

DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.32.

УДК 616.831-002:616.341-008.87-018:615.33:616.379-008.64]-092.4/.9

СТАН МІКРОБІОТИ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПОШИРЕНОМУ ПЕРИТОНІТІ НА ТЛІ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Б.М. Вервега

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра патологічної фізіології, м. Львів, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-7463-5899, e-mail: danaverveha@gmail.com

Резюме. Мета: провести аналіз мікробіоти та вивчити морфологічну структуру тонкої кишки в динаміці розвитку гострого поширеного перитоніту на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету.

Матеріали і методи. У експерименті використано 52 білих щурів-самців, яким проводили бактеріологічне дослідження пристінкового кишкового біотопу та морфологічне дослідження стінки тонкої кишки на першу, третю та сьому доби розвитку гострого запалення очеревини на фоні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Контрольну групу склали щури (n=8), яким підшкірно вводили 0,9 % NaCl.

Результати. Прогресування запального процесу на тлі гіперглікемії супроводжувалося збільшенням кількості *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides* spp., грибів роду *Candida* та зменшенням кількості *Escherichia coli* впродовж усього експериментального моделювання. При морфологічному дослідженні тонкої кишки виявлено виражену інфільтрацію слизової оболонки нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами та лімфоцитами, наростання альтеративних змін, що проявлялися нерівномірною вакуолізацією клітин епітелію ворсинок, ділянками десквамації епітелію.

Висновки. Розвиток гострого поширеного перитоніту на фоні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету характеризувався зменшенням висоти та товщини ворсинок, глибини крипт, дистрофічними змінами клітин слизової оболонки, що свідчить про зниження бар'єрної функції тонкої кишки та є причиною бактеріальної транслокації, посиленню якої сприяють якісні та кількісні зміни мікробіоти – переважання асоціацій збудників, серед яких домінують *Escherichia coli* (65 %), *Enterobacter aerogenes* (23 %), дріжджоподібні гриби роду *Candida albicans* (23 %), *Bacteroides* spp (19 %).

Ключові слова: гострий поширений перитоніт, стрептозотоциніндукований цукровий діабет, мікробіота, морфологічні зміни тонкої кишки.

Вступ. Сьогодні не виникає жодного сумніву в тому, що нормальна мікрофлора слизових оболонок бере активну участь у формуванні адаптивного імунітету [1], а її порушення відіграють важливу роль в ініціації низки запальних та аутоімунних захворювань [2]. При розвитку запального процесу в черевній порожнині порушується бар'єрна функція кишок, що призводить до мікробної транслокації. Здатність до транслокації характерна для ентеробактерій, кишкової палички, протей, грампозитивних аеробів, тоді коли облигатні анаероби найважче долають кишковий бар'єр. Проведені дослідження підтверджують той факт, що каловий перитоніт є захворюванням полімікробної етіології [3] із високим кількісним складом *Enterococci*, *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Candida* spp [4], *Escherichia coli* й *Enterococcus faecium* [5]. Кількісні зміни мікрофлори розвиваються на ґрунті порушення перистальтики, що супроводжує синдром ентеральної недостатності при гострому запаленні очеревини. Причиною дисбіозу кишок є імунodefіцитні стани, а саме цукровий діабет, частота якого зростає та є предиктором важкості перебігу абдомінального сепсису [6]. Незважаючи на очевидні успіхи мікробіологічної діагностики, використання різноманітних антибактеріальних препаратів нового покоління, летальність при гострому поширеному

перитоніті (ГПП) на тлі цукрового діабету залишається високою та складає 15-58 % [7, 8]. Слід зазначити, що в науковій літературі результати експериментальних досліджень щодо стану мікробіому та особливостей морфологічних змін тонкої кишки, яка є вхідними воротами для бактеріальної контамінації при ГПП на фоні цукрового діабету, представлені недостатньо широко. Тому **метою нашого дослідження** було проведення аналізу мікробіоти та вивчення морфологічної структури тонкої кишки в динаміці розвитку ГПП на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету (СТД).

