

Получена: 16 марта 2017 / Принята: 30 апреля 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 616.34-614.876-616-092.4

## **КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ**

**Ынкар О. Кайрханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Ольга А. Заворохина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

**Айсулу Ж. Саимова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

**Дархан Е. Узбеков**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

**Найля Ж. Чайжунусова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Валерий Ф. Степаненко**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

**Толебай К. Рахыпбеков**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Масахару Хоши**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

<sup>1</sup> Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

<sup>2</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония.

**Введение:** Эффекты облучения остаточной радиоактивностью, образовавшейся в результате ядерных взрывов, являются предметом обсуждения и исследований последствий ядерных испытаний и атомных бомбардировок.  $^{56}\text{MnO}_2$  ( $T_{1/2}=2,58$  ч) – один из основных нейтронно-активированных бета-излучателей в течение первых часов после нейтронной активации частиц почвенной пыли, поднявшийся в момент ядерного взрыва.

**Цель:** Исследовать количественный и качественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс при воздействии внутреннего и внешнего облучения.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования: экспериментальный. Эксперимент проводили на 39 пятимесячных самцах крыс породы «Wistar», масса которых составляла 220 – 330 г. Крысы были разделены на 4 группы:  $^{56}\text{MnO}_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $^{60}\text{Co}$  и контроль. 3 крысы  $^{56}\text{Mn}$  группы было использовано для дозиметрических исследований уровней внутреннего облучения. Органы и ткани извлекали через 3 часа после начала облучения – после умерщвления животных путем внутрибрюшинного введения большой дозы кетамина.

По 3 крысы каждой группы было умерщвлено и исследовано на 3, 14 и 60 сутки после воздействия (Таблица 1). Нейтронная активация порошкообразного  $\text{MnO}_2$  проведена на ядерном реакторе ИВГ.1М (экспериментальная установка «Байкал-1», Курчатов, Казахстан). Полученный активированный порошок с  $^{56}\text{MnO}_2$  был распылен пневматической системой над экспериментальными животными (крысы породы Wistar). Третья группа крыс подвергалась гамма-облучению  $^{60}\text{Co}$  в дозе 2 Гр с мощностью 2,6 Гр/мин с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Чехия). Для микробиологического исследования были взяты образцы фекалий, в которых определяли содержание основных представителей кишечной микрофлоры: бифидобактерий, лактобацилл, эшерихий, условно-патогенных энтеробактерий. Полученные результаты анализировали с использованием непараметрической статистики по Манна-Уитни (программа SPSS 20) [6]. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Проведенное исследование свидетельствует о выраженном влиянии облученного  $^{56}\text{MnO}_2$  в сравнении с внешним  $^{60}\text{Co}$  облучением на состав пристеночной микрофлоры толстого кишечника. На 3-и сутки после облучения  $^{56}\text{MnO}_2$ , количество основных представителей микрофлоры толстого кишечника бифидо- и лактобактерий уменьшается, а количество условно патогенных бактерии увеличивалось. Данные изменения были стойкими до 60 суток. Внешнее гамма-облучение от  $^{60}\text{Co}$  в дозе 2 Гр также изменяет микрофлору кишечника, хотя вышеуказанные изменения явились нестойкими и постепенно возвращались к контрольному уровню.

**Выводы:** Внутреннее, а также внешнее облучение приводят к развитию дисбиоза, который характеризуется количественным и качественным изменением кишечной микрофлоры.

**Ключевые слова:**  $^{56}\text{MnO}_2$ , внутреннее облучение, микрофлора, кишечник, крысы.

### Summary

## QUANTITATIVE AND QUALITATIVE COMPOSITION OF LARGE INTESTINAL MICROFLORA IN THE RATS FOLLOWING THE INTERNAL AND EXTERNAL IRRADIATION

**Ynkar O. Kairkhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Olga A. Zavorochina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

**Aisulu Zh. Saimova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

**Darkhan E. Uzbekov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

**Nailya Zh. Chaizhunosova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Valeriy F. Stepanenko**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

**Tolebay K. Rakhypbekov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Masaharu Hoshi**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

<sup>1</sup> Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> A. Tsyb Medical Research Radiological Center (MRRC) – National Medical Research Radiological Center Ministry of Health of Russian Federation, Obninsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> Hiroshima University, Hiroshima Japan.

**Introduction:** When nuclear testing and nuclear bombing in the lower atmosphere as a result of neutron activation of chemical elements in the soil and other materials produced beta and gamma emitting radionuclides. Manganese 56 ( $T_{1/2} = 2.58$  hours) - is one of the dominant beta- and gamma-emitters within few hours after the neutron irradiation of soil dust following nuclear explosion in atmosphere. The effects of exposure to residual radioactivity from nuclear explosions are the subject of discussions and research of the consequences of nuclear tests and the atomic bombing.

**Aim:** to investigate the quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora of internal and external exposure of rats.

**Materials and methods:** to achieve this aim an experiment was conducted on 39 white laboratory «Wistars» rats.  $\text{MnO}_2$  powder was activated by a neutron beam to obtain radioactive  $^{56}\text{Mn}$ . Rats were divided into four groups:  $^{56}\text{MnO}_2$ , non radioactive  $\text{MnO}_2$ ,  $^{60}\text{Co}$ -  $\gamma$  ray (2 Gy, whole body), and control.  $^{56}\text{MnO}_2$  was obtained by neutron activation of 100 mg of  $\text{MnO}_2$  powder using a Baikar-1 nuclear reactor (Kurchatov, Kazakhstan) and then sprayed into a sealed box containing the rats. Whole-body  $\gamma$ -ray irradiation of 2 Gy was performed at a dose rate of 2.6 Gy/min using a Teragam K-2 unit (UJP Praha, Praha-Zbraslav. Czech Republic). On days 3, 14, and 60 after exposure, the microbiological examination of faeces samples were taken, in which the content of the main representatives of the intestinal flora: Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia, opportunistic enterobacteria. The results

were analyzed using non-parametric Mann-Whitney statistics (SPSS 20 program) [6]. Statistically significant differences were considered between the control and experimental groups at  $p < 0.05$ .

