

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИСБИОЗЕ

© Мухина А.Ю., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Мишина Е.С., Свищева М.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей толстой кишки крыс при стресс-индуцированном дисбиозе.

Материалы и методы. Работа выполнена на 26 крысах-самцах Вистар, которые были разделены на две группы: первая группа являлась интактной (контроль), животные второй группы находились в условиях хронического иммобилизационного стресса в виде ограничения движения путем помещения в индивидуальные пластиковые боксы ежедневно на 2 часа в течение 14 дней. По истечении указанного срока животных выводили из эксперимента путем обескровливания под эфирным наркозом с последующим забором участка толстой кишки, который исследовали гистологически и морфометрически.

Результаты. В условиях стресса развивались изменения острого воспалительного характера, отмечались явления реорганизации поверхностной архитектоники. Сокращалось количество бокаловидных клеток, клеточный состав представлен преимущественно лимфоцитами, плазмócитами и макрофагами, единичными нейтрофилами. Зарегистрировано резкое увеличение числа тучных клеток по сравнению с контролем, причем большая часть из них находится в дегранулированной форме (4 тип). Полученные данные позволяют констатировать перестройку гистологических структур толстой кишки экспериментальных животных под влиянием хронического иммобилизационного стресса и согласуются с современными представлениями о провоспалительном действии стресса на кишечник.

Заключение. В условиях хронического иммобилизационного стресса в толстой кишке крыс формирование дисбиоза происходит на фоне развития в ее стенке морфологических изменений воспалительного и деструктивного характера.

Ключевые слова: хронический иммобилизационный стресс, стресс-индуцированный дисбиоз, стенка толстой кишки.

Мухина Александра Юрьевна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1254-9784. E-mail: 111ms@mail.ru

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Медведева Ольга Анатольевна – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafrida@rambler.ru

Мишина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3835-0594. E-mail: katusha100390@list.ru

Свищева Мария Владимировна – очный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-9825-1139. E-mail: mascha.svisheva@yandex.ru

Изучение функциональных взаимосвязей между пищеварительным трактом и центральной нервной системой является актуальной проблемой современной медицины. Согласно сформировавшимся к настоящему времени представлениям, ось микробиота–кишечник–мозг представляет сложную сеть коммуникаций между самим кишечником, кишечной микробиотой и мозгом и охватывает функции иммунной, эндокринной, нервной систем и неспецифического природного иммунитета [1, 14, 17, 18].

В условиях современного образа жизни хронический стресс оказывает разностороннее влияние на состояние здоровья человека. При этом непродолжительное стрессорное воздействие чаще позволяет макроорганизму адаптироваться посредством физиологических и поведенческих реакций, тогда как воздействия чрезмер-

ной силы или продолжительности могут оказывать негативное влияние на физическое и психическое здоровье человека, в том числе на функции желудочно-кишечного тракта, например, модулируя качественный и количественный состав кишечной микробиоты [3, 6, 21].

В полученных нами ранее результатах было показано, что в условиях хронического иммобилизационного стресса происходит снижение удельного содержания облигатных представителей мукозной микробиоты толстой кишки крыс на фоне повышенного содержания факультативных микроорганизмов. Также было установлено, что стресс не влияет на частоту встречаемости облигатных лактобацилл, бифидобактерий и кишечной палочки, тем не менее структура популяции изменяется за счет увеличения частоты встречаемости и относительного среднего или появления в структуре изучаемого

микробиоценоза факультативных условно-патогенных микроорганизмов [4].

Согласно литературным данным, одной из ключевых причин изменения колонизационной резистентности нормомикробиоты, ведущей к формированию дисбиоза, является нарушение функциональной и анатомической целостности кишечного барьера, в том числе под влиянием стрессорного воздействия [7, 12, 13]. В связи с вышеизложенным представляется необходимым изучение морфологических особенностей толстой кишки крыс при стресс-индуцированном дисбиозе, что и послужило целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 26 крысах-самцах Вистар массой 240-280 г, которые были получены из питомника лабораторных животных филиала Института биоорганической химии РАН (г. Пущино). Животные содержались в стандартных условиях вивария Курского государственного медицинского университета в пластиковых клетках при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, световом режиме 12 часов – свет, 12 часов – темнота, со свободным доступом к воде и гранулированному корму [5].

