

# СОСТОЯНИЕ ПРИСТЕНОЧНО-ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Шишкова Ю.С.,  
Осиков М.В.,  
Шеломенцев А.В.,  
Бойко М.С.,  
Зотова М.А.**

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России (454092, г. Челябинск,  
ул. Воровского, д. 64, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Шеломенцев Алексей  
Викторович,**  
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Ось «микробиота-кишечник-головной мозг» играет значимую роль в патогенезе ишемического инсульта. Однако изменения состава кишечной микробиоты в острейшем периоде ишемического инсульта остаются недостаточно изученными, что определяет необходимость экспериментального исследования.

**Цель.** Изучить изменение состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 2 группы: I группа ( $n = 10$ ) – интактные животные; II группа ( $n = 10$ ) – животные с экспериментальной острой ишемией головного мозга (ЭОИГМ), моделированной по методу Chen S.T. Состав пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки животных оценивали на 3 сутки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определяли общую бактериальную массу ( $\text{ГЭ}/\text{мл}$ ), частоту обнаружения микроорганизмов ( $n$  (%)) и количественную структуру пристеночно-просветной микробиоты ( $\text{lg ГЭ}/\text{мл}$ ).

**Результаты.** На 3 сутки от начала эксперимента общая бактериальная масса у животных группы с ЭОИГМ ( $10 \text{ ГЭ}/\text{мл}$ ) не отличалась от аналогичного показателя животных интактной группы ( $p = 1,000$ ). Доминирующими микробиорганизмами в обеих группах явились *Lacticaseibacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, при этом спектр сопутствующей пристеночно-просветной микробиоты был различным. У животных с ЭОИГМ не определялись *Enterobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae*, но регистрировались *Clostridiooides difficile* и *Fusobacterium nucleatum* в отличие от аналогичных показателей групп животных интактных животных. При этом *Faecalibacterium prausnitzii* и *Staphylococcus aureus* встречались в обеих группах.

**Заключение.** ЭОИГМ у крыс линии Wistar на 3 сутки сопровождалась избирательной реструктуризацией пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки, связанной с появлением *C. difficile*, *F. nucleatum* и исчезновением *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*, что может свидетельствовать о нарушении баланса аутотонной микробиоты, при этом сохранение общей бактериальной массы и доминирующих симбиотических популяций (*Lacticaseibacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli*, *Bacteroides spp.*) отражает устойчивость базового микробного профиля при церебральной ишемии.

**Ключевые слова:** пристеночно-просветная микробиота, толстая кишка, крысы линии Wistar, экспериментальная острая ишемия головного мозга, полимеразная цепная реакция

Статья поступила: 25.03.2025

Статья принята: 27.08.2025

Статья опубликована: 24.09.2025

**Для цитирования:** Шишкова Ю.С., Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Бойко М.С., Зотова М.А. Состояние пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 121-128. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.12

## STATE OF THE PARIETAL-LUMINAL MICROBIOTA OF THE DISTAL COLON OF WISTAR RATS DURING EXPERIMENTAL ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

**Shishkova Y.S.,  
Osikov M.V.,  
Shelomentsev A.V.,  
Boyko M.S.,  
Zotova M.A.**

South Ural State Medical University  
(Vorovskogo St., 64, Chelyabinsk 454092,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Aleksey V. Shelomentsev,**  
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

### RESUME

*The “microbiota-gut-brain” axis plays a significant role in the pathogenesis of ischemic stroke. However, changes in the composition of the intestinal microbiota in the acute period of ischemic stroke remain insufficiently studied, which determines the need for experimental research.*

**The aim.** *To study the changes in the composition of the parietal-luminal microbiota of the distal colon of Wistar rats in experimental acute cerebral ischemia.*

