На правах рукописи

Полякова Вероника Игоревна

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА МАКАК РЕЗУСОВ В МОДЕЛИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

1.5.11. Микробиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Оренбург – 2026

Работа выполнена в Курчатовском комплексе медицинской приматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (г. Сочи)

Научный руководитель:
Кандидат биологических наук Аршба Илона Мурмановна

Официальные оппоненты:
Червинец Юлия Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор (03.02.03 – Микробиология), заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Нечаева Ольга Викторовна – доктор биологических наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании совета по защите диссертаций 24.1.445.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИКВС УрО РАН – обособленном структурном подразделении ОФИЦ УрО РАН (г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11, каб. 311) и на сайте ОФИЦ УрО РАН https://orennc.ru (в разделе «Диссовет»).

Автореферат разослан: «____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент Перунова Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Изучение микробиоты живых организмов сохраняет фундаментальное значение. Объектом наибольшего числа работ для врачей и ученых различных специальностей остается кишечная микробиота человека, которая является самой многочисленной и наиболее разнообразной, если сравнивать ее с микробиотой других локусов организма (Ma Z.F. et al., 2025; Patel S.P. et al., 2025). Индигенную кишечную микробиоту можно охарактеризовать как эволюционно сформировавшуюся экосистему, включающую разнообразные симбиотические микроорганизмы. Эти микросимбионты поддерживают биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека (Hu C., et al., 2024). Микробиота кишечника весьма лабильна и подвержена количественно-качественным изменениям, иногда очень стойким (дисбиоз), под действием различных факторов.

В настоящее время накапливается все больше сведений о важном значении применения пробиотиков, а также трансплантации кишечной микробиоты (ТКМ) для лечения синдрома раздраженной толстой кишки, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), метаболического синдрома, антибиотик-ассоциированной диареи, иммуноопосредованных заболеваний кишечника и ряда других патологических состояний человека (Cha R.R. et al., 2025; Das T.K. et al., 2025; Song Y. et al., 2025).

Микробиота кишечника обезьян обладает высоким сходством с микробиотой человека. Приматы из-за сходства важнейших анатомо-физиологических систем с человеческими (Bambi M., 2024., Risso D. et al., 2024) считаются лучшей животной моделью в медико-биологических экспериментах для изучения механизмов, участвующих в остром и хроническом воспалении. Обезьяны подвержены практически всем бактериальным, вирусным и паразитарным заболеваниям, которыми страдают люди (Лапин Б.А. и др., 1987, МР 1.3.0012/1-13; Clayton J.B. et al., 2018). Согласно имеющимся данным, к нарушениям микробиоценоза кишечника обезьян, как и человека, приводят следующие причины: эмоциональный стресс, несоблюдение диеты, применение антибиотиков, индуцированные иммунодефициты, а также острые и хронические кишечные инфекции различной этиологии (Zhao N. et al., 2022; Patel S.P. et al., 2025).

Для оценки безвредности и эффективности разрабатываемых микробных препаратов медицинского назначения, предлагаемых для нормализации кишечного микробиоценоза (Bäckhed F. et al., 2012., Bambi M., 2024) обезьяны служат адекватным биообъектом – благодаря сходству с человеком по количественному и качественному составу нормофлоры кишечника, а также по

причинам и механизмам развития дисбиозов (Risso D. et al., 2024., Kaur S. et al., 2025). Понимание особенностей кишечной микробиоты обезьян приобретает критическую важность для корректной интерпретации экспериментальных данных и обеспечения воспроизводимости результатов.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации (РФ), несмотря на изучение кишечной микробиоты обезьян и накопленный опыт в клинической медицине (Власов В.В. и др., 2023), экспериментальных работ по трансплантации кишечной микробиоты (ТКМ) на лабораторных приматах ранее не проводилось, а исследования ТКМ на макаках резусах (*Macaca mulatta*) в мировой практике единичны (Ferrecchia C.E., 2013; Hensley-McBain T. et al., 2016). При этом в литературе имеются отдельные работы по оценке безопасности и эффективности ТКМ на других видах низших обезьян, в частности, на яванских макаках (*Macaca fascicularis*) (Kim S-H. et al., 2023; Kang P. et al., 2024) и обыкновенных игрунках (*Callithrix jacchus*) (Inoue T., 2018; Ross C.N. et al., 2020). Настоящее исследование впервые в РФ позволит оценить возможность коррекции нарушений микробиоценоза кишечника методом трансплантации кишечной микробиоты на макаках резусах, а также разработать протокол отбора доноров и проведения процедуры ТКМ.

Целью настоящего исследования является анализ нарушений таксономического состава микробиоценоза кишечника макак резусов в модели антибиотик-ассоциированной диареи с оценкой эффективности их коррекции методом трансплантации кишечной микробиоты.

Задачи исследования:

1. Изучение состава кишечной микробиоты клинически здоровых особей макак резусов различного возраста и пола.
2. Анализ изменений таксономического состава кишечной микробиоты макак резусов на модели антибиотик-ассоциированной диареи.
3. Оценка эффективности коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника макак резусов при антибиотик-ассоциированной диареи методом трансплантации кишечной микробиоты.

Научная новизна

Впервые комплексно оценены возрастные и половые особенности кишечной микробиоты клинически здоровых особей макак резусов методами ПЦР-РВ и метагеномного секвенирования гена 16S рРНК. Подтверждено доминирование представителей фил *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteriota*; установлены референсные интервалы основных таксонов кишечной микробиоты и ее онтогенетические (возрастные) тренды – снижение *Lactobacillus* spp. и *Escherichia coli,* рост *Bacteroides* spp. на фоне относительной

стабильности общей бактериальной массы и количества *Faecalibacterium prausnitzii*. С учетом возраста установлено, что у самок по сравнению с самцами: высокий уровень общей бактериальной массы отмечен у детенышей (до 1 года) и старых особей (26-34 года); у особей среднего возраста (15-20 лет) были выше уровни *Lactobacillus* spp.; как у детенышей, так и у особей среднего возраста зафиксированы высокие уровни *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp., при этом у первых отношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* было достоверно выше.

Разработана модель антибиотик-ассоциированной диареи у макак резусов, индуцированная комбинацией цефиксима и амоксиклава, которая характеризуется дисбиотическими нарушениями микробиоценоза кишечника в виде: снижения общей бактериальной массы и количества *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличения уровня *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp. и соотношения *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*.

Впервые показана эффективность коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника макак резусов с антибиотико-ассоциированной диареей методом трансплантации кишечной микробиоты.

Теоретическая и практическая значимость

Установленные возрастные референсные интервалы и половые различия ключевых таксонов кишечной микробиоты клинически здоровых особей макак резусов могут служить основой для оценки состояния микробиоценоза кишечника у обезьян и его изменений, в том числе, при патологических состояниях и/или воздействии на животных различных факторах в модельных экспериментах.

Разработанная модель антибиотик-ассоциированной диареи на макаках резусах позволяет оценить характер изменений микробиоценоза кишечника и возможность их коррекции методом трансплантации кишечной микробиоты.

Обоснованы критерии отбора потенциальных доноров кишечной микробиоты на основе данных скрининга, охватывающие комплексный перечень диагностических показателей.

Разработаны модифицированные кишечнорастворимые капсулы для перорального введения донорской кишечной микробиоты у обезьян. Для «адресной» доставки суспензии донорской микробиоты непосредственно в двенадцатиперстную кишку лабораторных приматов обосновано использование зондовой гастроскопии.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования спланирована согласно поставленной цели и задачам. В основу научной работы положен принцип

изучения и анализа таксономической структуры и количественных параметров кишечной микробиоты макак резусов. Для достижения поставленной цели и решения задач использовали бактериологические, молекулярно-генетические (ПЦР-РВ, секвенирование гена 16S рРНК), клинические, лабораторные, биоинформатические и статистические методы (U-критерий Манна-Уитни, метод Брея-Кертиса, критерий Фридмана, критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений). Статистическая обработка и визуализация данных выполнена с использованием программ OriginPro 8.6, Python3 и R.

Положения, выносимые на защиту:

1. На основе комплексного использования ПЦР-РВ и метагеномного секвенирования гена 16S рРНК определена таксономическая структура кишечной микробиоты макак резусов, установлены возрастные референсные интервалы ключевых таксонов и выявлены половые различия микробиоценозов кишечника.

