Moldova

<sup>d</sup> T. Shevchenko Pridnestrovian State University, Tiraspol, Republic of Moldova

<sup>e</sup> LLC "Research Center Probiocode SP", Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> Research Institute – S. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>g</sup> A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>h</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>i</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Our objective was to develop a model of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) by chemical induction of colon injury and antibiotic-associated intestinal dysbiosis in rats with primary visceral obesity (PVO) for studies of myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury. The experiments were performed with adult Wistar male rats with PVO under improved conditions of a conventional animal clinic. The chemically induced inflammatory colon disease (CIICD) was accomplished by intragastric administration of a mixture of broad-spectrum antimicrobial agents (AMA) for 3 days. Five days later, immunological and biochemical studies were carried out, as follows: composition of the intestinal microbiota in feces and short-chain fatty acids in blood, morphological changes in the structure of the colon, hemodynamic parameters and myocardial stability with modified Langendorff system. In PVO rats, the mass of visceral fat deposits and the content of lipopolysaccharides (LPS) in the blood were significantly increased when giving them fat-carbohydrate diet (FCD). In animals with CIICD, in addition to LPS, there was a significant increase in pro-

inflammatory cytokine concentration (TNF, IL-8, MCP-1), and after oral administration of the AMA mixture, pronounced disturbances of food behavior and evacuatory function of gastrointestinal tract, deep destructive changes in colon, as well as qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota with characteristics typical to the first-grade dysbiosis. High levels were shown for IL-8 cytokine only. An increase in acetic and propionic acid concentrations were shown in blood in animals with CIICD, and, to a greater extent, in rats with antibiotic-induced dysbiosis (AID). FCD was followed by significantly reduced levels of lactobacilli and bifidobacteria in colonic contents. CIICD leads to detection of *Escherichia coli*, and intestinal dysbiosis leads to the manifestation of *Proteus*. A comorbid combination of pathological changes in the immune and digestive systems caused a significant increase in the area of myocardial necrosis (by 35 percent) in isolated heart by, thus presuming decreased myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury (IRI). The SIRS model induced by chemical trauma to large intestine is aggravated by the introduction of AMAs mixture, and it is characterized by a controlled change in inflammatory markers. Deterioration of morphofunctional characteristics in isolated heart included decrease in resistance to IRI seems to correspond to acute inflammatory bowel disease with induced intestinal dysbiosis. This model can be used in experimental medicine in the field of cardiology, endomicroecology, gastroenterology, and immunology.

*Keywords: cytokines, inflammatory colon disease, antibiotic-induced dysbiosis, isolated heart, infarct size*

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе токсикологии Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00153).

## Введение

Системный воспалительный ответ обусловлен выделением и неконтролируемым распространением цитокинов и провоспалительных медиаторов из первичного очага воспаления в окружающие ткани, а затем и в систему кровотока. Ключевым понятием в клинической медицине, характеризующим ответную реакцию организма на любое инфекционное воспаление (инфицированная рана, ожог, перфорация полого органа брюшной полости, воспаление червеобразного отростка, пневмония, эндокардит и т. д.) является синдром системной воспалительной реакции – ССВР (SIRS) [17]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующим течением. ВЗК представлены язвенным колитом, болезнью Крона, а также более редкими заболеваниями – коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом и атипичным микроскопическим колитом, которые различаются этиопатогенетически, по локализации, макроскопической и гистологической картине [13]. Моделирование данной патологии индукцией воспаления ЖКТ различного генеза у животных широко используется в экспериментальной медицине [23]. Основные направления в экспериментальном моделировании ВЗК вклю-

чают использование генетически модифицированных лабораторных животных и различные методы химической индукции ЯК и БК путем экзогенного введения в пищеварительный тракт веществ – гаптенов иммунологических реакций: тринитробензолсульфоновой кислоты, динитробензолсульфоновой кислоты, декстран сульфата натрия, уксусной кислоты, оксазолон, каррагинана. Индукция ВЗК химическими веществами является приоритетной экспериментальной моделью в сравнении с использованием генетически конструированных линий лабораторных животных, в связи с экономическим преимуществом, доступностью методов, простотой в исполнении и быстрой реализацией модели [11]. Учитывая широкое использование антимикробных препаратов (АМП) в клинической и ветеринарной практике при лечении ВЗК, необходимо учитывать коморбидное влияние этих патологий и существенные изменения состава кишечной микробиоты, с развитием АИД [7] и воспалительных цитокинов [1], с их воздействием на морфофункциональные характеристики как иммунной и пищеварительной [19], так и сердечно-сосудистой системы [4].

**Целью данного исследования** была разработка адекватной модели ССВР вследствие воспалительного заболевания толстого кишечника, осложненного АИД, вызванного смесью АМП широкого спектра действия (амоксциллин, метронидазол, кларитромицин) для изучения устойчивости миокарда к ИРП у крыс с ПВО с исследованием гематологических, иммунологических, биохимических параметров крови и состава короткоцепочечных жирных кислот (КЦКЖ), микробиологического состава фекалий, гистологических характеристик кишечника, гемодинамических и морфофункциональных показателей

миокарда изолированного сердца, для последующей трансплантации в клиническую практику.

