

Влияние экстракта брожения кисломолочных бактерий Дайго на состав микрофлоры и моторную функцию кишечника при экспериментальном дисбиозе

Т.С. Попова, Н.С. Тропская, Т.В. Черненькая, Е.А. Кислякова, И.Г. Шашкова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Контактная информация: Тамара Сергеевна Попова, д.м.н., профессор,
заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, e-mail: popova_nutr@mail.ru

Дата поступления статьи: 17.08.2016

В экспериментах на крысах изучена эффективность экстракта брожения кисломолочных бактерий Дайго с целью профилактики и коррекции нарушений состава микрофлоры и изменений моторной активности тонкой кишки при дисбиозе. Экспериментальный дисбиоз, вызванный 7-дневным пероральным приемом противомикробных препаратов (амоксциклин+метронидазол), проявлялся существенными нарушениями в качественном и количественном составе микрофлоры тощей и слепой кишки. Профилактическое введение Дайго до введения противомикробных препаратов устраняло признаки дисбиоза. Введение Дайго после моделирования дисбиоза приводило к восстановлению моторной функции кишечника, нормализации численности условно-патогенных микроорганизмов в тощей кишке и снижению содержания условно-патогенных микроорганизмов в слепой кишке.

Ключевые слова: экстракт брожения кисломолочных бактерий, микрофлора, моторная функция кишечника, экспериментальный дисбиоз.

Effect of the extract of Daigo lactic acid bacteria fermentation on the composition of the microflora and intestinal motor function in experimental dysbiosis

T.S. Popova, N.S. Trop'skaya, T.V. Chernen'kaya, E.A. Kislyakova, I.G. Shashkova
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Correspondence to: Tamara S. Popova, Dr.Med.Sci, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Experimental Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, e-mail: popova_nutr@mail.ru

Received: 17 August 2016

In experiments on rats, the efficacy of the extract of Daigo lactic acid bacteria fermentation was investigated as the means for the prophylaxis and correction of an impaired microflora composition, and small intestine motor activity changes at dysbiosis. Experimental dysbiosis induced by a 7-day oral administration of antimicrobials (Amoxicillinum and Metronidazolium) was manifested by considerable disturbances in qualitative and quantitative composition of the jejunum and cecum microflora. A preventive administration of Daigo prior to the exposure to antimicrobials eliminated the dysbiosis signs. Daigo administration after modeling the dysbiosis led to the recovery of intestinal motor function, normalized the numbers of conditionally-pathogenic microorganisms in a jejunum, and decreased the numbers of opportunistic microorganisms in the cecum.

Keywords: extract of lactic acid bacteria fermentation, microflora, intestinal motor function, experimental dysbiosis.

Введение

Как известно, дисбактериоз кишечника – это синдром, сопутствующий многим патологическим состояниям и являющийся, в сущности, следстви-

ем патологического процесса [1]. Среди многих причин возникновения дисбактериоза значимое место занимают нарушения микробиоценоза вследствие приема антибактериальных препаратов. Современные антибиотики являются

основными средствами борьбы с инфекционными заболеваниями бактериальной природы. Часто вследствие их бесконтрольного использования отмечается гибель не только патогенных микроорганизмов в естественных биотопах, но и представителей нормальной микрофлоры человека.

Концепция функционального питания, впервые сформулированная в Японии в конце 1990-х годов, получила широкое признание в решении проблемы коррекции состояния микробиологической системы человека, являясь в наиболее развитых странах мира одним из приоритетных направлений в профилактике и лечении большинства хронических заболеваний.

Функциональное питание объединяет продукты естественного или искусственного происхождения, которые предназначены для систематического ежедневного употребления и оказывают регулирующее действие на физиологические функции, биохимические реакции и психосоциальное поведение человека через нормализацию его микробиологического статуса [2].

В последнее время очень часто вопросы функционального питания обсуждаются в контексте развития проблемы использования про-, пре- и синбиотиков [3–5]. Это связано прежде всего с тем, что концепция функционального питания становится более направленной на специальные продукты, которые могут положительно влиять на состав кишечной микрофлоры. Так, при первом успешном опыте трансплантации тонкой кишки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было продемонстрировано, что коррекция микрофлоры органов желудочно-кишечного тракта с помощью 2% раствора свекловичного пектина и пробиотиков привело к элиминации условно-патогенной флоры [6].