2. Охарактеризованы нарушения микробиоценоза кишечника макак резусов в модели антибиотик-ассоциированной диареи, которые проявлялись снижением общей бактериальной массы и количества *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличением количества *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp., а также повышением отношения *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*.

3. На модели антибиотик-ассоциированной диареи у макак резусов доказана эффективность метода трансплантации кишечной микробиоты (в капсульной форме и в форме суспензии), обеспечивающего нормализацию состава микробиоценоза кишечника.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность результатов диссертации основана на достаточном объеме выборки изученных материалов, использовании в работе современных методов исследования (ПЦР-РВ, секвенирование) и программного обеспечения для статистической обработки данных (программа OriginPro 8.6, Python3 и R.).

Основные положения диссертационной работы доложены на: Юбилейной научно-практической конференции: «ИЭПиТ 2022. Вчера, сегодня, завтра». Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины (ноябрь 2022 г., г. Сухум, Абхазия); Научно-практической конференции «Биоресурсные коллекции. Современное состояние и потенциал для создания новых технологий и инновационной продукции в Российской Федерации» (ноябрь 2022 г., г. Сочи); VIII Национальном конгрессе бактериологов (сентябрь 2023 г., г. Москва); II научно-практической конференции «Биоресурсные коллекции: современное состояние и потенциал для создания новых технологий и

инновационной продукции в Российской Федерации», в рамках Международного форума природоподобных технологий (октябрь 2023 г., г. Москва).

Личное участие автора в получении результатов

Автор диссертационной работы провела обширный литературный поиск зарубежных и отечественных источников. Участвовала в обсуждении постановки цели и задач диссертации, разработала дизайн исследования. Автор самостоятельно проводила сбор и пробоподготовку биоматериала. Проводила микробиологические и молекулярно-генетические исследования, анализ таксономического состава микробиоты кишечника. Осуществляла статистическую обработку и анализ результатов исследований, готовила материалы для публикации в журналах, рекомендованных ВАК, и к докладам на конференциях.

Связь работы с научными программами

Диссертация выполнена в рамках НИР ККМП НИЦ «Курчатовский институт»: 1ф-МП.2.1 «Разработка моделей наиболее значимых вирусных инфекций человека на лабораторных приматах с целью изучения нерешенных вопросов патогенеза и иммуногенеза, а также испытания разрабатываемых средств профилактики и лечения, включая изучение микробиома кишечника» (2023-2025 г., рег.№ 123122600030-8); 1ф-МП.1 «Комплексные исследования физиологии, а также этиологии и патогенеза заболеваний обезьян различных видов, возраста пола» (2025-2027 г., рег.№ 125070407927-8).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, включая 5 статей в рецензируемых изданиях, из них 4 – из Перечня ВАК, и 5 публикаций в сборниках материалов конференций.

Структура диссертации

Общий объем диссертации составляет 184 страниц. Структурно работа включает введение, обзор литературы, три главы с результатами авторских исследований, заключение и выводы. Материал иллюстрирован 26 таблицами и 33 рисунками. Библиография насчитывает 218 наименование: из них 23 отечественных, 192 зарубежных публикаций и 3 ссылки на электронный ресурс.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность к.б.н. Аршба И.М. за руководство научной работой; сотрудникам ККМП за проведение отдельных этапов исследования: клинико-ветеринарного отделения, лаборатории патологической анатомии, лаборатории доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, лаборатории иммунологии и биологии клетки; сотрудникам ФБУН «Научно-

исследовательский институт системной биологии и медицины» за проведение и интерпретацию результатов метагеномного секвенирования гена 16S рРНК.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании были использованы обезьяны вида *Macaca mulatta* (макаки резусы) различного возраста и пола, содержащихся в Курчатовском комплексе медицинской приматологии (ККМП) НИЦ "Курчатовский институт" г. Сочи (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура выборки макак резусов по возрасту и полу при оценке таксономического состава и количественных показателей кишечной микробиоты

Группа	**Возраст, г.**	**Пол**	**Количество особей**	
			С учетом пола	**Всего в группе**
I - Детеныши	До 1	♂	8	12
		♀	4	
II - Молодые неполовозрелые особи	1-3	♂	27	36
		♀	9	
III - Молодые половозрелые особи	4-7	♂	-	12
		♀	12	
IV - Взрослые особи	8-14	♂	4	12
		♀	8	
V - Особи среднего возраста	15-20	♂	16	24
		♀	8	
VI - Пожилые особи	21-25	♂	10	12
		♀	2	
VII - Старые особи	От 26	♂	9	12
		♀	3	
Всего	**120**			

Согласно правовым актам РФ, принципам Базельской декларации, Европейской Конвенции ETS №123 о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах, и Директиве №2010/63/EU Европарламента от 22 сентября 2010 г., все манипуляции, проводившиеся в исследованиях с участием животных, строго отвечали предъявляемым этическим нормам.

Разрешение на проведение работ было получено от:

1. Комитета по Биоэтике ФГБНУ «НИИ Медицинской Приматологии» (ФГБНУ «НИИ МП»), который работает в соответствии с требованиями законодательства РФ (Протокол от 12.04.2021 г. №91).

2. Локальной этической комиссии по вопросам биомедицинских исследований НИЦ "Курчатовский институт», который работает в соответствии с требованиями законодательства РФ (Протокол от 20.02.2024 г. №2ПР).

Бактериологические методы исследования: для выделения и идентификации культивируемых микроорганизмов в микробиоте кишечника,

изучали морфологические, тинкториальные, культуральные свойства выделенных микроорганизмов. Для биохимической идентификации использовали бактериологический анализатор VITEK2 («bioMerieux», США). Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к ванкомицину проводили диско-диффузионным методом.

Молекулярно-генетические методы исследования: ПЦР в режиме реального времени, метагеномное секвенирование гена 16S рРНК.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: осмотр, термометрия, взвешивание обезьян, рентгенография, гастроскопия, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, паразитология, иммуноферментный анализ образцов сыворотки крови и фекалий.

Статистические методы исследования

Обработка первичных данных проводилась с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2016». Статистическая обработка данных, их визуализация и анализ выполнены с использованием программного обеспечения OriginPro 8.6, Python3 и R. Все различия интерпретировали как достоверные при $p<0,05$. Содержание микроорганизмов выражали в частотах обнаружения, представленных в процентах (%). Количественные показатели выражались в десятичном логарифме копий ДНК/мл (log10, копий/мл). Для оценки значимости различий в распределении частот встречаемости микроорганизмов между всеми возрастными группами обезьян использовали критерий $\chi 2$.

Для определения альфа-разнообразия использованы метрики Chao1 и критерии информационной энтропии Shannon и Simpson. Статистическая значимость между распределениями значений альфа-разнообразия оценивалась с помощью U-критерия Манна Уитни. Кластеризация образцов была получена с помощью PCoA с расстоянием Брея-Кертиса. Статистическая значимость определялась с помощью U-критерия Манна Уитни (*p-value<0,05*). Дифференциальная представленность ASV оценивалась с помощью DESeq2 с тестом Вальда в качестве теста оценки правдоподобия. Дифференциально представленными организмами считались те, для которых значение *p-value< 0,05* и |Log2FoldChange| > 2.

Для оценки внутригрупповой динамики в повторных временных точках использовали критерий Фридмана с поправкой Данна для множественных сравнений. Для оценки межгрупповых различий в определенный день исследования использовали критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Данна для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Микробиота кишечника здоровых макак резусов различного возраста и пола

В ходе исследования методом ПЦР-РВ установлены референсные интервалы (Q1-Q3) для таксонов кишечной микробиоты на основе анализа микробиоценозов кишечника 120 здоровых особей макак резусов в семи возрастных группах (Рисунок 1).

