

На правах рукописи



ЯРУШНИКОВА ЮЛИЯ АНДРЕЕВНА

**МОДЕЛИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ СВИНЕЙ *IN VITRO* С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ КИШЕЧНОЙ СРЕДЫ**

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Ростов-на-Дону – 2026

Работа выполнена на кафедре «Биология и общая патология»
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Донской государственный технический университет»

Научный руководитель:

Ермаков Алексей Михайлович
доктор биологических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Донской государственный
аграрный университет», врио ректора, ФГБОУ
ВО «Донской государственный технический
университет», профессор кафедры
«Ветеринарная интернатура».

Официальные оппоненты:

Лунева Альбина Владимировна
доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Российский государственный аграрный
университет – МСХА имени К. А. Тимирязева»,
профессор кафедры ветеринарной медицины
института зоотехнии и биологии

Карпенко Лариса Юрьевна
доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет ветеринарной медицины»,
заведующий кафедрой «Биохимия и
физиология»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный аграрный университет» (г.
Санкт-Петербург)

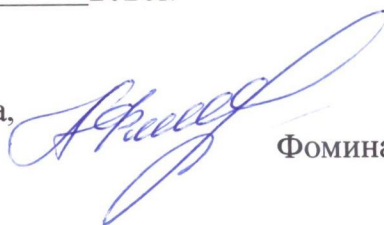
Защита состоится «20» ноября 2026 года в 10:00 часов на заседании
диссертационного совета 24.2.297.04 на базе Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Донской государственный
технический университет» по адресу: 344003 г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1, ауд. 1-450.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Донской
государственный технический университет» и на сайте
<https://science.donstu.ru/apex/f?p=853:7:::NO:RP::>

Автореферат размещен на официальных сайтах ВАК при Министерстве науки и
высшего образования РФ <https://vak.gisnauka.ru/> и ФГБОУ ВО «Донской государственный
технический университет»: <https://science.donstu.ru/apex/f?p=853:12:::NO:RP::>, дата
размещения 16.09.2026 г.

Автореферат разослан « » _____ 2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент



Фомина Анна Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В развивающихся странах ежегодно увеличивается спрос на животный белок. Одним из ключевых факторов увеличения производства мяса является развитие биотехнологий. Но вместе с тем появляется необходимость поиска инструментов для более эффективного производства и обеспечения биологической безопасности (Van Eenennaam A. L., Young A. E., 2015). Российская Федерация занимает пятое место в мире по производству свинины. При этом на внутреннем рынке доля свиноводства занимает 33-34% (Костенко О. В., Васенина Е. Н., 2019). Состав и разнообразие микробного сообщества, а также состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) напрямую влияют на здоровье и продуктивность животных (Myer P. R. et al., 2017). Нарушения в развитии микробного сообщества могут приводить к снижению продуктивности, росту заболеваемости и формированию антибиотикорезистентности.

Микробиота свиней рассматривается как динамичное, пространственно организованное сообщество микроорганизмов, населяющих различные отделы ЖКТ и включающих преимущественно бактерии, а также археи, грибы, простейшие и вирусы (Ma Y. et al., 2026).

Состав и функциональная активность кишечной микробиоты свиней зависят от комплекса факторов, среди которых ведущая роль принадлежит рациону и кормовым добавкам (Myer P. R. et al., 2017). Нутриенты, поступающие с кормом, являются субстратами для микробной ферментации и определяют количественное соотношение, метаболическую активность и устойчивость отдельных таксонов микроорганизмов (Рассолов С. Н., Еранов А. М., 2012). В связи с этим коррекция микробного состава ЖКТ может осуществляться путем направленного изменения состава рациона, применения про-, пре-, метабиотиков и других биологически активных кормовых компонентов (Попов Г. А. с соавт., 2020).

Особое место среди факторов, определяющих состояние кишечной микробиоты, занимают антибиотики. Наряду с терапевтическим и профилактическим применением в животноводстве их длительное время использовали в субтерапевтических дозах как кормовые стимуляторы роста для повышения приростов и улучшения конверсии корма. Однако постоянное селективное давление антибиотиков на кишечную микробиоту способствует угнетению облигатной флоры, нарушению межмикробных взаимодействий и формированию антибиотикорезистентности (Черкашина Н. В. с соавт., 2011). Поэтому поиск эффективных альтернатив антибиотическим стимуляторам роста, а также научное обоснование схем применения пробиотических, пребиотических и метабиотических средств приобретают особую актуальность.