Экспериментальные животные были разделены на две группы по 13 особей в каждой. Крысы в первой группе являлись интактными (контроль), во второй группе находились в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС) в виде ограничения движения путем помещения в индивидуальные пластиковые боксы ежедневно на 2 часа в течение 14 дней [10, 15, 20]. По истечении указанного срока животных выводили из эксперимента путем обескровливания под эфирным наркозом с последующим забором участка толстой кишки. Забор крови осуществлялся из правого желудочка сердца с использованием закрытых систем для взятия крови S-Monovette® с активатором свертывания для получения сыворотки (SARSTEDT, Германия). В дальнейшем пробирки со свернувшейся кровью центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 1500 об/мин, полученную сыворотку разливали в промаркированные пластиковые микропробирки емкостью 0,5 мл и замораживали при -20°C для определения содержания кортикостерона в сыворотке крови.

Полученный биологический материал промывали 5% раствором нейтрального формалина и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации иссекали меньшие кусочки тканей толстой кишки и после промывки, обезвоживания и пропитывания пара-

фином по стандартной методике микротомировали. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Микроскопирование и микрофотосъемку проводили с помощью оптической системы, состоящей из микроскопа Leica CME и окуляр-камеры DCM – 510, на увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ крат с документированием снимков в программе FUTURE WINJOE.

На микрофотографиях оценивали архитектуру толстой кишки, глубину крипт, количество бокаловидных клеток, наличие и выраженность воспалительных и некротических изменений.

Морфометрическое исследование заключалось в подсчете клеточного состава воспалительного инфильтрата. По кариологическим признакам дифференцировали следующие клетки: нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, плазмоциты. Процентное соотношение указанных представителей клеточной популяции рассчитывали после подсчета 100 клеток в нескольких непересекающихся полях зрения (не менее 10).

Изучение функциональной активности тучных клеток определяли путем подсчета разных типов тучных клеток согласно классификации Линдера Д.П. и соавт. (1980), где

- 1 – число недегранулирующих клеток (T1);
- 2 – слабдегранулирующие тучные клетки (T2);
- 3 – клетки с умеренной степенью дегрануляции (T3);
- 4 – клетки с сильной степенью дегрануляции (T4).

Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и программной среды вычислений R. Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Значимость полученных результатов оценивали с помощью непарного параметрического t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, по окончании эксперимента уровень кортикостерона в сыворотке крови стрессированных животных был на 39% ($p < 0,01$) выше, чем у интактных крыс. Данный факт и продолжительность стрессорного воздействия могут свидетельствовать о развитии в использованной модели стресса в стадии резистентности. При морфологическом исследовании биопсийного материала интактных

Морфометрические показатели толстой кишки крыс в условиях ХИС
Morphometric parameters of the rats' colon under restraint stress

Показатель Parameter	Интактные животные (контроль) Intact animals (control)	ХИС Chronic restraint stress
Глубина крипт Crypt depth	173.51±0.41	156.12±0.37*
Бокаловидные клетки Goblet cells	66.55±0.51	61.27±0.54*
Тучные клетки тип 1 Mast cells type 1	5.15±0.35	12.92±0.54*
Тучные клетки тип 2 Mast cells type 2	5.85±0.74	12.23±0.63*
Тучные клетки тип 3 Mast cells type 3	5.46±0.61	17.38±0.59*
Тучные клетки тип 4 Mast cells type 4	2.62±0.50	21.38±0.66*
Нейтрофилы Neutrophils	1.24±0.39	2.15±0.34
Лимфоциты Lymphocytes	19.85±0.67	33.92±0.69*
Макрофаги Macrophages	3.54±0.56	13.77±0.68*
Плазмоциты Plasma cells	10.85±0.49	14.54±0.68*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группойNote: * – $p \leq 0.05$ as compared to the control group

