

ВЛИЯНИЕ ДАФС-25 И МОНКЛАВИТА-1 НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА КРЫС С ОСТРЫМ РАДИАЦИОННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Бревнова С.А.¹, Васильев Р.О.^{1,2}, Драчёв И.С.², Югатова Н.Ю.¹, Куликов А.Н.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Министерства сельского хозяйства РФ

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны РФ

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный аграрный университет», Министерства сельского хозяйства

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника крыс после однократного внешнего гамма-облучения при применении кормовой добавки ДАФС-25 и препарата Монклавит-1. Величина поглощенной дозы гамма-излучения от ¹³⁷Cs составляла 7,0 Гр при мощности дозы излучения 0,99 Гр/мин. Идентификацию с последующим количественным анализом микроорганизмов осуществляли согласно общепринятым микробиологическим методикам. Установлено, что однократное внутрижелудочное введение ДАФС-25 до облучения и препарата Монклавит-1 через 12 ч после облучения с последующим десятикратным введением способствовало снижению количества представителей условно-патогенной микрофлоры по сравнению с уровнем показателя у животных контрольной группы. К 30 сут эксперимента число грибов рода *Candida* на фоне применения препаратов снижалось на 25,3% по сравнению обсеменённостью у животных контрольной группы. На 12 сут постлучевого периода у особей контрольной группы обнаружены представители *Proteus spp.*, тогда как при применении препаратов данные микроорганизмы не были обнаружены у животных опытных групп. При этом количество лактобацилл повышалось на 17,8% по сравнению с уровнем показателя у контрольных животных. Данный эффект, вероятно, обусловлен бактерицидными свойствами препарата Монклавит-1, а также повышением неспецифической резистентности при применении ДАФС-25.

Ключевые слова: ДАФС-25; Монклавит-1; острое радиационное поражение; микрофлора; кишечный синдром

INFLUENCE OF DAFS-25 AND MONCLAVIT-1 ON THE INTESTINAL MICROFLORA OF RATS WITH ACUTE RADIATION DAMAGE

Brevnova S.A.¹, Vasilev R.O.^{1,2}, Drachev I.S.², Yugatova N.Yu.¹, Kulikov A.N.³.

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University of Veterinary Medicine;*

² *State scientific-research test Institute of military medicine of Defense Ministry of the Russian Federation;*

³ *Federal State Educational Institution Udmurt State Agricultural University.*

Summary. The aim of this study was to study the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora of rats under a single external gamma irradiation against the background of the use of DAFS-25 and Monclavit-1 preparations. The absorbed dose of gamma radiation from ¹³⁷Cs was 7,0 Gy at a radiation dose rate of 0,99 Gy/min. Identification with subsequent quantitative analysis of microorganisms was carried out according to generally accepted microbiological methods. It was found that a single intragastric administration of the DAFS-25 feed additive before irradiation and the Monclavit-1 preparation 12 hours after irradiation, followed by a tenfold administration, contributed to a decrease in the number of representatives of opportunistic microflora compared to animals in the control group. By the 30th day of the experiment, the number of fungi of the genus *Candida* against the background of the use of drugs decreased by 25,3% compared with animals in the control group. On the 12th day of observation, representatives of *Proteus spp.* were found in individuals of the control group, while against the background of the use of drugs, these microorganisms were not detected in any of the groups. At the same time, the number of lactobacilli increased by 17.8% compared with control animals. This effect is probably due to the bactericidal properties of Monclavit-1 and an increase in the level of nonspecific resistance when combined with DAFS-25.

Key words: DAFS-25; Monclavit-1; acute radiation injury; microflora; intestinal syndrome

Введение. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой единую взаимосвязанную систему, которая обеспечивает поддержание равновесия между компонентами внутренней среды организма [1–3]. Микрофлора фекалий взрослых животных характеризуется разнообразным видовым составом [4]. В основном кишечная микробиота представлена облигатными микроорганизмами, а также факультативными (сапрофитными или условно патогенными) и транзиторными (случайными). Большая часть бактерий

образует колонии, покрытые биопленкой, и фиксируется к специфическим рецепторам слизистой оболочки ЖКТ. Остальные бактерии локализуются в просвете кишечника [5].

