

УДК 616.381-002-036.11-039.5-078:612.336-06:616.379-008.64]-092.4/.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10\(28\)-867-878](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10(28)-867-878)

Вервега Богдана Михайлівна, доктор медичних наук, доцент, професор кафедри патологічної фізіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, тел.: (032) 236-84-50, <https://orcid.org/0000-0002-7463-5899>.

МІКРОБІОТА КИШКІВНИКА У ТВАРИН ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНИТОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Анотація. В патогенезі гострого запалення очеревини та супутнього цукрового діабету важливою ланкою є ендогенна інтоксикація, обумовлена транслокацією мікроорганізмів і їх токсинів із кишківника у кров, метаболічними змінами та імунологічною реактивністю організму. Метою нашої роботи було дослідити мікробний склад у пристінковому кишковому біотопі тварин із гострим поширеним перитонітом на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Дослідження проведено на 48 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях. Тварин поділено на дві групи: щури зі змодельованим гострим запаленням очеревини, щури зі змодельованим гострим запаленням очеревини та супутнім цукровим діабетом. Цукровий діабет моделювали шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотоцину (60 мг/кг). На 14 добу розвитку стрептозотоциніндукованого цукрового діабету у черевну порожнину тварин вводили 10 % профільтровану калову суспензію (0,5 мл) та ініціювали гострий поширений перитоніт.

Бактеріологічне дослідження пристінкового кишкового біотопу тварин із гострим поширеним перитонітом на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету дозволило виявити переважання грамнегативних мікроорганізмів серед яких найбільша питома вага припадала на частку *Escherichia coli* (50,0 %), *Enterobacter aerogenes* (29,2 %) та *Candida species* (29,2 %). Моноінфекцію було ідентифіковано лише у 25,0 % випадків. Двокомпонентні мікробні асоціації виділені в 58,3 % випадків, а трикомпонентні – у 16,7 %. Серед усіх виділених культур грамнегативні мікроорганізми склали 67,4 %, грампозитивні мікроорганізми – 17,4 %, гриби роду *Candida species* – 15,2 %.

Прогресування експериментального гострого запалення очеревини та супутнього цукрового діабету супроводжується збільшенням числа двокомпонентних та трикомпонентних мікробних асоціацій. Якісні зміни мікробіоти кишківника характеризуються зменшенням кількості штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультури, та збільшенням кількості *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* й *Candida species*.

Ключові слова: гострий поширений перитоніт; стрептозотокіндукований цукровий діабет; бактеріологічне дослідження, пристінковий кишковий біотоп.

Verveha Bohdana Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska Str., Lviv, 79010, tel.: (032) 236-84-50, <https://orcid.org/0000-0002-7463-5899>.

GUT MICROBIOTA IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL ACUTE GENERALIZED PERITONITIS AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES

Abstract. An important link in the pathogenesis of acute peritonitis and accompanying diabetes is endogenous intoxication, caused by the translocation of microorganisms and their toxins from the intestine into the blood, metabolic changes and immunological reactivity of the body. The aim of the study was to investigate the microbial composition in the parietal intestinal biotope of animals with acute generalized against the background of streptozotocin-induced diabetes. The study was performed on 48 non-linear white mature male rats. The animals were divided into two groups: rats with simulated acute peritonitis, rats with simulated acute peritonitis and concomitant diabetes. Diabetes mellitus was modeled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg). On the 14th day of the development of streptozotocin-induced diabetes, a 10 % filtered fecal suspension (0.5 ml) was injected into the abdominal cavity of animals and acute generalized peritonitis was initiated.

Bacteriological examination of the parietal intestinal biotope of animals with acute generalized peritonitis on the background of streptozotocin-induced diabetes revealed a predominance of gram-negative microorganisms, including *Escherichia coli* (50.0 %), *Enterobacter aerogenes* (29.2 %) and *Candida species* (29.2 %). Monoinfection was identified in only 25.0 % of cases. Two-component microbial associations were isolated in 58.3 % of cases, and three-component microbial associations in 16.7 %. Among all isolated cultures, gram-negative microorganisms accounted for 67.4 %, gram-positive microorganisms – 17.4 %, and fungi of the genus *Candida species* – 15.2 %.

The progression of experimental acute generalized peritonitis against the background of streptozotocin-induced diabetes is accompanied by quantitative changes in the microbiota of the parietal intestinal biotope, namely an increase in the number of two-component and three-component microbial associations. Qualitative changes in the intestine are characterized by a decrease in the number of *Escherichia coli* strains isolated in monoculture and an increase in the number of *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* and *Candida species*.

Keywords: acute generalized peritonitis, streptozotocin-induced diabetes, bacteriological examination, parietal intestinal biotope.