В ответ на эти вызовы современные международные и Российские требования к производству ветеринарных препаратов и кормовых добавок предполагают отказ от стимуляторов роста антибиотической природы и внедрение альтернатив, что требует их тщательного скрининга. Вместе с тем проведение многоэтапных исследований непосредственно на животных сопряжено со значительными материальными и временными затратами, сложностью стандартизации условий опыта и необходимостью соблюдения принципов биоэтики на всех этапах разработки (Gadde et al., 2017).

Для изучения этих процессов необходимы модельные системы, способные воспроизводить сложные условия ЖКТ без проведения трудоемких и затратных экспериментов *in vivo* (Тихменева (Ярушникова) Ю.А. с соавт., 2026). Искусственные модели ЖКТ *in vitro* позволяют имитировать физиологические параметры различных отделов пищеварительного тракта (желудка, тонкого и толстого кишечника), контролировать факторы внешней среды и получать воспроизводимые результаты (Шебеко С. К., Тихменева (Ярушникова) Ю. А., Ермаков А. М., 2024). Такие системы востребованы для оценки влияния кормов, а также служат важным

инструментом контроля качества и оптимизации рецептур при промышленном производстве кормов и ветеринарных препаратов (Mountzouris et al., 2010; Левахин В.И. с соавт., 2013). Это позволяет выявлять закономерности функционирования микробиоты в условиях, максимально приближенных к естественным, сокращая время и ресурсы, необходимые для вывода новой продукции на рынок.

Проблема исследования. Ключевой научной и практической проблемой, лежащей в основе данного исследования, является недостаточная разработанность видоспецифичных искусственных кишечных сред и унифицированных протоколов для моделирования микробиоты, регламентирующих параметры их использования и способных надежно воспроизводить условия, необходимые для функционирования микробиоты ЖКТ животных. Несмотря на наличие статических и динамических моделей пищеварительного тракта, состав питательных сред, режимы культивирования, критерии оценки устойчивости микробного сообщества и показатели соответствия физиологическим условиям ЖКТ свиней существенно различаются между исследованиями.

Отсутствие критериев достаточной функциональности *in vitro* моделей ЖКТ, которые позволяли бы моделировать микробные сообщества в условиях, близких к физиологическим, затрудняет сравнение результатов между лабораториями, снижает воспроизводимость данных и делает невозможным корректное использование конструктивно различных систем имитации пищеварительного тракта.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени созданы статические, динамические и многоступенчатые *in vitro*-модели ЖКТ, предназначенные для воспроизведения процессов пищеварения, ферментации и функционирования кишечной микробиоты. В качестве методологических прототипов широко известны модели для воспроизведения процессов пищеварения человека SHIME и TIM (Van de Wiele T. et al., 2015, Cuevas-Tena M. et al., 2019). Для свиней созданы видоспецифичные системы, предназначенные для изучения переваривания кормов в верхних отделах ЖКТ и ферментации субстратов микробиотой толстого кишечника. Одним из таких подходов является непрерывная ферментационная система PolyFermS, воспроизводящая условия проксимального отдела ободочной кишки свиней. Модель позволяет стабильно поддерживать структуру и метаболическую активность микробного сообщества, а также одновременно сравнивать действие нескольких кормовых факторов на единую исходную микробиоту (Gościński A. et al., 2022). Durif et al. (2025) для изучения кишечной микробиоты свиней разработали динамическую *in vitro* модель толстого кишечника взрослых свиней MPigut-IVM, которая является альтернативой экспериментам *in vivo*. Данные подходы позволяют контролировать основные физиологические параметры среды и проводить скрининговую оценку влияния рационов и кормовых добавок на микробиоту, ферментацию и образование ее метаболитов.