**Materials and methods.** *The study was performed on 20 sexually mature male Wistar rats, divided into 2 groups: group I (n = 10) – intact animals; group II (n = 10) – animals with experimental acute cerebral ischemia (EACI), modeled by the method of Chen S.T. Composition of the parietal luminal microbiota of the distal colon. The intestines of the animals were evaluated on day 3 by real-time polymerase chain reaction. The total bacterial mass (GE/ml), the frequency of detection of microorganisms (n (%)), and the quantitative structure of the parietal-luminal microbiota (lg GE/ml) were determined.*

**Results.** *On the 3 day from the start of the experiment, the total bacterial mass in animals of the EACI group (10 GE/ml) did not differ from the same indicator in animals of the intact group ( $p = 1.000$ ). The dominant microorganisms in both groups were *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., while the spectrum of the accompanying parietal-luminal microbiota was different. Thus, *Enterobacter* spp. was not detected in animals with EACI and *Klebsiella pneumoniae*, but *Clostridiooides difficile* and *Fusobacterium nucleatum* were recorded, in contrast to similar indicators of the group of intact animals. *Faecalibacterium prausnitzii* and *Staphylococcus aureus* were found in both groups.*

**Conclusions.** *On day 3, EACI in Wistar rats was accompanied by selective restructuring of the parietal luminal microbiota of the distal colon, associated with the appearance of *C. difficile*, *F. nucleatum* and the disappearance of *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, which may indicate an imbalance of the autochthonous microbiota, while maintaining the total bacterial mass and dominant symbiotic populations (*Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp.) reflects the stability of the basic microbial profile in cerebral ischemia.*

**Key words:** *parietal-luminal microbiota, colon, Wistar rats, experimental acute cerebral ischemia, polymerase chain reaction*

Received: 25.03.2025

Accepted: 27.08.2025

Published: 24.09.2025

**For citation:** Shishkova Y.S., Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Boyko M.S., Zotova M.A. State of the parietal-luminal microbiota of the distal colon of Wistar rats during experimental acute cerebral ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 121-128. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.12

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) является ведущей медико-социальной проблемой здравоохранения в мире в связи с высокой заболеваемостью, смертностью и инвалидизацией населения [1]. В РФ на протяжении последних 5 лет зарегистрировано 470 тыс. случаев инсульта, из которых в течение первого года наблюдается 30 % летальных исходов [2]. Патогенез ИИ включает каскад сложных и взаимосвязанных патохимических реакций, таких как глутаматергическая эксайтотоксичность, оксидативный стресс и нейровоспаление [3]. Глутаматергическая эксайтотоксичность инициируется избыточным синтезом глутамата в очаге ишемического повреждения, приводя к длительной активации глутамат-зависимых NMDA-рецепторов, накоплению ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме нейронов, вызывая дисфункцию дыхательной цепи митохондрий и активацию окислительного стресса (ОС) [4]. Активные формы кислорода (АФК), синтезируемые при ОС, приводят к повреждению основных компонентов нейронов (белков, липидов, нуклеиновых кислот) и высвобождению молекул, связанных с повреждением (DAMPs). Молекулы DAMPs инициируют нейровоспаление в очаге ишемического повреждения путем фенотипической поляризации микроглии до M1 с последующим синтезом провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), оказывающих прямое цитопатическое действие на нейроны в очаге повреждения и вызывающих их гибель [5]. На протяжении последних лет все больший интерес и наиболее перспективной областью исследования является изучение роли кишечной микробиоты в патогенезе ИИ. Микробиота кишечника состоит из огромного количества микроорганизмов, включая около 1000 видов бактерий и 7000 штаммов бактерий, представляющих в общей сложности  $10^{13}$ – $10^{14}$  различных микробных клеток, населяющих кишечник и способных оказывать непосредственное влияние на структурно-функциональное состояние нейронов головного мозга [6]. В связи с этим рядом авторов выделяется ось «микробиота-кишечник-головной мозг», представляющая собой двустороннюю коммуникационную систему и объединяющая кишечный микробиом, кишечный барьер, вегетативную и энтеральную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, а также иммунную систему [7]. В частности, в экспериментальной модели ИИ, выполненной на крысах, было продемонстрировано, что кишечный дисбиоз, посредством липополисахарида (LPS) и активации путем Nrf2 увеличивал содержание АФК в нейронах очага ишемического повреждения головного мозга [8]. В другом исследовании было показано, что увеличение популяции *Listeria monocytogenes* в кишечнике посредством избыточного синтеза триметиламина (TMAO) и усиленной дифференцировки эффекторных Т-киллеров приводило к увеличению Т-клеточной инфильтрации очага ишемического повреждения головного мозга, и как следствие, потенцировало локальный флогоз [9]. Однако на сегодняшний день имеются неоднозначные