Постановка проблеми. Лікування гострого поширеного перитоніту (ГПП) є актуальною проблемою хірургії, що зумовлено летальністю при даному захворюванні, яка складає від 12,5 % до 39,2 % [1-5]. Однією із причин високих показників летальності при ГПП є поява протягом останніх років високовірулентної антибіотикорезистентної мікрофлори, яка визначає патогенетичні особливості перебігу, клінічні прояви запального інтраабдомінального процесу [6, 7]. При цьому важливе прогностичне значення відіграє якісний та кількісний склад мікрофлори.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Донедавна важкість перебігу інфекційного процесу очеревини пов'язували переважно із *Escherichia coli* чи стафілококами. Проведені бактеріологічні дослідження протягом останніх років продемонстрували полімікробний характер гострого запалення очеревини із участю різноманітних аеробних та анаеробних мікроорганізмів [8,9].

У більшість хворих на ГПП присутня коморбідна патологія, серед якої цукровий діабет (ЦД) складає від 7,5% до 14,0% [10-12]. Дисбіоз кишок у хворих на ЦД є предиктором важкості перебігу абдомінального сепсису [13, 14]. Зниження кількості нейтрофільних лейкоцитів і порушення фагоцитозу [15, 16] в результаті гіперглікемії призводять до зростання числа та вірулентності мікроорганізмів. Транслокація бактерій і їх токсинів із просвіту шлунково-кишкового тракту у кров сприяє перетворенню кишківника на джерело ендотоксикозу [17], призводить до генералізації інфекції із наступною дисфункцією органів-мішеней та визначає подальший перебіг ГПП.

Особливості кількісного та якісного складу мікроорганізмів тонкої кишки при гострому запаленні очеревини за умов супутнього ЦД недостатньо висвітлені та потребують більш ґрунтового вивчення.

Мета статті – дослідити мікробний склад у пристінковому кишковому біотопі тварин із експериментальним гострим поширеним перитонітом на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету.

Виклад основного матеріалу. Дослідження проведене на білих нелінійних щурах ($n = 48$), яких утримували у віварії згідно зі “Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)”. Експерименти проводилися відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986); Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС(1986 р.); Закону України № 3447 – IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”; Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.), що підтверджено заключенням членів комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №8 від 23 листопада 2020 р., протокол №6 від 22 червня 2021 р.).

З метою мікробіологічного моніторингу пристінкового кишкового біотопу в динаміці розвитку ГПП на тлі ЦД тварин було поділено на наступні групи:

- щури із змодельованим ГПП;
- щури із змодельованим ГПП на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету (СТД).

Тварини із ГПП та супутнім СТД та щури із гострим запаленням очеревини без супутньої ендокринної патології були поділені на підгрупи (по вісім щурів у кожній). Поділ на підгрупи здійснювався залежно від термінів виведення тварин із експерименту (перша, третя та сьома доби від моменту введення калової суспензії). Дані терміни відповідають реактивній, токсемічній та термінальній стадії перитоніту. Експериментальних тварин дослідних груп виводили з досліду шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси).

Інсулінозалежну форму ЦД відтворювали за Ramos-Lobo A.M. [18] шляхом одноразового введення у черевну порожнину натщесерце стрептозотоцину (фірми “Sigma”) в дозі 60 мг/кг, який розчинено попередньо в буферному натрієво-цитратному розчині (рН = 4.5). Перед ін’єкцією тричі здійснювали обробку правої здухвинної ділянки 10% розчином бетадину. Голку вводили під кутом 45° до поверхні передньої черевної стінки до відчуття її “провалювання”. Після ін’єкції тварини отримували per os розчин глюкози протягом перших 24 год з метою запобігання транзиторної гіпоглікемії. Вміст глюкози впродовж експерименту досліджували глюкозооксидазним методом. На 14 добу розвитку СТД визначали рівень глюкози у крові щурів та проводили подальше моделювання гострого запалення очеревини (поєднаної патології) у тварин із рівнем гіперглікемії, що переважав 11.1 ммоль/л.

ГПП моделювали шляхом введення 10 % профільтрованої калової суспензії у черевну порожнину в дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини. Калову суспензію отримували, змішуючи ізотонічний розчин і вміст сліпої кишки трьох інтактних тварин, та двічі фільтруючи її через подвійний шар марлі. Калову суспензію вводили не пізніше ніж через 20 хвилин від моменту її приготування. З метою запобігання ушкодження внутрішніх органів, тварин тримали у вертикальному положенні, каудальним кінцем догори. Методом пункції вентральної стінки в центрі серединної лінії передньої черевної стінки, направляючи кінець голки почергово у ділянку правого та лівого підребер’я, у праву і ліву здухвинні ділянки, вводили необхідну кількість калової суспензії.