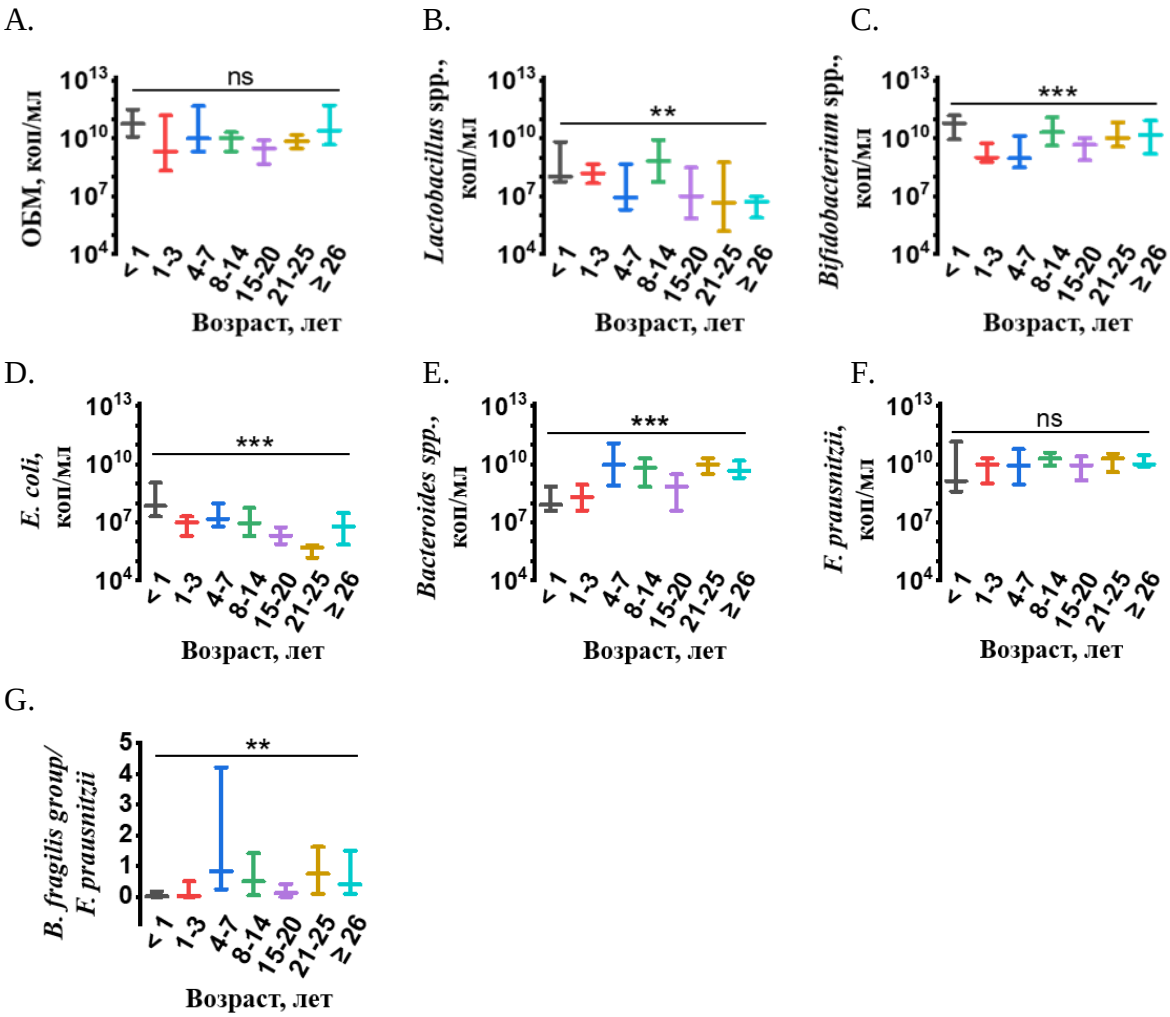


Рисунок 1 – Возрастная динамика относительной численности доминирующих таксонов кишечной микробиоты у макак резусов. A. Общая бактериальная масса (ОБМ). B. *Lactobacillus* spp. C. *Bifidobacterium* spp. D. *Escherichia coli*. E. *Bacteroides* spp. F. *Faecalibacterium prausnitzii*. G. Соотношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* копий/мл. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Критерий Краскела – Уоллиса. Уровни значимости: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; ns – статистически незначимые

Выявлена статистически значимая возрастная динамика для большинства таксонов кишечной микробиоты макак резусов ($p<0,01$). Установлено, что с возрастом снижается численность *Lactobacillus* spp. ($p=0,004$) и *E. coli* ($p=0,00002$), тогда как *Bacteroides* spp. закономерно возрастает ($p=0,00002$). *Bifidobacterium* spp. демонстрирует нелинейные изменения с двумя пиками

(*p=0,00005*). При этом общая бактериальная масса (*p=0,08*) и *Faecalibacterium prausnitzii* (*p=0,6*) остаются стабильными во всех возрастных группах (*p≥0,05*), что указывает на сохранение количественной емкости микробиоты и ее стабильного ядра на фоне возрастной перестройки качественного состава сообщества.

Выявлены половые различия количественных показателей кишечной микробиоты в возрастных группах с сопоставимой численностью самцов и самок. У обезьян в возрастной группе I установлены достоверные половые различия. Так, у самок зафиксированы значимо более высокие значения общей бактериальной массы (U=58, *p=0,02*), уровня *E. coli* (U=26, *p<0,001*), *Bacteroides* spp. (U=56,5, *p=0,02*), а также отношения *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* (U=32, *p=0,001*). В то же время уровень *F. prausnitzii* в данной возрастной группе оказался достоверно выше у самцов (U=206, *p=0,002*). В группе V также выявлены значимые различия, причем все они направлены в сторону более высоких значений у самок: для *Lactobacillus* spp. (U=100, *p=0,03*), *E. coli* (U=16, *p=0,003*), *Bacteroides* spp. (U= 27,5, *p=0,03*) и *Faecalibacterium prausnitzii* (U = 22,5, *p = 0,01*). Исключение касалось *F. prausnitzii* в группе II, где их уровень был достоверно выше у самцов. Полученные результаты указывают на гетерогенность половых эффектов в разных возрастных группах и обосновывают необходимость учета как возраста, так и пола при интерпретации микробиологических показателей.

Результаты корреляционного анализа, выявили статистически значимые линейные связи с возрастом (Рисунок 2).

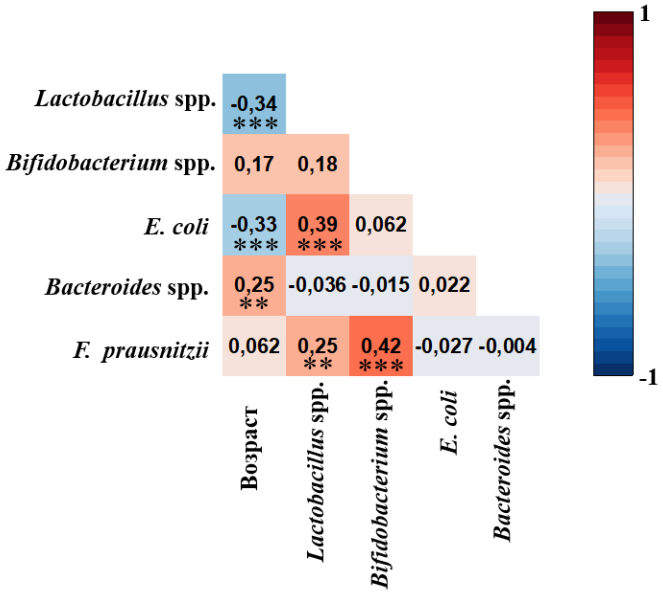


Рисунок 2 – Корреляционная матрица между возрастом и относительной численностью основных таксонов кишечной микробиоты обезьян. Цвета ячеек отображают силу корреляции: красный цвет указывает на положительную корреляцию, синий – на отрицательную. В ячейках указаны коэффициенты Пирсона (r). Уровни значимости: * *p* < *0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.*

Обнаружена умеренная отрицательная корреляция с возрастом относительной численности для *Lactobacillus* spp. (r= -0,34, r^2=11,6%, *p<0,001*) и *E. coli* (r= -0,33, r^2 = 10,9%, *p<0,001*). Для Bacteroides spp., наоборот, выявлена слабая, но достоверная положительная корреляция с возрастом (r=0,25, r^2=6,3%, *p<0,01*). Кроме того, выявлены корреляции между относительными численностями бактерий отдельных таксонов: умеренная положительная связь наблюдалась между уровнями *Lactobacillus* spp. и *E. coli* (r=0,39, r^2=15,3%, *p<0,001*), *Bifidobacterium spp. и F. prausnitzii* (r=0,42, r^2=17,5%, *p<0,001*), а также слабая положительная связь *Lactobacillus* spp. и *F. prausnitzii* (r=0,25, r^2=6,3%, *p=0,006*).

Таким образом, несмотря на умеренные значения коэффициента корреляции, доля объясняемой вариации (r^2=10-12%) является статистически значимой (*p<0,001*) и, учитывая высокую сложность микробной экосистемы, свидетельствует о существенном вкладе возраста в формирование количественных характеристик ключевых таксонов кишечной микробиоты обезьян. Полученные данные подтверждают, что возраст выступает значимым фактором, определяющим структуру микробного сообщества, а выявленные индикаторные таксоны могут рассматриваться в качестве маркеров возрастных этапов развития организма. Установленные закономерности отражают сложный характер возрастных и половых перестроек кишечной микробиоты в процессе онтогенеза макак резусов.