животных установлено, что толстая кишка имеет нормальное 4-слойное строение (рисунок 1). Слизистая оболочка покрыта однослойным призматическим эпителием. Столбчатые эпителиоциты высокие, большое количество бокаловидных и недифференцированных клеток в поле зрения. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена тонкими соединительнотканными прослойками между криптами. Крипты глубокие, имеют слегка расширенную апикальную часть, что является вариантом нормы. Бокаловидные клетки со слабоокисильной цитоплазмой в большом количестве на стандартную площадь (таблица 1). Среди тучноклеточной популяции преобладают клетки 2 и 3 типов. В поле зрения встречаются немногочисленные лимфоциты и макрофаги. Мышечная пластинка слизистой имеет 2-слойное строение: наружный слой продольный, мышечные клетки расположены более рыхло, чем во внутреннем – циркулярном. В подслизистом слое клеточный состав представлен в основном клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани, единичными жировыми и тучными клетками. Мышечная оболочка имеет обычное морфологическое строение. Наружный слой представлен продольными волокнами, собранными в

виде трех лент, между которыми обнаруживается небольшое количество пучков гладких миоцитов, и внутренний слой представлен циркулярно направленными волокнами. Между ними располагается рыхлая волокнистая соединительная ткань с кровеносными и единичными лимфатическими сосудами и нервным мышечно-кишечным сплетением. В серозной оболочке изменений не наблюдалось.

В условиях ХИС происходило развитие изменений, характерных для стадий острого воспаления, что проявлялось в виде отека всех слоев кишки с явлением полилокальной круглоклеточной инфильтрации, деструкции покровного эпителия слизистой, расширения крипт по фовеолярному типу. В отдельных образцах присутствует поверхностное изъязвление и выраженная полиморфноклеточная инфильтрация подслизистой оболочки (рисунок 2).

Отмечаются явления реорганизации поверхностной архитектоники. Крипты расширены, их глубина уменьшена на 10% по сравнению с контролем. Выявлено утолщение собственной пластинки слизистой.

В опытной группе число бокаловидных клеток на 8% меньше на единицу площади по сравнению с контролем. При этом клеточный

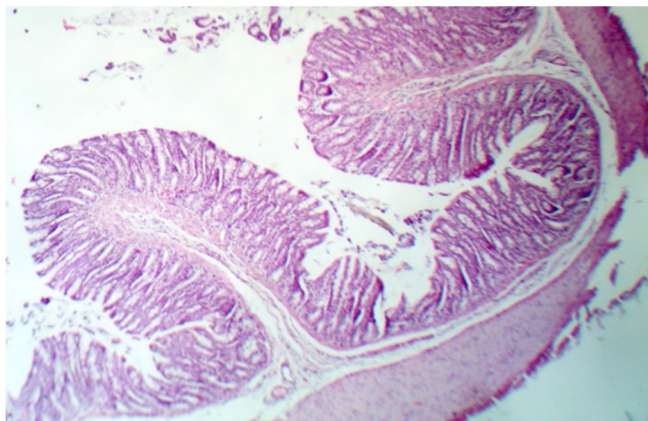


Рис. 1 – Микрофотография стенки толстой кишки в группе «интактные животные». Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: x40.

Fig. 1 – Micrograph of the colon wall in the group "intact animals". H+E. Mx40.

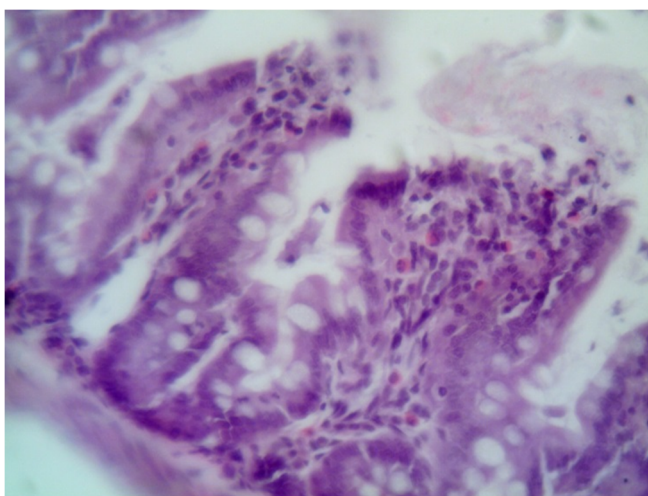


Рис. 2 – Микрофотография стенки толстой кишки в группе «ХИС». Некроз и десквамация в просвете клеток поверхностного эпителия, отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: x400.