и немногочисленные данные об изменении таксономического состава пристеночно-просветной кишечной микробиоты в острейший период ИИ, что и явилось предпосылкой для данного исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменение состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar при экспериментальной острой ишемии головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Экспериментальное исследование выполнялось на основании норм гуманного обращения с животными в соответствии с Приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», а также основываясь на правилах Директивы Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которые используются для научных целей» (2010/63/EU) и на рекомендациях «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS № 123; Страсбург, 18.03.1986 г.). Дизайн эксперимента согласован и единогласно одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России (протокол № 5 от 10.06.2024). Для экспериментального исследования было отобрано 20 полновозрелых крыс-самцов линии Wistar массой  $240 \pm 20$  гр. в возрасте 6 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, температуре воздуха  $+20$ – $22$  °C и влажности 55–60 %, в полипропиленовых клетках «Velaz» тип 3 (Чехия). В качестве подстилочного материала использовался кукурузный наполнитель. Животные потребляли сбалансированный полнорационный комбикорм, содержащий питательные вещества, витамины и минералы, и имели свободный доступ к воде согласно ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Методом простой рандомизации животные были разделены на две группы: I группа ( $n = 10$ ) – интактный контроль, II группа ( $n = 10$ ) – экспериментальная острая ишемия головного мозга (ЭОИГМ). Животным II группы ЭОИГМ моделировали по методике Chen S.T. et al. путем одномоментной диатермокоагуляции пialных сосудов головного мозга в проекции задних отделов левой лобной доли и передних отделов левой теменной доли головного мозга [10]. Животным I группы оперативное вмешательство не выполнялось. У животных II группы клинически регистрировались правосторонний гемипарез,

статокоординаторные нарушения, отсутствие подходов к пище и воде. У животных обеих групп в асептических условиях производили забор биологического материала дистальных отделов толстой кишки с помощью стерильного одноразового зонда, вводимого на глубину 2 см. Рабочую часть одноразового зонда отрезали стерильными ножницами и помещали в одноразовую стерильную пробирку типа «Эппendorф» с 1 мл стерильного физиологического раствора. Исследование состава и видового разнообразия микробиоты дистальных отделов толстой кишки выполняли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с флуоресцентным детектированием с помощью тест-системы «Колонофлор-16 биоценоз» (ООО «Альфалаб», Россия) на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Измерение проводили на амплификаторе DTprime в модификации 4м1 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных показателей (масса тела, возраст) оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с выявленным отклонением от нормального распределения в двух группах ( $p < 0,05$ ) для проверки однородности групп по возрасту и массе тела применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение количественных показателей микробной колонизации между группами выполняли с использованием U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Анализ качественных признаков пристеночно-просветной микробиоты выполняли с использованием критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона. Качественные признаки микробной колонизации включали наличие/отсутствие конкретных таксонов микроорганизмов. Количественные показатели (концентрация микроорганизмов в Ig ГЭ/мл) микробной колонизации представлены в виде медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Количественные признаки (частота встречаемости таксонов) представлены в виде абсолютных чисел и процентов (n (%)). Для минимизации ошибок I рода при проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,0045$  после введения поправки Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки методом ПЦР-РВ было выявлено, что у животных интактной группы общая бактериальная масса (ОБМ) составляла 10 ГЭ/мл, что соответствовало типичному уровню бактериальной нагрузки для данного вида животных, содержащихся в стандартизованных условиях [11]. На 3 сутки от начала эксперимента ОБМ в группе животных с ЭОИГМ значимо не отличалась ( $p = 1,000$ ) от аналогичного показателя животных интактной группы.