Характеристика кишечной микробиоты макак резусов на основе анализа гена 16S рРНК методом метагеномного секвенирования

В результате метагеномного секвенирования 15 образцов кишечной микробиоты макак резусов (9 – старых особей, 4 – молодые и 2 – детенышей) выявлено 190 уникальных видов бактерий. Наибольшее видовое разнообразие отмечено у старых особей (114 видов), тогда как у молодых и детенышей оно составило 92 и 70 видов соответственно. Доминирующими филами во всех образцах были *Firmicutes, Bacteriodetes* и *Actinobacteriota* (Рисунок 3.A). Для оценки вариации мажорных составляющих микробного сообщества были построены боксплоты с распределением значений относительной представленности, трансформированных с помощью clr (Рисунок 3.E-G).

Представители фила *Actinobacteriota* уменьшаются по возрастным группам, их максимальная представленность наблюдается в группе детенышей, а минимальная в группе старых макак. Отличия между группами молодых и старых макак являются статистически значимыми (*p*-value<<0,05). Максимальная доля бактерий филы *Firmicutes* достигается в группе молодых макак; медианы значений clr в группе детенышей и старых макак практически не отличаются.

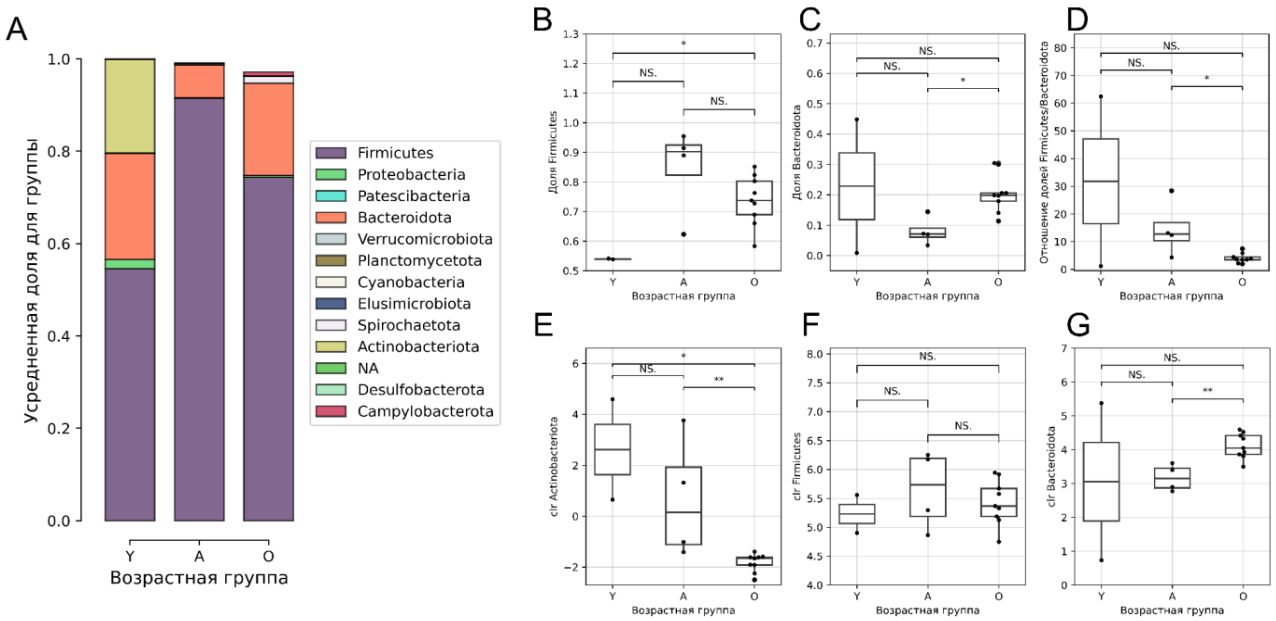


Рисунок 3 – Отличия кишечной микробиоты обезьян с учетом возраста (Y – детеныши, A – молодые, O – старые). A – Медианная представленность фил в разных возрастных группах. B-C – боксплоты для распределений долей относительных представленностей для *Firmicutes* и *Bacteriodetes*. D – боксплоты для распределения отношений долей относительных представленностей *Firmicutes/Bacteriodetes*. E-F – боксплоты с распределением clr трансформированных долей относительной представленности мажорных таксонов.

Микроорганизмы филы *Bacteriodetes* увеличиваются в представленности по возрастным группам, и их количество статистически значимо отличается в группах молодых и старых макак (p-value<<0,05).

Вариации внутри группы старых макак значительно меньше по сравнению с группами молодых обезьян и детенышей. Статистически значимые отличия между распределениями медианных расстояний Брея-Кертиса были обнаружены между группами старых и молодых макак (p-value <<<0,05). Оценка дифференциальной представленности бактерий проводилась только в сравнении образцов от молодых и старых макак, поскольку от детенышей обезьян было всего два образца. При использовании инструмента DESeq2 дифференциально представленными считались только те организмы, для которых значения |log2FoldChange|> 2 и p-value <0,05 (Рисунок 4).

Среди выявленных дифференциально представленных таксонов в микробиоте кишечника молодых особей по сравнению со старыми животными наблюдается повышенная представленность бактерий родов *Faecalibacterium, Blautia* и *Eubacterium*. При этом в микробиоте кишечника старых особей наблюдается повышенная представленность *Streptococcus* и *Lachnospiraceae*.

Таким образом, проведенный анализ данных метагеномного секвенирования гена 16S рРНК кишечной микробиоты макак резусов показал, что в анализируемой группе образцов доминируют бактерии, относящиеся к филам *Firmicutes*, *Bacteriodetes* и *Actinobacteriota.* Однако их соотношение

меняется в разных возрастных группах. Во всех возрастных группах мажорная часть кишечной микробиоты обезьян принадлежала к филе *Firmicutes.* В то же время бактерии филы *Actinobacteriota* в большей степени были представлены в образцах макак детенышей, но уменьшались с увеличением возраста обезьян. Также с возрастом животных в кишечном микробиоме наблюдалось снижение соотношения *Firmicutes*/*Bacteriodetes*.

Характеристика изменений количественных параметров основных таксонов кишечной микробиоты макак резусов на модели антибиотик-ассоциированной диареи

Для моделирования антибиотик-ассоциированной диареи 16 животным в течение 5 дней вводили перорально цефиксим и внутримышечно амоксигард (амоксиклав) в расчете 200 мг/кг веса. Развитие антибиотик-ассоциированной диареи оценивали по консистенции стула (кашицеобразный, жидкий, водянистый).

Микробиота кишечника обезьян на фоне развившейся у них антибиотик-ассоциированной диареи характеризовалась статистически значимым снижением (*p<0,05)* общей бактериальной массы и количества *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, а также достоверным повышением численности *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp (Таблица 2).

Таблица 2 – Изменения ключевых показателей микробиоценоза кишечника при антибиотик-ассоциированной диарее (log10, копий/мл)

№ п/п	Показатель	Фон, Me [Q1; Q3]	После АБ, Me [Q1; Q3]	*p*, (тренд)
1	Общая бактериальная масса	9,78 [9,51; 10,24]	8,90 [8,60; 9,24]	<0,0001↓
2	*Lactobacillus* spp.	8,30 [7,97; 9,00]	7,40 [6,89; 7,60]	0,0005↓
3	*Bifidobacterium* spp.	9,30 [9,00; 9,93]	8,81 [8,30; 8,99]	0,002↓
4	*Escherichia coli*	6,40 [5,78; 6,98]	9,30 [8,40; 10,30]	<0,0001↑
5	*Bacteroides* spp.	7,95 [7,60; 8,68]	12,40 [10,85; 13,00]	<0,0001↑
6	*Faecalibacterium prausnitzii*	10,30 [10,00; 10,57]	9,48 [9,30; 9,78]	<0,0001↓
7	*Bacteroides fragilis group/ Faecalibacterium prausnitzii*	0,005 [0,001; 0,048]	1500 [321,4; 5833,3]	<0,0001↑

Примечание: Me – медиана; Q1-Q3 – межквартильный интервал; направление изменений (↓ – снижение, ↑ – повышение). Все различия статистически значимы (*p<0,05*).