Бактеріологічні дослідження включали забір пристінкового кишкового біотопу у стерильну пробірку, посів на поживне середовище, виділення чистої культури, ідентифікацію аеробних та анаеробних мікроорганізмів із використанням високоселективних середовищ. Для культивування стрептококів застосовували м’ясо-пептонний агар із додаванням цілісної крові, стафілококів – жовтково-сольовий агар, ентерококів – середовище для ентерококів, бактерій родини Enterobacteriaceae – середовище Ендо та Плоскірева, бактероїдів – середовище Кітта-Тароці, дріжджоподібних грибів роду *Candida* – середовище Сабуро. Облік аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів проводили через 24-48 год для інкубації в термостаті при 37 °С, грибів роду *Candida* – через 3–5 діб культивування в термостаті при 20–22 °С. Ідентифікацію отриманої чистої культури здійснювали за морфологічними (мікроскопія, фарбування за Грамом), культуральними (специфічні ознаки росту на твердих та рідких поживних середовищах) та біохімічними властивостями (ріст на середовищах з вуглеводами та інших спеціальних поживних середовищах). На

основі отриманих даних обчислювали частоту, з якою зустрічалися певні патогени та їх асоціації (%).

Частоту виявлення мікроорганізмів, виділених із пристінкового кишкового біотопу щурів із ГПП, наведено на рисунку 1. Серед виявлених мікроорганізмів домінували представники роду *Escherichia coli* (75,0 %), *Enterobacter* (16,7 %) та *Enterococcus* (16,7 %). Моноінфекцію було ідентифіковано у 41,7 % випадків, асоціації збудників у 58,3 %. Двокомпонентні мікробні асоціації виділені у 54,2 %, трикомпонентні – в 4,2 % випадках. Серед усіх виділених культур грамнегативні мікроорганізми склали 69,2 % (27/39), грампозитивні мікроорганізми – 23,1 % (9/39), гриби роду *Candida species* – 7,7 % (3/39).

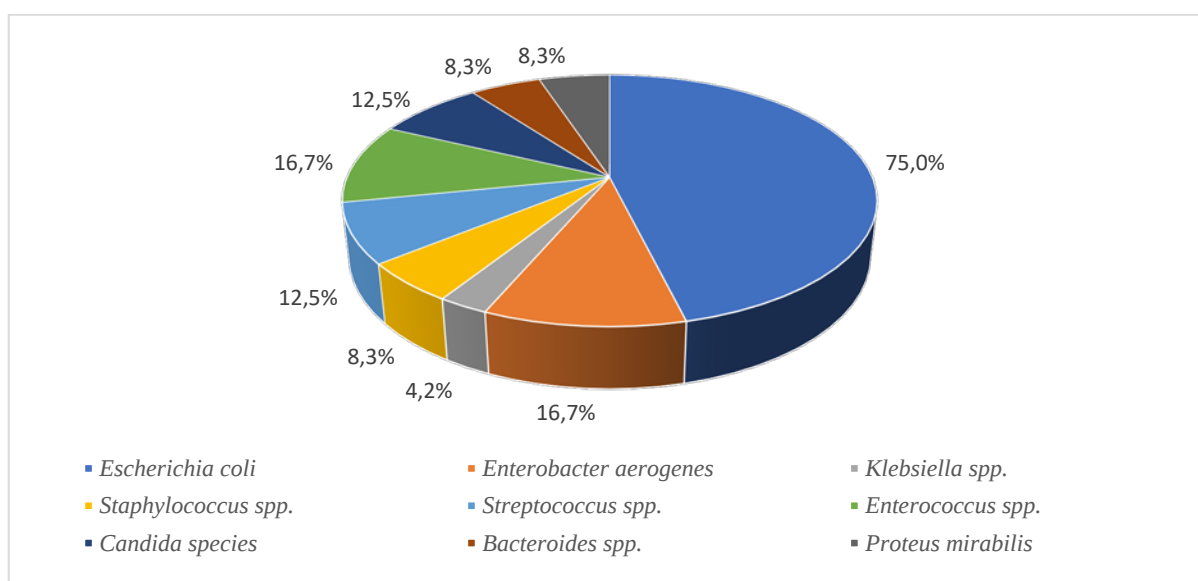


Рис. 1. Діаграма відсоткового розподілу висіяних мікроорганізмів із пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП.