Стабильность количества кишечной микрофлоры регулируется различными механизмами, например, секрецией соляной кислоты и кишечной моторикой. Состав и процентное соотношение облигатных и условно-патогенных микроорганизмов зависят от целостности слизистой оболочки кишечника, секреции слизи, пищеварительных ферментов, иммуноглобулинов, объема десквамированного кишечного эпителия, компонентов поступившей пищи [5, 6]. Изменение рациона питания приводит к изменению состава микробиоты, однако, у здоровых животных благодаря высокому уровню адаптации и резистентности организма соотношение непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов восстанавливается самостоятельно [7, 8].

Главенствующая роль кишечной микрофлоры заключается в защите организма от воздействия патогенных и условно-патогенных биологических агентов и предупреждении развития острых кишечных инфекций. Облигатные микроорганизмы способствуют антигенной стимуляции и выработке иммуноглобулинов, интерферона, стимулируют лимфоидный аппарат кишечника, оказывая влияние на дифференцировку лимфоцитов [9, 10]. Кишечная микробиота синтезирует витамины группы В (В1, В2, В5, В6, В9, В12), витамин К, фолиевую и никотиновую кислоту. Бактерии кишечника участвуют в пищеварительных процессах. Конечные продукты гидролиза различных компонентов пищи стимулируют моторику толстого кишечника [5, 11, 12]. Нормальная микрофлора также участвует в обмене жиров, жирных кислот, билирубина, тепловом и водно-солевом обменах, выведении токсинов [8, 13].

Изменения качественного и количественного состава микроорганизмов кишечника являются маркером модификации состояния организма в целом. Так, воздействие различных неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов приводит к усиленному росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в конечном итоге приводит к дисбактериозу [14–16]. Дисбактериоз – состояние, при котором нарушается функционирование отдельных представителей микробиоты и механизмы их взаимодействия друг с другом и организма в целом [17]. Среди условно-патогенных бактерий наибольшую роль в развитии дисбиоза играют представители следующих штаммов: *Morganella*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *E. coli*, *Proteus* и др. [5]. Дисбактериоз провоцирует многие вторичные нарушения: изменение обмена веществ, реактивности организма, снижение иммунного статуса, синтеза некоторых аминокислот, витаминов В1, В2, В5, В6, В9, В12, К. [8, 18–20].

Одним из факторов, который может привести к развитию дисбактериоза является воздействие ионизирующих излучений [21]. Так, при облучении в дозах свыше 10 Гр ведущим синдромом в развитии лучевой патологии является поражение ЖКТ. Однако, патогенетические изменения в пищеварительном тракте возникают и при меньших дозах, характерных для костномозговой формы лучевого поражения. Имеются данные о том, что патогенетические изменения в тканях кишечника крыс обнаруживаются уже на 3 сут после внешнего общего однократного облучения в дозе 7 Гр [22]. Как правило, кишечные бактерии не могут проникнуть во внутреннюю среду организма благодаря барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ. Барьер формируется из презпителиального (слизь, иммуноглобулины A1 и A2, гликокаликс и т. д.), эпителиального (эпителиальная выстилка) и постэпителиального (гуморальные иммунные факторы защиты) компонентов [5, 23]. Воздействие ионизирующего излучения на организм животных приводит к нарушению барьерной функции ЖКТ, гибели облигатных микроорганизмов и увеличению доли факультативной и условно-патогенной микрофлоры [23, 24]. Патогенные бактерии беспрепятственно попадают в кровеносное русло, что создает угрозу развития сепсиса на фоне угнетения функций иммунной системы пораженного организма [23–27]. Следовательно, для облегчения симптомов желудочно-кишечного синдрома необходимо применять препараты, способствующие регулированию роста условно-патогенных микроорганизмов.

Монклавит-1 – препарат, основным действующим веществом которого является йод в форме поли-N-виниламида циклосульфойодида. При пероральном применении в рекомендованных дозах Монклавит-1 не обладает раздражающим и токсическим действием. Кроме того, он обладает бактерицидными свойствами в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, а также фунгицидным действием [28]. ДАФС-25 – селенорганическая кормовая добавка, содержащая диацетофенонилселенид в качестве основного действующего вещества [29].