Эти данные, а также зарегистрированное повышение соотношения *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii* отражают выраженный дисбаланс в микробиоте кишечника обезьян с ААД, что является ключевым звеном антибиотик-индуцированных нарушений микробиоценоза кишечника.

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника макак резусов с антибиотик-ассоциированной диареей методом трансплантации кишечной микробиоты.

На этапе подготовки к трансплантации кишечной микробиоты был составлен список показателей для исследования потенциальных доноров и проведен их отбор на основе ретроспективного анализа данных и особенностей инфекционных и паразитарных болезней человека и приматов. Животные были обследованы на вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции/инвазии: на наличие бактерий (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, патотипы Esherichia coli, Clostridioides difficile/perfringens, Staphylococcus aureus, Yersinia, Helicobacter pylori.* ванкомицин-резистентный *Enterococcus spp*), токсинов А и В к *Clostridioides difficile* дрожжеподобных грибов рода *Candida*; гепатита A/B/C/E, *Adenovirus, Rotavirus, Norovirus*, CMV, EBV, HSV-1,2; простейших (*Balantidium coli, Blastocystis hominis, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Giardia lamblia)* и гельминтов (*Strongyloides stercoralis, Trichocephalis trichiuris*), а также определяли концентрацию фекального кальпротектина. По данным комплексного скрининга (нормальные показатели крови, отсутствие инфекций и воспаления, соответствие состава кишечной микробиоты) в качестве доноров кишечной микробиоты выбраны три клинически здоровые обезьяны, полностью соответствующие критериям включения для трансплантации.

Через 2 дня после окончания введения антибиотиков (на 8-й день эксперимента) перорально проводили трансплантацию кишечной микробиоты двумя методами (Таблица 3).

Таблица 3 – Экспериментальные группы обезьян

Группа	Кол-во	Исследуемое вещество/ контрольный образец	Доза
Группа 1 – ААД* + ТКМ**	4	Капсулы-КМ	1 кап/кг
Группа 2– ААД + плацебо	4	Капсулы-плацебо	1 кап/кг
Группа 3 – ААД + КМ	4	Жидкая суспензия-КМ	30 мл
Группа 4 – ААД + плацебо	4	Жидкая суспензия-плацебо	30 мл
Группа 5 – здоровые обезьяны + ТКМ	4	Капсулы-КМ	1 кап/кг
Группа 6 – здоровые обезьяны + ТКМ	4	Жидкая суспензия-КМ	30 мл

*ААД- антибиотик ассоциированная диарея; **КМ-кишечная микробиота

1. Обезьянам экспериментальных групп вводили по 4 капсулы (с донорским материалом) однократно, натощак при полной фиксации животных. При введении капсул использовали роторасширитель, шпатель для языка и интродьюсер. После введения каждой капсулы животному при помощи шприца медленно вливали в полость рта по 5-10 мл воды комнатной температуры. В качестве плацебо использовали капсулы с сахарозой.

2. При проведении трансплантации кишечной микробиоты в форме суспензии за 4-5 часов до процедуры приготовленные донорские образцы фекалий размораживали при комнатной температуре. Их в объеме 30 мл вводили животным (в состоянии общего наркоза) с помощью эндоскопа однократно в течение 15-20 минут. В качестве плацебо использовали физиологический раствор.

Микробиологические показатели регистрировали на фоне (до введения антибиотиков), после введения антибиотиков и в динамике до 28-х суток после введения фекального трансплантата (точки: 1, 3, 7, 14 и 28 сутки). Наблюдения за общим состоянием животных и оценка характера стула проводились ежедневно в течение всего эксперимента. Термометрию, взвешивание, показатели общего анализа крови, мочи и биохимии сыворотки регистрировали на фоне и в динамике до 28-х суток после введения фекального трансплантата (точки: 1, 3, 7, 14 и 28 сутки).

Изменения микробиоценоза кишечника после трансплантации кишечной микробиоты с использованием капсул

На фоне применения антибиотиков у животных 1-й и 2-й групп отмечался кашицеобразный стул. После введения капсул (группа 1) стул нормализовался у всех животных, за исключением одной особи, у которой восстановление произошло через двое суток от начала введения капсул, в группе 2 (плацебо) нормализация стула наступила через 5 дней.

В группах 1-2 установлены статистически значимые изменения ключевых показателей микробиоты (Рисунок 4).

В группе 1 зафиксировано достоверное увеличение общей бактериальной массы (ОБМ) на фоне антибиотиков на 1-е ($p=0,007$) и 3-и сутки ($p=0,007$), с последующим постепенным снижением после введения капсул; в группе 2 рост ОБМ сохранялся дольше. Уровень *Lactobacillus* spp. демонстрировал достоверное снижение в группе 2 на 1-е сутки по сравнению с антибиотиками ($p=0,007$), тогда как в группе 1 значимого падения не отмечено. Уровень *Bifidobacterium* spp. достоверно увеличивался к 14-м суткам только в группе 2 ($p=0,03$), что указывает на спонтанное восстановление бифидобактерий даже без коррекции. В отношении *E. coli* и *Bacteroides* spp. в обеих группах зафиксирован значимый рост на фоне антибиотиков, однако в группе 1 эти изменения быстрее регрессировали после введения капсул. Для *F. prausnitzii* в группе 1 отмечено значимое увеличение на 1-е ($p=0,009$) и 3-и сутки ($p=0,02$) на фоне антибиотиков с последующим быстрым восстановлением, тогда как в группе 2 восстановление происходило медленнее. Соотношение *B. fragilis* group / *F. prausnitzii* достоверно увеличивалось в обеих группах на фоне антибиотиков, но в группе 1 отмечалась тенденция к нормализации к 28-м

суткам (*p=0,1*), тогда как в группе 2 дисбаланс сохранялся дольше, хотя к концу наблюдения также нормализовался.