**Results:** The study shows the pronounced effect of irradiated  $^{56}\text{MnO}_2$  in comparison with the external  $^{60}\text{Co}$  irradiation on the composition of the microflora of the large intestine. On the third day after irradiation with  $^{56}\text{MnO}_2$ , the number of the main representatives of the microflora of the large intestine of bifido- and lactobacilli decreased, and the number of conditionally pathogenic bacteria increased. These changes were resistant up to 60 days. External gamma irradiation from  $^{60}\text{Co}$  in a dose of 2 Gy also changes the intestinal microflora, although the above changes were unstable and gradually returned to the control level.

**Conclusion:** Internal and external irradiation leads to the development of dysbiosis, characterized by quantitative and qualitative changes in the intestinal microflora.

**Keywords:**  $^{56}\text{MnO}_2$ , internal radiation, microflora, large intestine, rats.

Түйіндеме

## ІШКІ ЖӘНЕ СЫРТҚЫ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ӘСЕРІНЕН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРЫНЫҢ ТОҚ ІШЕГІНІҢ МИКРОФЛОРАСЫНЫҢ САНДЫҚ ЖӘНЕ САПАЛЫҚ ҚҰРАМЫ

**Ынкар О. Кайрханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Ольга А. Заворохина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

**Айсұлу Ж. Саимова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

**Дархан Е. Узбеков**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

**Найля Ж. Чайжунусова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Валерий Ф. Степаненко**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

**Толбай К. Рахыпбеков**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Масахару Хоши**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

<sup>1</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

<sup>2</sup> Ресей Федерциясының Денсаулық сақтау Министрлігінің «Ұлттық медициналық радиологиялық зерттеу орталығы» Федералды мемлекеттік бюджет мекемесінің филиалы А.Ф. Цыбы атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталығы, Обнинск қ., Ресей Федерциясы;

<sup>3</sup> Хиросима Университеті, Хиросима қ., Жапония.

**Кіріспе:** Ядролық жарылыстар нәтижесінде пайда болған қалдықтық радиобелсендіргішпен сәулелену әсері ядролық сынақтардың және атомдық бомбалаулардың зардаптарын талқылаудың және зерттеудің негізгі болып табылады. Марганец 56 ( $T_{1/2}=2,58$  ч) – ядролық жарылыстар кезінде көтерілген топырақ шаңы бөлшектерінің нейтрондық белсендендірілуінен кейінгі алғашқы сағаттардағы негізгі нейтронды –белсендендірілген бета-сәулелендіргіштердің бірі.

**Мақсаты:** Егеуқұйрықтарының ішкі және сыртқы сәулеленудің әсерінен кейінгі тоқ ішек микрофлорасының сандық және сапалық құрамын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу дизайны: экспериментальды. Қойылған мақсатқа жету үшін салмағы 220-230 г болатын, ақ зертханалық «Wistar» тұқымының 39 егеуқұйрықтарына эксперимент жүргізілді. Егеуқұйрықтар 4 топқа бөлінді:  $^{56}\text{MnO}_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $^{60}\text{Co}$  және бақылау.  $^{56}\text{Mn}$  тобының 3 егеуқұйрығы ішкі сәулелену деңгейін дозиметриялық зерттеу үшін қолданылды.  $\text{MnO}_2$  ұнтағын радиобелсенді  $^{56}\text{Mn}$  алу үшін нейтронды сәулелену көмегімен белсендендірдік. Егеуқұйрықтар төрт топқа бөлінді:  $^{56}\text{MnO}_2$ , радиобелсенді емес  $\text{MnO}_2$ ,  $^{60}\text{Co}$ - ү сәуле (2 Гр, бүкіл денесе), және бақылау тобы. Әсер етуден кейінгі 3, 14 және 60-шы тәулікте микробиологиялық

зерттеуге нәжіс сынамалары алынды. Ұнтақ тәрізді  $MnO_2$  нейтронды белсендендірілуі ИВГ.1М ядролық реакторда (экспериментальды құрылғы «Байкал-1», Курчатов, Қазақстан). Алынған белсендендірілген ұнтақ  $^{56}MnO_2$  пневматикалық жүйемен жануарларға тоздандырылды. Егеуқұйрықтардың 3 тобы чех мемлекетінің радиотерапевтикалық құрылғысын «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Чехия) қолданумен 2 Грей дозада  $^{60}Co$  гамма – сәулеленуге ұшырады. Микробиологиялық зерттеу үшін тоқ ішек құрамы алынды. Онда ішек микрофлорасының негізгі өкілдері анықталды: бифидобактериялар, лактобациллалар, эшерихиялар, шартты - патогенді энтеробактериялар. Алынған нәтижелер Манна-Уитни бойынша параметрлік емес статистиканы қолданумен талданды (программа SPSS 20) [6]. Бақылау және тәжірибелік топтар арасындағы айырмашылық  $p < 0,05$  болған жағдайда статистикалық мәнді деп саналды.

**Нәтижелер:** Жүргізілген зерттеу сәулеленген  $^{56}MnO_2$ -дің сыртқы  $^{60}Co$  сәулеленумен салыстырғанда тоқ ішектің микрофлорасының құрамына айқын әсер көрсететіні анықталды.  $^{56}MnO_2$  –мен сәулеленгеннен кейін 3 тәулікте тоқ ішек микрофлорасының негізгі өкілдерінің бифидо- және лактобактериялардың саны азаяды. Ал шартты – патогенді бактериялар саны жоғарлады. Бұл өзгерістер 60 күнге дейін сақталды.  $^{60}Co$  сыртқы гамма – сәулелену де ішек микрофлорасын өзгертеді, бірақ бұл өзгерістер тұрақсыз болып біртіндеп қалпына келді.

**Қорытынды:** Ішкі және сыртқы сәулелену ішек микрофлорасының сандық және сапалық өзгерісімен сипатталатын дисбиоздың дамуына әкеледі.

**Негізгі сөздер:**  $^{56}MnO_2$ , ішкі сәулелену, микрофлора, тоқ ішек, егеуқұйрықтар.

#### **Библиографическая ссылка:**

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Хоши М. Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс под воздействием внутреннего и внешнего облучения // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 45-58.

Kairkhanova Y.O., Zavorochina O.A., Saimova A.Zh., Uzbekov D.E., Chaizhunusova N.Zh., Stepanenko V.F., Rakhymbekov T.K., Hoshi M. Quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora in the rats following the internal and external irradiation. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 45-58.