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar с улучшенным конвенциональным статусом, массой 320-350 г, в соответствии с Директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Животные случайным образом распределялись в одну из четырех групп (n = 14 в каждой группе): 1) контроль: крысы получали стандартный корм *ad libitum*, группа КТР; 2) крысы с первичным висцеральным ожирением, индуцированным ЖУД: в дополнение к стандартной диете животные получали ежедневно *per os* в течение 28 дней по 2 г гидрогенизированных жиров и 1 г сахара, группа ПВО; 3) моделирование ССВР: животным с ПВО одноразово ректально вводили 1 мл смеси 3% раствора уксусной кислоты и этанола, индуцируя острое воспаление толстого кишечника, группа ВТК; 4) антимикробная терапия смесью АМП (амоксциллин, метронидазол и кларитромицин): животным с ПВО и ВТК внутривентрикулярно вводили 1 мл раствора АМП в суточной дозе по 15 мг каждого АМП на крысу в течение 3-х дней, группа АМК. Через 5 дней, с продолжением соответствующей диеты, животных наркотизировали изофлураном, брали цельную кровь из задней полой вены для гематологического, биохимического и иммунологического анализа (n = 7). Клинический анализ крови выполняли на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, КНР). Уровень лактатдегидрогеназы (LDH), щелочной фосфа-

тазы (ALP), креатинина, лактата, мочевой кислоты, мочевины оценивали с помощью биохимического анализатора (BioChem Analette, НТИ, США). Уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1), С-реактивного белка (CRP), липополисахарида (LPS) оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, КНР). Измерение массовой концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦКЖ): уксусной – УК, пропионовой – ПК, изомаляной – ИЗК, изовалериановой – ИВК в пробах плазмы крови проводилось методом хромато-масс-спектрометрии. Идентификацию КЦКЖ осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, в режиме регистрации индивидуальных ионов (SIM), установленным при предварительной градуировке прибора на оборудовании: газовый хроматограф Agilent 7890 (Agilent Technologies, США) с масс-селективным детектором. Для количественного определения концентрации определяемого вещества использовалось автоматическое интегрирование хроматограмм с помощью программного обеспечения фирмы Agilent Technologies, США, MSD Chem Station. Для количественного определения использовался метод градуировочного графика.

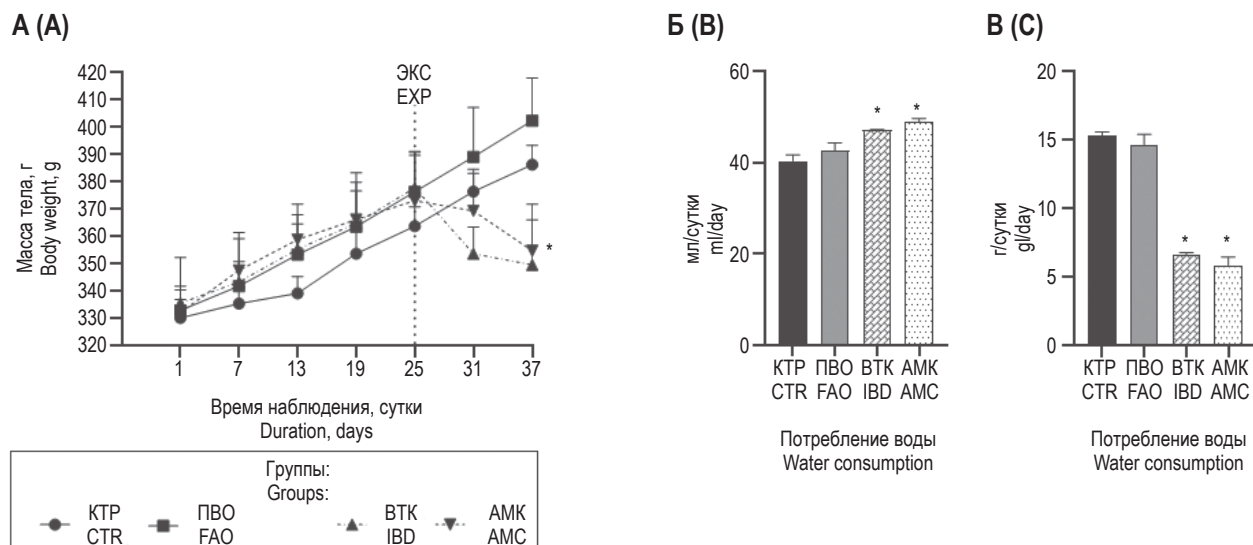
У оставшихся 7 крыс из каждой группы вскрывали грудную клетку и удаляли сердце для последующей перфузии на модернизированной установке по Лангендорфу, в соответствии с методикой [10]. В ходе перфузии изолированного сердца регистрировали частоту сердечных сокращений (уд/мин), коронарный поток (мл/мин), величины конечно-диастолического (КДДЛЖ, мм рт. ст.) и систолического

**ТАБЛИЦА 1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС В ГРУППАХ ПО ОКОНЧАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТА (n = 7 В КАЖДОЙ ГРУППЕ)**

TABLE 1. BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF RATS IN GROUPS AT THE END OF THE EXPERIMENT (n = 7 IN EACH GROUP)

Группа Group	LDH (ед/л) uи/l	ALP (ед/л) uи/l	Лактат Lactate $\mu$ m/l	Мочевая кислота Uric Acid $\mu$ m/l	Мочевина Urea $\mu$ m/l
КТР CTR	486 $\pm$ 273	82,1 $\pm$ 33,9	6,14 $\pm$ 2,44	38,61 $\pm$ 9,82	4,39 $\pm$ 1,25
ПВО FAO	503 $\pm$ 218	106,4 $\pm$ 29,5	7,66 $\pm$ 3,28	42,50 $\pm$ 3,54	4,98 $\pm$ 1,03
ВТК IBD	1269 $\pm$ 532	151,3 $\pm$ 79,5	5,92 $\pm$ 0,89	71,92 $\pm$ 20,94	4,07 $\pm$ 0,73
АМК AMC	1182 $\pm$ 697	395,0 $\pm$ 228,9	5,78 $\pm$ 1,40	66,17 $\pm$ 30,06	2,90 $\pm$ 0,88