С апреля 2015 г. на российском рынке функциональных продуктов зарегистрирован и разрешен к применению японский продукт Дайго для поддержания микробиоценоза кишечника, усиления иммунитета, а также решения гастроэнтерологических проблем. В качестве активного ингредиента Дайго содержит специально подобранный экстракт брожения 16 штаммов лактобактерий.

Дайго был разработан в качестве нового типа продуктов, производимых из кисломолочных бактерий, способствующих улучшению функционального состояния желудочно-кишечного тракта. В отличие от пробиотиков Дайго не содержит живых кисломолочных бактерий. Дайго представляет собой смесь пептидов – биорегуляторов, экстрагированных из бактериальных кле-

ток 16 штаммов физиологических лактобактерий, колонизирующих кишечник здорового человека. Для получения соевого молока, используемого в качестве среды для культивирования кисломолочных бактерий, применяются специальные соевые бобы, выращенные органическим путем без пестицидов и химикатов. Экстракт кисломолочных бактерий является смесью секреторных продуктов и клеточных веществ кисломолочных бактерий, полученных при их брожении. Исследования последних лет показали, что клеточные вещества и продукты брожения метаболизированных кисломолочных бактерий оказывают лучшее действие на кишечную регуляцию и жизненные функции, чем жизнеспособные кисломолочные бактерии.

Цель исследования – изучение эффективности функционального продукта Дайго в профилактике и коррекции состава микрофлоры и моторных нарушений тонкой кишки при экспериментальном дисбиозе у крыс.

Материал и методы

Исследования были проведены на 28 взрослых крысах самцах (масса тела – около 300 г, возраст – 4 месяца) линии Вистар. Крысы были получены из питомника ООО «НеоМаркет». Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, получали воду и сбалансированный рацион питания (гранулированный корм, изготовленный по заказу ООО «Лабораторкорм») без ограничения. Световой режим – естественный.

Дизайн исследования

Все животные были разделены на 4 экспериментальные группы по 7 животных в каждой:

1. Контрольная группа – интактные животные ($n = 7$). У этих крыс была измерена эвакуаторная активность кишечника, а также взяты образцы содержимого тощей и слепой кишки для микробиологического исследования.

2. Группа «Дисбиоз» – группа с экспериментальным дисбиозом ($n = 7$). Крысам ежедневно однократно в течение 7 суток перорально вводили раствор противомикробных препаратов (амоксциклин+метронидазол). На 8-е сутки эксперимента у крыс была измерена эвакуаторная активность кишечника, а также взяты образцы содержимого тощей и слепой кишки для микробиологического исследования.

3. Группа «Дисбиоз+Дайго» – группа с экспериментальным дисбиозом и корригирующим введением тестируемого раствора Дайго ($n = 7$). Крысам ежедневно однократно в течение 7 суток перорально вводили раствор противомикробных препаратов (амоксициклин+метронидазол), а с 8-го по 21-й день – тестируемый раствор Дайго. На 22-е сутки эксперимента у крыс была измерена эвакуаторная активность кишечника, а также взяты образцы содержимого тощей и слепой кишки для микробиологического исследования.

4. Группа «Дайго+Дисбиоз» – группа с профилактическим введением тестируемого раствора Дайго и последующим введением противомикробных препаратов (амоксициклин+метронидазол) ($n = 7$). Крысам ежедневно однократно в течение 14 суток перорально вводили тестируемый раствор Дайго, затем с 15-го по 21-й день – раствор противомикробных препаратов. На 22-е сутки эксперимента у крыс была измерена эвакуаторная активность кишечника, а также взяты образцы содержимого тощей и слепой кишки для микробиологического исследования.

Дозы, схема и способ введения препаратов

Раствор Дайго вводили в количестве 0,33 мл/кг, амоксициклин – в дозе 28,5 мг/кг, метронидазол – в дозе 22,8 мг/кг.

Перед введением каждое животное взвешивали и производили расчет дозы препарата с учетом индивидуальной массы тела крысы.

Противомикробные препараты и исследуемый продукт Дайго вводили перорально, ежедневно с 9 до 11 часов утра.