Анализ видового разнообразия пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки у интактных животных выявил, что превалирующими представителями были *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp., реже встречались *Faecalibacterium prausnitzii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiella pneumoniae* (табл. 1).

При изучении пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки у животных с ЭОИГМ, как и у животных интактной группы, стабильно регистрировались *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp., *F. prausnitzii* и *Enterococcus* spp. При этом в составе пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки животных с ЭОИГМ, в отличие от животных интактной группы, не определялись *Enterobacter* spp. и *K. pneumoniae*. Вместе с тем, у животных с ЭОИГМ, по сравнению с животными интактной группы, встречались *Clostridioides difficile* и *Fusobacterium nucleatum* (табл. 1). Количество всех зарегистрированных бактерий в обеих группах значимо не отличалось (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установленное таксономическое распределение полностью соответствует составу аутохтонной микробиоты толстого кишечника крыс, что подтверждает адекватность использованной экспериментальной модели. Согласно данным Ким А.Д. и соавт., у крыс линии Wistar в дистальных отделах толстой кишки преобладают факультативные анаэробы *Lacticaseibacillus* spp., аэротолерантные анаэробы *Bifidobacterium* spp., облигатные анаэробы *Bacteroides* spp., а также отмечается значимая доля *F. prausnitzii* [11]. Это согласуется с работами других исследователей. В частности, в работе Корасевой А.Б. и соавт. продемонстрировано соотношение основных таксонов кишечной микробиоты контрольной группы взрослых крыс: преобладали *Bacillota*, включая *Lacticaseibacillus* spp.; присутствовал кластер *Clostridium XIVa* (содержащий *F. prausnitzii*); регистрировалась значительная доля *Bacteroidota*, представленная *Bacteroides* spp. и умеренное содержание *Actinomycetota* с доминированием *Bifidobacterium* spp [12]. В работе Макарова В.Н. и соавт. описана стабильность ядра кишечной микробиоты крыс, а также подчеркивается сходство доминирующих филумов человека и крыс (*Bacillota* и *Bacteroidota*) [13]. Обнаруженные условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*) в низких концентрациях могут являться естественным компонентом аутохтонной микробиоты здоровых животных и не вызывать развития дисбиоза при условии сохранения нормальной структуры и функции кишечного барьера [14]. Продемонстрировано, что ЭОИГМ оказывает влияние на структуру пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс, при этом изменения наблюдаются уже на 3-и сутки после моделирования патологии.

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ (N (%))  
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРИСТЕНОЧНО-ПРОСВЕТНОЙ  
КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR  
НА 3 СУТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1

DETECTION FREQUENCY (N (%))  
OF REPRESENTATIVES OF THE PARIELTAL-LUMENAL  
INTESTINAL MICROBIOTA IN WISTAR RATS ON DAY  
3 OF THE STUDY

Микроорганизмы	Встречаемость, %					
	Интактные (n=10)		ЭОИГМ, 3 сутки (n=10)		p	p (Бонферрони)
	n	%	n	%		
<i>Lacticaseibacillus</i> spp.	10	100	10	100	-	-
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	100	10	100	-	-
<i>Escherichia coli</i>	10	100	10	100	-	-
<i>Bacteroides</i> spp.	10	100	10	100	-	-
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	4	40	4	40	1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	40	4	40	1,000	1,000
<i>Clostridioides difficile</i>	0	0	2*	20*	0,048	0,528
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	2*	20*	0,048	0,528
<i>Enterobacter</i> spp.	2	20	0*	0*	0,048	0,528
<i>Enterococcus</i> spp.	2	20	2	20	1,000	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	20	0*	0*	0,048	0,528

Примечание: \* – статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) с группой интактных; «-» –  $p$  не рассчитывался для таксонов с 100 % встречаемостью из-за отсутствия вариабельности.

