

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ТА ЇЇ МІКРОБІОТИ В УМОВАХ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)

Анотація. Тонка кишка – це екологічна ніша травної трубки, де унікально створені всі фізіологічні умови: швидкий транзит вмісту, секреція панкреатичних ферментів, жовчних кислот та кишкових залоз, порівняно низька біомаса мікроорганізмів та складна імунна система. Ішемія тонкої кишки – критичний патологічний стан, що характеризується різким зниженням кровопостачання стінки, внаслідок чого виникають глибокі структурно-функціональні її порушення. На сьогодні це становить актуальну проблему як у клінічній гастроентерології, так і в експериментальній морфології. Мета дослідження – аналіз наукової літератури за останні 10 років щодо морфологічних змін стінки тонкої кишки та її мікробіоти під дією експериментальної ішемії. Проаналізовано моделі експериментальної ішемії, характер гістологічних ушкоджень, порушення мікроциркуляції, взаємозв'язки з дисбіозом, механізми ушкодження та можливі терапевтичні підходи. Розглянуто перспективні напрямки подальших досліджень.

Ключові слова: тонка кишка, ішемія, морфологія, мікроциркуляція, мікробіота, експериментальні моделі.

Abstract. The small intestine is a unique ecological niche within the digestive tract where all physiological conditions are specifically established: rapid content transit, the secretion of pancreatic enzymes, bile acids, and intestinal glands, a comparatively low microbial biomass, and a complex immune system. Small intestinal ischemia is a critical pathological condition characterized by a sharp reduction in the blood supply to the intestinal wall, resulting in profound structural and functional derangements. Currently, this represents a crucial challenge in both clinical gastroenterology and experimental morphology. The aim of the study is to analyze scientific literature over the last 10 years regarding the morphological changes in the small intestinal wall and its microbiota under the influence of experimental ischemia. The study analyzes experimental ischemia models, the nature of histological damage, microcirculation disorders, interrelations with dysbiosis, mechanisms of injury, and potential therapeutic approaches. Promising directions for further research are also considered.

Key words: small intestine, ischemia, morphology, microcirculation, microbiota, experimental models.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Морфофункціональні зміни органів і систем при захворюваннях і пошкодженнях організму людини та шляхи їх корекції», номер державної реєстрації 0125U001591.

Вступ.

Кишкова ішемія, особливо ішемія тонкої кишки, призводить до порушення її бар'єрної функції, загибелі епітелію, розвитку запалення, мікроциркуляторних порушень і системних ускладнень. В останні роки все більше дослідники звертають увагу на те, що не лише судинно-морфологічні зміни, але і зміни кишкової мікробіоти відіграють важливу роль у патогенезі кишкової ішемії. У цьому контексті літературний огляд досліджує, як ішемія може впливати на морфологію тонкої кишки та зміни її мікробіоти.

Мета дослідження.

Аналіз наукової літератури за останні 10 років щодо морфологічних змін стінки тонкої кишки та її мікробіоти під дією експериментальної ішемії.

Об'єкт і методи дослідження.

Для пошуку статей використано такі бази: PubMed, Scopus, Google Scholar. Пошук здійснено за ключовими словами: "small intestine ischemia", "intestinal ischemia reperfusion", "intestinal microcirculation", "mucosal injury small bowel", "gut microbiota ischemia", "microbiome intestinal I/R", "experimental model small intestine ischemia". Відбір обмежено публікаціями за період з 2015 по 2025 рік. Включено: експеримен-

тальні дослідження на тваринах, оглядові статті. Відбір робіт базувався на наявності чіткого опису морфології тонкої кишки або змін мікробіоти у контексті ішемічного ушкодження.

У статті подано класифікацію моделей створення ішемії, сумарно проаналізовано результати досліджень, з акцентом на морфологію, зміни судин мікроциркуляторного русла, зміни мікробіоти, механізми розвитку ушкоджень і терапевтичні підходи.

Основна частина.

Кишкова ішемія є критичним клінічним станом із високим рівнем захворюваності та летальності. Вона виникає внаслідок різкого погіршення кровопостачання кишки, що може бути спричинене тромбозом брижової артерії, кишковою непрохідністю, травмами, шокowymi станами та іншими патологічними процесами. Наслідком ішемії є пошкодження кишкових клітин і порушення функціональності слизової оболонки, що може викликати синдром системної запальної відповіді, синдром поліорганної дисфункції та призвести до смерті людини.