Измерение эвакуаторной активности тонкой кишки

Измерение эвакуаторной активности тонкой кишки у экспериментальных животных производили с помощью инертного маркера Evans Blue. Для измерения эвакуаторной активности кишечника крысам *per os* вводили маркер Evans Blue. Через 20 минут крыс усыпляли. На вскрытии выделяли тонкую кишку (от пилоруса до слепой кишки) и измеряли длину всей кишки и расстояние, которое прошел маркер за 20 минут. Индекс транзита – ИТ, выраженный в процентах, определяли как отношение расстояния, пройденного маркером, к общей длине кишки, умноженное на 100.

Сбор проб

для бактериологического исследования

Для забора проб выделяли участок тощей кишки на расстоянии 15 см от связки Трейтца длиной 5 см. В стерильную пробирку специальной лопаточкой брали кишечное содержимое (для исследования полостной микрофлоры тощей кишки). Затем выделенный участок промывали стерильным физиологическим раствором, производили соскоб пристеночного слоя (для исследования пристеночной микрофлоры тощей кишки) и помещали пробу в стерильную пробирку. Далее выделяли слепую кишку. В стерильную пробирку специальной лопаточкой брали кишечное содержимое (для исследования полостной микрофлоры слепой кишки).

Бактериологические исследования

Микробиологическое исследование кала и содержимого тощей и слепой кишки проводили в соответствии с нормативными документами, принятыми для исследования кала у людей: отраслевым стандартом 91500.11.0004-2003 "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника". Были изучены 9 групп микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli (E.coli)*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*

Данные представляли в виде медианы и перцентилей – Me (25; 75)%. Для статистического анализа использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение эффективности функционального продукта Дайго в профилактике и коррекции моторных нарушений тонкой кишки при экспериментальном дисбиозе у крыс

Через 7 дней приема противомикробных препаратов (амоксициклин+метронидазол) у животных в группе «Дисбиоз» было выявлено статистически значимое замедление транзита содержимого по кишечнику по сравнению с контрольной группой – с 30,34 (19,56; 44,55)% до 25,17 (23,41; 31,84)% ($p < 0,05$).

При изучении изменений моторной функции тонкой кишки у животных группы «Дисбиоз+Дайго» отмечена тенденция к восстановлению транзита по кишечнику до 32,17 (24,05;

37,76)% по сравнению с группой «Дисбиоз» – 25,17 (23,41; 31,84)% ($p > 0,05$). При сравнении изменений эвакуаторной функции тонкой кишки у животных группы «Дисбиоз+Дайго» с контрольной группой статистически значимых различий не выявлено. Так, в группе «Дисбиоз+Дайго» ИТ составлял 32,17 (24,05; 37,76)%, а в контрольной – 30,34 (19,56; 44,55)% ($p > 0,05$), что свидетельствовало о нормализации транзита кишечного содержимого после приема Дайго.

При сравнении изменений моторной функции тонкой кишки у животных группы «Дайго+Дисбиоз» по отношению к группе «Дисбиоз» выявлена тенденция к восстановлению транзита содержимого по кишечнику. Так, в группе «Дайго+Дисбиоз» ИТ составлял 30,16 (28,36; 36,15)%, а в группе «Дисбиоз» – 25,17 (23,41; 31,84)% ($p > 0,05$). При сравнении изменений эвакуаторной функции тонкой кишки у животных группы «Дайго+Дисбиоз» с контрольной группой статистически значимых различий не выявлено. Так, в группе «Дайго+Дисбиоз» ИТ составлял 30,16 (28,36; 36,15)%, а в контрольной – 30,34 (19,56; 44,55)% ($p > 0,05$), что свидетельствовало о нормализации транзита кишечного содержимого при приеме Дайго.

Таким образом, при моделировании экспериментального дисбиоза происходит нарушение моторной функции тонкой кишки, выражающееся в замедлении скорости транзита содержимого по кишечнику. Введение Дайго с целью как коррекции, так и профилактики дисбиоза приводит к нормализации моторной функции тонкой кишки.