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведено на 52 статевозрілих білих щурах-самцях, яких утримували в умовах природної зміни режиму освітлення, температури та вологості повітря за стандартами віварію. Дослідження здійснено 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 – ІV «Про захист тварин від жорстокого поводження»; Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Експериментальних тварин було поділено на дві групи: основна – щури, в яких ініціювали ГПП на 14 добу попередньо змодельованого СТД; контрольна – щури (n=8), яким підшкірно вводили 0,9 % NaCl. Основну групу тварин було поділено на три підгрупи з метою вивчення мікробіоти пристінкового кишкового біотопу та морфологічних змін стінки тонкої кишки у реактивній, токсемічній та термінальній стадії перитоніту. В кожну експериментальну підгрупу методом випадкової вибірки включили по 13 тварин.

Інсулінозалежну форму цукрового діабету відтворювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення натщесерце стрептозоточину (Sigma) в дозі 60 мг/кг, розчиненого в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [9]. Перед ін'єкцією тричі здійснювали обробку правої здухвинної ділянки 10 % розчином бетадіну. 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 транзиторній гіпоглікемії. Концентрацію глюкози натще визначали за допомогою портативного глюкометра (Accu-ChekActiveNew, Німеччина), наносячи поверхневі насічки на кінчику хвоста у стерильних умовах.

ГПП моделювали шляхом введення у черевну порожнину щурів 10 % профільтрованої калової суспензії у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини не пізніше, ніж через 20 хвилин після приготування [10]. Калову суспензію отримували, змішуючи ізотонічний розчин і вміст сліпої кишки трьох інтактних тварин, та двічі фільтруючи її через подвійний шар марлі. Впродовж усього експериментального моделювання цієї поєднаної патології щурам вводили підшкірно інсулін від 2 до 5 разів на тиждень залежно від рівня глюкози в крові. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під наркозом на першу (перша підгрупа), третю (друга підгрупа) і сьому (третья підгрупа) доби перебігу гострого запалення очеревини на фоні СТД. Внаслідок летальності під час експерименту кількість щурів у підгрупах, яким проводили мікробіологічне та морфологічне дослідження, складала 10, 9

та 7 відповідно.

Бактеріологічні дослідження включали забір вмісту тонкої кишки у стерильні пробірки, посів на поживне середовище, виділення чистої культури, ідентифікацію мікроорганізмів. Для культивування стрептококів застосували м'ясопептонний агар із додаванням цілісної крові, для ізоляції та диференціації стафілококів – жовтково-сольовий агар, для культивування бактерій групи Enterobacteriaceae – середовище Ендо, для вирощування дріжджоподібних грибів роду *Candida* – середовище Сабуро, (рис. 1). Поживними середовищами для біфідобактерій було середовище Блаурокка, для лактобактерій – МРС, бактероїдів – середовище Кітта-Тароці, ентеробактерій – Ендо, Плоскирева.

Для гістологічного дослідження забирали шматочки тонкої кишки, які фіксували у 10 % розчині формальдегіду. В подальшому їх зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, ортоксилілі, заливали у парафін і виготовляли зрізи. Отримані на санному мікромомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином й вивчали структуру стінки тонкої кишки у нормі, а також характер морфологічних порушень при ГПП на тлі СТД. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою мікроскопа Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000 зі збільшеннями 100.

Результати дослідження та їх обговорення.

У першій підгрупі тварин із ГПП на тлі СТД домінуюча мікробіота, виділена з пристінкового кишкового біотопу, була представлена *Escherichia coli* (70 %), *Staphylococcus aureus* (20 %) та грибами роду *Candida* (20 %) У чотирьох тварин виявлено *E. coli* в монокультурі, у шести щурів спостерігали двокомпонентні асоціації з *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroids* spp. (табл. 1). Для порівняння: у контрольній групі тварин не було виявлено дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Представники мікроорганізмів *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. висіяні від усіх щурів контрольної групи.



Рис. 1. Бактеріологічне дослідження пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП на тлі СТД.