Цель исследования. Изучение влияния введения кормовой добавки ДАФС-25 и препарата Монклавит-1 на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника крыс при однократном внешнем гамма-облучении в дозе 7 Гр.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 50 белых, аутбредных лабораторных крысах-самцах. Животные приобретены в питомнике лабораторных животных «Рапполово» (ФГУП Питомник лабораторных животных "Рапполово" НИЦ "Курчатовский институт"). Животных содержали в условиях, соответствующих требованиям нормативно-правовой документации (ГОСТ 33215 – 2014) с 12-часовой сменой дня и ночи. Перед проведением

эксперимента крысы проходили период адаптации и карантинирования. Корм и вода предоставлялись без ограничения.

Среди животных было сформировано 5 групп, по 10 особей в каждой:

– «Интактные» – животным проводили «ложное» введение препаратов и «ложное» облучение;

– «Контроль облучения» – животным вводили растворители в объеме 1 мл на 100 г массы тела: растительное масло за 3 ч до облучения и воду через 12 ч после облучения и с интервалом 48 ч;

– «Монклавит-1» – крысам вводили раствор Монклавита-1 в количестве 1 мл на 100 г массы тела, через 12 ч после облучения с интервалом 48 часов.;

– «ДАФС-25» – животным вводили масляный раствор ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг за 3 ч до облучения;

– «ДАФС-25 и Монклавит-1» – крысам вводили масляный раствор препарата ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг, 3 ч до воздействия гамма-излучения, в объеме 1 мл на 100 г массы тела и водный раствор Монклавита-1 в объеме 1 мл на 100 г массы, через 12 ч после облучения с интервалом 48 ч.

Крыс подвергали однократному общему внешнему воздействию гамма-излучения на установке ИГУР-1 в дозе 7,0 Гр, при мощности дозы 0,99 Гр/мин. Источник гамма излучения изотоп ^{137}Cs .

Для приготовления водного раствора Монклавита-1 его предварительно смешивали с водой в соотношении 1:1. Препарат ДАФС-25 вводили внутривентрикулярно в виде масляного раствора. Масляный раствор готовили предварительно, путем растворения 0,13 г ДАФС-25 в подогретом до 70°C растительном масле при постоянном помешивании. Внутривентрикулярное введение препаратов осуществляли при помощи зонда с напаянной на конце оливой.

Взятие материалов для микробиологического исследования проводили на 12, 20 и 30 сут после облучения. Содержимое толстого кишечника отбирали в стерильную посуду. Далее отобранный материал отправляли на исследование в лабораторию в течение 2-х ч с момента взятия. Микробиологическое исследование проводили по методике А.А. Воробьева и соавт [30]. Фекалии взвешивали, отбирали 1 г, после чего помещали их в 9 мл стерильного физиологического раствора и гомогенизировали. Из исходного разведения (10^{-1}) готовили десятикратные разведения. Сразу же после приготовления разведений из них делали посеvy на соответствующие питательные среды. Идентификацию колоний проводили по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам, затем подсчитывали количество микроорганизмов в 1 г фекалий. Результаты выражали в lgKOE/1 г фекалий.

Выводили животных из эксперимента посредством передозировки общего наркоза (Золетил®, Virbac, Франция) с последующей цервикальной дислокацией позвонков.

Данные подвергали статистической обработке. Для этого использовали программу Statistica 10. Статистическую значимость различий между показателями в опытных и контрольной группах оценивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения показателей у животных контрольной группы и интактными животными использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Экспериментальная работа проводилась в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практике», «Этического кодекса» (1985), включающего раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA).

Результаты исследования. Данные, представленные в таблицах 1 и 2, свидетельствуют о нарушениях состава микробиоты кишечника животных контрольной и опытных групп.

Таблица 1.