Изучение эффективности функционального продукта Дайго в профилактике и коррекции состава микрофлоры при экспериментальном дисбиозе у крыс

Результаты изучения влияния 7-дневного приема противомикробных препаратов (амоксиклин+метронидазол) на состав микрофлоры тощей и слепой кишки представлены в табл. 1.

Данные таблицы показывают, что при экспериментальном дисбиозе развиваются существенные нарушения в качественном и количественном составе микрофлоры как в тощей, так и в слепой кишке. Так, в полости тощей кишки у некоторых животных обнаружили появление *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*. При этом в пристеночном слое тощей кишки высевались *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*. В слепой кишке выявили наличие *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*. Отметим, что в контрольной группе эти микроорганизмы не были обнаружены ни у одного животного.

В полости тощей кишки статистически значимо увеличивалось количество *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, в пристеночном слое тощей кишки статистически значимо повышалась численность *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Lactobacillus spp.* В слепой кишке изменения в количественном отношении микроорганизмов по отношению к контролю были статистически значи-

Таблица 1. Содержание различных видов микроорганизмов в тощей и слепой кишке в контрольной группе и в группе с Дисбиозом, КОЕ/мл, Ме (25; 75)%

Вид микроорганизмов	Тощая кишка, полостная микрофлора		Тощая кишка, пристеночная микрофлора		Слепая кишка, полостная микрофлора	
	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз»	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз»	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз»
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0;0)	—	—	0 (0;0)	10^4 (10^3 ; 10^5)	0 (0;0)*
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0; 10^2)	10^4 (10^4 ; 10^4)*	—	10^3 (0; 10^3)*	10^4 (0; 10^5)	10^6 (10^5 ; 10^8)*
<i>E.coli</i>	0 (0; 10^2)	10^3 (10^3 ; 10^4)*	0 (0;0)	10^4 (10^2 ; 10^4)*	10^5 (10^5 ; 10^6)	10^7 (10^6 ; 10^7)*
<i>Proteus mirabilis</i>	—	10^3 (10^3 ; 10^4)*	—	10^2 (0; 10^2)*	—	10^4 (0; 10^5)*
<i>Enterobacter spp.</i>	—	0 (0; 10^6)	—	10^4 (0; 10^5)*	—	10^6 (0; 10^8)*
<i>Kl.pneumoniae</i>	—	0 (0; 10^5)	—	0 (0; 10^2)	—	0 (0; 10^8)
Плесневые грибы	—	0	—	—	—	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^3 (10^3 ; 10^4)	10^5 (10^5 ; 10^6)*	10^3 (0; 10^3)	10^5 (10^4 ; 10^5)*	10^7 (10^7 ; 10^8)	10^6 (10^5 ; 10^8)*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^3 (0; 10^4)	10^5 (10^5 ; 10^5)*	10^3 (0; 10^4)	10^4 (10^4 ; 10^5)	10^7 (10^7 ; 10^7)	10^5 (10^5 ; 10^6)*

Примечание: «—» отсутствуют у всех животных.

* $P < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с данными контроля.

мы для всех изученных видов за исключением *Kl.pneumoniae*. Так, выявлено увеличение в 100 раз численности *Enterococcus spp.* и *E.coli*, а количество *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* было снижено.

Таким образом, по нашим данным, 7-дневный прием противомикробных препаратов (амоксиклин+метронидазол) приводит к существенным нарушениям в качественном и количественном составе микрофлоры как в тощей, так и в слепой кишке. Такие изменения, проявляющиеся в повышении количества *E.coli* в тонкой и слепой кишке, в перераспределении лакто- и бифидобактерий между верхними и нижними отделами кишечника (уменьшение их количества в слепой и увеличение в тонкой), а также в появлении условно-патогенных видов микроорганизмов, не характерных для здоровых животных в тонкой и слепой кишке, могут свидетельствовать о возникновении дисбактериоза 3-й степени (по классификации В.М. Бондаренко).

При изучении изменений микрофлоры тощей и слепой кишки при корригирующем введении Дайго после моделирования экспериментального дисбиоза (группа «Дисбиоз+Дайго») получены следующие результаты (табл. 2).