При гістологічному дослідженні на першу добу розвитку ГПП на тлі СТД візуалізовано сплющення та незначне вкорочення ворсинок слизової оболонки тонкої кишки порівняно з контрольною групою тварин. У певних ділянках виявлено збільшені в розмірах клітини епітелію ворсин за рахунок

нерівномірної вакуолізації. У дещо розширеному підслизовому шарі ідентифіковано незначний змішаноклітинний запальний інфільтрат, в якому переважали лімфоцити й моноцити. Спостерігали гіперемію судин. У субсерозній жировій тканині верифіковано дрібновогнищеві крововиливи, помірний змішаноклі-

тинний запальний інфільтрат із локальним переважанням нейтрофільних лейкоцитів. На очеревині – нашарування нейтрофільних лейкоцитів (рис. 2). Летальність у цій підгрупі складала 23 %.

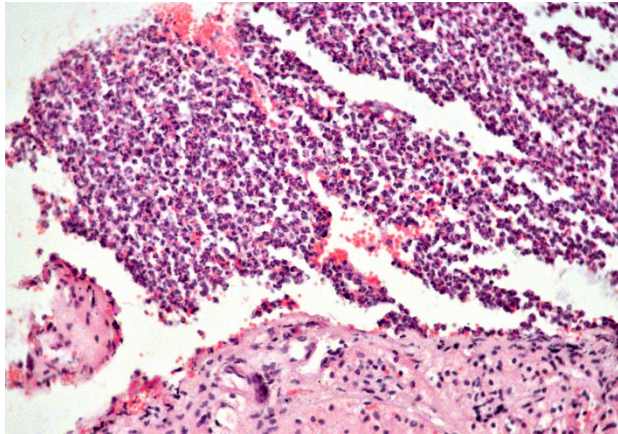


Рис. 2. Нашарування нейтрофільних лейкоцитів на очеревині тварини першої підгрупи із ГПП на тлі СТД. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

У другій підгрупі тварин при бактеріологічному дослідженні пристінкового кишкового біотопу ідентифіковано *Escherichia coli* (67 %), *Enterobacter aerogenes* (22 %), *Staphylococcus aureus* (22 %), *Streptococcus* (22 %), *Bacteroides* spp (22 %) та гриби роду *Candida* (22 %). Ізольовану в чистій культурі *Escherichia coli* виявлено у 22 %, двокомпонентні асоціації мікроорганізмів – у 67 % тварин.

На третю добу розвитку поєднаної патології у тварин цієї підгрупи виявлено розширений просвіт тонкої кишки, заповнений кишковим вмістом. Характерна тенденція до зменшення висоти та ширини ворсинок порівняно із першою підгрупою. Товщина слизової оболонки зменшена. Верифіковано посилену базofilність цитоплазми та нерівномірну ваку-

олізацію збільшених у розмірах клітин епітелію ворсинок у певних ділянках кишки. Окрім цього, спостерігали осередки втрати епітеліальної цілісності. Характерна інфільтрація слизової оболонки та підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, гістіоцитами, явища плазматичної ексудації (рис. 3). М'язовий шар витончений, містить мононуклеарний інфільтрат. Судини субсерозної жирової тканини гіперемовані. Мезотелій мономорфний, має дрібні ділянки десквамації, які вкриті скупченнями нейтрофілів та еритроцитів. У субмезотеліальних прошарках має місце набряк сполучної тканини. Летальність у цій підгрупі складала 31 %.

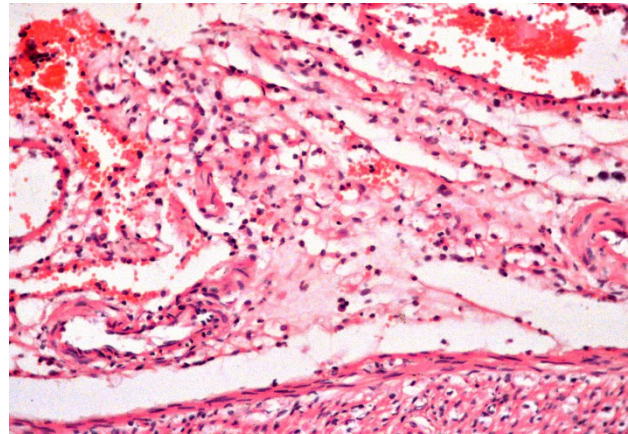


Рис. 3. Плазматична ексудація в тонкій кишці тварини другої підгрупи із ГПП на тлі СТД. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

У третій підгрупі тварин лише в одного щура виявлено монокультуру *Escherichia coli*, тоді як двокомпонентні мікробні асоціації ідентифіковано у 57 %, трьохкомпонентні – в 29 %. Серед мікробіому пристінкового кишкового біотопу переважали *Escherichia coli* (57 %) та *Enterobacter aerogenes* (43 %).