ТАБЛИЦА 2

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ПРИСТЕНОЧНО-  
ПРОСВЕТНОЙ МИКРОБИОТЫ У КРЫС ЛИНИИ  
WISTAR НА 3 СУТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ (ООО «НПО  
ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», КОЛОНОФЛОР-16, РОССИЯ),  
LG ГЭ/МЛ

TABLE 2

QUANTITATIVE STRUCTURE OF THE PARIELTAL-  
LUMENAL MICROBIOTA IN WISTAR RATS ON  
DAY 3 OF THE STUDY (DNA-TECHNOLOGY LLC,  
KOLONOFLOR-16, RUSSIA), LG GE/ML

Микроорганизмы	Количество, Ig ГЭ/мл.			p	p (Бонферрони)
	Интактные (n=10)	ЭОИГМ, 3 сутки (n=10)			
<i>Lacticaseibacillus</i> spp.	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]		1,000	1,000
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,00 [6,00; 6,00]	8,00 [7,00; 8,00]		0,005	0,055
<i>Escherichia coli</i>	7,00 [6,00; 8,00]	8,00 [6,00; 8,00]		0,465	1,000
<i>Bacteroides</i> spp.	8,00 [7,00; 8,00]	8,00 [8,00; 8,00]		0,317	1,000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	6,00 [6,00; 6,00]	6,00 [6,00; 6,00]		1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,00 [6,00; 6,00]	6,00 [6,00; 6,00]		1,000	1,000
<i>Clostridioides difficile</i>	0,00 [0,00; 0,00]	8,00 [8,00; 8,00]		0,028	0,308
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,00 [0,00; 0,00]	5,00 [5,00; 5,00]		0,028	0,308
<i>Enterobacter</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	6,00 [6,00; 6,00]		0,028	0,308
<i>Enterococcus</i> spp.	5,00 [5,00; 5,00]	0,00 [0,00; 0,00]		0,028	0,308
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]		1,000	1,000

Примечание: \* – статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) с группой интактных.

Сохранение ОБМ при ЭОИГМ на уровне аналогичного показателя у интактных животных, свидетельствует о том, что на ранних этапах ЭОИГМ не происходит значительного снижения общего количества бактерий в толстой кишке. Однако изменения в видовом составе, а именно появление *C. difficile* и *F. nucleatum*, наряду с отсутствием *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae*, указывают на изменение баланса в пристеночно-просветной кишечной микробиоте. Эти изменения могли быть связаны с нейроэндокринными, метаболическими и иммунными нарушениями при ЭОИГМ. В частности, появление *C. difficile* могло быть связано с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы в условиях ЭОИГМ, приводя к избыточному синтезу норэпинефрина (NE) в кишечной стенке, который усиливал скорость роста и повышал вирулентность условно-патогенной микробиоты толстой кишки [15]. Согласно литературным данным, появление токсин-продуцирующих штаммов *C. difficile* приводит к повышению проницаемости кишечного барьера посредством выделения токсинов, таких как гликозилтрансферазы *TcdA* и *TcdB*, которые способны ингибировать синтез белков плотных соединений энteroцитов, в частности зонулина-1 (ZO-1) и окклюдина (OCLN), приводя к бактериальной транслокации [16]. Метаболические нарушения могли развиваться на фоне выраженного неврологического дефицита (правостороннего гемипареза, статолокомоторных нарушений), который ограничивал пищевой и водный режим животных, тем самым нарушая поступление питательных субстратов для облигатной микробиоты. Кроме того, ЭОИГМ может приводить к активации энтеральной иммунной системы с последующим развитием в кишечной стенке острого воспаления и снижением секреции кишечной слизи. Муцин — высокомолекулярный гликопротеин, являющийся основным компонентом кишечной слизи и источником углерода для резидентных бактерий. Истончение слоя кишечной слизи и снижение синтеза муцина, может приводить к дефициту углерода и вызывать гибель облигатной кишечной биоты. При этом условно-патогенные бактерии, такие как *C. difficile* и *F. nucleatum* способны к глюконеогенезу, что способствует их дальнейшему росту и вытеснению таксонов облигатной кишечной микробиоты [17, 18]. Обнаружение типичных комменсальных бактерий ротовой полости, *F. nucleatum*, в дистальных отделах толстой кишки животных с ЭОИГМ может указывать на изменение кишечной биоты и свидетельствовать о раннем формировании кишечного дисбиоза и нарушении колонизационной резистентности [19]. Мы предполагаем, что отсутствие *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae* на 3 сутки исследования в пристеночно-просветной кишечной микробиоте животных с ЭОИГМ может быть связано с конкурентным вытеснением данных микроорганизмов другими таксонами или структурно-функциональными изменениями слизистой оболочки толстой кишки. Скорее всего, при ЭОИГМ через активацию нейроэндокринных и иммунных механизмов происходит изменение условий для жизнедеятельности