Как видно из таблицы, у животных, которым вводили Дайго на фоне экспериментального дисбиоза, наблюдаются существенные изменения в качественном и количественном составе микрофлоры как в тощей, так и в слепой кишке по сравнению с животными с дисбиозом. Так, в полости тощей кишки у всех животных исчез-

ли *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*, в пристеночном слое тощей кишки исчезли *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*. В слепой кишке исчезли *Proteus mirabilis* и *Kl.pneumoniae*.

В полости тощей кишки статистически значимо уменьшилось количество *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, а в пристеночном слое тощей кишки статистически значимо понизилась численность *Bifidobacterium spp.* В слепой кишке статистически значимо увеличилось количество *Staphylococcus spp.*

Таким образом, наиболее значимым эффектом корригирующего влияния Дайго на фоне экспериментального дисбиоза по сравнению с животными с дисбиозом являются исчезновение условно-патогенной микрофлоры в пристеночном слое тонкой кишки и значительное снижение ее содержания в полости тонкой кишки.

Приводит ли корригирующее введение Дайго на фоне экспериментального дисбиоза к нормализации микрофлоры? С этой целью было выполнено сравнение данных бактериологических исследований группы животных «Дисбиоз+Дайго» с контрольной группой (табл. 3).

Как видно из таблицы, у животных, которым вводили Дайго на фоне экспериментального дисбиоза, отсутствуют статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой в количественном составе условно-патогенной полости и пристеночной микрофлоры тощей кишки, что свидетельствует о нормализации численности этих видов микроорганизмов при введе-

Таблица 2. Содержание различных видов микроорганизмов в тощей и слепой кишке в группе животных при корригирующем введении Дайго на фоне экспериментального дисбиоза и в группе с дисбиозом, КОЕ/мл, Ме (25; 75)%

Вид микроорганизмов	Тощая кишка, полостная микрофлора		Тощая кишка, пристеночная микрофлора		Слепая кишка, полостная микрофлора	
	«Дисбиоз»	«Дисбиоз+Дайго»	«Дисбиоз»	«Дисбиоз+Дайго»	«Дисбиоз»	«Дисбиоз+Дайго»
<i>Staphylococcus spp.</i>	—	—	—	—	—	10 ³ (0;10 ⁴)*
<i>Enterococcus spp.</i>	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)	0 (0;10 ³)*	10 ³ (0;10 ³)	—	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁸)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)
<i>E.coli</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	0 (0;10 ²)*	10 ⁴ (10 ² ;10 ⁴)	—	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁷)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁷)
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	0 (0;0)*	10 ² (0;10 ²)	—	10 ⁴ (0;10 ⁵)	—
<i>Enterobacter spp.</i>	0 (0;10 ⁶)	—	10 ⁴ (0;10 ⁵)	—	10 ⁶ (0;10 ⁸)	0 (0;10 ⁵)
<i>Kl.pneumoniae</i>	0 (0;10 ⁵)	—	0 (0;10 ²)	—	0 (0;10 ⁸)	—
Плесневые грибы	—	0(0;0)	—	—	—	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)	10 ⁵ (10 ⁴ ;10 ⁵)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁵)	0 (0;10 ⁴)*	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)

Примечание: «—» отсутствуют у всех животных.

* P < 0,05 – различия статистически значимы между данными групп «Дисбиоз+Дайго» и «Дисбиоз».

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

PROBLEMATIC ASPECTS

Таблица 3. Содержание различных видов микроорганизмов в тощей и слепой кишке в группе животных с корригирующим введением Дайго на фоне экспериментального дисбиоза и в контрольной группе (интактные животные), КОЕ/мл, Ме (25; 75)%

Вид микроорганизмов	Тощая кишка, полостная микрофлора		Тощая кишка, пристеночная микрофлора		Слепая кишка, полостная микрофлора	
	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз+Дайго»	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз+Дайго»	контроль (интактные животные)	«Дисбиоз+Дайго»
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0;0)	—	—	—	10 ⁴ (10 ³ ;10 ⁵)	10 ³ (0;10 ⁴)*
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0;10 ²)	0 (0;10 ³)	—	—	10 ⁴ (0;10 ⁵)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)
<i>E.coli</i>	0 (0;10 ²)	0 (0;10 ²)	0 (0;0)	—	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁷)
<i>Proteus mirabilis</i>	—	0 (0;0)	—	—	—	—
<i>Enterobacter spp.</i>	—	—	—	—	—	0 (0;10 ⁵)
<i>Kl.pneumoniae</i>	—	—	—	—	—	—
Плесневые грибы	—	0(0;0)	—	—	—	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)*	10 ³ (0;10 ³)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)*	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ³ (0;10 ⁴)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)*	10 ³ (0;10 ⁴)	0 (0;10 ⁴)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁷)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)*

Примечание: «—» отсутствуют у всех животных.