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Хоши М. Ішкі және сыртқы сәулеленудің әсерінен егеуқұйрықтарының тоқ ішегінің микрофлорасының сандық және сапалық құрамы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 45-58.

**Введение.** Толстый кишечник является местом обитания максимального количества микроорганизмов (по сравнению с другими отделами пищеварительного тракта).

Микрофлора состоит из трех групп микроорганизмов: главной (бифидобактерии и бактероиды — почти 90% от всех микробов), сопутствующей (лактобактерии, эшерихии, энтерококки — около 10%) и остаточной (цитробактер, энтеробактер, протеи, дрожжи, клостридии, стафилококки и др. — около 1%). [3,13,16,33].

Как известно нормальная микрофлора организма человека участвует в формировании иммунологической реактивности, предотвращает развитие в кишечнике патогенных микробов, синтезирует витамины (фолиевую кислоту, цианкобаламин, филлохиноны) и физиологически активные амины,

осуществляет гидролиз токсичных продуктов метаболизма белков, жиров и углеводов, предотвращая эндотоксинемию [1,4].

Но при воздействии экзо- и эндогенных факторов, этот мощный по составу и количеству микробиоценоз нарушается в сторону увеличения неблагоприятной микрофлоры и приводит к возникновению дисбактериоза [14,20,22].

Одним из внешних факторов влияющих на микрофлору является ионизирующее излучение, включающие ультрафиолетовое, рентген, альфа-, бета- лучи [23,26].

С каждым годом увеличивается количество искусственных источников излучения, используемых в разных сферах деятельности человека. Не исключено, что даже в настоящее время существует угроза воздействия облучения: при проведении

медицинских процедур, при работе на объектах ядерной энергетики, при проживании в зонах загрязненных в результате испытаний ядерного оружия, многолетней деятельности и аварий на ядерно- и радиационно- опасных объектах. При этом, в результате нейтронной активации химических элементов в составе почвы образуются бета- и гамма-излучающие радионуклиды [19]. Радионуклид  $^{56}\text{MnO}_2$  ( $T_{1/2}=2,58$  ч) – один из основных нейтронно-активированных бета-излучателей в течение первых часов после нейтронной активации частиц почвенной пыли [28,32,33].

Для того, чтобы оценить биологический эффект, нейтронно-активированного порошка  $^{56}\text{MnO}_2$ , последний распыляли над животными.

**Целью** нашей работы явилось исследование качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника крыс при воздействии внутреннего и внешнего облучения.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – экспериментальный. Для достижения поставленной цели были приобретены белые лабораторные крысы породы «Wistar» из Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, паспорт здоровья KZ № 1500001833., Казахстан. Крысы «Wistar» - это первые стандартизированные животные, которые были выведены в 1906 году в Вистаровском институте [2]. Важным преимуществом белых лабораторных крыс перед другими животными является то, что они более устойчивы к инфекционным заболеваниям и дают большой приплод [10].

Исследование проводилось в Объединенной учебно – научной лаборатории Государственного медицинского университета города Семей в 2016 году, были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). По окончании эксперимента животные были умерщвлены методом декапитации с применением «кетамина» [17].

В эксперименте были задействованы крысы в количестве 39, масса которых составляла 220 – 250 г. Все животные содержались в сходных условиях в отношении

температуры, влажности и освещения, а также рациона питания. В эксперименте крысы были разделены на 4 группы:  $^{56}\text{MnO}_2$ , не активированный  $\text{MnO}_2$ ,  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  лучей (2 Гр, все тело), и контроль.

Первую группу составили крысы после ингаляционного воздействия  $^{56}\text{MnO}_2$  ( $n=9$ ). Чтобы получить первую группу животных была проведена работа в двух этапах [18,19]:

1. **Облучение порошка  $\text{MnO}_2$ .**  $^{56}\text{MnO}_2$  был получен путем нейтронной активации 100 мг порошка  $\text{MnO}_2$  с использованием ядерного реактора Байкал-1 в Национальном ядерном центре, г.Курчатов, Казахстан. Флюенс тепловых нейтронов составил  $4 \times 10^{13}$  н/см<sup>2</sup>. Через 6 мин после окончания нейтронной активации была начата экспозиция экспериментальных животных порошком  $^{56}\text{MnO}_2$ .

2. **Распыление активированного порошка  $^{56}\text{MnO}_2$  над крысами.** Активированный порошок  $^{56}\text{MnO}_2$  был пневматически (ингаляционное) распылен над девятью крысами-самцами линии Вистар, которые находились в специальном боксе. Начальная активность распыленного порошка составила  $2,74 \times 10^8$  Бк. Продолжительность экспозиции крыс радиоактивным порошком составила 3,5-4,0 часа (начиная с момента распыления порошка  $^{56}\text{MnO}_2$  до хирургического извлечения органов).

Данный этап исследования был проведен на базе РГП «Национальный ядерный центр (НЯЦ) Республики Казахстан», КИР «Байкал-1» г. Курчатов.

Во второй группе на крыс воздействовали не активированным марганцем ( $\text{MnO}_2$ ) ( $n=9$ ). Окись марганца  $\text{MnO}_2$  распыляли в специальном боксе, в котором находились 9 крыс и выдерживались в течение двух часов.

Третью группу крыс облучали однократной дозой (2 Гр) гамма-излучения  $^{60}\text{Co}$  мощностью 2,6 Гр/мин с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Прага, Чехия) в онкологическом диспансере г. Семей. Во время экспозиции животных помещали в специально сконструированные боксы из органического стекла с отдельными отсеками для каждой крысы.

Четвертая группа – контрольная ( $n=9$ ) составили интактные животные.

Для дозиметрических исследований уровней внутреннего облучения использовали по три крысы с  $^{56}\text{Mn}$  группы. Органы и ткани извлекали через 3 часа после начала облучения – после умерщвления животных путем внутрибрюшинного введения большой дозы кетамина.

Активность  $^{56}\text{Mn}$  измеряли в органах и тканях животных с использованием метода гамма-спектрометрии. Поглощенные доли энергии от внутреннего бета- и гамма-

облучения органов, тканей и всего тела были рассчитаны методом стохастического моделирования взаимодействия ионизирующего излучения с веществом (метод Монте-Карло, версия MCNP-4C) с использованием возрастозависимого математического фантома экспериментальной крысы [18,19,29].