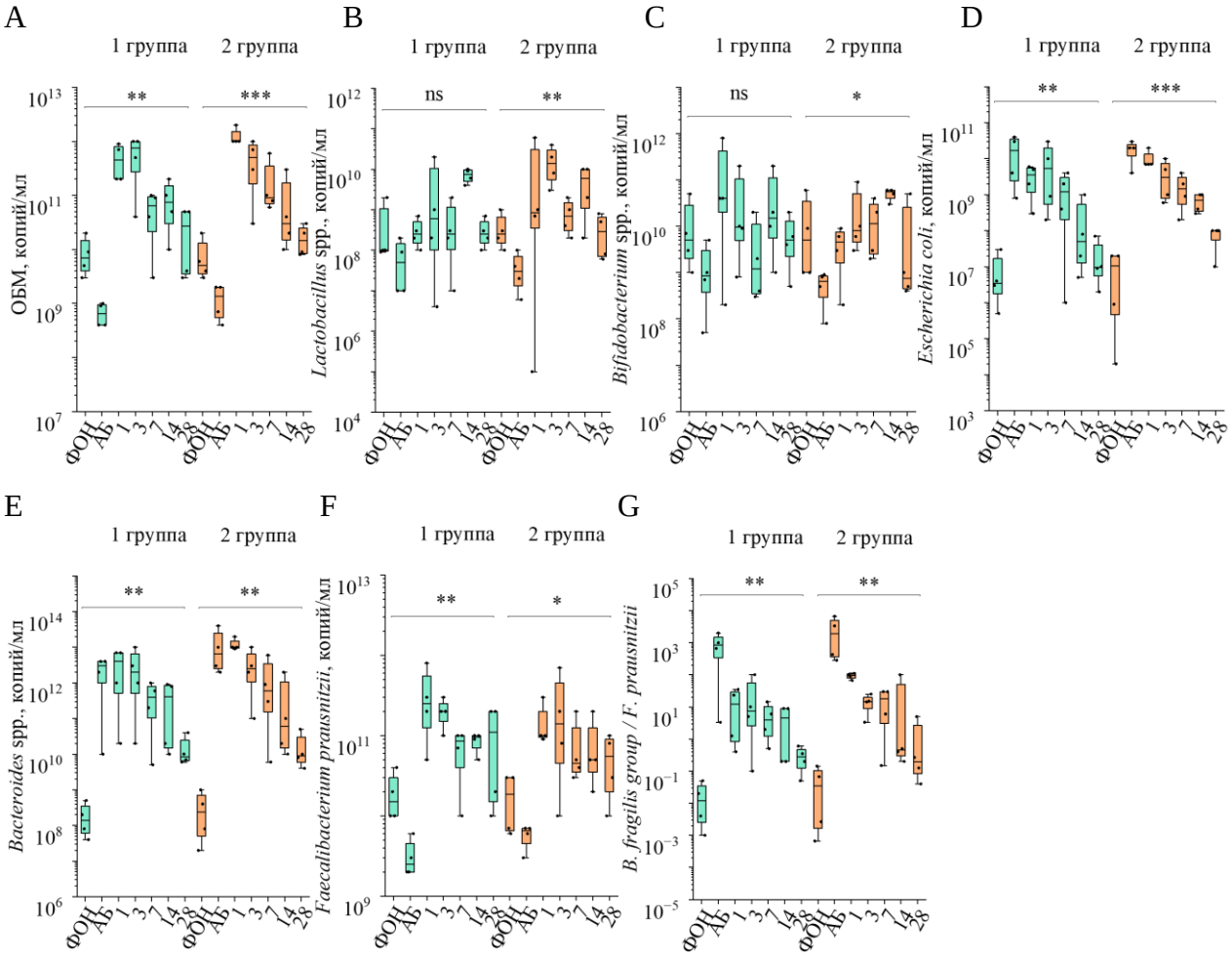


Рисунок 4 – Динамика изменений показателей кишечной микробиоты в группе 1-2. A. ОБМ-общая бактериальная масса. B. *Lactobacillus* spp. C. *Bifidobacterium* spp. D. *Escherichia coli*. E. *Bacteroides* spp. F. *Faecalibacterium prausnitzii*; G. Соотношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*. Критерия Фридмана (**p<0,05*; ***p<0,01*; ****p<0,001*; ns – статистически незначимые различия)

Оценка общеклинических, гематологических и биохимических показателей выявила лишь минимальные, кратковременные и обратимые изменения, которые не выходили за пределы физиологических норм и не сопровождались клинически значимыми отклонениями; при этом статистически значимых межгрупповых различий по температуре тела, массе тела, показателям общего анализа мочи, гематологических и биохимических показателей не обнаружено.

Изменения микробиоценоза кишечника после трансплантации кишечной микробиоты в форме суспензии

Антибиотикотерапия у всех животных 4-5 групп вызывала кашицеобразный стул. После введения суспензии стул нормализовался у

большинства обезьян за 1-3 суток, в группе плацебо – за 5 дней. Введение ТКМ здоровым обезьянам не влияло на стул.

Для оценки влияния трансплантации кишечной микробиоты в форме суспензии проведен анализ ключевых микробиологических показателей в группах 3-4 (Рисунок 5).

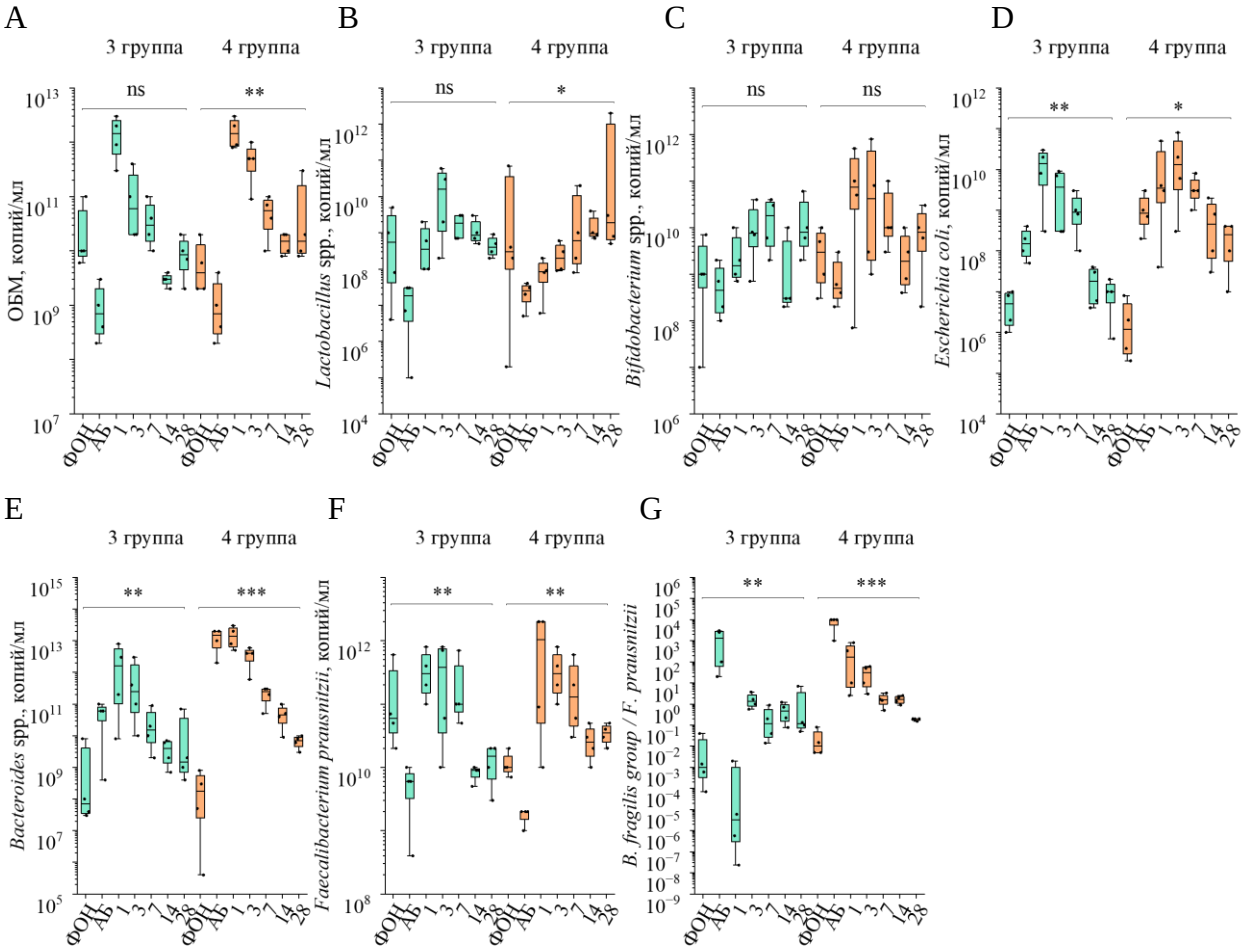


Рисунок 5 – Динамика изменений показателей кишечной микробиоты в группе 3-4. A. ОБМ-общая бактериальная масса. B. *Lactobacillus* spp. C. *Bifidobacterium* spp. D. *Escherichia coli*. E. *Bacteroides* spp. F. *Faecalibacterium prausnitzii*; G. Соотношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*. Критерия Фридмана (*$p<0,05$; **$p<0,01$; ***$p<0,001$; ns – статистически незначимые различия)

Достоверные изменения общей бактериальной массы (ОБМ) во времени зафиксированы только в группе 4 ($p=0,005$), где отмечено статистически значимое увеличение ОБМ на 1-е ($p=0,04$) и 3-и сутки ($p=0,01$) после приема антибиотиков, что указывает на сохраняющийся рост бактериальной массы после отмены антибиотиков в отсутствие терапии; в группе 3 наблюдалась визуальная тенденция к росту ОБМ с последующим снижением к 14-м суткам, но различия не достигали статистической значимости ($p=0,08$). Уровень *Lactobacillus* spp. демонстрировал статистически значимую динамику только в группе 4 ($p=0,02$), тогда как в группе 3 динамика не достигла уровня значимости ($p=0,07$), что свидетельствует о стабилизирующем влиянии ТКМ на