* P < 0,05 – различия статистически значимы между данными группы «Дисбиоз+Дайго» и контрольной группы (интактные животные).

нии Дайго на фоне экспериментального дисбиоза. Кроме того, на фоне введения Дайго в полости тощей кишки было отмечено увеличение численности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* (в 100 раз) по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных, а в пристеночном слое тощей кишки в 10 раз повысилось количество *Lactobacillus spp.* В слепой кишке по сравнению с контрольной группой статистически значимо уменьшилась численность *Staphylococcus spp.* (в 10 раз), *Lactobacillus spp.* (в 10 раз) и *Bifidobacterium spp.* (в 100 раз).

Таким образом, корригирующее введение Дайго после моделирования экспериментального дисбиоза приводит к нормализации численности условно-патогенных микроорганизмов в тощей кишке. В слепой кишке происходит снижение содержания как условно-патогенных микроорганизмов, так и лакто- и бифидобактерий по сравнению со здоровыми животными, что может свидетельствовать об эффективной коррекции экспериментального дисбиоза. Интересно отметить, что корригирующий прием Дайго на фоне экспериментального дисбиоза приводит к увеличению количества *Lactobacillus spp.* как в полости, так и в пристеночном слое тонкой кишки. Кроме того, происходит перераспределение бифидобактерий между верхними и нижними отделами кишечника – наблюдается увеличение их количества в полости тонкой кишки и снижение в слепой.

При изучении изменений микрофлоры тощей и слепой кишки на фоне профилактического вве-

дения Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза (группа «Дайго+Дисбиоз») получены следующие результаты (табл. 4).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что у животных с профилактическим введением Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза наблюдались существенные изменения в качественном и количественном составе микрофлоры как в тощей, так и в слепой кишке по сравнению с животными с дисбиозом. Так, в полости тощей кишки у всех животных исчезли *Kl.pneumoniae*, в пристеночном слое тощей кишки исчезли *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* и *Kl.pneumoniae*. В слепой кишке исчезли *Kl.pneumoniae*.

Кроме того, в полости тощей кишки статистически значимо уменьшилось количество *Proteus mirabilis* (в 1000 раз), в пристеночном слое тощей кишки статистически значимо понизилась численность *E.coli* (в 10 000 раз). В слепой кишке статистически значимо увеличилось количество *E.coli* (в 10 раз).

Таким образом, наиболее значимым эффектом профилактического влияния Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза по сравнению с животными с дисбиозом является исчезновение и (или) значительное снижение условно-патогенной микрофлоры в полости и пристеночном слое тонкой кишки.

Приводит ли профилактическое введение Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза к нормализации микрофлоры? С этой целью было выполнено сравнение данных бакте-

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

PROBLEMATIC ASPECTS

Таблица 4. Содержание различных видов микроорганизмов в тощей и слепой кишке в группе животных с профилактическим введением Дайго перед моделированием экспериментального дисбиоза и в группе с дисбиозом, КОЕ/мл, Ме (25; 75)%