Протягом еволюції прокариотичних та еукаріотичних організмів сформувалося чітке розуміння існування мікробіому та його ключової ролі у підтримці гомеостазу у людей та тварин. Людський організм та його бактеріальне населення перебувають у складних взаємовідносинах, які можуть проявлятися у формі коменсалізму, симбіозу або паразитизму.

Кишкова мікробіота – це загальний термін для позначення сукупності мікробних спільнот, які населяють кишківник [1, 2]. Останніми роками зростає

кількість досліджень, що підтверджують безпосередній зв'язок змін кишкової мікробіоти з розвитком різноманітних захворювань людини [3, 4]. Вивчення цих змін та потенційного значення кишкової мікробіоти в умовах ішемічного пошкодження набуло значної уваги.

Під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників може відбуватися трансформація таксономічного складу мікробіоти. Це, у свою чергу, може порушувати характер взаємодії між бактеріями та організмом господаря, сприяючи розвитку різнопланових захворювань [5]. Сучасна мікробіологія активно використовує основні методи молекулярної біології, такі як геноміка, транскриптоміка, протеоміка та метаболоміка.

Мільярди бактерій, що мешкають в організмі господаря, впливають на розвиток хронічних захворювань та злоякісних пухлин. Згідно з даними літератури, такий підхід до вивчення мікробіому показав, що кількість мікроорганізмів, які мешкають в організмі людини, у тисячу разів перевищує кількість його власних клітин, причому великий їх відсоток сконцентрований у кишці. При цьому кількість анаеробів становить близько 25% від усіх бактерій [6].

У травній трубці кількість еукаріотичних і бактеріальних клітин в організмі людини складає близько 3.0×10^{13} [7]. Кількість бактеріальних генів у кишці людини становить близько 5 мільйонів [5]. Саме кишковий мікробіом бере активну участь у формуванні клітин імунної системи, 70–80% яких містяться у тонкій кишці.

З'являється дедалі більше свідчень, що бактеріальні мембранні везикули (БМВ) симбіотних бактерій – основні компоненти взаємодії у системі «мікробіота – тонка кишка – організм господаря» [8]. Вивчення бактеріальних мембранних везикул, як медіаторів комунікації між мікробіотою та клітинами організму господаря, є відносно новим науковим напрямком. Велике значення мають бактеріальні мембранні везикули як система передачі сигналів між мікробом і господарем [9, 10, 11, 12]. Позацитоплазматичні везикули, які колись вважались механізмом утилізації клітинних відходів, визнані важливою системою міжклітинних взаємин, що еволюційно зберігається в усіх археях, бактеріях та еукаріотах.

Особливості морфологічної структури взаємозв'язку бактеріальних клітин та їхніх структурних компонентів із клітинами організму господаря все ще залишаються маловивченими [13].

Уже при короткій ішемії (30-60 хв) і подальшій реперфузії спостерігається вкорочення ворсинок, некроз верхівок ворсинок, десквамація ентероцитів. У дослідженнях 2024 р. у контексті програмованої загибелі клітин (апоптоз, піроптоз, фероптоз) показано, що клітинна загибель значною мірою модулюється реперфузією і супроводжується структурними змінами. Втрата бар'єрної функції епітелію призводить до підвищення проникності, що потенційно дає шлях транс-локації бактерій.

У більш тяжких моделях пошкодження доходять до крипт, з порушенням відновлення епітелію та зменшенням висоти ворсинок. На рівні субмукози та м'язового шару часто спостерігаються: набряк, стаз еритроцитів, тромбоз дрібних судин, інтерстиційний набряк. У дослідженнях відзначено зниження мікро-

циркуляції ворсинок, що корелює з тяжкістю ушкодження.

В одній із публікацій автори зазначають, що порушення ендотеліальної функції судин мікроциркуляторного русла є ключовим раннім етапом кишкової ішемії [14].

Висока активність оксидатного стресу, генерація реактивних кисневих форм, активація нейтрофілів, макрофагів, виділення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) – усі ці компоненти фіксуються в експериментальних моделях ішемічного ушкодження.

Програмована загибель клітин (апоптоз, фероптоз, піроптоз) – нове поле досліджень у контексті ішемії тонкої кишки. Морфологічно це проявляється як: фрагментація ентероцитів, потовщення базальної мембрани, зниження ворсинок, підвищення числа клітин-апоптозників. Наприклад, у дослідженні Refaie et al. (2025) було показано, що лікування діакреїном зменшувало гістологічне ушкодження і маркери апоптозу.