**Рисунок 1. Динамика изменения массы тела, потребления воды, корма**

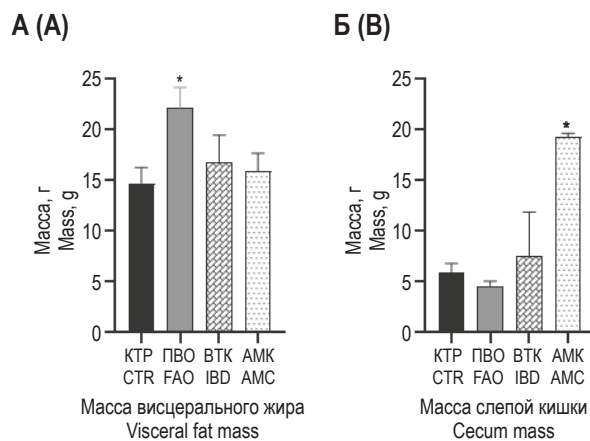
**Примечание.** КТР – контроль, ПВО – первичное висцеральное ожирение, ВТК – острое воспаление толстого кишечника, АМК – смесь АМП. \* – достоверные отличия при  $p < 0,05$  по отношению к ПВО.

Figure 1. Dynamics of changes in body weight, water consumption, food consumption

Note. CTR, control; FAO, primary visceral obesity; IBD, acute colon inflammation; AMC, a mixture of AMP. \*, significant differences at  $p < 0.05$  relative to FAO.

(СДЛЖ, мм рт. ст.) давления в левом желудочке на персональном компьютере с помощью программы PhysExp 3.0 [9]. После завершения реперфузии осуществляли планиметрическую оценку размера инфаркта путем окраски срезов сердца 1% трифенилтетразолием хлоридом. Размер инфаркта выражали в процентах от общей площади среза и вычисляли среднее значение для данного среза по результатам анализа 5 срезов. Посмертно измерялась масса висцерального жира и основных внутренних органов, также отбирались пробы фекалий для генетического исследования толстокишечной микробиоты. Использовали метод ПЦР-РВ с использованием реагентов для выделения ДНК (QIAamp DNA Stool Mini Kit, США, Интерлаб-сервис) и комплекта реагентов «Колонофлор-16» ООО «Альфалаб». На протяжении всего эксперимента ежедневно с 9 до 10 утра проводили оценку клинического статуса животных, потребления корма и воды, а также массы тела животных.

Для каждого из определяемых показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\pm m$ ). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (программный пакет Statistica 9.0). Корреляционный анализ ряда показателей – на основе критерия Спирмена. Для проверки различий микробного состава между группами крыс был использован критерий Краскела–Уоллиса. В качестве данных для анализа использовались



**Рисунок 2. Масса внутренних органов**

**Примечание.** См. примечание к рисунку 1. \* – достоверные отличия при  $p < 0,05$  по отношению к КТР.

Figure 2. Mass of internal organs

Note. As for Figure 1. \*, significant differences at  $p < 0.05$  relative to CTR.

десятичные логарифмы полученных значений КОЕ/г для каждой из определяемых групп бактерий методом ПЦР-РВ. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Масса тела, органов, потребление воды и корма

Масса тела крыс с ЖУД по окончании эксперимента по сравнению с крысами контрольной группы КТР была больше на 5%, тогда как у крыс

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ TNF $\alpha$ , IL-8, MCP-1, CRP И LPS В КРОВИ ЖИВОТНЫХ (n = 7 В КАЖДОЙ ГРУППЕ)

TABLE 2. TNF $\alpha$ , IL-8, MCP-1, CRP AND LPS LEVELS IN THE BLOOD OF ANIMALS (n = 7 IN EACH GROUP)

Группа Group	TNF $\alpha$ (пг/мл) pg/ml	IL-8 (пг/мл) pg/ml	MCP-1 (пг/мл) pg/ml	CRP (пг/мл) pg/ml	LPS (пг/мл) pg/ml
КТР CTR	3,44 $\pm$ 1,49	3,42 $\pm$ 0,46	58,60 $\pm$ 2,38	1,15 $\pm$ 0,38	6,17 $\pm$ 2,79
ПВО FAO	5,53 $\pm$ 1,93	6,20 $\pm$ 1,70	52,4 $\pm$ 4,8	1,52 $\pm$ 0,19	13,28 $\pm$ 1,36*
ВТК IBD	9,68 $\pm$ 2,69*	11,55 $\pm$ 5,46*	259,5 $\pm$ 190,9*	1,62 $\pm$ 0,49	18,39 $\pm$ 7,24*
АМК AMC	6,51 $\pm$ 2,05	14,03 $\pm$ 2,43*	56,4 $\pm$ 13,2	1,33 $\pm$ 0,43	7,23 $\pm$ 3,42

Примечание. \* – p < 0,05 по сравнению с группой КТР.

Note. \*, p < 0.05 compared with the CTR group.