Fig. 2 – Micrograph of the colon wall in the "Restraint stress" group. Necrosis and desquamation in the lumen of surface epithelial cells, edema and leukocyte infiltration of the lamina propria. H+E.M x400.

состав представлен преимущественно лимфоцитами, плазмócитами и макрофагами, количество которых возросло на 71%, 34% и 289% соответственно по сравнению с интактными животными, зарегистрированы единичные нейтрофилы (рисунок 3).

В образцах, полученных от стрессированных животных, отмечается резкое увеличение числа тучных клеток по сравнению с контролем, причем большая часть из них представлена клетками в дегранулированной форме (4 типа), на долю которых приходится 39% от общего числа тучных клеток. В подслизистой оболочке тучные клетки располагаются группами, преимущественно вокруг элементов микроциркуляторного сосудистого русла.

Полученные данные позволяют констатировать перестройку гистологических структур толстой кишки экспериментальных животных

под влиянием ХИС и согласуются с современными представлениями о провоспалительном действии стресса на кишечник [8].

Выявленные морфологические изменения воспалительного характера можно объяснить типичной стрессорной реакцией в виде капилляростаза, выхода полиморфноядерных лейкоцитов из костного мозга, нарушением базальной мембраны и клеточной проницаемости. В основе данных изменений могут находиться следующие механизмы. Известно, что хронический стресс способен нивелировать противовоспалительное действие вагуса [9]. Кроме того, кортикотропин-рилизинг фактор и кортикостероиды надпочечников играют важную роль в снижении экспрессии зонулина и разрушении плотных межклеточных контактов [19]. Необходимо также отметить, что изменение проницаемости кишечного барьера индуцирует

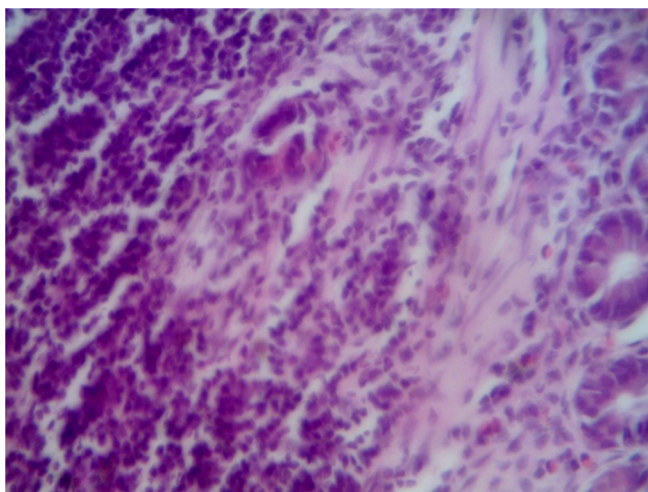


Рис. 3 – Микрофотография стенки толстой кишки в группе «ХИС». Круглоклеточная инфильтрация слизистого и подслизистого слоя толстой кишки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: x400.

Fig. 3 – Micrograph of the colon wall in the "Restraint stress" group. Round-cell infiltration of the colon mucous and submucous layer. H+E. Mx400.

токсическое действие продуктов жизнедеятельности и гибели представителей микробиоценоза [16]. При анализе полученных данных следует учитывать, что выявленные на 14 день морфологические изменения соответствуют переходу воспаления в экссудативную фазу.

Установленные в ходе эксперимента типичные количественные изменения и варьирование функциональной активности тучных клеток согласуются с их ролью в регуляции локальной гемодинамики, секреторной активности и провоспалительным эффектом гистамина [13].