Динамика количества высеванных микроорганизмов у крыс контрольной и интактной групп, (n = 10), М [Q25; Q75]

Микроорганизмы	Контроль облучения			Интактные		
	12 сут	20 сут	30 сут	12 сут	20 сут	30 сут
<i>E. coli</i>	4,59 [4,51;4,61]#	3,08 [3,01;3,16]#	3,02 [3,00;3,22]#	6,25 [6,22;6,31]	6,14 [6,04;6,23]	6,23 [6,17;6,29]
<i>E. coli hem+</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,25 [5,12;5,31]#	4,85 [4,59;4,92]	5,00 [4,93;5,07]	4,97 [4,96;4,98]	4,94 [4,93;4,96]	4,96 [4,92;4,98]
<i>Enterococcus spp.</i>	4,69 [4,60;4,77]#	5,57 [5,51;5,61]#	5,47 [5,45;5,48]#	4,29 [4,21;4,32]	4,26 [4,22;4,35]	4,37 [4,35;4,39]
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,31 [4,26;4,33]#	4,36 [4,33;4,43]#	5,01 [4,99;5,04]#	8,04 [7,97;8,10]	8,01 [7,95;8,02]	8,02 [8,00;8,04]
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,11 [4,08;4,19]#	4,29 [4,24;4,32]#	4,87 [4,86;4,88]#	5,11 [5,08;5,16]	5,09 [5,05;5,10]	5,10 [5,08;5,12]

<i>Candida</i> <i>spp.</i>	3,95 [3,86;4,00]#	4,28 [4,27;4,29]	5,46 [5,34;5,49]#	4,23 [4,17;4,25]	4,23 [4,17;4,25]	4,25 [4,20;4,26]
<i>Proteus</i> <i>spp.</i>	3,18 [2,87;3,17]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Примечание: # – $p \leq 0,05$ – различия статистически значимы между животными группы «Контроль облучения» и «Интakтные животные» – U-критерий Манна-Уитни

Наблюдали тенденцию по снижению количества представителей облигатной микрофлоры: бифидобактерий, лактобактерий, а также кишечных палочек, энтерококков. Уровень бифидобактерий у животных контрольной группы достиг минимальных значений на 12 сут с начала эксперимента, и был равен 4,31. Аналогичные изменения отмечали и у животных опытных групп, где данный показатель был равен соответственно 4,33, 4,29, 4,32 (соответственно в группах «Монклавит-1», «ДАФС-25» и «ДАФС-25+Монклавит-1»). К 20 сут количество бифидобактерий у животных контрольной и опытных групп незначительно увеличилось, при этом наибольший рост (на 10,5%) отмечали в группе «Монклавит-1», наименьший – среди животных «Контрольной группы» (на 1,14%). К моменту окончания опыта число бифидобактерий у крыс контрольной и опытных групп возросло и достигло значений 5,01, 5,18, 5,33, 5,26 соответственно, тогда как у животных интактной группы данный показатель был равен lg 8,02.

Уровень лактобактерий на 12 сут постлучевого периода у крыс опытных и контрольной групп был достоверно ниже значений у животных интактной группы (5,11). В контрольной группе количество лактобактерий незначительно увеличилось к 20 сут – до 4,29, после чего снижалось, и к 30 сут наблюдения достигло значений 4,06. У животных группы «Монклавит-1» уровень лактобактерий повышался, начиная с 12 сут, и к 30 сут был равен 4,95. Аналогичную тенденцию наблюдали у животных групп «ДАФС-25» и «ДАФС-25+Монклавит-1», где количество лактобактерий постепенно увеличивалось, начиная с 12 сут, и на момент окончания наблюдений было равно 4,96 и 4,94 соответственно (таблица 2).

В контрольной группе количество кишечных палочек снижалось на протяжении всего времени наблюдений. К 30 сут они обнаруживались в количестве 3,02, что достоверно ниже значений у крыс интактной группы (6,23). В группе «ДАФС-25» число кишечных палочек также снижалось вплоть до окончания эксперимента, и к 30 сут было равно 4,06. В опытной группе «Монклавит-1» количество кишечных палочек незначительно возросло к 20 сут (5,24), однако к 30 сут их количество снизилось до показателей 3,62. Среди животных

группы «ДАФС-25+Монклавит-1» наблюдали снижение числа эшерихий к 20 сут ($\lg 3,02$) с последующим ростом к 30 сут ($\lg 4,19$).

Количество кишечных палочек среди животных всех опытных групп по окончании эксперимента достоверно превышало аналогичный показатель у особей контрольной группы. Гемолизирующие кишечные палочки не были обнаружены ни в одной из групп.