Таблиця 1

Результати бактеріологічного дослідження пристінкового кишкового біотопу тварин із ГПП на тлі СТД

Збудники	частота виділення (%) в контрольній групі (n=8)	частота виділення (%) в основній групі		
		перша підгрупа (n=10)	друга підгрупа (n=9)	третя підгрупа (n=7)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100	0	0	0
<i>Lactobacillus</i> spp.	100	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	100	70	67	57
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	10	22	43
<i>Klebsiella</i> spp	0	0	11	14
<i>Staphylococcus</i> spp.	100	20	22	0
<i>Streptococcus</i> spp.	0	10	22	14
<i>Enterococcus</i> spp.	75	10	11	14
<i>Candida</i> species	0	20	22	29
<i>Bacteroides</i> spp	0	10	22	29
<i>Proteus mirabilis</i>	13	10	11	14

При гістологічному дослідженні тонкої кишки встановлено порушення міжклітинних зв'язків та масивну десквамацію епітелію. Визначається зменшення товщини ворсин і глибини крипт. Виражені дистрофічні зміни епітелію супроводжувалися дифузною інфільтрацією слизової оболонки й підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, плазматичними клітинами й моноцитами. М'язова оболонка витончена, містить інфільтрат із локальним переважанням нейтрофільних лейкоцитів, гладком'язові клітини зовнішнього шару мають ознаки вакуольної дистрофії. Судини субсерозної жирової тканини гіперемовані. Мезотеліоцити змінені, між ними виявлено значні проміжки, ділянки десквамації вкриті скупченнями нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів. Летальність у цій підгрупі сягала 38 %.

Проведене нами бактеріологічне дослідження дозволяє стверджувати, що прогресування ГПП на тлі STD характеризується кількісними і якісними змінами мікробіому тонкої кишки. Частота виявлення мікробних асоціацій збільшувалася у другій підгрупі до 78 %. Трьохкомпонентні асоціації переважали у третій підгрупі, де домінували *Escherichia coli* (57 %) та *Enterobacter aerogenes* (43 %). Переважання грамнегативних аеробів (*Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*) та грамнегативних анаеробів (*Bacteroides* spp) при цукровому діабеті, ускладненому інтраабдомінальною інфекцією, описують Porejoy M.W. та співавтори [11]. Проте результати нашого дослідження свідчать, що прогресування запального процесу на тлі гіперглікемії супроводжувалося збільшенням кількості *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides* spp. та грибів роду *Candida*. В динаміці експериментального моделювання поєднаної патології ми верифікували зменшення кількості *Escherichia coli* у третій підгрупі щурів порівняно з першою та другою підгрупами тварин.

Отримані результати морфологічного дослідження слизової оболонки тонкої кишки щурів на різних стадіях розвитку цієї поєднаної патології свідчать про активну запальну реакцію, що є підґрунтям погіршення всмоктувальної функції та розвитку синдрому ентеральної недостатності. Альтеративні зміни, що проявлялися нерівномірною вакуолізацією клітин епітелію ворсинок, ділянками десквамації епітелію, прогресували впродовж усього експерименту та були найбільш вираженими у тварин третьої підгрупи, летальність в котрій сягала 38 %. Перебіг запалення очеревини на фоні цукрового діабету супроводжувався вираженою інфільтрацією слизової оболонки моноцитами та лімфоцитами.