Атрофические явления в виде изменения глубины крипт и количества бокаловидных клеток, предположительно, явились результатом деструктивных изменений, что может быть связано с нарушением моторики и ишемией слизистой оболочки в условиях нарушения микроциркуляции в условиях стресса [8, 11, 16, 21].

Таким образом, в условиях хронического иммобилизационного стресса в толстой кишке крыс формирование дисбиоза происходит на фоне развития в ее стенке морфологических изменений воспалительного и деструктивного характера.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном

отношении к животным, директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012) и в соответствии с решением регионального этического комитета (протокол № 4 от 30.11.2017 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Мухина А.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, выполнение эксперимента, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи. Бобынцев И.И. – научный руководитель исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи. Медведева О.А. – научный руководитель исследования. Мишина Е.С. – выполнение эксперимента, проведение морфометрии. Свищева М.В. – разработка концепции и дизайна исследования, выполнение эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. *Микробиология*. 2017; 86(1):5–24. DOI: 10.7868/S0026365617010050 [Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: Role in development and functioning of the nervous system. *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2017;86(1):1-18. DOI: 10.1134/S0026261717010040].
2. Гланц С. *Медико-биологическая статистика: перевод с английского*. Москва: Практика, 1998. 459 с. [Glanz S. *Medical and biological statistics: translation from English*. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (in Russ.)].
3. Михайлова А.П., Ченченко Д.В., Штрахова А.В. Микробиотический фактор, здоровье и стресс-индуцированные психические расстройства. *Вестник Южно-уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2018; 11(1):75–87

- [Mikhaylova A.P., Chenchenko D.V., Shtrakhova A.V. Microbiotic factor, health and stress-induced mental disorder. *Vestnik Yuzhno-ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2018; 11(1):75–87 (in Russ.)] DOI: 10.14529/psy180107.
4. Мухина А.Ю., Медведева О.А., Свищева М.В., Шевченко А.В., Ефремова Н.Н., Бобынцев И.И., Калущий П.В. Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки экспериментальных животных в условиях иммобилизационного стресса. *Астраханский медицинский журнал*. 2019; 14(1):54–60 [Mukhina A.Yu., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Shevchenko A.V., Efremova N.N., Bobyntsev I.I., Kalutskiy P.V. State of experimental animals' colon microbiocenosis under restraint stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 14(1):54–60 (in Russ.)] DOI: 10.17021/2019.14.1.54.60.
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть I. Под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I. A.N. Moronov, editor. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (in Russ.)].
6. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2013; 11(1):34–39 [Ryabichenko E.V., Bondarenko V.M. Gut-brain interrelationships in health and disease. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 11(1):34–39 (in Russ.)].
7. Albenberg L.G., Wu. G.D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(6):1564–1572. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.058
8. Belkaid Y., Hand T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1):121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
9. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*. 2016; 594(20):5781–5790. DOI: 10.1113/JP271539.
10. Chen H., Fu Y., Sharp B.M. Chronic nicotine self-administration augments hypothalamic-pituitary-adrenal responses to mild acute stress. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(4):721–730. DOI: 10.1038/sj.npp.1301466.
11. Circu M.L., Aw T.Y. Intestinal redox biology and oxidative stress. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23(7):729–737. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.03.014.
12. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol*. 2014; 14:189. DOI: 10.1186/1471-2180-14-189.
13. Gareau M. G., Silva M. A., Perdue M. H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008; 8(4):274–281.
14. Hansen M.B. The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol Toxicol*. 2003; 92(3):105–113. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.t01-1-920301.x.
15. Kim M.H., Leem Y.H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014; 18(1):97–104. DOI: 10.5717/jenb.2014.18.1.97.
16. Moussaoui N., Jacobs J.P., Larauche M., Biraud M., Million M., Mayer E., Taché Y. Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: influence of sex. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017; 23(1):135–143. DOI: 10.5056/jnm16105.
17. Rao M., Gershon M.D. Neurogastroenterology: The dynamic cycle of life in the enteric nervous system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug; 14(8):453–454. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.85.
18. Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014; 13(1):69–86. DOI: 10.1111/gbb.12109.
19. Taché Y., Larauche M., Yuan P. Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr Mol Pharmacol*. 2018; 11(1):51–71. DOI: 10.2174/1874467210666170224095741.
20. Wang S.W. Effects of restraint stress and serotonin on macronutrient selection: a rat model of stress-induced anorexia. *Eat Weight Disord*. 2002; 7(1):23–31.
21. Zheng J., Dobner A., Babygirija R., Ludwig K., Takahashi T. Effects of repeated restraint stress on gastric motility in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296(5):R1358–1365. DOI: 10.1152/ajpregu.90928.2008.