Кишкова мікробіота (часто згадувана як мікрофлора) – це сукупність мікроорганізмів, що населяють травну трубку. Це надзвичайно велика спільнота, яка налічує близько 40 трильйонів бактерій, а їхній сукупний генетичний матеріал перевищує людський геном приблизно у 150 разів. Через таку значущість її часто називають «другим геномом», «другим мозком» або «кишковим мозком» організму [15]. Функції кишкової мікробіоти включають: перетравлення компонентів їжі, синтез життєво необхідних вітамінів, стимуляцію та модуляцію імунної системи, знешкодження патогенів, виведення токсинів і канцерогенів та підтримку функціональності кишківника [16-20]. У нормальних умовах кишкова мікробіота формує динамічний екологічний баланс із хазяїном та навколишнім середовищем.

Мікробіота може впливати на бар'єрну функцію (через SCFA, LPS), імунні реакції (через TLR, B/T-клітини), на запальний стан і загибель клітин, транслокацію бактерій та продукти їх життєдіяльності (наприклад, ендотоксин). Крім того, клітинні механізми, як-от автофагія, також відіграють важливу роль у регуляції клітинної відповіді та вродженого імунітету, наприклад, при мікобактеріальних інфекціях. Отже, вона виступає як проміжний чи модулюючий фактор у патогенезі [17, 21].

Дисбаланс або порушення кишкової мікробіоти веде до втрати важливих функцій організму, включаючи порушення бар'єрної функцій, запальної та імунної відповіді, що спричиняє розвиток захворювань [18]. Є дані, що 95% захворювань пов'язані зі станом кишкової мікробіоти. Дослідження патогенного потенціалу мікробіоти, включаючи фактори вірулентності, є важливим напрямком для розуміння процесу їх виникнення [22].

Окрім захворювань травної трубки та метаболічних порушень, її мікробіота асоційована з різноманітними системними захворюваннями, такими як патології нервової, дихальної, серцево-судинної систем та пухлинні процеси [23, 24, 25, 26]. Кишкова мікробіота тісно взаємодіє з хазяїном, головним чином, через низькомолекулярні метаболіти (зокрема, коротколанцюгові жирні кислоти, жовчні кислоти, триптофан, амінокислоти тощо), які впливають на виникнення цих станів [27].

Ішемія призводить до зменшення кровотоку та кисневого забезпечення кишкових тканин, сприяє накопиченню та «вибуху» шкідливих чинників, таких як активні форми кисню та прозапальні медіатори. Зміни в мікросередовищі тонкої кишки неминуче викликають зміни в чисельності та складі популяції кишкової мікробіоти. Це призводить до надмірного розмноження бактерій у тонкій кишці та утворення керамідів у судинах порожньої кишки, що потенційно посилює пов'язане з цим пошкодження проникності її стінки. Специфічний дисбактеріоз характеризується розростанням *Escherichia coli* та зменшенням кількості *Lachnospiraceae* та *Lactobacilli* [28].

Було виявлено, що в клубовій кишці мишей із ішемічним пошкодженням відносна кількість *Firmicutes* та *Bacteroidetes* значно зростала, тоді як кількість *Verrucobacterium* істотно знижувалася [26]. Зменшення взаємодії між кишковими бактеріями призводить до ослаблення імунної відповіді в кишці, що проявляється зниженням кількості В-клітин та імунoglobулінів, а також пригніченням системи комплементу. Це погіршує контроль над запаленням і, як наслідок, посилює ушкодження стінки кишки під час ішемії. Дослідження також показало, що кишкова мікробіота пригнічує гіперреактивність нейтрофілів при ішемічному пошкодженні, водночас підтримуючи імуннагляд шляхом посилення рекрутування нейтрофілів [29].

Наразі використання антибіотиків для елімінації флори є стандартним і ефективним методом лікування інфекцій у клінічній практиці. Одним із сучасних методів корекції порушень кишкової флори є трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ). Цей метод передбачає пересадку функціонально активної флори з випорожнень здорових донорів у шлунково-кишковий тракт пацієнта для відновлення мікробіоти та лікування як кишкових, так і позакишкових захворювань [30].

В одному з досліджень було встановлено, що відмінності в кишковій мікробіоті до ішемії, особливо в чисельності *Lactobacillus murinus*, суттєво впливають на схильність до ушкодження та кінцевий результат [31]. Більше того, кількість *Lactobacillus murinus* у передопераційному калі пацієнтів, які перенесли кардіопульмональне шунтування, мала значну негативну кореляцію з післяопераційною травмою кишківника.