По 3 крысы каждой группы было умерщвлено и исследовано содержимое толстого кишечника на 3, 14 и 60 сутки после воздействия (Таблица 1).

Таблица 1.

### Экспериментальные группы.

Группы исследования	Доза (всего тела)	Количество крыс			Вес крыс (g, mean $\pm$ SE)
		Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	
$^{56}\text{MnO}_2$	0.15 $\pm$ 0.025 Гр	3	3	3	202 $\pm$ 6.7
$\text{MnO}_2$	0 Гр	3	3	3	202 $\pm$ 5.8
$^{60}\text{Co}$ $\gamma$ лучей	2 Гр	3	3	3	207 $\pm$ 11.0
Контроль	0 Гр	3	3	3	202 $\pm$ 9.6

Содержимое толстого кишечника отбирали в стерильную емкость и отправляли на микробиологический анализ, в бактериологическую лабораторию на базе КГКП «Инфекционной больницы г.Семей» в течение двух часов. Микробиологические исследования проводили согласно методике, предложенной Л.И. Кафарской и Н.А. Коршуновым [5]. Образец взвешивали, гомогенизировали в 0,85 % растворе хлорида натрия, получая исходное разведение  $10^{-1}$ . Из исходного разведения готовили 9 десятикратных разведений в физиологическом растворе вплоть до разведения  $10^{-10}$ . Засев из десятикратных разведений фекалий проводили тотчас после их приготовления.

Посевы культивировали в течение 24-72 часов при температуре 37 $^{\circ}\text{C}$ .

Выделенные микроорганизмы идентифицировали по культуральным, морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

Подсчет каждой группы микроорганизмов в 1 грамме фекалий проводили по формуле:  $M = N \cdot 10^{n+1}$ ; где M – число микроорганизмов в 1 грамме, N – количество колоний, выросших на поверхности пластинчатого агара и в глубине высокого столбика, n - степень разведения материала [16]. Окончательный результат количественного содержания бактерий в

грамме фекалий выражали как lg КОЕ/г. Среднее значение, полученное из образцов, взятого от одного животного, использовали для расчета статистических показателей в группе [21].

Полученные результаты анализировали с использованием непараметрической статистики по Манна-Уитни (программа SPSS 20) [6]. В описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы, а также 25 и 75 квартильных диапазонов. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях  $p < 0,05$ .

Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол № 5 от 16.04.2014 г.), в соответствии с Директивой Европейского парламента по защите животных, используемых для научных целей [24,9]. Во время проведения эксперимента соблюдались правила проведения доклинических исследований согласно Приказу Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года №415 [7].

### Результаты исследования

Настоящее экспериментальное исследование проведено на лабораторных

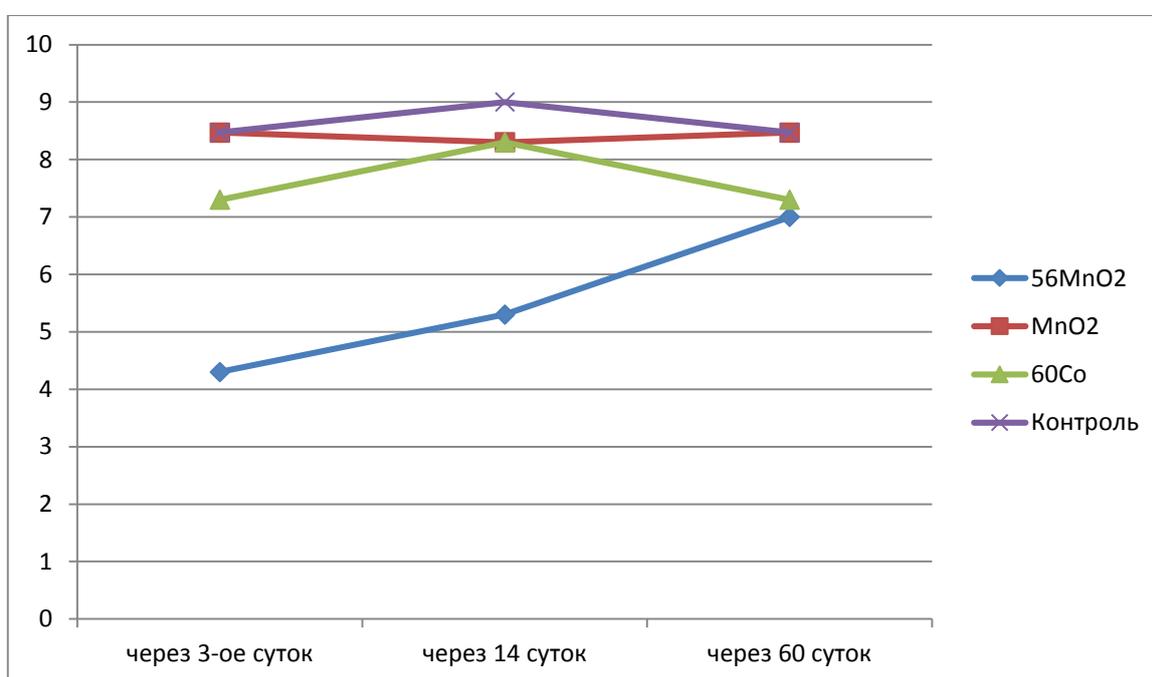
животных (крысы породы «Wistar») с использованием нейтрон-активированного  $^{56}\text{MnO}_2$  (внутреннее облучение) и внешнего облучения источником  $^{60}\text{Co}$  (2 Гр).

Доза внутреннего облучения ( $^{56}\text{MnO}_2$ ) составила -  $0.15 \pm 0.025$  Гр во всем теле и  $1.65 \pm 0.18$  Гр в толстом кишечнике. Доза внешнего облучения от  $^{60}\text{Co}$  составила 2,0 Гр - группа (3). Результаты по оценке доз внутренних органов крыс, подвергшихся воздействию  $^{56}\text{MnO}_2$ , были опубликованы ранее и было обнаружено, что самые высокие

дозы были зарегистрированы в толстом кишечнике [19,29].

В результате проведенного исследования было обнаружено, что количество бифидобактерий через 3-ое суток после облучения умеренно снижается – до  $\lg 4,3$  (4,15; 4,38) в первой группе по сравнению с  $\lg 8,47$  (8,38; 8,73) в контроле, и это сохраняется до трех дней после облучения ( $p=0,043$ ). А в группе внешнего облучения ( $^{60}\text{Co}$ ) количество бифидобактерий снижалось до  $\lg 7,3$  (7,15; 7,38) ( $p=0,05$ ) (График 1).