популяцию лактобацилл. Изменения уровней бифидобактерий во всех группах не достигали порога статистической значимости (*p>0,05*). В отношении *E. coli* установлена высокодостоверная динамика в группе 3 (*p=0,002*), обусловленная значимым увеличением уровня на 1-е сутки по сравнению с фоном (*p=0,009*) и последующим снижением к 28-м суткам (*p=0,03*), что указывает на резкий рост *E. coli* на фоне антибиотиков с последующей быстрой нормализацией после введения суспензии; в группе 4 общая динамика также достигла значимости (*p=0,03*), однако попарные сравнения не подтвердили отдельных различий, что может свидетельствовать о более вариабельном и менее управляемом характере изменений без коррекции. Уровень *Bacteroides* spp. демонстрировал значимую динамику в обеих группах: в группе 3 установлено значимое повышение на 1-й (*p=0,02*) и 3-й (*p=0,02*) дни относительно фона с последующей нормализацией к 7-м суткам; в группе 4 выявлено высокодостоверное увеличение на 1-е сутки (*p=0,009*) и после антибиотиков (*p=0,009*) по сравнению с фоном, при этом рост сохранялся и усиливался после плацебо. Для *F. prausnitzii* зафиксированы достоверные изменения в обеих группах (*p=0,007* и *p=0,005* соответственно), причем в группе 4 выявлено значимое увеличение на 1-е (*p=0,04*) и 3-и сутки (*p=0,01*) по сравнению с точкой после антибиотиков. Соотношение *B. fragilis* group / *F. prausnitzii* продемонстрировало динамику в обеих группах: в группе 3 зафиксировано значимое увеличение анаэробного дисбаланса на 1-е сутки по сравнению с точкой антибиотиков (*p=0,002*), при этом антибиотики вызывали дисбаланс (фон vs АБ*: p=0,04*), а введение суспензии временно усиливало его с последующей нормализацией; в группе 4 также наблюдалось достоверное увеличение показателя на 1-е сутки по сравнению с фоном (*p=0,04*) и антибиотиками (*p=0,002*) со снижением к 28-м суткам (*p=0,02*), однако в группе плацебо дисбаланс сохранялся дольше.

Введение суспензии вызывало минимальные, кратковременные и обратимые изменения клинических, гематологических и биохимических показателей.

Оценка безопасности трансплантации в зависимости от способа введения

У здоровых животных в группе 5 и 6 оба способа введения (капсулы и суспензия) не вызывали изменений стула, что свидетельствует об отсутствии нежелательных эффектов при проведении ТКМ у интактных особей независимо от формы введения.

При оценке микробиологических показателей у здоровых животных ТКМ не влияла на ОБМ, *Bifidobacterium* spp., *F. prausnitzii* и соотношение *B. fragilis* group / *F. prausnitzii*, что говорит о стабильности этих таксонов к обоим способам введения кишечной микробиоты (Рисунок 6).

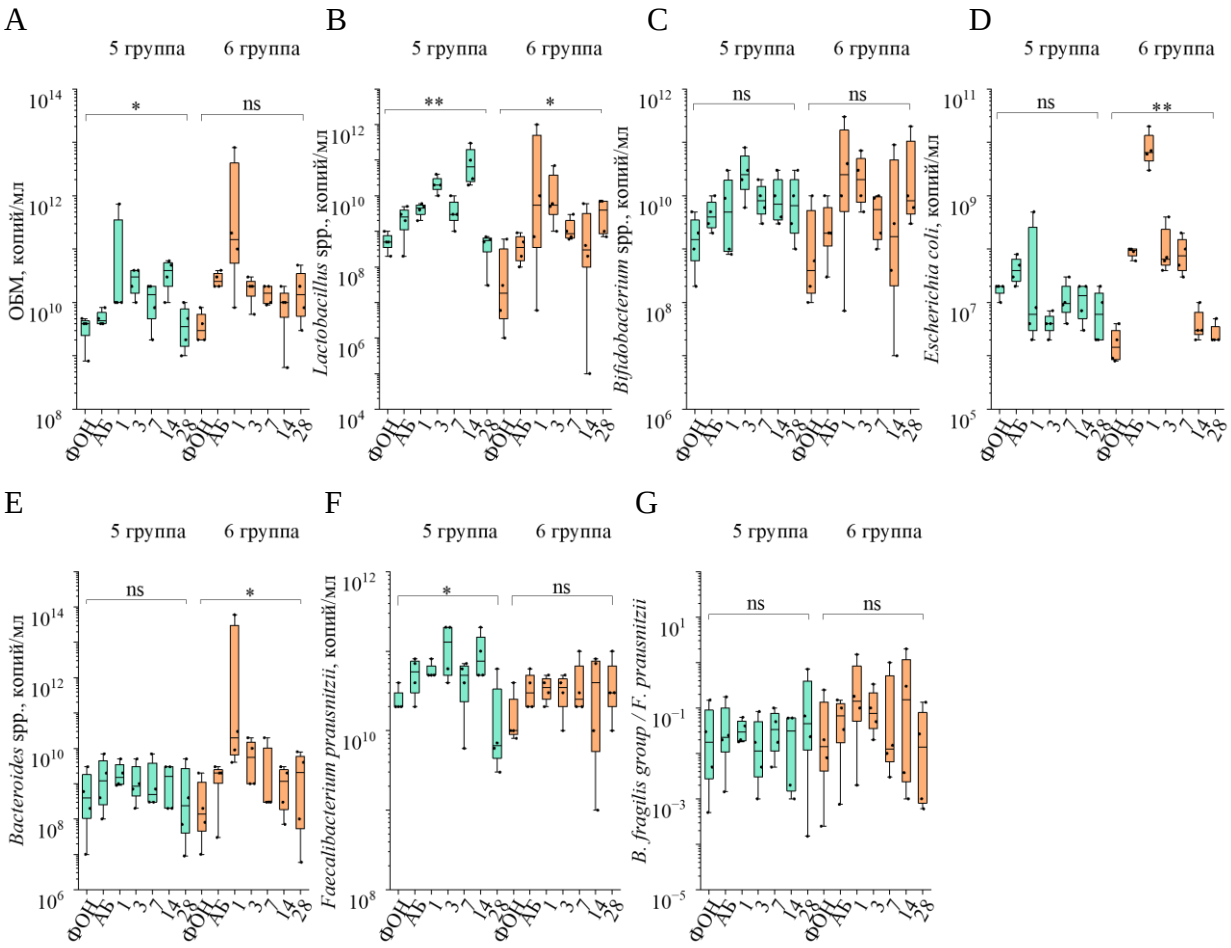


Рисунок 6 – Динамика изменений показателей кишечной микробиоты в группе 5-6. A. ОБМ-общая бактериальная масса. B. *Lactobacillus* spp. C. *Bifidobacterium* spp. D. *Escherichia coli*. E. *Bacteroides* spp. F. *Faecalibacterium prausnitzii*; G. Соотношение *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii*. Критерия Фридмана (**p<0,05*; ***p<0,01*; ****p<0,001*; ns – статистически незначимые различия)

Достоверная динамика *E. coli* отмечена только в группе 6 (*p=0,002*): рост на 1-е сутки (*p=0,007*) со снижением к 28-м суткам (*p=0,02*) – краткосрочный эффект с полной нормализацией. Уровень *Lactobacillus* spp. значимо менялся в обеих группах (*p=0,003* и *p=0,03*). В группе 5 – достоверный рост на 14-е сутки (*p=0,03*) и снижение к 28-м (*p=0,03*) – транзиторная стимуляция капсулами. В группе 6 – выраженный, но статистически не подтвержденный всплеск с 1-х по 3-и сутки (нестабильный эффект суспензии). В группе 6 также отмечен рост *Bacteroides* spp. на 1-е сутки (*p=0,009*, общая *p=0,03*) – кратковременный ответ на суспензию. Межгрупповых различий (5 vs 6) по большинству показателей не выявлено (*p>0,05*). Исключение – *Lactobacillus* spp. на 14-е сутки (*p=0,01*): выше в группе 5, что указывает на отсроченный рост лактобацилл при приеме капсул, отсутствующий при приеме суспензии.

Обе исследуемые формы ТКМ не вызывали клинически значимых нежелательных явлений: стул оставался нормальным, температура тела не изменялась, а все зафиксированные изменения гематологических и

биохимических показателей носили транзиторный характер и полностью нормализовались к 28-м суткам наблюдения.

Способ введения (капсулы vs суспензия) не оказывал статистически значимого влияния на большинство показателей микробиоты при сравнении групп с одинаковым типом вмешательства (1 vs 3, 2 vs 4, 5 vs 6). Исключение составили два показателя: уровень ОБМ на 14-е сутки в группе 4 был достоверно ниже, чем в группе 1 ($p=0,04$); уровень *Lactobacillus* spp. на 14-е сутки в группе 5 был достоверно выше, чем в группе 6 ($p=0,01$). Способ введения также не оказывал значимого влияния на основные интегральные показатели состояния организма (масса тела, температура, клинический анализ крови) и большинство биохимических показателей. Все выявленные различия носили транзиторный характер и полностью нормализовались к 28-м суткам, что позволяет расценивать их как временные адаптационные реакции и свидетельствует об отсутствии патологического влияния способа введения на эффективность и безопасность трансплантации кишечной микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное использование метагеномного секвенирования 16S рРНК и количественной ПЦР позволило определить таксономическую структуру микробиоты макак резусов с доминированием в ней представителей фил *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteriota*, установить возраст-зависимые референсные интервалы и выявить половые различия ключевых таксонов. На основании скрининга здоровых особей определены требования к донорам кишечной микробиоты. Охарактеризованы стойкие нарушения микробиоценоза кишечника макак резусов в модели антибиотик-ассоциированной диареи. Выявленные изменения общеклинических анализов мочи и крови, а также биохимических показателей носили кратковременный характер с полной нормализацией к 28-м суткам наблюдения. Полученные нами данные свидетельствуют, что трансплантация донорской кишечной микробиоты является эффективным методом коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника, обеспечивая нормализацию состава микробиоты, восстановление стула, гематологических и биохимических показателей.