Таблица 2.

Динамика количество высеванных микроорганизмов в опытных группах, (n = 10), М [Q25; Q75]

Микроорга низмы	Монклавит-1			ДАФС-25			ДАФС-25 + Монклавит-1		
	12 сут	20 сут	30 сут	12 сут	20 сут	30 сут	12 сут	20 сут	30 сут
<i>E. coli</i>	4,36* [4,28; 4,47]	5,24* [5,18; 5,28]	3,62* [3,60; 3,69]	4,79 [4,65; 4,84]	4,16* [4,09; 4,20]	4,06* [4,00; 4,14]	4,74 [4,62; 4,81]	3,02 [3,00; 3,07]	4,19* [4,17; 4,28]
<i>E. coli</i> <i>hem+</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Staphyloco</i> <i>ccus spp.</i>	5,19* [5,11; 5,22]	4,81 [4,69; 4,88]	4,92* [4,82; 4,99]	4,27* [4,11; 4,32]	5,33* [5,30; 5,47]	5,22* [5,09; 5,32]	4,85* [4,76; 4,98]	4,31* [4,27; 4,39]	5,14* [5,03; 5,22]
<i>Enterococc</i> <i>us spp.</i>	3,77* [3,62; 3,89]	5,00* [4,98; 5,01]	5,02* [5,00; 5,07]	4,32* [4,30; 4,38]	4,88* [4,84; 4,99]	4,95* [4,94; 5,00]	4,69 [4,66; 4,70]	4,30* [4,26; 4,35]	4,43* [4,34; 4,47]
<i>Bifidobacte</i> <i>rium spp.</i>	4,33 [4,28; 4,38]	4,84* [4,81; 4,85]	5,18* [5,11; 5,24]	4,29 [4,24; 4,34]	4,74* [4,72; 4,76]	5,33* [5,30; 5,36]	4,32 [4,30; 4,34]	4,70 [4,69; ,72]*#	5,26* [5,23; 5,28]
<i>Lactobacill</i> <i>us spp.</i>	4,32* [4,28; 4,35]	4,60* [4,58; 4,94]	4,95 [4,94; 4,96]	4,33* [4,31; 4,34]	4,61* [4,59; 4,64]	4,96* [4,95; 4,97]	4,31* [4,30; 4,34]	4,49 [4,48;4,52]*#	4,94 [4,92; 4,95]
<i>Candida</i> <i>spp.</i>	2,09* [1,97; 2,30]	4,32 [4,18; 4,22]	4,35 [4,26; 4,91]	4,00 [3,90; 4,07]	4,49* [4,17; 4,50]	4,25* [4,15; 4,36]	3,13* [3,05; 3,29]	4,09* [4,01; 4,17]	4,08* [4,00; 4,14]
<i>Proteus</i> <i>spp.</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Примечание: * – $p \leq 0,05$ – Статистическая значимость различий между значениями подопытных групп относительно группы «Контроль облучения» (таблица 1) – критерий Краскела-Уллиса.

Число стафилококков в контрольной, опытных группах «Монклавит-1» и «ДАФС-25+Монклавит-1» снижалось к 20 сут, после чего возрастало, и к 30 сут достигло значений 5,00, 4,92, 5,14. В группе «ДАФС-25» число стафилококков, напротив, возрастало к 20 сут до значений 5,33, после чего снижалось, и на 30 сут было равно 5,22, тогда как у животных интактной группы этот показатель был равен 4,96.

Число энтерококков у животных контрольной группы достигло максимальных значений на 20 сут (5,57), затем данный показатель снизился до значений 5,47 к 30 сут, что достоверно превышало число энтерококков у особей интактной группы (4,37). В опытной группе «Монклавит-1» на 12 сут эксперимента насчитывали 3,77 энтерококков, к 20 сут их число возросло до значений 5,00. К 30 сут количество энтерококков также незначительно увеличилось (5,02). У животных группы «ДАФС-25» спустя 12 сут с начала наблюдений энтерококки обнаруживались в количестве 4,32, к 30 сут – в количестве 4,95 ($p > 0,05$). Количество энтерококков у особей группы «ДАФС-25+Монклавит-1» на 12 сут превышало число энтерококков у интактных животных.