Поступила в редакцию 15.02.2019

Подписана в печать 20.06.2019

Для цитирования: Мухина А.Ю., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Мишина Е.С., Свищева М.В. Морфологические особенности толстой кишки крыс при стресс-индуцированном дисбиозе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(2):80–86. DOI: 10.21626/vesnik/2019-2/09.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE RATS' LARGE INTESTINE WITH STRESS-INDUCED DYSBIOSIS

© Mukhina A.Yu., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mishina E.S., Svishcheva M.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim was to study the morphological features of the rats' colon with stress-induced dysbiosis.

Materials and methods. The work was performed on 26 Wistar male rats, which were divided into two groups: the first group was intact (control) one; the animals of the second group were under conditions of chronic restraint stress in the form of movement restriction by confining in individual plastic boxes for 2 hours daily for 14 days. After this period, the animals were taken out of the experiment, followed by sampling the colon, which was examined histologically and morphometrically.

Results. Under stress, changes of an acute inflammatory nature developed, phenomena of surface architectonics reorganization were noted. The number of goblet cells was reduced; the cell composition was predominantly represented by lymphocytes, plasmocytes and macrophages, single neutrophils. A sharp increase in the number of mast cells was recorded as compared to the control, most of them being in degranulated form (type 4). The data obtained allow us to note the restructuring of the histological structures of the colon of experimental animals under the influence of chronic restraint stress and are consistent with modern ideas about the pro-inflammatory effect of stress on intestines.

Conclusion. Under conditions of chronic restraint stress in the rats' colon, the formation of dysbiosis occurs against the background of the morphological changes of inflammatory and destructive nature in its wall.

Key words: chronic immobilization stress, stress-induced dysbiosis, colon wall, large intestine.

Mukhina Aleksandra Yu. – Assistant of Department of Microbiology, Virology, Immunology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1254-9784. E-mail: 111ms@mail.ru

Bobyntsev Igor' I. – DM, Professor, Head of Department of Pathophysiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru (correspondence author)

Medvedeva Ol'ga A. – Doctor of Biology, Associate Professor, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafrida@rambler.ru

Mishina Ekaterina S. – PhD in Medicine, Assistant of Department of Hystology, Embryology, Cytology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3835-0594. E-mail: katusha100390@list.ru

Svishcheva Maria V. – Post-Graduate Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9825-1139. E-mail: mas-cha.svisheva@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All studies were carried out in compliance with the principles of the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals, directives of the European Parliament and of the Council of the European Union 2010/63 / EC of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes,

“Guidelines for preclinical studies of drugs (Moscow, 2012), and in accordance with the decision of the regional ethics committee (protocol No. 4 of November 30, 2017).

AUTHORS CONTRIBUTION

Mukhina A.Yu. – developing the study concept and design, the experiment conduction, data analysis and interpretation, the manuscript preparation. Bobyntsev I.I. – the research supervisor, final approval for manuscript publication. Medvedeva O.A. – the research supervisor. Mishina E.S. – the experiment and morphometry conduction. Svishcheva M.V. – developing the study concept and design, the experiment conduction.

Received 15.02.2019

Accepted 20.06.2019

For citation: Mukhina A.Yu., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mishina E.S., Svishcheva M.V. Morphological features of the rats' large intestine with stress-induced dysbiosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):80-86. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/09.