График 1. Сравнительный анализ количества *Bifidobacterium spp.*



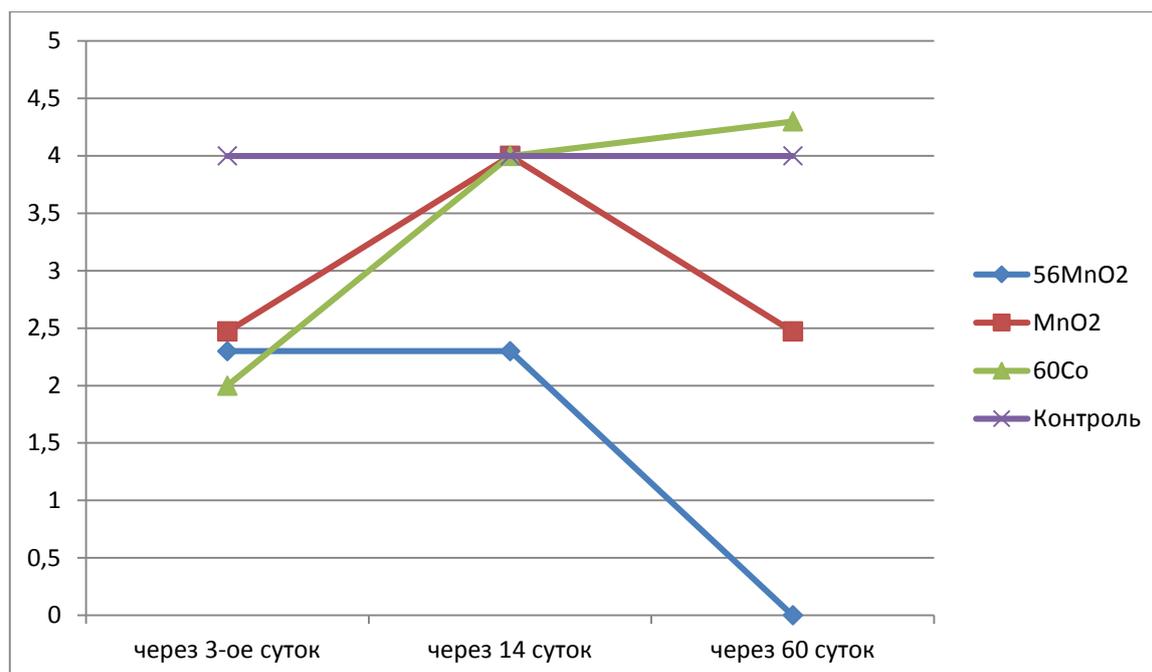
Количество лактобактерий через 3 дня после облучения снизилось до -  $\lg 2,3$  (2,3; 2,38) ( $^{56}\text{MnO}_2$ ) и постепенно к 60-м суткам равнялось нулю -  $\lg 0$  ( $^{56}\text{Mn}$ ) ( $p=0,043$ ). В группе внешнего облучения количество лактобактерий к 3-м суткам после облучения статистически значимо снизилось ( $p=0,043$ ) до  $\lg 2,0$  (2,0; 2,15), но оно постепенно пришло в норму (График 2).

Количество *E.coli* в группах внутреннего облучения через 3-ое суток после воздействия снижалось до  $\lg 5,3$  (5,3; 5,38) ( $^{56}\text{MnO}_2$ ) по сравнению с контролем  $\lg 7,0$  (7,0; 7,23) ( $p=0,043$ ). Постепенно на 60-е сутки их количество равнялось к нулю. В группах облученных  $^{60}\text{Co}$  количество *E.coli* через 3-ое

суток после воздействия умеренно снижается до  $\lg 5,3$  (5,15; 5,38) по сравнению с контрольной группой. К 14-м суткам в группах облученных  $^{60}\text{Co}$  количество кишечной палочки нормализовалось, а к 60-м – вновь уменьшилось до  $\lg 5,3^*$  (2,65; 5,3) ( $p=0,046$ ).

Кроме того, в первой группе после нейтронного облучения на 60-е сутки из условно патогенной микрофлоры выделялись *Klepsiella spp.* в количестве  $\lg 6,3$  (6,3; 6,38) ( $^{56}\text{Mn}$ ) ( $p=0,034$ ), которых в норме вообще не бывает [8].

Бактерии рода *Citrobacter* обнаруживались только в группах внутреннего облучения на 3-и сутки  $\lg 7,3$  (3,65; 7,3), но на 14-е сутки после облучения их колонии исчезали (табл.2).

График 2. Сравнительный анализ количества *Lactobacillus* spp.

Важный показатель дисбиотического состояния кишечника – количество грибов рода *Candida*. Их обнаружили в группах внутреннего и внешнего облучения. В группе после облучения нейтронно активированным марганцем  $^{56}\text{MnO}_2$  и  $^{60}\text{Co}$  отмечалось наличие грибов рода *Candida* на 60-е сутки после облучения в количестве  $\lg 3,47$  (3,38; 3,47) ( $p=0,025$ ) и  $\lg 3,47$  (3,38; 3,47) ( $p=0,034$ ), соответственно. Они регистрировались только на 60-е сутки и отсутствовали на остальных сроках исследования (табл. 2).

Во второй группе  $\text{MnO}_2$  количественный и качественный состав микрофлоры соответствовал контрольной группе.

### Обсуждение

В настоящей работе были исследованы, эффекты воздействия  $^{56}\text{Mn}$  на количественный и качественный состав микрофлоры толстого кишечника в малых дозах в течение 60 дней. Изменение микрофлоры было выраженным после воздействия  $^{56}\text{Mn}$  в дозе 0,15 Гр, в то время как в группе внешнего  $^{60}\text{Co}$ -γ-облучения в дозе 2 Гр были незначительные изменения.

К настоящему времени состояние микрофлоры кишечника исследовано в основном при внешнем облучении в дозах, вызывающих у животных и человека лучевую болезнь.