представителей пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки [20].

Таким образом, в представленном исследовании оценивали состав пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в первые 72 часа ЭОИГМ, что соответствует острейшему периоду ИИ. Нами не были обнаружены литературные данные, в которых детально описаны изменения пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в острейший период ИИ, что подчеркивает новизну полученных данных. Однако результаты проведенного нами пилотного исследования согласуются с данными других работ, свидетельствующих об изменении в двунаправленной системе «микробиота-кишечник-головной мозг» при ИИ, свидетельствуя о влиянии ЭОИГМ на таксономическое разнообразие пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки [20, 21]. Исследование продолжается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполненного экспериментального исследования данные свидетельствуют о том, что на 3 сутки при ЭОИГМ наблюдается трансформация пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки крыс линии Wistar, характеризующаяся изменением спектра пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки в виде появления *C. difficile* и *F. nucleatum* и утратой *Enterococcus* spp. и *K. pneumoniae* при отсутствии значимых изменений ОБМ и доминирующих микроорганизмов *Lacticaseibacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp. В совокупности представленные данные могут указывать на определенную роль ЭОИГМ в развитии изменений качественного и количественного состава пристеночно-просветной микробиоты дистальных отделов толстой кишки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### Финансирование

Нет финансовой поддержки

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17(1): 18-29. doi: 10.1177/17474930211065917. Erratum in: *Int J Stroke*. 2022; 17(4): 478.
2. Игнатьева В.И. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Специвыпуски. 2023; (8-2): 5-15. [Ignatieva VI, et al. Socio-economic burden