Вид микроорганизмов	Тощая кишка, полостная микрофлора		Тощая кишка, пристеночная микрофлора		Слепая кишка, полостная микрофлора	
	«Дисбиоз»	«Дайго+Дисбиоз»	«Дисбиоз»	«Дайго+Дисбиоз»	«Дисбиоз»	«Дайго+Дисбиоз»
<i>Staphylococcus spp.</i>	—	0 (0;0)	—	—	—	—
<i>Enterococcus spp.</i>	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)	10 ³ (0;10 ⁵)	10 ³ (0;10 ³)	0 (0;10 ²)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁸)	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁹)
<i>E.coli</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	10 ² (10 ² ;10 ⁴)	10 ⁴ (10 ² ;10 ⁴)	0 (0;10 ²)*	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁷)	10 ⁸ (10 ⁸ ;10 ⁸)*
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	0 (0;10 ²)*	10 ² (0;10 ²)	—*	10 ⁴ (0;10 ⁵)	10 ³ (0;10 ³)
<i>Enterobacter spp.</i>	0 (0;10 ⁶)	0 (0;10 ⁴)	10 ⁴ (0;10 ⁵)	—*	10 ⁶ (0;10 ⁸)	10 ⁷ (10 ⁵ ;10 ⁸)
<i>Kl.pneumoniae</i>	0 (0;10 ⁵)	—	0 (0;10 ²)	—	0 (0;10 ⁸)	—
Плесневые грибы	—	—	—	—	—	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁵ (10 ⁴ ;10 ⁵)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁶ (10 ⁶ ;10 ⁷)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁵)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁵)	10 ⁴ (10 ³ ;10 ⁴)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)

Примечание: «—» отсутствуют у всех животных.

* P < 0,05 – различия статистически значимы между данными групп «Дайго+Дисбиоз» и «Дисбиоз».

риологических исследований группы животных «Дайго+Дисбиоз» с контрольной группой (табл. 5).

Согласно данным, приведенным в таблице, у животных с профилактическим введением Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза отсутствуют статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой в количественном составе условно-патогенной пристеночной микрофлоры тощей кишки, что свидетельствует о нормализации численности этих видов микроорганизмов при профилактическом приеме Дайго. Кроме того, в пристеноч-

ном слое тощей кишки произошло увеличение численности *Lactobacillus spp.* (в 10 раз) по сравнению с ее значениями у интактных животных. Количественный состав условно-патогенной полостной микрофлоры тощей кишки также статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе, за исключением *E.coli*, количество которой возросло в 100 раз по сравнению с контролем. Кроме того, в полости тощей кишки произошло увеличение содержания *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* (в 100 раз) по сравнению с интактными животными. В слепой кишке

Таблица 5. Содержание различных видов микроорганизмов в тощей и слепой кишке в группе животных с профилактическим введением Дайго перед моделированием экспериментального дисбиоза и в контрольной группе, КОЕ/мл, Ме (25; 75)%

Вид микроорганизмов	Тощая кишка, полостная микрофлора		Тощая кишка, пристеночная микрофлора		Слепая кишка, полостная микрофлора	
	контроль (интактные животные)	«Дайго+Дисбиоз»	контроль (интактные животные)	«Дайго+Дисбиоз»	контроль (интактные животные)	«Дайго+Дисбиоз»
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0;0)	0 (0;0)	—	—	10 ⁴ (10 ³ ;10 ⁵)	—*
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0;10 ²)	10 ³ (0;10 ⁵)	—	0 (0;10 ²)	10 ⁴ (0;10 ⁵)	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁹)*
<i>E.coli</i>	0 (0;10 ²)	10 ² (10 ² ;10 ⁴)*	0 (0;0)	0 (0;10 ²)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)	10 ⁸ (10 ⁸ ;10 ⁸)*
<i>Proteus mirabilis</i>	—	0 (0;10 ²)	—	—	—	10 ³ (0;10 ³)*
<i>Enterobacter spp.</i>	—	0 (0;10 ⁴)	—	—	—	10 ⁷ (10 ⁵ ;10 ⁸)*
<i>Kl.pneumoniae</i>	—	—	—	—	—	—
Плесневые грибы	—	—	—	—	—	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ³ (10 ³ ;10 ⁴)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)*	10 ³ (0;10 ³)	10 ⁴ (10 ⁴ ;10 ⁴)*	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	10 ⁶ (10 ⁶ ;10 ⁷)*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ³ (0;10 ⁴)	10 ⁵ (10 ⁵ ;10 ⁶)*	10 ³ (0;10 ⁴)	10 ⁴ (10 ³ ;10 ⁴)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁷)	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁶)*

Примечание: «—» не обнаружены ни у одного животного.

* P < 0,05 – различия статистически значимы между данными опытной группы и контроля.