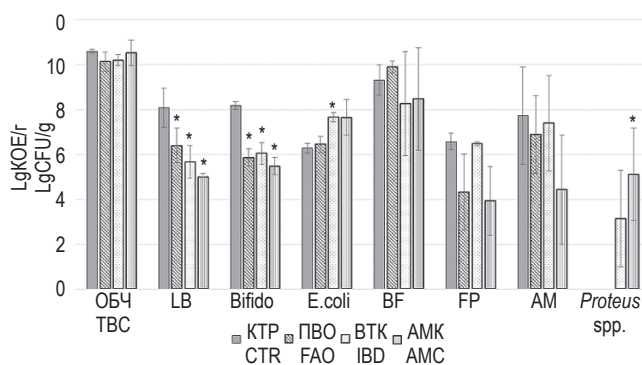


Рисунок 3. Бактериальный состав микробиоты фекалий крыс из различных групп (ПЦР-РВ)

Примечание. См. примечание к рисунку 1. ОБЧ – общее бактериальное число, LB – *Lactobacillus* spp., Bifido – *Bifidobacterium* spp., BF – *Bacteroides fragilis*, FP – *Faecalobacterium prausnitzii*, AM – *Akkermansia muciniphila*. \* – достоверные отличия при p < 0,05 по отношению к КТР.

Figure 3. Bacterial composition of the microbiota in rats faeces from different groups (PCR-RT)

Note. As for Figure 1. TBC, total bacterial count; LB, *Lactobacillus* spp.; Bifido, *Bifidobacterium* spp.; BF, *Bacteroides fragilis*; FP, *Faecalobacterium prausnitzii*; AM, *Akkermansia muciniphila*.

\*, significant differences at p < 0.05 relative to CTR.

в группах ВТК и АМК была меньше на 11-14% по сравнению с группой ПВО (рис. 1А).

У крыс в группе ПВО потребление корма и воды в течение опыта было близко к показателям в группе КТР. В группах ВТК и АМК после моделирования ОВТК потребление воды увеличилось на 17 и 21%, а потребление корма снизилось в 3 и более раз соответственно (p < 0,05) (рис. 1Б, В).

У крыс в группе ПВО масса висцерального жира была увеличенной в 2 раза при уменьшении массы слепой кишки на 29% (p < 0,05), что

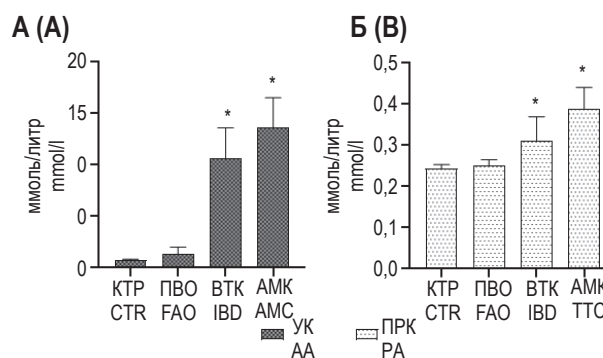


Рисунок 4. Количественное содержание уксусной и пропионовой кислоты в сыворотке крови

Примечание. См. примечание к рисунку 1. \* – достоверные отличия при p < 0,05 по отношению к КТР.

Figure 4. Quantitative content of acetic and propionic acid in serum

Note. As for Figure 1. \*, significant differences at p < 0.05 relative to CTR.

показывает эффективность предложенной нами 28-дневной ЖУД для моделирования ПВО. Масса висцерального жира у крыс в группах ВТК и АМК была на 33 и 24%, а слепой кишки в группе АМК – более чем в 3 раза больше, чем в группе КТР (рис. 2А, Б).

#### Исследование крови

Гематологические показатели в исследованных группах животных не отличались, за исключением увеличения числа лейкоцитов на 10-13% в группах ПВО, ВТК и АМК. Также в группах АМК и ВТК наблюдалось увеличение числа

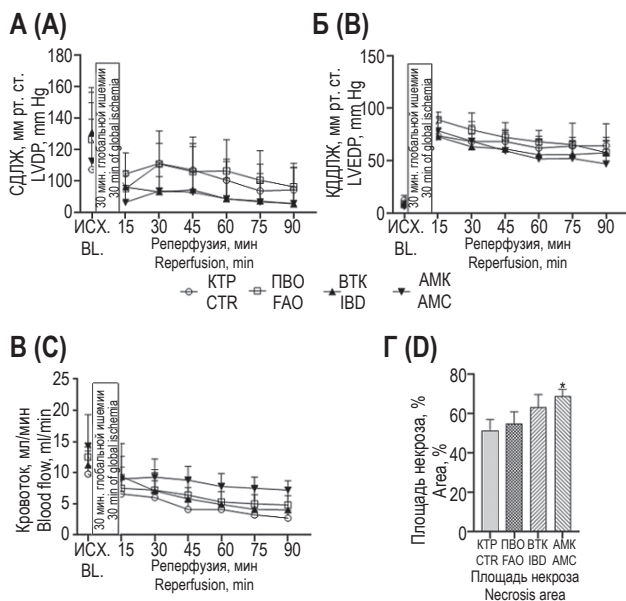


Рисунок 5. Гемодинамические показатели и площадь некроза миокарда изолированного сердца

Figure 5. Hemodynamic parameters and area of myocardial necrosis of an isolated heart

тромбоцитов более чем на 30%. При явных различиях биохимических параметров в крови у крыс, в группах ВТК и АМК, особенно при увеличении активности LDH и ALP, концентрации мочевой кислоты в 2 и более раза, статистически значимых между группами не отмечено, что говорит о широкой норме реакции биохимических показателей экспериментальных животных под влиянием АМП и воздействий, использованных для моделирования ПВО и ХИВЗТК (табл. 1).