Но остается не изученным влияние на микрофлору малых доз внутреннего

остаточного облучения, которые могут быть образованы в почвенной пыли вследствие атомных бомбардировок и/или атмосферных/наземных ядерных испытаний [18,29]. Поэтому изучение воздействия радиационных факторов на кишечный микробиоценоз актуально для оценки и прогнозирования состояния гомеостаза неспецифической резистентности организма.

Ряд исследований с использованием мышей, крыс, свиней, собак, и человека показали множественные изменения специфической микрофлоры кишечника, что демонстрирует чувствительность этих бактерий к общему и частичному облучению тела хозяина. [25,26]

Настоящее исследование показало, что при воздействии внутреннего облучения  $^{56}\text{Mn}$ , уже к 3-м суткам развивался резко выраженный дисбактериоз кишечника: значительно увеличивалось количество гнилостных микробов и снижалось число лактобактерий. В литературных данных подобные изменения, представлены при высоком торакальном рентгеновском облучении [10, 11].

В предыдущих исследованиях было выявлено что, облучение тонкого кишечника с дозой 6,3 Гр у крыс приводит к 4-кратному уменьшению лактобактерии и 1000-кратному увеличению псевдомонад, достигая максимального уровня на 6-7 дни [30].

Таблица 2.

Изменения просветной микрофлоры толстого кишечника Me (25; 75%), р.

Микро-организмы	<sup>56</sup> MnO <sub>2</sub>			MnO <sub>2</sub>			<sup>50</sup> Co			Контроль		
	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток
<i>E.coli</i>	5,3* (5,3; 5,38)	7,3 (7,3; 7,38)	0*	5,47 (5,38; 6,38)	7,0 (6,23; 7,15)	5,47 (5,47; 6,38)	5,3* (5,15; 5,38)	5,47 (5,23; 6,38)	5,3* (2,65; 5,3)	7,0 (7,0; 7,23)	7,0 (7,0; 7,15)	7,0 (7,0; 7,23)
<i>Citrobacter spp.</i>	7,3 (3,65; 7,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Klepsiella spp.</i>	0	0	6,3*# (6,3; 6,38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,3*# (4,15; 4,38)	5,3* (5,15; 6,38)	7,0* (7,0; 7,23)	8,47 (8,47; 8,58)	8,3 (8,3; 8,8)	8,47 (8,23; 8,58)	7,3* (7,15; 7,38)	8,3 (7,88; 8,3)	7,3* (7,15; 7,38)	8,47 (8,38; 8,73)	9,0 (8,5; 9,15)	8,47 (8,38; 8,73)
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,3* (2,3; 2,38)	2,3* (2,3; 2,38)	0*#	2,47 (2,38; 3,38)	4,0 (3,23; 4,15)	2,47 (2,38; 3,23)	2,0* (2,0; 2,15)	4,0 (3,0; 4,15)	4,3 (4,15; 4,3)	4,0 (4,0; 4,23)	4,0 (4,0; 4,23)	4,0 (4,0; 4,15)
<i>Candida spp.</i>	0	0	3,47* (3,38; 3,47)	0	0	0	0	0	3,47* (3,38; 3,47)	0	0	0
Плесень	0	4,3 (2,15; 4,3)	0	4,3 (2,15; 4,3)	4,3 (2,15; 4,3)	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. \* – p<0,05 по отношению к данным в группе контроль, # – p<0,05 по отношению к данным в группе Sob60

Облучение кишечника (19,4 Гр) или всего тела (13,6 Гр) у крыс приводит к избыточному бактериальному росту микроорганизмов в тонком кишечнике [24], а в наших исследованиях, такие изменения наблюдались и при 0,15 Гр дозе внутреннего облучения.

В результате действия радиоактивного излучения гибнет бифидофлора и лактофлора, и на фоне уменьшения количества бифидофлоры снижается иммунитет и начинает активно размножаться условно-патогенная флора (стрептококки, стафилококки, энтерококки, неполноценные кишечные палочки, клостридии, протей, бактероиды, грибы рода Кандида и др.). Вследствие этого, эксперименты по нарушению нормофлоры имеют как теоретическое, так и практическое значение для медицины.

Наши исследования свидетельствуют о выраженном влиянии облученного  $^{56}\text{MnO}_2$  и  $^{60}\text{Co}$  на состав пристеночной микрофлоры толстого кишечника. Подтверждено резкое снижение количества анаэробной нормофлоры и увеличение числа условно-патогенных микроорганизмов, что и приводит к клиническим нарушениям организма.

#### **Заключение**

Выявленные изменения позволяют сделать вывод о наличии реактивности пристеночной микрофлоры кишечника крыс на воздействие внутреннего и внешнего облучения.

При внутреннем облучении уровень радиоактивности  $^{56}\text{MnO}_2$  был довольно низким, но наблюдаемые биологические эффекты были выраженными. Так как,  $^{56}\text{MnO}_2$  испускает бета частицы и гамма-кванты, но биологические эффекты, обнаруженные в нашем исследовании могут быть связаны с бета излучением.

**Конфликт интересов:** Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

#### **Вклад авторов**

Кайрханова Ы. – набор материала, обработка данных, написание статьи;

Заворохина О.А. – анализ полученных данных, редактирование;

Саимова А.Ж, Узбеков Д.Е. – практическое проведение всех этапов данного эксперимента, участие в анализе литературных данных;

Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М.– научное руководство при проведении эксперимента и при написании статьи.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер гос.регистрации 0115PK03153.

В данном международном проекте принимали участие ученые разных стран, такие как: профессор PhD Масахару Хоши (Япония), профессор PhD Нариаки Фуджимото (Япония), профессор PhD Казуко Шичижо, д.б.н., профессор Степаненко Валерий Федорович (Российская Федерация); отечественные специалисты: ассоциированный профессор PhD Жумадилов Касым Шаймарданович, д.м.н., профессор Рахыпбеков Толебай Косиябекович, д.м.н., профессор Чайжунусова Найля Жакияновна, а также докторанты PhD Саимова Айсулу Жумабаевна, Кайрханова Ынкар Окимхановна и Узбеков Дархан Есенгалиевич.