Для проведення аналізу динаміки змін мікробного складу у пристінковому кишковому біотопі дослідження тварин проводили на 1, 3 та 7 доби від моменту введення калової суспензії (табл. 1). На 1 добу розвитку експериментального ГПП монокультуру виявлено у 62,5 % випадків, двокомпонентні мікробні асоціації – у 37,5 %. Пріоритетним патогеном була *Escherichia coli*, яку виділяли у всіх посівах монокультури, та в асоціаціях із *Staphylococcus spp.* (12,5 %) і *Enterococcus spp.* (12,5 %). В одному випадку асоціація була представлена *Enterobacter aerogenes* та *Streptococcus spp.*

На 3 добу розвитку експериментального ГПП монокультуру було ідентифіковано у 50,0 % випадків. Двокомпонентні мікробні асоціації переважно склалися із *Escherichia coli* та коків (75,0 %). В одному випадку асоціація мікроорганізмів складалася із *Enterobacter aerogenes* та *Proteus mirabilis*.

Меншу частоту виявлення монокультур *Escherichia coli* (25,0 %) було встановлено на 7 добу експериментального ГПП. Двокомпонентні асоціації були висіяні в 62,5 % випадків, трикомпонентні мікробні асоціації – у 12,5 %.

Асоціації мікроорганізмів склалися з грамнегативних паличок, серед яких пріоритетними були *Escherichia coli* і *Enterobacter aerogenes*, та грампозитивних коків, серед яких переважав *Enterococcus spp.* У 25,0 % випадків висівали асоціації *Candida species* та *Escherichia coli*. Трикомпонентна мікробна асоціація складалася із *Candida species*+*Escherichia coli*+*Enterobacter aerogenes*. Асоціації *Proteus mirabilis* та *Bacteroides spp.* виявлено лише в 12,5 % випадків.

Таблиця 1

Склад виділеної мікрофлори пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП

Вид мікроорганізму	Частота виділення штамів мікроорганізмів, %					
	1 доба		3 доба		7 доба	
	n=8	%	n=8	%	n=8	%
<i>Escherichia coli</i>	7	87,5	6	75,0	5	62,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	12,5	1	12,5	2	25,0
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	-	-	1	12,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	12,5	1	12,5	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	1	12,5	1	12,5	1	12,5
<i>Enterococcus spp.</i>	1	12,5	1	12,5	2	25,0
<i>Candida species</i>	-	-	1	12,5	2	25,0
<i>Bacteroides spp.</i>	-	-	1	12,5	1	12,5
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	12,5	1	12,5

Бактеріологічне дослідження пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП на тлі STD дозволило виявити переважання грамнегативних мікроорганізмів серед яких найбільша питома вага припадала на частку *Escherichia coli* (50,0 %), *Enterobacter aerogenes* (29,2 %) та *Candida species* (29,2 %) (рис. 2).

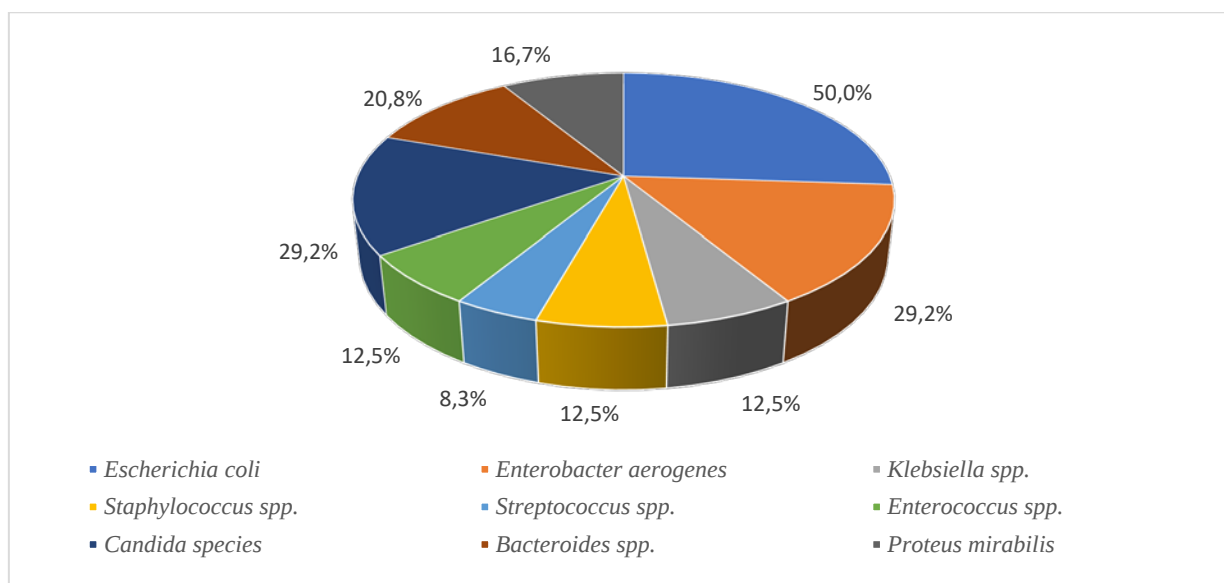


Рис. 2. Діаграма відсоткового розподілу висіаних мікроорганізмів із пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП на тлі STD.