наблюдались появление *Proteus mirabilis* и *Enterobacter spp.*, рост числа *Enterococcus spp.* и *E.coli*, снижение количества *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*

Таким образом, профилактическое введение Дайго при моделировании экспериментального дисбиоза приводит к исчезновению условно-патогенных микроорганизмов в пристеночном слое тощей кишки и нормализации численности условно-патогенных микроорганизмов в полости тощей кишки (за исключением *E.coli*). Как и в серии с корригирующим приемом Дайго, его профилактическое введение при моделировании экспериментального дисбиоза приводит к увеличению количества *Lactobacillus spp.* в тонкой кишке как в полости, так и в пристеночном слое. Кроме того, происходит перераспределение содержания бифидобактерий между верхними и нижними отделами кишечника – наблюдаются увеличение их количества в полости тонкой кишки и снижение в слепой.

Заключение

В данном исследовании экспериментальный дисбиоз, ассоциированный с использованием противомикробных препаратов, у крыс был вызван пероральным введением двух противомикробных препаратов широкого спектра действия – амоксицилина и метронидазола – на протяжении 7 суток. Было показано, что 7-дневный прием противомикробных препаратов приводит к существенным нарушениям в качественном и количественном составе микрофлоры как в тощей, так и в слепой кишке. Такие изменения, проявляющиеся в повышении количества *E.coli* в тонкой и слепой кишке, в перераспределении лакто- и бифидобактерий между верхними и нижними

отделами кишечника (уменьшение их количества в слепой и увеличение в тонкой), а также в появлении условно-патогенных видов микроорганизмов, не характерных для здоровых животных в тонкой и слепой кишке, могут свидетельствовать о возникновении тяжелого дисбактериоза 3-й степени (по классификации В.М. Бондаренко). Глубокие дисбиотические изменения в кишечнике у крыс сопровождались нарушением моторной функции кишечника, выражающиеся в замедлении транзита кишечного содержимого.

Корригирующее введение Дайго после развития экспериментального дисбиоза приводило к нормализации численности условно-патогенных микроорганизмов в тощей кишке. В слепой кишке происходило снижение содержания условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с таковым у здоровых животных, что может свидетельствовать об эффективной коррекции экспериментального дисбиоза. Эти изменения микрофлоры сопровождались восстановлением моторной функции кишечника.

Профилактическое введение Дайго до моделирования экспериментального дисбиоза приводило к исчезновению условно-патогенных микроорганизмов в пристеночном слое тощей кишки и нормализации их численности в полости тощей кишки (за исключением *E.coli*). Эти изменения микрофлоры сопровождались нормализацией моторной функции кишечника.

Таким образом, проведенные исследования на крысах показали значительную эффективность экстракта брожения кисломолочных бактерий Дайго как для профилактики, так и коррекции нарушений моторной активности тонкой кишки и микробиоценоза кишечника при экспериментальном дисбиозе.

Литература

1. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
2. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – 288 с.
3. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – 413 с.
4. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – 288 с.
5. Gibson, G.R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G.R. Gibson, M.B. Roberfroid // *J. Nutr.* – 1995. – Vol. 125, N. 6. – P. 1401–1412.
6. Первая успешная трансплантация тонкой кишки в Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутия, П.А. Ярцев, В.А. Гуляев, и др. // *Трансплантология.* – 2013. № 3. – С. 16–27.

References

1. Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. *Intestinal dysbiosis both clinical and laboratory syndrome. The current state of the problem.* Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2007. 304 p. (In Russian).
2. Shenderov B.A. *Medical microbial ecology and functional nutrition: in 3 vol. V.1. The microflora of humans and animals and its functions.* Moscow: Grant Publ., 1998. 288 p. (In Russian).
3. Shenderov B.A. *Medical microbial ecology and functional nutrition: in 3 vol. V.2. Socio-environmental and clinical consequences of the imbalance of the microbial human and animal ecology.* Moscow: Grant Publ., 1998. 414 p. (In Russian).
4. Shenderov B.A. *Medical microbial ecology and functional nutrition: in 3 vol. V.3. Probiotics and functional nutrition.* Moscow: Grant Publ., 1998. 288 p. (In Russian).
5. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401–1412.
6. Khubutiya M.Sh., Yartsev P.A., Gulyaev V.A., et al. The first successful small bowel transplantation in the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Transplantologiya.* 2013(3):16–27. (In Russian).