#### **Литература:**

1. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Микробиология. 2004. №1. С. 84–87.
2. Вистаровский институт. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. (дата обращения 15.12.2014).
3. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А. и др. Анализ штаммовой общности пристеночных биотопов желудочно-кишечного тракта // Вестник Рос. АМН. 2004. №6. С. 15-18.
4. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Буданова Е.В., Зуденков А.Е. Сравнительное изучение пристеночной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах // Микробиология. 2001. № 1. С. 62–67.
5. Газимурова Л.Д., Титова Л.П., Ключко Н.Л. Современные методы диагностики, лечение и профилактики заболеваний: сб. инструктив. метод. док. - Минск, 2010. №11. С. 189-208.

6. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С.5-28.
7. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. <http://online.zakon.kz> (дата обращения 20.12.2014)
8. Ермоленко Е.И., Донец В.Н., Дмитриева Ю.В., Ильясов Ю.Ю., Суворова М.А., Громова Л.В., Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. 2009. Вып. 1. С. 157-167.
9. Закон об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ. Утверждены приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 745. URL:<http://egov.kz/> (дата обращения 29.11.2014)
10. Использование крыс в эксперименте. 07.09.2012. URL:<http://handcent.ru/laboratorye-zhivotnye/416-ispolzovanie-krys-v-eksperimente-chast-1.html>
11. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А. Аутофлора как индикатор рационального поражения организма. М., "Медицина", 1966. 165 с.
12. Коршунов В.М., Киссина Е.В., Иконникова Т.Б. и др. Влияние препаратов из лактобацилл и бифидобактерий на микрофлору кишечника мышей, облученных гамма-квантом // Микробиология 1980. №6. С. 47-54.
13. Коршунов В.М., Поташник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Микробиология. 2001. № 2. С. 57-61.
14. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 7. С. 22–33.
15. Несвижский Ю.В. Изучение изменчивости кишечного микробиоценоза человека в норме и патологии // Вестник Рос. АМН. 2003. №1. С.49-53.
16. Николаева И.В., Шейбак В.М., Лелевич С.В., Кравчук Р.И. Структура микробиоценоза кишечника крыс, получавших ацетаминофен // Вестник ВГМУ. 2014. Том 13. №1. С.56-62.
17. Правила разведения лабораторных крыс в виварии в соответствии со Статусом Научного исследовательского центра. Карагандинский государственный университет им. Букетова, Республика Казахстан. Караганда, 2013. 23 с
18. Рахымбеков Т.К., Хоши М., Степаненко В.Ф., и др. Радиационно-биологический эксперимент на комплексе исследовательских реакторов «Байкал-1» // Человек. Энергия. Атом. 2015. №2(24). С. 43-45.
19. Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Каприн А.Д. и др., Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 4. С.112-125
20. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // Русский медицинский журнал 2004. Т. 12, №16. С. 957-959.
21. Хоулта Дж. с соавт. Определитель бактерий Берджи // под ред. - изд. в 2х томах. - М: Мир, 1997. - 800с.
22. Шендеров Б.А. Микрофлора пищеварительного тракта - важнейший фактор поддержания микрoэкологического гомеостаза хозяина // Клиническое питание. 2005. №2. С.2-5.
23. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? // Gut. 2005 Aug; 54(8): 1051–1054.
24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Offic. J. of the Europ. Union. 2010. L276. P. 33-79. 15.
25. Kent T.H., Osborne J.W., Wende C.M. Intestinal flora in whole-body and intestinal X-irradiated rats. Radiat Res 1968; 35(3):635–51.

26. Kim Y.S., Kim J., Park S.J. Highthroughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy. *Anaerobe*. 2015; 33: 17-60.

27. Lam V., Moulder J.E., Salzman N.H. et al. Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure. *Radiat Res*. 2012;177:573–583.

28. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Phys*. 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 44.

29. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., et al. Internal exposure to neutron-activated <sup>56</sup>Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*, March 2017, Volume 56, Issue 1, pp 47–54.

30. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays // *Radiat. Environ. Biophys*. 2008. V. 47, N 3. P. 323-330. 10.

31. Vincent J.G., Veomett R.C., Riley R.F. Relation of the indigenous flora of the small intestine of the rat to post-irradiation bacteremia. *J Bacteriol* 1955; 69(1): 38–44.

32. Weitz R. Reconstruction of beta-particle and gamma-ray doses from neutron activated soil at Hiroshima and Nagasaki // *Health Phys*. 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 43. 12.

33. Xu J., Gordon J.I. Honor the symbionts // *Proc. Nat. Acad. Scienses*. 2003. Vol.100, №18. - P.10452-10459.

### References:

1. Bondarenko V.M., Vorob'ev A.A. Disbiozy i preparaty s probioticheskoi funktsiei [Dysbiosis and preparations with probiotic function]. *Mikrobiologii* [Microbiology]. 2004. № 1. P. 84–87. [in Russian].

2. Vistarovskii institut. [The Wistar Institute] URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. (data obrashcheniya 15.12.2014).

3. Vorob'ev A.A., Nesvizhskii Yu.V., Bogdanova E.A. i dr. Analiz shtammovoi obshchnosti pristenochnykh biotopov zheludochno-kishechnogo trakta [Analysis of the strain of common parietal biotopes of the

gastrointestinal tract]. *Vestnik Ros. AMN* [Herald of Russian AMN]. 2004. № 6. P. 15-18. [in Russian]

4. Vorob'ev A.A., Nesvizhskii Yu.V., Budanova E.V., Zudenkov A.E. Sravnitel'noe izuchenie pristenochnoi mikroflory tolstoi kishki v eksperimente na myshakh [Comparative study of parietal microflora of the colon in an experiment on mice]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 2001. № 1. P. 62–67. [in Russian]

5. Gazimurova L.D., Titova L.P., Klyuiko N.L. *Sovremennye metody diagnostiki, lechenie i profilaktiki zabolevanii* [Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases]. sb. instruktiv. metod. dok. Minsk [a collection of instructive documents - a document]. Minsk., 2010. №11. P. 189-208. [in Russian]

6. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Sravnenie kolichestvennykh dannykh dvukh nezavismykh vyborok s ispol'zovaniem programmnoho obespecheniya STATISTICA i SPSS: parametricheskie i neparametricheskie kriterii [Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 5-28. [in Kazakhstan]

7. Evropeiskaya konventsia o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh. <https://online.zakon.kz> (data obrashcheniya 20.12.2014)