Грибы рода *Candida* обнаруживали у животных всех групп, однако количество их в контрольной группе на 30 сут превышало аналогичный показатель у интактных животных. Количество высевных грибов у особей группы «ДАФС-25+Монклавит-1» возрастало, начиная с 12 сут эксперимента, однако оставалось ниже уровня представителей рода *Candida* у интактных животных на протяжении всего времени наблюдений. В группах «Монклавит-1» и «ДАФС-25» также наблюдали увеличение числа грибов. К 30 сут их общее количество достигло уровня у интактных животных и представителей группы «ДАФС-25» (4,25) и незначительно превышало показатели интактных животных среди особей группы «Монклавит-1» (4,35).

В контрольной группе на 12 сут эксперимента были обнаружены протеи в количестве 3,18. В остальных группах данные микроорганизмы не были обнаружены.

Обсуждение. В ходе эксперимента было обнаружено, что воздействие внешнего гамма-облучения на организм крыс приводит к развитию дисбактериоза. Это можно объяснить тем, что на фоне пониженной резистентности организма условно-патогенные микроорганизмы могут образовывать бактериальные биопленки с последующим развитием бактериальной инфекции [31]. Благоприятное действие препарата Монклавит-1 на состав микробиоты обусловлено его антибактериальным и фунгицидным действием, что обеспечило предотвращение роста условно-патогенной микрофлоры. Механизм действия ДАФС-25 на микрофлору кишечника, вероятно, заключается в поддержании общей резистентности организма к различным неблагоприятным факторам. Селен, который входит

в состав ДАФС-25, обладает высокой биодоступностью, участвует в купировании звена первичного непрямого действия гамма-излучения, а именно, нейтрализации перекисных соединений. Селенозависимые протеины, в частности 3 изоформы дейодиназ (оксидоредуктазы), 7 изоформ глутатионпероксидаз, 3 изоформы тиоредоксин редуктазы, а также селенопротеины М, Т, Р, W во многом определяют спектр биологической активности селена в организме животных и человека. Являясь частью системы глутатиопероксидазы–тиоредоксин редуктазы селен участвует в антиоксидантной защите организма, регулирует процесс клеточной пролиферации, дифференцировку, транскрипцию генов, репарацию ДНК, апоптоз [32]. Благодаря антиоксидантной активности возможна регуляция редокс-баланса клетки, воспаления и апоптоза. [33] Полученные результаты подтверждаются ранее проведенными исследованиями, где оценивалась частота и длительность проявления желудочно-кишечного синдрома у крыс [34].

Выводы.

1. В результате однократного внешнего гамма-излучения изменяется количественный состав микрофлоры кишечника крыс, что проявляется в снижении числа кишечных палочек, бифидобактерий, лактобацилл с одновременным ростом уровня энтерококков, стафилококков, а также грибов рода *Candida*.

2. Применение кормовой добавки ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг за 3 ч до общего, внешнего, однократного воздействия γ -излучения в дозе 7,0 Гр с последующим десятикратным внутрижелудочным введением Монклавит-1, предварительно смешанным с водой в соотношении 1:1, общим объёмом 1,0 мл на 100 грамм живой массы, с интервалом 48 ч способствует купированию роста представителей факультативной и условно-патогенной микрофлоры – дрожжевых грибов, микроорганизмов рода *Proteus spp.*