Уровень TNF $\alpha$  был значимо выше в группе ВТК, а IL-8 – в группах ВТК и АМК в сравнении с группой КТР. В группе СВР концентрация МХБ была больше, чем во всех остальных группах, почти в 5 раз. Уровень ЛПС в группах ПВО и ВТК был в 2 и 3 раза больше, чем в контроле соответственно. Уровень СРБ в группах не различался (табл. 2).

#### Результаты ПЦР-РВ

В группе ПВО выявлено уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий на 30% ( $p < 0,05$ ) относительно группы КТР, кроме того, отмечена еще более низкая численность *Lactobacillus* spp. в группе АМК по сравнению с группой ПВО. Как у крыс с ПВО, так и у крыс групп ВТК и АМП не отмечено изменений численности *B. fragilis*. Уровень *E. coli* повышен в группе ВТК относительно группы ПВО ( $p < 0,05$ ), также отмечено более высокое содержание *E. coli* в группе АМК относительно группы ПВО. Следует заметить, что в группах КТР и ПВО не был выявлен *Proteus* spp., но в группе АМК от-

мечено присутствие протея у 67% крыс, а в группе ВТК – у 40% исследованных животных.

Почти у всех крыс, за редкими исключениями, как в норме (группа КТР), так и при влиянии различных факторов (группы ПВО, АМК и ВТК) количество *Bacteroides fragilis* значительно превышало количество *Faecalibacterium prausnitzii*, что является характеристикой анаэробного дисбаланса микробиоты у крыс с данным микробиологическим статусом (рис. 3).

Представители родов *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Candida* spp., энтеропатогенные *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., а также *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Parvimonas micra*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Clostridium difficile* не были обнаружены методом ПЦР-РВ в исследуемых образцах.

#### Короткоцепочечные жирные кислоты

Анализ результатов, представленных на рисунке 4, свидетельствует о том, что в группе ПВО ЖУД ведет к незначительному повышению концентрации УК на 50%, в группе с ОВТК этот показатель увеличился почти в 8 раз, а в группе с ААД почти в 10 раз ( $p < 0,05$ ). Удельное содержание пропионовой кислоты возрастало на 24% по отношению к группе ОВТК по отношению к ПВО, а в группе с введением АМП увеличилось на 80% ( $p < 0,05$ ) (рис. 4 А, Б). Динамика изменений концентрации изомаляной и изовалериановой кислот в плазме крови крыс во всех группах не отмечена.

#### Гемодинамические и морфофункциональные характеристики изолированного сердца

Динамика изменения давления в левом желудочке в ходе 30-минутной глобальной ишемии в группах ВТК и АМК существенно не отличалась от контрольной группы при снижении на 45% в середине ишемии. СДЛЖ в группах ВТК и АМК были примерно равными, но по отношению к КТР и ПВО меньше от 20 до 10% во всех контрольных точках (рис. 5А). КДЛЖ в группе ВТК и АМК было ниже по отношению к контролю и группе сравнения – от 20 до 10% (рис. 5Б). Также не отмечено существенных отличий показателей скорости коронарного кровотока на протяжении периода реперфузии в группах КТР и ВТК, однако в группе АМК она была больше от 17% в начале опыта до 34% по окончании по сравнению с контролем (рис. 5В).

В группах КТР и ПВО площадь некроза составила  $51,2 \pm 5,9$  и  $54,7 \pm 6,3\%$ . В группах ВТК и АМК была отмечена тенденция к увеличению размера некроза по сравнению с контролем ( $63,1 \pm 6,72$  и  $68,9 \pm 3,6\%$ ) соответственно, которая, однако, была статистически значимой только в группе

АМК, на 35% больше по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ , рис. 5Г). Корреляционный анализ показал, что связь между изменениями массы слепой кишки и площади некроза миокарда изолированного сердца после 30-минутной глобальной ишемии — прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока — высокая. Коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) равен 0,800. Зависимость признаков статистически значима ( $p < 0,05$ ).

#### Гистологическое исследование тонкого и толстого кишечника

Гистологический анализ дистальных участков толстого кишечника крыс с ОВТК показал присутствие проявлений токсического колита разной степени выраженности. Отмечается дистрофия поверхностных эпителиоцитов, полнокровие сосудов субэпителиальных отделов стромы.

Умеренно выраженные дефекты: определяют язвы со слизисто-гнойным экссудатом. Эпителиальная выстилка сохранена на большей части поверхности кишки. В местах язвенных дефектов отмечается замещение слизистой оболочки грануляционной тканью, отек и воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой и подслизистой основы. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов. Мышечная оболочка расширена, определяется воспалительная инфильтрация разной степени выраженности с присутствием лимфоидного и эозинофильного компонента. В некоторых местах реэпителизация язв одним слоем эпителиоцитов.

Ярко выраженные дефекты: большая часть поверхности слизистой изъязвлена, эпителиальная выстилка сохранена частично. Замещение слизистой оболочки, собственной пластинки слизистой и в тяжелых случаях подслизистой основы грануляционной тканью, отек и воспалительная инфильтрация. Усилен фибриноидный компонент. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов. Мышечная оболочка расширена, определяется воспалительная инфильтрация разной степени выраженности с присутствием лимфоидного и эозинофильного компонента. Чередование зон со светлыми и темными миоцитами.