Моноінфекцію було ідентифіковано лише у 25,0 % випадків. Двокомпонентні мікробні асоціації виділені в 58,3 % випадків, а трикомпонентні – у 16,7 %. Серед усіх виділених культур грамнегативні мікроорганізми склали 67,4 % (31/46), грампозитивні мікроорганізми – 17,4 % (8/46), гриби роду *Candida species* – 15,2 % (7/46).

Мікробіологічний моніторинг патогенів пристінкового кишкового біотопу на 1 добу розвитку ГПП на тлі STD виявив домінування *Escherichia coli* у 62,5 % випадках (табл.2). У 37,5 % спостережень виявлено *Escherichia coli* у монокультури. Коки висівалися у двох випадках, серед них переважав *Staphylococcus spp.* У п'яти випадках спостерігали двокомпонентні асоціації, в яких превалювали *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* та *Candida species*.

Таблиця 2

Склад виділеної мікрофлори пристінкового кишкового біотопу тварин
із ГПП на тлі STD

Вид мікроорганізму	Частота виділення штамів мікроорганізмів, %					
	1 доба		3 доба		7 доба	
	n=8	%	n=8	%	n=8	%
<i>Escherichia coli</i>	5	62,5	4	50,0	3	37,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	12,5	2	25,0	4	50,0
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	1	12,5	2	25,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	25,0	1	12,5	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	1	12,5	1	12,5
<i>Enterococcus spp.</i>	1	12,5	1	12,5	1	12,5
<i>Candida species</i>	2	25,0	2	25,0	3	37,5
<i>Bacteroides spp.</i>	1	12,5	2	25,0	2	25,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	12,5	1	12,5	2	25,0

На 3 добу розвитку гострого запалення очеревини на фоні ЦД монокультуру було ідентифіковано лише у 25,0 % випадків, двокомпонентні мікробні асоціації – у 62,5 %, трикомпонентні мікробні асоціації – у 12,5 %. Асоціації мікроорганізмів склалися із грамнегативних паличок, серед яких питому частку складали *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* та *Bacteroides spp.*, грампозитивних коків та *Candida species*.

На 7 добу ГПП на тлі STD лише у 12,5 % випадків виявлено монокультуру *Escherichia coli*, тоді як двокомпонентні мікробні асоціації ідентифіковано у 50,0 %, трикомпонентні – в 37,5 %. У складі двокомпонентних асоціацій переважали *Enterobacter aerogenes* та *Escherichia coli*. Трикомпонентні асоціації мікроорганізмів склалися із грамнегативних паличок, серед яких пріоритетними були *Proteus mirabilis* і *Klebsiella spp.*, грампозитивних коків (*Streptococcus spp.*) та грибів роду *Candida*. Асоціації мікроорганізмів, виділених в пристінковому кишковому біотопі представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Асоціації мікроорганізмів, виділених у пристінковому кишковому біотопі

Асоціації мікроорганізмів	Групи тварин			
	ГПП		ГПП на тлі STD	
	абс	%	абс	%
<i>Двокомпонентні асоціації</i>				
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	2	8,3	1	4,2
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	2	8,3	1	4,2
<i>Escherichia coli</i> + <i>Bacteroides spp.</i>	1	4,2	-	-
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida species</i>	1	4,2	-	-
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	4,2	3	12,5
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	4,2	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1	4,2	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Bacteroides spp.</i>	-	-	1	4,2
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Candida species</i>	-	-	1	4,2
<i>Streptococcus spp.</i> + <i>Candida species</i>	1	4,2	-	-
<i>Streptococcus spp.</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	1	4,2	1	4,2
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	-	-	1	4,2
<i>Bacteroides spp.</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1	4,2	-	-
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	-	-	1	4,2
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	1	4,2	-	-
<i>Candida species</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	-	-	2	8,3
<i>Candida species</i> + <i>Bacteroides spp.</i>	-	-	2	8,3
<i>Трикомпонентні асоціації</i>				
<i>Escherichia coli</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Bacteroides spp.</i>	-	-	1	4,2
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Candida species</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	-	-	2	8,3
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>Bacteroides spp.</i>	-	-	1	4,2