- of stroke in the Russian Federation. *Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov. Special issues.* 2023; (8-2): 5-15. (In Russ.)].
3. Qin C, Sheng Ya, Yun-Hui Ch, Hang Zh, Xiao-Wei P, Lian Ch, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy.* 2022; 7(1): 215. doi: 10.1038/s41392-022-01064-1
  4. An H, Zhou B, Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41(12): 3157-3170. doi: 10.1177/0271678X211046992
  5. Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon.* 2023; 9(7): e17986. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
  6. Bonnechère B, Amin N, van Duijn C. What are the key gut microbiota involved in neurological diseases? A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22): 13665. doi: 10.3390/ijms232213665
  7. Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome. *Circ Res.* 2022; 130(8): 1112-1144. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.122.319983
  8. Sun H, Gu M, Li Z, Chen X, Zhou J. Gut microbiota dysbiosis in acute ischemic stroke associated with 3-month unfavorable outcome. *Front Neurol.* 2021; 12: 799222. doi: 10.3389/fneur.2021.799222
  9. Long J, Wang J, Li Y, Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead. *Front Nutr.* 2022; 9: 1008514. doi: 10.3389/fnut.2022.1008514
  10. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke.* 1986; 17(4): 738-743. doi: 10.1161/01.str.17.4.738
  11. Ким А.Д. и др. Особенности топографической анатомии и пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки у крыс линии Wistar. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016; 1(2): 48-54. [Kim AD, et al. Features of topographic anatomy and wall microflora of the distal colon in Wistar rats. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016; 1(2): 48-54. (In Russ.)]. doi: 10.12737/20615
  12. Карасёва И.В. и др. Исследование микробиоценоза кишечника крыс в ответ на введение в их рацион наночастиц меди и цинка. *Экспериментальная биология.* 2023; 45(3): 112-118. [Karasyova IV, et al. Study of gut microbiome in rats in response to dietary copper and zinc nanoparticles introduction. *Experimental Biology.* 2023; 45(3): 112-118. (In Russ.)].
  13. Макарова М.Н. и др. Характеристика микрофлоры кишечника у человека и лабораторных животных. *Вестник РАМН.* 2022; 77(5): 34-42. [Makarova MN, et al. Characteristics of gut microbiota in humans and laboratory animals. *Bull Russ Acad Med Sci.* 2022; 77(5): 34-42. (In Russ.)].
  14. Hu W, Kong XYi, Wang H, Li YuQ, Luo YiM. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis. *European journal of medical research.* 2022; 27(1): 73. doi: 10.1186/s40001-022-00691-2
  15. Lee J, d'Aigle J, Atadja L, Quaicoe V, Honarpisheh P, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. *Circulation research.* 2020; 127(4): 453-465. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316448
  16. Leslie JL, et al. Persistence and toxin production by *Clostridium difficile* within human intestinal organoids result in disruption of epithelial paracellular barrier function. *Infection and immunity.* 2015; 83(1): 138-145. doi: 10.1128/IAI.02561-14
  17. Long J, Wang JL, Li Ya, Chen Sh. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead. *Frontiers in Nutrition.* 2022; 9: 1008514. doi: 10.3389/fnut.2022.1008514
  18. Grondin JA, Kwon YuH, Mehraban Far P, Haq S, Khan WI. Mucins in intestinal mucosal defense and inflammation: learning from clinical and experimental studies. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: 2054. doi: 10.3389/fimmu.2020.02054
  19. Huh J-W, Roh T-Y. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis. *BMC microbiology.* 2020; 20: 1-17. doi: 10.1186/s12866-020-01887-4
  20. Trotman-Lucas M, Gibson CL. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model. *F1000Research.* 2021; 10: 242. doi: 10.12688/f1000research.51752.2
  21. Tan C, et al. Dysbiosis of gut microbiota and short chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes. *Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2021; 45(3): 518-529. doi: 10.1002/jpen.1861

#### Сведения об авторах

- Шишкова Юлия Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shishkova\_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>
- Осиков Михаил Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>
- Шеломенцев Алексей Викторович** – аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: avschelomenzhev18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>
- Бойко Маргарита Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ritkaboyko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>
- Зотова Мария Александровна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: zotova.chel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0836-8491>

**Information about the authors**

**Yulia S. Shishkova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of microbiology, virology and immunology, South Ural State Medical University; e-mail: shishkova\_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

**Mikhail V. Osikov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Aleksey V. Shelomentsev** – Postgraduate student of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University, e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

**Margarita S. Boyko** – Cand. Sc. (Med.), Associate professor of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; e-mail: ritkaboyko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

**Maria A. Zotova** – Cand. Sc. (Biol.), Leading researcher at the central research laboratory, South Ural State Medical University; e-mail: zotova.chel@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0836-8491>