3. Применение препаратов ДАФС-25 и Монклавит-1 облученным крысам способствует росту числа кишечных палочек к 30 суткам по сравнению с интактными животными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(3): 473–93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4
2. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001; 292: 1115–1118. doi:10.1126/science.1058709
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90: 859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
4. Xiong W. Intestinal microbiota in various animals. *Integr Zool.* 2022; 17(3): 331–332. doi: 10.1111/1749-4877.12633
5. Яковенко Э.П. Дисбактериоз кишечника. *Лечебное дело.* 2004; 3: 3–8.
6. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. The link among microbiota, epigenetics, and disease development. *Environ Sci Pollut Res.* 2021; 28(23): 28926–28964. doi: 10.1007/s11356-021-13862-1
7. Назарова М.Д., Карташов С.С. Эффективность химиотерапевтического препарата «Трихопол» в составе комплексной терапии острого расстройства пищеварения у телят. В кн. «Тезисы по материалам Круглого стола представителей Воронежского ГАУ, управлений ветеринарии по Липецкой, Воронежской и Тамбовской областям, комитета ветеринарии по Тульской области. Воронеж; 2022: 104–105.
8. Хурай Р.Я., Марченко Т.В. Дисбактериоз животных. *Ветеринария Кубани.* 2010; 6: 10–11.
9. Симонова Е.В., Пономарева О.А. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья. *Сибирский медицинский журнал.* 2008; 8: 21–28.
10. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021; 28(28): 36967–36983. doi: 10.1007/s11356-021-14593-z
11. Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 625913. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913
12. O'Keefe S.J.D. Nutrition and colonic health: The critical role of the microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24: 51–58. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f323f3
13. Krautkramer K.A., Fan J., Bäckhed F. et al. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(2): 77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
14. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения. *Антибиотики и химиотерапия.* 2004; 49(7): 22–33.

15. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002; 5: 92–95.
16. Goma E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020; 113(12): 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7
17. Костюкевич О.И. Современное представление о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция. *Российский медицинский журнал*. 2007; 28: 2176–2182.
18. Dabke K., Hendrick G., Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(10): 4050–4057. doi: 0.1172/JCI129194
19. Martin R., Bermudez-Humaran L.G., Langella P. Searching for the bacterial effector: the example of the multi-skilled commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii*. *Front Microbiol.* 2018; 9: 346. doi: 10.3389/fmicb.2018.00346
20. Xu H., Liu M., Cao J. et al. The dynamic interplay between the gut microbiota and autoimmune diseases. *J. Immunol. Res.* 2019: 7546047. doi: 10.1155/2019/7546047
21. Sokol H., Adolph T.E. The microbiota: an underestimated actor in radiation-induced lesions? *Gut*. 2018; 67: 1–2. doi:10.1136/gutjnl-2017-314279
22. Легеза В.И., Драчёв И.С., Чепур С.В. Осложнения лучевой противоопухолевой терапии (клиника, патогенез, профилактика, лечение). Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2022.
23. Johnson L.B., Riaz A.A., Adawi D. et al. Radiation enteropathy and leucocyte-endothelial cell reactions in a refined small bowel model. *BMC Surgery*. 2004; 4: 10. doi: 10.1186/1471-2482-4-10
24. Nam Y.D., Kim H.J., Seo J.G. et al. Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82659. doi: 10.1371/journal.pone.0082659
25. Barnett D.J., Parker C.L., Blodgett D.W. et al. Understanding radiologic and nuclear terrorism as public health threats: preparedness and response perspectives. *J. Nuc. Med.* 2006; 47: 1653–1661.
26. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018; 50(8): 1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
27. Shen Z., Wang J., Huang Q. et al. Genetic modification to induce CXCR2 overexpression in mesenchymal stem cells enhances treatment benefits in radiation-induced oral mucositis. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2): 229. doi: 10.1038/s41419-018-0310-x
28. Костюкова Е.С., Бакирова А.А. Сравнительная эффективность препарата Монклавит-1 при лечении диспепсии поросят. *Альманах мировой науки*. 2016; 11: 49–50.

29. Родионова Т.Н., Антипов В.А., Лазарев В.Г. Фармакология селенорганического препарата ДАФС-25 и его использование в животноводстве и ветеринарии. – Саратов: ИЦ Наука; 2010.
30. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Буданова Е.В. и др. Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах. *Журнал микробиологии*. 2001; 1: 62–67.
31. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции и развития. *Генетика*. 2004; 40(11): 1445–1456.
32. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В. и др. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2011; 7(2): 7–18.
33. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А. и др. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(3): 165–179. doi: 10.18097/PBMC20196503165.
34. Васильев Р.О., Трошин Е.И., Югатова Н.Ю. и др. Влияние комбинированного применения ДАФС-25к и "Монклавит-1" на клиническое проявление острого радиационного поражения у крыс. *Ветеринарный врач*. 2021; 4: 69–76. doi: 10.33632/1998-698X.2021-4-69-76.