Висновки:

1. Результати бактеріологічного дослідження прістінкового кишкового біоотпу тварин із ГПП на тлі STD свідчать про домінування *Escherichia coli* (65 %), *Enterobacter aerogenes* (23 %), грибів роду *Candida* (23 %), *Bacteroides* spp. (19 %) серед представників мікробіоти тонкої кишки.
2. Розвиток запального процесу очеревини на фоні гіперглікемії супроводжується зменшенням висоти та товщини ворсинок, глибини крипт, дистрофічними змінами клітин слизової оболонки, що свідчить про зниження бар'єрної функції тонкої кишки та є причи-

ною бактеріальної транслокації, посиленню якої сприяють якісні та кількісні зміни мікробіоти (переважання асоціацій збудників аеробних грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *Candida*).

References:

1. Iacob S, Iacob DG. Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. *Front. Microbiol.* 2019; 10:1676. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01676
2. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, Lemieux M, Derenski K, King J, Vis-Kampen C, Knight R, Wischmeyer PE. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere.* 2016; 1(4):e00199-16. DOI:10.1128/mSphere.00199-16.
3. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018; 361:k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407
4. Steinbach CL, Töpfer C, Adam T, Kees MG. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015; 14:48. DOI: 10.1186/s12941-015-0110-4
5. Mačiulienė A, Maleckas A, Kriščiukaitis A, Mačiulis V, Vencius J, Macas A. Predictors of 30-Day In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Urgent Abdominal Surgery Due to Acute Peritonitis Complicated with Sepsis. *Med Sci Monit.* 2019; 25:6331-6340. DOI: 10.12659/MSM.915435
6. Hecker A, Uhle F, Schwandner T, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2019; 404:257-271. DOI:10.1007/s00423-019-01752-7
7. Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Nikolov S, Petrov A, Yovtchev Y. The high elevation of c-reactive protein levels at admission represents an early mortality predictor in patients with complicated intra-abdominal infections. *Trakia Journal of Sciences.* 2020; Suppl, 18, 1:103-109. DOI:10.15547/tjs.2020.s.01.018
8. Dejeu D, Dejeu V, Babeş A. Acute abdomen in diabetic patients – analysis of complications and mortality. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2014; 21(4):277-284. DOI: 10.2478/rjdnmd-2014-0034
9. Ramos-Lobo AM, Buonfiglio DC, Cipolla-Neto J. Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7:39. DOI: 10.1186/s13098-015-0035-2
10. Lazarenko VA, Lipatov VA, Blinkov YuYu, Skorikov DV. [Experimental model of diffuse fecal peritonitis]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2008; 4:129-133. Russian.
11. Popejoy MW, Long J, Huntington JA. 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.

УДК 616.831-002:616.341-008.87-018:615.33:616.379-008.64]-092.4/.9

**СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОНКОЙ
КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ОСТРОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ
ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ СТРЕПТОЗОТОЦИ-
НИНДУЦИРОВАННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Б.М. Вервега

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, кафедра патологической
физиологии, г. Львов, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-7463-5899,
e-mail: danaverveha@gmail.com*

Резюме. Цель: провести анализ микробиоты и изучить морфологическую структуру тонкой кишки в динамике развития острого распространенного перитонита на фоне стрептозототацин-индуцированного сахарного диабета.

Материалы и методы. В эксперименте использовано 52 белых крыс-самцов, которым проводили бактериологическое исследование пристеночного кишечного биотопа и морфологическое исследование стенки тонкой кишки на первые, третьи и седьмые сутки развития острого воспаления брюшины на фоне стрептозототацин-индуцированного сахарного диабета. Контрольную группу составили крысы (n = 8), которым подкожно вводили 0,9 % NaCl.

Результаты. Прогрессирование воспалительного процесса на фоне гипергликемии сопровождалось увеличением количества *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides* spp, грибов рода *Candida* и уменьшением количества *Escherichia coli* в течении всего экспериментального моделирования. При морфологическом исследовании тонкой кишки обнаружено выраженную инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофильными гранулоцитами, моноцитами и лимфоцитами, нарастание альтеративных изменений, проявляющихся неравномерной вакуолизацией клеток эпителия ворсинок, участками десквамации эпителия.