В дистальном участке тонкого кишечника определяются реактивные изменения, а именно гиперплазия бокаловидных клеток, отек, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и нейтрофилами, десквамация апикальной части ворсинок.

## Обсуждение

Ежегодный прирост заболеваемости ВЗК составляет от 5 до 20 случаев на 100 тысяч населения, и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 10 лет).

Россия занимает 10-е место по заболеваемости в Европе: показатель составляет 5,1 на 100 000 населения. [8]. ВЗК (ЯК и БК) — заболевания, которые среди других болезней ЖКТ существенно ухудшают качество жизни, зачастую приводят к инвалидизации пациентов и нередко к летальному исходу. Особенности ВЗК в настоящее время являются отсутствие полного понимания происхождения заболеваний, непредсказуемость клинического течения, несовершенство методов лечения на фоне роста заболеваемости во всем мире. Только накопление знаний в области эпидемиологии, генетики, кишечной микрофлоры и иммунного ответа позволят улучшить результаты лечения пациентов, страдающих ВЗК.

Исследования бактериального генома (микробиома) показали: у тучных субъектов, как у животных, так и у людей, на фоне избытка жирной пищи, микробное разнообразие меньше, чем у лиц с нормальной массой тела [26]. Нами было показано снижение представительства *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. как в результате ЖУД и ХИВЗТК, так и под воздействием смеси АМП широкого спектра действия, однако в результате всех этих манипуляций ОБЧ не изменилось. В группе ВТК отмечено увеличение *E. coli*, а после антибиотикотерапии, помимо эшерихий, отмечена манифестация *Proteus* spp., что согласуется с данными о существующем антагонизме между некоторыми штаммами *Lactobacillus* spp. и *E. coli* в единой экосистеме [21]. Вопреки утверждениям о том, что как у генетически тучных мышей (*ob/ob*), так и у мышей с ожирением, вызванным диетой (DIO), наблюдается относительное снижение обилия бактериоидов и компенсаторное увеличение *Firmicutes* по сравнению с тощими сородичами [25], а также представителей группы кишечной палочки [2], нами у крыс с ПВО показано снижение представительства *Lactobacillus* spp. при некотором увеличении численности *Bacteroides fragilis*. На рост популяции *E. coli* в данной модели ЖУД не повлияла.

Из исследованных КЦЖК в плазме крови в данной работе особое внимание привлекли уксусная и пропионовая кислоты. Известное микробное происхождение этих метаболитов и существенное увеличение их удельного содержания в крови в группах ВТК и АМП с большой долей вероятности может быть связано с ростом представительства энтеробактерий, в результате ослабления резистентности макроорганизма или медикаментозной терапии [6]. Метаболическими маркерами кишечной микрофлоры, изменяющей свой состав при различных патологических состояниях, являются летучие жирные кислоты. Уксусная и пропионовая кислоты — это продукты брожения факультативных и облигатных анаэробов, в том числе патогенных и условно-пато-



генных. В норме эти кислоты, наряду с самими микроорганизмами, участвуют в обеспечении локальных и системных функций макроорганизма, но в высоких концентрациях они обладают токсическим действием на органы.

С учетом современной концепции этиопатогенеза ВЗК, заключающейся в том, что ни один из элементов патогенеза в отдельности не может стать пусковым механизмом развития заболевания, в представленной работе создана модель ВЗК с использованием двух основных этиопатогенетических направлений: факторов, влияющих на микробиоту и на иммунный ответ организма [14]. Использование созданной модели ВЗК, осложненного антибиотик-ассоциированным колитом, для анализа биохимических, иммуногистохимических и гистологических результатов с экстраполяцией их в клиническую практику может способствовать выявлению прогностических и предиктивных факторов развития заболевания [16]. Более глубокое изучение внутрипросветной и пристеночной микрофлоры позволит разработать эффективные методы лечения [11, 15].

Ранее нами было показано недостоверное снижение резистентности миокарда изолированного сердца после введения АМП по аналогичному протоколу здоровым крысам с различным микробным статусом [3, 5]. Результаты исследования при моделировании ХИВЗТК у крыс с ААД на фоне первичного висцерального ожирения обоснованно демонстрируют коморбидное влияние патологических процессов ЖКТ: ВЗК и ААД, включая изменения баланса провоспалительных цитокинов и нарушений морфофункциональных характеристик изолированного сердца с ослаблением резистентности миокарда к ИРП. ПВО в данном моделировании ССВР является не только дополнительным фактором осложнения коморбидности в современной популяции с точки зрения нарушения баланса кишечной микробиоты [20], про- и противовоспалительных цитокинов [24], но и необходимым элементом при моделировании тяжелой травмирующей патологии толстого кишечника, что подтверждается наблю-

дением о парадоксальном снижении летальности от сепсиса у критических больных с избыточной массой тела [18].

## Заключение

Учитывая известную иммуномодуляторную роль КЦКЖ, в данной биомедицинской модели, очевидна взаимосвязь между ХИВЗТК и ААД, изменением состава кишечной микробиоты, ростом концентрации провоспалительных цитокинов и ЛПС в крови. Однако введение АМП при сохранении титра *E. coli*, но при росте протей, вызвало снижение уровня ЛПС, TNF $\alpha$  и МХБ при высокой концентрации уксусной и пропионовой кислоты. Учитывая высокий показатель IL-8, можно предположить, что решающее значение в нарушении морфофункциональных характеристик миокарда играет нарушение баланса цитокинов системы воспаления и токсического влияния высоких концентраций КЦКЖ. По характеру гуморальных реакций организма и изменения состава микробиоты кишечника можно сделать заключение об адекватности созданной модели дисбиозу кишечника с типичными чертами хронического воспаления, характерной для многих соматических патологий.