Попередня обробка тварин біфідобактеріями запобігала транслокації бактерій, індукованій ішемією, знижувала вивільнення прозапальних цитокінів, рівень ендотоксинів, апоптоз кишкового епітелію, порушення щільних контактів та збільшувала концентрацію SCFA, що призводило до відновлення мікробіоти та цілісності слизової оболонки [32]. Тварини, попередньо заселені *Bifidobacterium bifidum*

PRL2010, демонстрували зниження рекрутування нейтрофілів у легенях, значне зменшення бактеріальної транслокації та зниження рівнів транскриптів TNF-альфа та IL-10 у печінці та нирках. Одним із можливих захисних механізмів, реалізованих пробіотиками, є пригнічення адгезії патогенних бактерій та посилення вродженої імунної відповіді господаря [32]. Ну та ін. показали, що *Lactobacillus murinus* послаблює ішемічне пошкодження у мишей шляхом впливу на макрофаги. Окрім безпосередньо штамів кишкових бактерій, нещодавно було виявлено, що метаболіти кишкової флори також відіграють важливу роль при ішемічному пошкодженні [31].

У 2023-2025 роках зростає кількість досліджень, що поєднують моделі ішемії із метаболомікою та мікробіотою. Експериментальні моделі широко варіюють – але кілька основних підходів вже стали стандартом. Найчастіше використовують оклюзію верхньої брижової артерії у щурів та мишей. У огляді Wang J. наведені рекомендації щодо моделей кишкової ішемії у щурів: включаючи умови, контроль, морфометрію [32]. Порушена мікроциркуляція – один із перших кроків ішемії тонкої кишки: зменшення кровотоку у ворсинках, гіпоксія, ендотеліальна дисфункція, підвищення проникності судин, набряк. Це створює умови для подальшого епітеліального ушкодження.

Після реперфузії різко зростає генерація ROS, що ушкоджують ліпіди, ДНК, білки; це веде до активації запальної відповіді (нейтрофіли, макрофаги), вивільнення цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) і активації комплементу.

Висновки.

За останні 10 років спостерігається значне зростання кількості досліджень ішемічного ушкодження тонкої кишки. Морфологічні ушкодження тонкої кишки при ішемії/реперфузії – чітко деталізовані: від ворсинок до крипт, з порушенням мікроциркуляції, активацією запалення та клітинної загибелі. Мікробіота тонкої кишки – активно впливає на перебіг ушкодження і процеси відновлення: дисбіоз, зміна складу метаболітів, транслокація бактерій – суттєво визначають ці реакції, але на теперішній час саме вона та морфологічні прояви її взаємодії з організмом господаря недостатньо вивчені. Терапевтичні втручання, що поєднують покращення мікроциркуляції, зниження оксидативного стресу та модифікацію мікробіоти, мають потенціал для зменшення морфологічного ушкодження.

Проте залишаються важливі прогалини: стандартизація моделей, глибше розуміння ролі окремих бактеріальних таксонів і метаболітів, трансляція результатів на людину тощо.

Література

1. de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, Van Hul M. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1959242. DOI: [10.1080/19490976.2021.1959242](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1959242).
2. Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, Lindenburg PW, Harms AC, Hankemeier T. The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-22. DOI: [10.1080/19490976.2021.1882927](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1882927).
3. Li G, Lin J, Zhang C, Gao H, Lu H, Gao X, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1968257. DOI: [10.1080/19490976.2021.1968257](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1968257).
4. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Kreisinger J, Hill M, Tlaskalova-Hogenova H, et al. The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-25. DOI: [10.1080/19490976.2021.1902771](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1902771).
5. Bukharin OV, Perunova NB. Rol mikrobyoty v regulyatsyy gomeostaza organizma cheloveka pry infektsyy. *Zhurnal Mikrobiologii i Epydemiologii Immunobiologii*. 2020;5:458-467.

6. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2015;124(10):4166-4172.
7. Bondarenko VM, Lykhodod VG, Fialkina SV. Komensalnaya mykroflora y endogennyu ynduktory patofyziologicheskoy reaktivnoy vrozhdennogo ymmuniteta. *Zhurnal mykrobiologii*. 2015;1:8-85.
8. Gan Y, Zhao G, Wang Z, Zhang X, Wu MX, Lu M. Bacterial membrane vesicles: physiological roles, infection immunology, and applications. *Adv Sci*. 2023;10(25):e2301357. DOI: [10.1002/advs.202301357](https://doi.org/10.1002/advs.202301357).
9. Bryant WA, Stentz R, Le Gall G, Sternberg MJ, Carding SR, Wilhelm T. In silico analysis of the small molecule content of outer membrane vesicles produced by *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Front Microbiol*. 2017;8:2440.
10. Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. Immune modulation by bacterial outer membrane vesicles. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:375-387.
11. Al-Nedawi K, Mian MF, Hossain N, Karimi K, Mao YK, Forsythe P, et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems. *FASEB J*. 2015;29:684-695.
12. Uddin J, Dawan J, Jeon G, Yu T, He X, Ahn J. Role of bacterial membrane vesicles in antibiotic resistance dissemination and as carriers for therapeutic agents. *Microorganisms*. 2020;8:670.
13. Caruana JC, Walper SA. Bacterial membrane vesicles as mediators of microbe–microbe and microbe–host interactions. *Front Microbiol*. 2020;11:432.
14. Alicehajic A, Duivenvoorden AAM, Lenerts K. Unveiling the molecular complexity of intestinal ischemia-reperfusion injury through omics technologies. *Proteomics*. 2024;24(12-13):e2300160. DOI: [10.1002/pmic.2023.00160](https://doi.org/10.1002/pmic.2023.00160).
15. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood–brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2020;11(2):135-157. DOI: [10.1080/19490976.2019.1638722](https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722).
16. Coker JK, Moyne O, Rodionov DA, Zengler K. Carbohydrates great and small: how glycans influence the gut microbiome and affect human health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-18. DOI: [10.1080/19490976.2020.1869502](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1869502).
17. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res*. 2021;165:105420. DOI: [10.1016/j.phrs.2021.105420](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420).
18. Li Y, Luo ZY, Hu YY, Bi YW, Yang JM, Zou WJ, et al. Gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B6 homeostasis in EphB6-deficient mice. *Microbiome*. 2020;8(1):120.
19. Han H, Yi B, Zhong R, Wang M, Zhang S, Ma J, et al. From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome*. 2021;9(1):162.
20. Maslanka JR, Gu CH, Zarin I, Denny JE, Broadaway S, Fett B, et al. Detection and elimination of a novel non-toxicogenic *Clostridioides difficile* strain from a mouse colony. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-15.
21. Silwal P, Kim IS, Jo EK. Autophagy and host defense in nontuberculous mycobacterial infection. *Front Immunol*. 2021;12:728742.
22. de Nies L, Lopes S, Busi SB, Galata V, Heintz-Buschart A, Laczny CC, et al. PathoFact: a pipeline for prediction of virulence factors and antimicrobial resistance genes in metagenomic data. *Microbiome*. 2021;9(1):49.
23. Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, Woods C, Cavin JB, Flockton AR, et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome*. 2021;9(1):210.
24. Zheng Y, Fang Z, Xue Y, Zhang J, Zhu J, Gao R, et al. A specific gut microbiome signature predicts early-stage lung cancer. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1030-1042.
25. Deng F, Zhang LQ, Wu H, Chen Y, Yu WQ, Han RH, et al. Propionate alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through Caveolin-1/ACE2 axis via GPR41. *Int J Biol Sci*. 2022;18(2):858-872.
26. Yang X, Lu D, Zhuo J, Lin Z, Yang M, Xu X. The gut-liver axis in immune remodeling. *Int J Biol Sci*. 2020;16(13):2357-2366.
27. Deng F, Hu JJ, Yang X, Sun QS, Lin ZB, Zhao BC, et al. Gut microbial metabolite pravastatin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury by promoting IL-13 release via IL-33/ST2 signaling. *Front Immunol*. 2021;12:704836.
28. Wang H, Zhang W, Zuo L, Zhu W, Wang B, Li Q, et al. Bifidobacteria reduce bacterial translocation following ischemia and reperfusion injury in mice. *Br J Nutr*. 2015;109(11):1990-1998.
29. Ascher S, Wilms E, Pontarollo G, Formes H, Bayer F, Müller M, et al. Gut microbiota restricts NETosis in acute mesenteric I/R injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2279-2292.
30. Jing Y, Yu Y, Bai F, Wang L, Yang D, Zhang C, et al. Fecal microbiota transplantation improves neurological recovery in spinal cord injury. *Microbiome*. 2021;9(1):59.
31. Hu J, Deng F, Zhao B, Lin Z, Sun Q, Yang X, et al. *Lactobacillus murinus* alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury via IL-10 release by M2 macrophages. *Microbiome*. 2022;10(1):38.
32. Wang H, Zhang W, Zuo L, Zhu W, Wang B, Li Q, et al. Bifidobacteria reduce bacterial translocation following ischemia/reperfusion injury in mice. *Br J Nutr*. 2013;109(11):1990-1998.