Аналіз результатів проведеного бактеріологічного дослідження пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП на тлі STD дозволив виявити зменшення частки *Escherichia coli* та появу *Proteus mirabilis*, *Bacteroides spp.* та грибів роду *Candida* вже на 1 добу від моменту введення калової суспензії порівняно із тваринами із ГПП без супутнього ЦД. На 3 добу ми також прослідковували зниження кількості *Escherichia coli* на тлі збільшення мікрофлори представників роду *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides spp.*, *Klebsiella spp.* та грибів *Candida* порівняно із тваринами із ГПП. Крім того прослідковували зростання числа двокомпонентних асоціацій мікроорганізмів. На 7 добу розвитку ГПП на тлі STD було встановлено збільшення серед мікрофлори представників роду *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis* та грибів роду *Candida* водночас зі зменшенням кількості *Escherichia coli* порівняно до мікробіологічних знахідок у тварин із експериментальним ГПП без супутнього ЦД. Виявлено значне

зниження кількості штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультурі, та збільшення числа трикомпонентних асоціацій, в яких домінували штами *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* та гриби роду *Candida*.

Отже, результати проведених досліджень демонструють кількісні і якісні зміни мікробіоти пристінкового кишкового біотопу у динаміці перебігу ГПП на тлі ЦД, а саме: зменшення кількості штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультурі, та збільшення кількості двокомпонентних та трикомпонентних мікробних асоціацій серед яких переважали *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* й *Candida species*.

Проведено ряд досліджень мікробіоти при цукровому діабеті, яку пов'язують із розвитком гострого перитоніту. Toniolo A. та співавтори асоціювали бактеріємію та сепсис при даному порушенні вуглеводного обміну із *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* [14]. Porejoy M.W. та співавтори, аналізуючи мікробіоту у хворих на цукровий діабет, ускладнений інтраабдомінальною інфекцією, виявили штами *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides spp.* [13]. Ми спостерігали у тварин із ГПП на тлі СТД зменшення кількості штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультурі, та збільшення кількості мікробних асоціацій серед яких домінували *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* й *Candida species*.

Бактеріальні патогени відіграють роль тригерів активації імункомпетентних клітин та запуску складного каскаду взаємодій між цитокінами. Відомо, що ліполісахариди грамнегативних бактерій активують синтез макрофагами ФНП- α , IL1- β , IL-6 та IL-8 при ГПП. Серед полісахаридів *Bacteroides fragilis* полісахарид А є найбільш вираженою та добре охарактеризованою молекулою з імуномодулюючими властивостями, що сприяє як встановленню кишкового гомеостазу, так і розвитку перитоніту та сепсису [19]. Виявлено, що *Proteus mirabilis*, індукує вироблення IL-1 β , погіршуючи запалення у кишечнику (Seo, et al., 2015) [20].

У нашому дослідженні у тварин із ГПП на тлі СТД кількість штамів *Bacteroides spp* та *Proteus mirabilis* збільшувалась на 1, 3 та 7 доби з моменту введення калової суспензії порівняно із тваринами із ГПП. Кількість штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультурі, зменшувалась впродовж усіх термінів дослідження розвитку ГПП на тлі СТД, проте даний патоген складав вагому частку в двокомпонентних та трикомпонентних асоціаціях мікроорганізмів. Це підтверджує припущення, що колонізація кишківника бактеріями родини *Enterobacteriaceae* сприяє ендотоксемії при поєднаній патології.

Висновки. Прогресування експериментального ГПП та супутнього СТД супроводжується кількісними змінами мікробіоти пристінкового кишкового

біотопу, а саме збільшенням числа двокомпонентних та трикомпонентних мікробних асоціацій. Якісні зміни мікробіоти кишківника характеризуються зменшенням кількості штамів *Escherichia coli*, виділених у монокультури, та збільшенням кількості *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* й *Candida species*.

Література:

1. Kim J. W., Park J. H., Kim D.J., et al. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. PLoS One. 2017;12(8):e0182325. doi:10.1371/journal.pone.0182325.
2. Запорожан С. Й., Ткач В. О., Домбровський О. А. Ефективність лікування поширеного вторинного гнійного перитоніту із застосуванням релапаротомії. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2020;3:50-54. doi.org/10.11603/2414-4533.2020
3. Лихман ВМ, Шевченко ОМ, Меркулов АО, та ін. Санація черевної порожнини при поширеному перитоніті. Харківська хірургічна школа. 2020; 4(103):37-42. doi: 10.37699/2308-7005.4.2020.07.
4. Tai H., Zhu Z., Mei H., et al. Albumin-to-Fibrinogen Ratio Independently Predicts 28-Day Mortality in Patients with Peritonitis-Induced Sepsis. Mediators Inflamm. 2020;2020:7280708. doi: 10.1155/2020/7280708.
5. Afuwape O. O., Ayandipo O., Aroso S. Base excess and pH as predictors of outcomes in secondary peritonitis in a resource limited setting - A prospective study. J Clin Sci. 2020;17:145-149. doi.org/10.4103/jcls.jcls_18_20
6. Sharma R, Anuradha, Nandini D. Bacteriological Profile and Antimicrobial Sensitivity Pattern in Sterile Body Fluids from a Tertiary Care Hospital. J Appl Microbiol Biochem. 2017;1:1. doi: 10.21767/2576-1412.100001
7. Kotsar O.V., Kochnieva O.V. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains isolated from patients with purulent peritonitis. Infectious Diseases – Infektsiyni Khvoroby, 2021;2:53-57. doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.12165
8. Prasad K. N., Singh K., Rizwan A., et al. Microbiology and outcomes of peritonitis in northern India. Perit Dial Int. 2014;34(2):188-194. doi.org/10.3747/pdi.2012.00233
9. Clements T. W., Tolonen M., Ball C. G., et al. Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies. Scand J Surg. 2021;110(2):139-149. doi.org/10.1177/1457496920984078
10. Raeeszadeh M., Hosseini S. M. J., Khanmohammadi M. T., Manoochehry S., Rasouli H. R. Comparison of peritoneal lavage with normal saline and normal saline plus antibiotic in acute peritonitis. *Trauma Monthly*. 2017. Vol. 22, No. 5, e58188. DOI: 10.5812/traumamon.58188
11. Ross J. T., Matthay M. A., Harris H. W. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *British Medical Journal*. 2018. Vol. 361, k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407
12. Grotelüschen R., Heidelmann L. M., Lütgehetmann M., Melling N., Reeh M., Ghadban T., Dupree A., Izbicki J. R., Bachmann K. A. Antibiotic sensitivity in correlation to the origin of secondary peritonitis: a single center analysis. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, 1. 18588. DOI:10.1038/s41598-020-73356-x.
13. Popejoy M. W., Long J., Huntington J. A. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. BMC Infect Dis. 2017 May 2;17(1):316. doi.org/10.1186/s12879-017-2414-9
14. Toniolo A., Cassani G., Puggioni A., et al. The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. Rev Med Microbiol. 2019;30(1): 1-17. doi.org/10.1097/MRM.0000000000000155

15. Tessaro F. H. G., Ayala T. S., Nolasco E. L., et al. Insulin influences LPS-Induced TNF- α and IL-6 release through distinct pathways in mouse macrophages from different compartments. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;42(5):2093-2104. doi.org/10.1159/000479904
16. Qiu D., Zhang L., Zhan J., et al. Hyperglycemia Decreases Epithelial Cell Proliferation and Attenuates Neutrophil Activity by Reducing ICAM-1 and LFA-1 Expression Levels. *Front. Genet.* 2020;11:616988. doi.org/10.3389/fgene.2020.616988
17. Peregudov S. I., Khanevich M. D. The small intestine as the origin of bacteremia in acute diffuse peritonitis. *Nutr Hosp.* 1996;11(6):317-320.
18. Ramos-Lobo A.M., Buonfiglio D.C., Cipolla-Neto J. Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2015. 7, 39. DOI: 10.1186/s13098-015-0035-2
19. Lobo LA, Benjamim CF, Oliveira AC. The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(7):e90. Published 2016 Jul 15. doi:10.1038/cti.2016.32 doi.org/10.1038/cti.2016.32
20. Seo S. U., Kamada N., Muñoz-Planillo R., et al. Distinct Commensals Induce Interleukin-1 β via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity.* 2015;42(4), 744-755. doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.004

References:

1. Kim, J. W., Park, J. H., Kim, D. J., Choi, W. H., Cheong, J. C., & Kim, J. Y. (2017). The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PloS one*, 12(8), e0182325. doi.org/10.1371/journal.pone.0182325
2. Zaporozhan, S. Y., Tkach, V. O., & Dombrovskiy, O. A. (2020). Efektyvnist' likuvannia poshyrenoho vtorynnoho hniinoho perytonitu iz zastosuvanniam relaparotomii [Treatment efficacy of widespread secondary purulent peritonitis with the use of relaparotomy]. *Shpytal'na khirurhiia. Zhurnal imeni L. Ya. Koval'chuka*, (3), 50–54. doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11462 (in Ukrainian).
3. Lykhman, V. M., Shevchenko, O. M., Merkulov, A. O., Myroshnychenko, D. O., Tkach, S. V., Bilodid, Ye. O., Bitiak, S. Yu., & Tokarev, A. V. (2020). Sanatsiia cherevnoi porozhnyny pry poshyrenomu perytoniti [Sanitation of the abdominal cavity in widespread peritonitis]. *Kharkiv's'ka khirurhichna shkola*, 4(103), 37-42. doi: 10.37699/2308-7005.4.2020.07. (in Ukrainian).
4. Tai, H., Zhu, Z., Mei, H., Sun, W., & Zhang, W. (2020). Albumin-to-Fibrinogen Ratio Independently Predicts 28-Day Mortality in Patients with Peritonitis-Induced Sepsis. *Mediators of inflammation*, 2020, 7280708. https://doi.org/10.1155/2020/7280708
5. Afuwape, O.O., Ayandipo, O., & Aroso, S. (2020). Base excess and pH as predictors of outcomes in secondary peritonitis in a resource limited setting - A prospective study. *Journal of Clinical Sciences*, 17(4), 145-149. doi.org/10.4103/jcls.jcls_18_20
6. Sharma, R., Anuradha, & Nandini, D. Bacteriological Profile and Antimicrobial Sensitivity Pattern in Sterile Body Fluids from a Tertiary Care Hospital (2017). *Journal of Applied Microbiology and Biochemistry*, 1, 1. doi: 10.21767/2576-1412.100001
7. Kotsar, O.V., & Kochnieva, O.V. Antimicrobial resistance of Escherichia coli strains isolated from patients with purulent peritonitis. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvoroby*, 2021;2:53-57. doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.12165
8. Prasad, K. N., Singh, K., Rizwan, A., Mishra, P., Tiwari, D., Prasad, N., & Gupta, A. (2014). Microbiology and outcomes of peritonitis in northern India. *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 34(2), 188–194. doi.org/10.3747/pdi.2012.00233

9. Clements, T. W., Tolonen, M., Ball, C. G., & Kirkpatrick, A. W. (2021). Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies. *Scandinavian journal of surgery : SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 110(2), 139–149. doi.org/10.1177/1457496920984078
10. Raeeszadeh, M., Hosseini, S., Khanmohammadi, M., Manoochehry S., & Rasouli H. R. (2017). Comparison of peritoneal lavage with normal saline and normal saline plus antibiotic in acute peritonitis. *Trauma Monthly*, 22(5), e58188. doi: 10.5812/traumamon.58188
11. Ross, J. T., Matthay, M. A., & Harris, H. W. (2018). Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *British Medical Journal*, 361, k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407
12. Grotelüschen, R., Heidelmann, L. M., Lütgehetmann, M., Melling, N., Reeh, M., Ghabban, T., Dupree, A., Izbicki, J. R., & Bachmann, K. A. (2020). Antibiotic sensitivity in correlation to the origin of secondary peritonitis: a single center analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 18588. doi:10.1038/s41598-020-73356-x.
13. Popejoy, M. W., Long, J., & Huntington, J. A. (2017). Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. *BMC infectious diseases*, 17(1), 316. doi.org/10.1186/s12879-017-2414-9
14. Toniolo, A., Cassani, G., Puggioni, A., Rossi, A., Colombo, A., Onodera, T., & Ferrannini, E. (2019). The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. *Reviews in medical microbiology : a journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 30(1), 1–17. doi.org/10.1097/MRM.0000000000000155
15. Tessaro, F. H. G., Ayala, T. S., Nolasco, E. L., Bella, L. M., & Martins, J. O. (2017). Insulin Influences LPS-Induced TNF- α and IL-6 Release Through Distinct Pathways in Mouse Macrophages from Different Compartments. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 42(5), 2093–2104. doi.org/10.1159/000479904
16. Qiu, D., Zhang, L., Zhan, J., Yang, Q., Xiong, H., Hu, W., Ji, Q., & Huang, J. (2020). Hyperglycemia Decreases Epithelial Cell Proliferation and Attenuates Neutrophil Activity by Reducing ICAM-1 and LFA-1 Expression Levels. *Frontiers in genetics*, 11, 616988. doi.org/10.3389/fgene.2020.616988
17. Peregudov, S. I., & Khanevich, M. D. (1996). The small intestine as the origin of bacteremia in acute diffuse peritonitis. *Nutricion hospitalaria*, 11(6), 317–320.
18. Ramos-Lobo, A. M., Buonfiglio, D. C., & Cipolla-Neto, J. (2015). Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7, 39. doi: 10.1186/s13098-015-0035-2
19. Lobo, L. A., Benjamim, C. F., & Oliveira, A. C. (2016). The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis. *Clinical & translational immunology*, 5(7), e90. doi.org/10.1038/cti.2016.32
20. Seo, S. U., Kamada, N., Muñoz-Planillo, R., Kim, Y. G., Kim, D., Koizumi, Y., Hasegawa, M., Himpfl, S. D., Browne, H. P., Lawley, T. D., Mobley, H. L., Inohara, N., & Núñez, G. (2015). Distinct Commensals Induce Interleukin-1 β via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity*, 42(4), 744–755. doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.004