ВЫВОДЫ

1. По результатам метагеномного секвенирования гена 16S рРНК подтверждено доминирование фил *Firmicutes, Bacteroidetes* и *Actinobacteriota* и выявлена возрастная динамика их соотношения – снижение с возрастом отношения *Firmicutes/Bacteriodetes*.

2. Установлены возраст-зависимые референсные интервалы для ключевых таксонов и выявлены статистически значимые онтогенетические тренды: снижение с возрастом *Lactobacillus* spp. *(p=0,004)* и *Escherichia coli (p=0,00002)*, увеличение *Bacteroides* spp. *(p=0,00002),* а также стабильность общей бактериальной массы *(p=0,08)* и *Faecalibacterium prausnitzii (p=0,6).*

3. Выявлены половые различия количественных показателей кишечной микробиоты в возрастных группах: у самок в группах I и V достоверно выше уровни *Escherichia coli (p<0,001; p=0,003)* и *Bacteroides* spp. *(p=0,02; p=0,03), Lactobacillus* spp. только в группе V (*p=0,03*), ОБМ *(p=0,02)* и отношения *Bacteroides fragilis* group */ Faecalibacterium prausnitzii* (*p=0,001*) только в группе I. *Faecalibacterium prausnitzii* выше у самцов в группе I *(p=0,002),* у самок в группе V *(p=0,01).* В группе VII значимых половых различий не выявлено, за исключением общей бактериальной массы, которая выше у самок *(p = 0,02).*

4. На макаках резусах воспроизведена модель антибиотик-ассоциированной диареи, которая сопровождается достоверным снижением общей бактериальной массы и уровня *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii,* а также увеличением *Escherichia coli, Bacteroides spp.* и соотношения *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium.*

5. Трансплантация кишечной микробиоты (как в форме капсул, так и в форме суспензии) обеспечивает целевую доставку донорской микробиоты в кишечник макак резусов и является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений микробиоценоза кишечника при антибиотик-ассоциированной диарее.

6. Введение кишечной микробиоты в форме капсул, сопровождается значимым увеличение *Lactobacillus* spp. на 14-е сутки *(p=0,02)* и *Faecalibacterium prausnitzii* на 1-е *(p=0,009)* и 3-е сутки *(p=0,02)* и обеспечивает нормализацию стула на 1-2 сутки. Введение кишечной микробиоты в форме суспензии ассоциировано с достоверным увеличением на 1-е и 3-и сутки общей бактериальной массы *(p=0,04; p=0,01), Bacteroides* spp. *(p=0,02; p=0,02)* и *Faecalibacterium prausnitzii (p=0,04; p=0,01),* а также сопровождаются купированием симптомов диареи на 1-3-и сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления референсных значений и выявления дисбиотических состояний, а также определения и анализа разнообразия кишечной микробиоты у обезьян разных видов, возраста и пола рекомендуется проведение мультиплексной полимеразной цепной реакции и метагеномного секвенирования гена 16S рРНК.
2. Для коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника у лабораторных приматов в трансляционных исследованиях целесообразно применение методов трансплантации кишечной микробиоты: пероральное введение модифицированных кишечнорастворимых капсул и зондовой гастроскопии с введением суспензии в двенадцатиперстную кишку.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. **Полякова, В. И.** Исследования микробиоты кишечника у обезьян разного возраста / В. И. Полякова, И. М. Аршба // Бактериология. – 2024. – Т. 9. – № 1. – С. 46-51. DOI:10.20953/2500-1027-2024-1-46-51
2. Melikhova, A. V. Biotechnological and microbiological aspects of development of capsule form for fecal microbiota transplantation / A. V. Melikhova, E. N. Ilina, D. Y. Mokhirev, Y. D. Benediktova, A. V. Pavlenko, **V. I. Polyakova**, E. V. Cherkashina, K. V. Simavonyan, I. M. Arshba // World Journal of Advanced Research and Reviews. – 2024. – Vol. 24. – № 2. – P. 682-689. – DOI: 10.30574/wjarr.2024.24.2.3290
3. **Полякова, В. И.** Возрастные особенности композиции микробиоты кишечника макак резусов, содержащихся в условиях неволи / В. И. Полякова, Д. В. Кривонос, К. М. Климина и др. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2024. – Т. 42. – № 3. – С. 22-28. – DOI:10.17116/molgen20244203122
4. **Полякова, В. И.** Референсные значения показателей кишечной микробиоты макак резусов, установленные методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / В. И. Полякова, А. П. Пушкарев, А. В. Демерчян, И. М. Аршба, А. В. Попов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2026. – Т. 103. – № 2. – С. 279-289. – DOI: 10.36233/0372-9311-793
5. **Полякова, В. И.** Применение кишечнорастворимых капсул для пероральной трансплантации микробиоты кишечника на макаках резусах (*Macaca mulatta*) / В.И. Полякова, А.В. Демерчян, Е.И. Мухаметзянова, М.А. Котова, И.М. Аршба. // Бактериология. – 2026. – Т. 11. – № 2. – С.30-38. – DOI:10.20953/2500-1027-2026-2-30-38

Тезисы докладов в материалах конференций:

6. **Полякова, В. И.** Микробиота толстого кишечника здоровых макак резусов / В. И. Полякова, И. М. Аршба, Е. Н. Ильина, С. В. Орлов // Материалы Юбилейной научно-практической конференции: «ИЭПиТ 2022. Вчера, сегодня, завтра».

Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины, 26‑28 нояб. 2022 г. – Сухум, 2022. – С. 263‑268.

7. **Полякова, В. И.** Изучение микробиоты толстого кишечника на модели макак резус / В. И. Полякова, И. М. Аршба, Е. Н. Ильина // Сборник тезисов научно-практической конференции «Биоресурсные коллекции. Современное состояние и потенциал для создания новых технологий и инновационной продукции в Российской Федерации», 23‑25 нояб. 2022 г. – Сочи, 2022. – С. 34.
8. **Полякова, В. И.** Изучение микробиоты кишечника методом 16S рРНК метагеномного секвенирования на модели макак-резус / В. И. Полякова, Д. В. Кривонос, Е. В. Корнеенко, Л. Н. Пенкин, А. С. Сперанская, И. М. Аршба, Е. Н. Ильина // Материалы VIII Национального конгресса бактериологов, 27‑28 сент. 2023 г. – Москва, 2023. – С. 102‑103.
9. **Полякова, В. И.** Возрастные особенности микробиоты кишечника макак резусов / В. И. Полякова, И. М. Аршба, Е. Н. Ильина, А. В. Демерчян // Материалы II Научно-практической конференции «Биоресурсные коллекции: современное состояние и потенциал для создания новых технологий и инновационной продукции в Российской Федерации»: сборник трудов Курчатовского геномного форума. – Москва, 2023. – С. 145-146.
10. Мелихова, А. В. Биотехнологические и микробиологические аспекты разработки капсульной формы для трансплантации кишечной микробиоты / А. В. Мелихова, Е. Н. Ильина, Д. Ю. Мохирев, Я. Д. Бенедиктова, **В. И. Полякова**, Е. В. Черкашина, К. В. Симавонян, И. М. Аршба // Жизнеобеспечение при критических состояниях: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2024. – С. 134‑135.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААД	–	антибиотик-ассоциированная диарея
АБ	–	антибиотик
ККМП	–	Курчатовский комплекс медицинской приматологии
КМ	–	кишечная микробиота
ОБМ	–	общая бактериальная масса
ПЦР-РВ	–	полимеразная цепная реакция в реальном времени
СИБР	–	синдрома избыточного бактериального роста
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ТКМ	–	трансплантация кишечной микробиоты