Выводы. Развитие острого распространенного перитонита на фоне стрептозототацин-индуцированного сахарного диабета характеризовалось уменьшением высоты и толщины ворсинок, глубины крипт, дистрофическими изменениями клеток слизистой оболочки, что свидетельствует о снижении барьерной функции тонкой кишки и является причиной бактериальной транслокации, усилению которой способствуют качественные и количественные изменения микробиоты – преобладание ассоциаций возбудителей среди которых доминируют *Escherichia coli* (65 %), *Enterobacter aerogenes* (23 %), дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans* (23 %), *Bacteroides* spp (19 %).

Ключевые слова: острый распространенный перитонит, стрептозототацин-индуцированный сахар-

ный диабет, микробиота, морфологические изменения тонкой кишки.

UDC 616.831-002:616.341-008.87-018:615.33:616.379-008.64]-092.4/.9

**THE STATE OF MICROBIOTS AND
MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE SMALL
INTESTINE IN EXPERIMENTAL ACUTE
GENERALIZED PERITONITIS ON THE
BACKGROUND OF STREPTOSOTOCIN-
INDUCED DIABETES MELLITUS**

В.М. Verveha

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of pathological physiology, Lviv, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-7463-5899,
e-mail: danaverveha@gmail.com*

Abstract. The aim: to analyze the microbiota and to study the morphological structure of the small intestine in the dynamics of acute peritonitis on the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus.

Materials and methods. Experimental researches were performed on 52 adult white male rats. The main group of animals was divided into three subgroups, on which bacteriological examination of parietal intestinal biotope and morphological examination of the small intestine on the first, third and seventh days of acute peritonitis on the background of concomitant diabetes were carried out. Diabetes mellitus was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg / kg). On day 14 of diabetes mellitus, rats were injected with 0.5 ml of 10 % filtered fecal suspension into the abdominal cavity and acute generalized peritonitis was initiated. The control group consisted of rats (n=8), which were injected subcutaneously with saline 0.9 % NaCl.

Results. Bacteriological examination of the parietal intestinal biotope and morphological examination of the small intestine were performed. In the first subgroup of animals with acute peritonitis on the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus, the dominant microbiota isolated from the parietal intestinal habitat was represented by *Escherichia coli* (70 %), *Candida* spp. (20 %) and *Staphylococcus* spp. (20 %). A monoculture of microorganisms was identified in 40 % of animals. In the second subgroup, the number of microbial associations increased to 78 %. Three-component associations predominated in the third subgroup, dominated by *Escherichia coli* (57 %) and *Enterobacter aerogenes* (43 %). In the control group of animals *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp were found. The progression of the inflammatory process on the background of hyperglycemia was accompanied by the increase in the number of *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides* spp, *Candida* spp. and by the decrease in the number of *Escherichia coli*. The results of morphological examination of the mucous membrane of the small intestine of rats at different stages of development of this combined pathology indicate the development of an active inflammatory reaction, which is the basis for the deterioration of absorption function and enteral

insufficiency syndrome. Alternative changes manifested by uneven vacuolation of villi epithelial cells, areas of epithelial desquamation, as well as severe infiltration of the mucous membrane by neutrophilic granulocytes, monocytes and lymphocytes increased throughout the experiment and were most characteristic of animals of the third subgroup, mortality in which reached 38 %.

Conclusions. The results of bacteriological examination of the parietal intestinal biotope of animals with acute peritonitis on the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus indicate the dominance of *Escherichia coli* (65 %), *Enterobacter aerogenes* (23 %), *Candida* spp. (23 %), *Bacteroides* spp (19 %) among the representatives of the microbiota of the small intestine.

The development of the inflammatory process of the peritoneum on the background of hyperglycemia is accompanied by a decrease in the height and thickness of the villi, crypt depth, dystrophic changes of mucosal cells, which indicates the decrease in the barrier function of the small intestine and is the cause of bacterial translocation, which is enhanced by qualitative and quantitative changes in microbes (predominance of associations of pathogens of aerobic gram-negative microorganisms and fungi of the genus *Candida*).

Keywords: acute generalized peritonitis; streptozotocin-induced diabetes, microbiots, morphological changes of the small intestine.

Стаття надійшла в редакцію 10.06.2021 р.