В литературе есть сведения о кардиопротективном влиянии АМП тетрациклинового ряда, ванкомицина и др. на устойчивость миокарда у здоровых животных к ИРП с подтверждением механизма подавления экспрессии коллагена и предсердного натрийуретического пептида [22, 27]. В данном исследовании, напротив, показано ухудшение морфофункциональных показателей миокарда под воздействием АМП. Несмотря на наличие данных, подтверждающих изменение цитокинового профиля, состава кишечной микробиоты и КЦКЖ, необходимо выяснение возможных молекулярных механизмов прямого, опосредованного, отдельного и суммационного влияния ХИВЗТК и АМП у животных с висцеральным ожирением на морфофункциональные структуры миокарда для объективной трансляции научных сведений из эксперимента в клиническую практику.

## Список литературы / References

1. Аверина О.В., Ермоленко Е.И., Ратушный А.Ю., Тарасова Е.А., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Даниленко В.Н., Суворов А.Н. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo* // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 443-454. [Averina O.V., Ermolenko E.I., Ratushnyi A.Yu., Tarasova E.A., Borshchev Yu.Yu., Leontieva G.F., Kramskaya T.A., Kotyleva M.P., Danilenko V.N., Suvorov A.N. Influence of probiotics on cytokine production in the *in vitro* and *in vivo* systems. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 443-454. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454.
2. Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника // Трансляционная медицина, 2014. № 1. С. 19-28. [Borshchev Yu.Yu., Ermolenko E.I. Metabolic syndrome and intestinal microecology. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2014, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)]

3. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Борщев В.Ю., Галагудза М.М. Антибиотик-индуцированный дисбиоз кишечника и устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению у крыс с различным микробиологическим статусом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018. № 10 (158). С. 62-67. [Borshchev Yu.Yu., Minasian S.M., Burovenko I.Yu., Borshchev V.Yu., Galagudza M.M. Antibiotic-induced intestinal dysbiosis and myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rats with different microbiological status. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2018, no. 10 (158), pp. 62-67. (In Russ.)]
4. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Ермоленко Е.И., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Влияние пробиотического штамма *E. Faecium L3* на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии в модели антибиотик-индуцированного дисбиоза кишечника // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2016. Т. 102, № 11. С. 1323-1332. [Borshchev Yu.Yu., Minasian S.M., Burovenko I.Yu., Ermolenko E.I., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Influence of probiotic strain *E. Faecium L3* on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the model of antibiotic-induced intestinal dysbiosis. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2016, Vol. 102, no. 11, pp. 1323-1332. (In Russ.)]
5. Борщев Ю.Ю., Сеница А.В., Захарченко М.М., Борщев В.Ю., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. Влияние антибиотикоиндуцированного дисбиоза и его коррекции пробиотиками на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению у крыс SPF категории // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2018. Т. 166, № 10. С. 426-430. [Borshchev Yu.Yu., Sinitza A.V., Zakharchenko M.M., Borshchev V.Yu., Burovenko I.Yu., Galagudza M.M. Effect of antibiotic-induced disbiosis and its correction with probiotics on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in SPF rats. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2018, Vol. 166, no. 10, pp. 426-430. (In Russ.)]
6. Джаветц Э., Мельник Дж.Л., Эйдельберг Э.А. Руководство по медицинской микробиологии: в 3-х т.: пер. с англ. / под ред. Т.В. Перадзе. М.: Медицина, 1982. Т. 2. С. 9-18. [Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. Review of medical microbiology: in 3 vol. Engl. transl. Ed. T.V. Peradze]. Moscow: Medicine, 1982, Vol. 2, pp. 9-18.
7. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению / под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. 276 с. [Intestinal dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment. Ed. E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov]. St. Petersburg: InformMed, 2009. 276 p.
8. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2017. № 3 (139). С. 4-12. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., Bakulin I.G., Bordin D.S. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2017, no. 3 (139), pp. 4-12. (In Russ.)]
9. Королев Д.В., Александров И.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В., Сонин Д.Л., Егорова Е.И. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. Т. 7, № 2 (26). С. 79-84. [Korolev D.V., Alexandrov I.V., Galagoudza M.M., Syrensky A.V., Sonin D.L., Egorova E.I. Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation*, 2008, Vol. 7, no. 2 (26), pp. 79-84. (In Russ.)]
10. Минасян С.М., Бадриханова Л.Р., Галагудза М.М., Курапеев Д.И. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического прекондиционирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. Т. 7, № 2 (26). С. 72-78. Minasian S.M., Badrikhanova L.R., Galagudza M.M., Kurapeev D.I. Comparative research of protective effect of a hypothermia, ischemic preconditioning and the modified cardioplegic solutions at ischemia-reperfusion of the rat's isolated heart. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation*, 2008, Vol. 7, no. 2, pp. 72-78. (In Russ.)]
11. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Бойко М.С., Бивалькевич В.А. Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гомеостаза при воспалительных заболеваниях кишечника // Аспирантский вестник Поволжья, 2018. № 1-2. С. 153-160. [Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Boyko M.S., Bivalkevich V.A. Experimental modeling and future directions of homeostasis correction in inflammatory bowel diseases. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*, 2018, no. 1-2, pp. 153-160. (In Russ.)]
12. Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Головенко Е.Г. Псевдомембранозный колит (обзор литературы) // Колопроктология, 2010. № 2 (32). С. 55-60. [Pikunov D.Yu., Rybakov E.G., Golovenko E.G. Pseudomembranous colitis (literature review). *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2010, no. 2 (32), pp. 55-60. (In Russ.)]