8. Ermolenko E.I., Donets V.N., Dmitrieva Yu.V., Il'yasov Yu.Yu., Suvorova M.A., Gromova L.V. Vliyanie probioticheskikh enterokokkov na funktsional'nye kharakteristiki kishhechnika krysa pri disbioze, indutsirovannom antibiotikami // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. Ser. 11. 2009. Vyp. 1. Pp. 157-167. [in Russian]

9. *Zakon ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovaniy biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Law on the approval of the Rules for preclinical (non-clinical) studies of biologically active substances]. November 19, 2009 No. 745. URL: <http://egov.kz/> (data obrashcheniya 29.11.2014) [in Kazakh]

10. Ispol'zovanie krysa v eksperimente [The use of rats in the experiment.]. 07.09.2012. URL: <http://handcent.ru/laboratornye-zhivotnye/416-ispolzovanie-krysa-v-eksperimente-chast-1.html>

11. Klemparskaya N.N., Shal'nova G.A. *Autoflora kak indikator ratsional'nogo porazheniya organizma* [Autoflora as an indicator of rational damage to the body]. M. Medicine, 1966. [in Russian]
12. Korshunov V. M., Kissina E. V., Ikonnikova T. B i dr. Vliyaniye preparatov iz laktobatsill i bifidobakterii na mikrofloru kishechnika myshei, obluchennykh gamma-kvantom [Effect of drugs from lactobacilli and bifidobacteria on the intestinal microflora of mice irradiated with a gamma quantum]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 1980. №6. P. 47-54. [in Russian]
13. Korshunov V.M., Potashnik L.V., Efimov B.A. i dr. Kachestvennyi sostav normal'noi mikroflory kishechnika u lits razlichnykh vozrastnykh grupp [Qualitative composition of normal intestinal microflora in persons of different age groups]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 2001. № 2. P.57-61. [in Russian]
14. Mitrokhin S.D. Disbakterioz: sovremennye predstavleniya. Diagnostika. Vozmozhnosti lecheniya [Dysbacteriosis: modern representations. Diagnostics. Treatment options] *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2004. T. 49. № 7. P. 22–33. [in Russian].
15. Nesvizhskii, Yu.V. Izuchenie izmenchivosti kishechnogo mikrobiotsenoza cheloveka v norme i patologii [Study of variability of human intestinal microbiocenosis in norm and pathology]. *Vestnik Ros. AMN* [Herald of Russian AMN]. 2003. №1. P.49-53. [in Russian]
16. Nikolaeva I.V., Sheibak V.M., Lelevich S.V., Kravchuk R.I. Struktura mikrobiotsenoza kishechnika krysa, poluchavshikh atsetaminofen // *Vestnik VGMU*. 2014. TOM 13. №1. P. 56-62. [in Russian]
17. Pravila razvedeniya laboratornykh krysa v vivarii v sootvetstvii so Statusom Nauchnogo issledovatel'skogo tsentra. Karagandinskii gosudarstvennyi universitet im. Buketova, Respublika Kazakhstan. [Rules of breeding of laboratory rats in a vivarium in accordance with the Status of the Scientific Research Center, Karaganda State University named after Buketov]. g. Karaganda, 2013 [in Russian].
18. Rakhypbekov T.K., Khoshi M., Stepanenko V.F., i dr. Radiatsionno-biologicheskii eksperiment na komplekse issledovatel'skikh reaktorov «Baikal-1» [Radiation-biological experiment on a complex of research reactors "Baikal-1"]. *Chelovek. Energiya. Atom.* [Human. Energy. Atom.]. 2015. №2 (24). P.43-45. [in Russian]
19. Stepanenko V.F. , Rakhypbekov T.K., Kaprin A.D. i dr., Oblucheniye eksperimental'nykh zhivotnykh aktivirovannoi neitronami radioaktivnoi pyl'yu: razrabotka i realizatsiya metoda – pervye rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Irradiation of laboratory animals by neutron activated dust: development and application of the method – first results of international multicenter study]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2016, vol. 25, №4, pp. 111-125. [in Russian]
20. Ursova N.I. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchei srede [Microbiocenosis of open biological systems of the organism in the process of adaptation to the environment]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medicine journal]. 2004. T. 12, №16. P.957-959. [in Russian]
21. Khoulta Dzh. s soavt. *Opredelitel' bakterii Berdzhi* [The Berjee bacteria determinant] pod red. - izd. v 2kh tomakh. M: Mir, 1997. P. 800. [in Russian]
22. Shenderov B.A. Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta - vazhneishii faktor podderzhaniya mikroekologicheskogo gomeostaza khozyaina [The microflora of the digestive tract is an important factor in maintaining the microecological homeostasis of the host]. *Klinicheskoe pitaniye* [Clinical nutrition]. 2005. №2. P.2-5. [in Russian]
23. Andreyev J. *Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance?* *Gut*. 2005 Aug; 54(8): 1051–1054.
24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 *Offic. J. of the Europ. Union*. 2010. L276. P. 33-79. 15.
25. Kent T.H., Osborne J.W., Wende C.M. Intestinal flora in whole-body and intestinal x-irradiated rats. *Radiat Res* 1968; 35(3):635–51.
26. Kim Y.S., Kim J., Park S.J. Highthroughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy. *Anaerobe*. 2015; 33: 1–7.

27. Lam V., Moulder J.E., Salzman N.H. et al. Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure. *Radiat Res.* 2012; 177: 573–583.
28. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Phys.* 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 44.
29. Stepanenko V, Rakhypbekov T, Otani K, , et al. Internal exposure to neutron-activated <sup>56</sup>Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*, March 2017, Volume 56, Issue 1, P. 47–54
30. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays. *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. V. 47, N 3. P. 323-330.
31. Vincent J.G., Veomett R.C., Riley R.F. Relation of the indigenous flora of the small intestine of the rat to post-irradiation bacteremia. *J Bacteriol* 1955; 69(1):38–44.
32. Weitz R. Reconstruction of beta-particle and gamma-ray doses from neutron activated soil at Hiroshima and Nagasaki // *Health Phys.* 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 43. 12.
33. Xu J., Gordon J.I. Honor the symbionts. *Proc. Nat. Acad. Scienses.* 2003. Vol.100, №18. - P. 10452-10459.

**Контактная информация:**

**Кайрханова Ынкар Окимхановна** – докторант PhD 3–го года обучения, Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071410, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая, 103.

**E-mail:** Inkar1357@mail.com

**Телефон:** 8-777-764-08-81.