13. Разенак Й., Ситкин С.И. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство. 7-е изд., перераб. и доп. М.: Форте принт, 2014. 108 с. [Rasenack J., Sitkin S.I. Inflammatory bowel diseases: a practical guide. 7<sup>th</sup> edition, revised and enlarged]. Moscow: Forte print, 2014. 108 p.
14. Фиокки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Колопроктология, 2015. № 1 (51). С. 5-20. [Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2015, no. 1 (51), pp. 5-20. (In Russ.)]
15. Adams S.D., Mercer D.W. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2007, Vol. 13, no. 4, pp. 450-455.
16. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 2007, Vol. 369, no. 9573, pp. 1641-1657.
17. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, Vol. 101, no. 6, pp. 1644-1655.
18. Dobner J., Kaser S. Body mass index and the risk of infection – from underweight to obesity. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, Vol. 24, no. 1, pp. 24-28.
19. Ermolenko E., Rybalchenko O., Borshev Y., Tarasova E., Kramskaya T., Leontieva G., Kotyleva M., Orlova O., Abdurasulova I., Suvorov A. Influence of monostrain and multistain probiotics on immunity, intestinal ultrastructure and microbiota in experimental dysbiosis. *Benef. Microbes*, 2018, Vol. 9, no. 6, pp. 937-949.
20. Fallucca F., Fontana L., Fallucca S., Pianesi M. Gut microbiota and Ma-Pi 2 macrobiotic diet in the treatment of type 2 diabetes. *World J. Diabetes*, 2015, Vol. 6, no. 3, pp. 403-411.
21. Kumar M., Dhaka P., Vijay D., Vergis J., Mohan V., Kumar A., Kurkure N.V., Barbuddhe S.B., Malik S.V., Rawool D.B. Antimicrobial effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus* against multidrug-resistant enteroaggregative *Escherichia coli*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2016, Vol. 48, no. 3, pp. 265-270.
22. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A., Tweddell J.S., Rafiee P., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.*, 2012, Vol. 26, pp. 1727-1735.
23. Martín R., Chain F., Miquel S., Motta JP., Vergnolle N., Sokol H., Langella P. Using murine colitis models to analyze probiotics-host interactions. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2017, Vol. 41, no. 1, pp. S49-S70.
24. Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology (Bethesda)*, 2016, Vol. 31, no. 4, pp. 283-293.
25. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut microbiome and obesity: a plausible explanation for obesity. *Curr. Obes. Rep.*, 2015, Vol. 4, no. 2, pp. 250-261.
26. Tordjman J., Guerre-Millo M., Clement K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab.*, 2008, Vol. 34, no. 6, Pt 2, pp. 658-663.
27. Zhu H., Sun X., Wang D., Hu N., Zhang Y. Doxycycline ameliorates aggregation of collagen and atrial natriuretic peptide in murine post-infarction heart. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, Vol. 754, pp. 66-72.

---

**Авторы:**

**Борщев Ю.Ю.** – заведующий НИО токсикологии, Институт экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; ООО «НИЦ Пробиокод СП», Москва, Россия

**Буровенко И.Ю.** – аспирант ГОУ «Приднестровский государственный университет имени Т.Г. Шевченко», г. Тирасполь, Республика Молдова; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Карасева А.Б.** – научный сотрудник НИО молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Borshchev Yu. Yu.**, Head, Research Department of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; LLC “Research Center Probiocode SP”, Moscow, Russian Federation

**Burovenko I. Yu.**, Postgraduate Student, T. Shevchenko Pridnestrovian State University, Tiraspol, Republic of Moldova; V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

**Karaseva A. B.**, Research Associate, Research Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation



**Минасян С.М.** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Борщев В.Ю.** — студент, Технический университет Молдовы, г. Кишинев, Республика Молдова

**Семенова Н.Ю.** — научный сотрудник НИО патоморфологии ЦДТИ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Борщева О.В.** — младший научный сотрудник НИО токсикологии ЦДТИ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Половинкин В.В.** — д.м.н., заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

**Родионов Г.Г.** — д.м.н., заведующий НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

**Суворов А.Н.** — д.м.н., член-корр. РАН, заведующий НИО молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; заведующий кафедрой фундаментальной медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Галагудза М.М.** — д.м.н., член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Minasyan S.M.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory for Myocardial Microcirculation and Metabolism, V. Almazov National Medical Research Centre; First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Borshchev V.Yu.**, Student, Technical University of Moldova, Kishinev, Republic of Moldova

**Semenova N.Yu.**, Research Associate, Research Department of Pathology, V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

**Borshcheva O.V.**, Junior Research Associate, Research Department of Toxicology, V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

**Polovinkin V.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Coloproctological Department, Research Institute — S. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

**Rodionov G.G.**, PhD, MD (Medicine) Head, Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Suvorov A.N.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Research Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine; Head, Department of Fundamental Medicine and Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Galagudza M.M.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, V. Almazov National Medical Research Centre; First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 30.07.2019  
Принята к печати 03.10.2019

Received 30.07.2019  
Accepted 03.10.2019