В последние десятилетия исследования микробиоты ЖКТ животных получили интенсивное развитие благодаря внедрению молекулярно-генетических методов. Наибольшее распространение получили метагеномные и метаболомные подходы, которые позволяют проводить комплексную оценку биоразнообразия и функциональной активности микробных сообществ. Метагеномика обеспечивает высокую точность анализа таксономического состава, включая некультивируемые виды, а также позволяет выявлять гены антибиотикорезистентности и факторы патогенности (Drissi et al., 2015; Feng et al., 2017). Вместе с тем молекулярногенетические методы преимущественно характеризуют состав и функциональный потенциал микробиоты, тогда как для экспериментальной оценки ее ответной реакции на воздействие кормовых компонентов, антибиотиков и биотехнологических препаратов необходимы воспроизводимые модельные системы.

Одни из ранних подходов к *in vitro*-исследованию пищеварения у свиней были предложены Graham H. с соавт. (1989). Авторы использовали инкубацию образцов корма с забуференным дуоденальным содержимым в течение 12 часов, а также с забуференным илеальным и фекальным инокулятами в течение 48 часов. Результаты сопоставляли с показателями илеальной и фекальной переваримости, полученными *in vivo*. Показана возможность применения такого подхода для прогнозирования доступности крахмала и сырого протеина для переваривания в тонком кишечнике, а также ферментируемости пищевых волокон в дистальных отделах ЖКТ свиней.

Однако точность результатов, получаемых при *in vitro*-моделировании, определяется степенью соответствия искусственной среды физиологическим условиям ЖКТ животного. Поэтому актуальной задачей остается разработка и стандартизация кишечных сред, обеспечивающих воспроизведение химических, ферментативных и физико-химических параметров содержимого соответствующих отделов кишечника.

Научная гипотеза. Искусственная кишечная среда (ИКС), разработанная с учётом физико-химических, реологических, ферментативных и субстратных характеристик тонкого и толстого отделов кишечника свиней, может обеспечивать поддержание жизнеспособности и численности групп микроорганизмов в динамической *in vitro*-модели и позволяет использовать её для предварительной оценки влияния антимикробных препаратов и средств коррекции антибиотик-ассоциированных изменений микробиоты.

Цель и задачи исследования. Цель исследования – разработать и апробировать искусственную кишечную среду для *in vitro*-моделирования кишечной микробиоты свиней.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Определить минимальные ключевые параметры, характеризующие функциональную достаточность *in vitro*-модели для воспроизведения условий кишечной микробиоты ЖКТ свиней.
2. Разработать искусственную кишечную среду для *in vitro* моделирования кишечной микробиоты с разделением на тонко- и толстокишечный модуль, путем введения отделоспецифичных компонентов; провести оценку соответствия ее физико-химических свойств ключевым параметрам ЖКТ свиней.
3. Провести моделирование кишечной микробиоты свиней *in vitro* с использованием разработанной искусственной среды в динамических условиях системы имитации ЖКТ.
4. Оценить в эксперименте *in vitro* эффективность пробиотического препарата на основе *Bacillus subtilis* в условиях антибиотик-ассоциированного дисбиоза с использованием разработанной искусственной кишечной среды.

Объект исследования. Искусственная кишечная среда при моделировании микробиоты свиней *in vitro*.

Предмет исследования. Состав и физико-химические характеристики искусственной кишечной среды, обеспечивающие сохранение структуры и функциональной активности микробиоты свиней.

Научная новизна исследований. Впервые разработана и апробирована ИКС для *in vitro* моделирования условий тонкого и толстого отдела ЖКТ свиней.

Предложенная среда формирует комплекс условий культивирования, включающий углеводные и белковые субстраты, минеральные компоненты, витамины, муцин, желчь, ферментные препараты, гемин и восстановительный агент, обеспечивающий моделирование условий кишечной среды, приближенных к физиологическим по контролируемым показателям. Установлено, что введение отделоспецифичных компонентов в состав базовой ИКС позволяет воспроизводить контролируемые физико-химические и реологические условия, характерные для тонкого и толстого отделов кишечника свиней. В отличие от традиционных селективных сред,

ИКС обеспечивает комплексное развитие микробного сообщества и поддерживает рост облигатных анаэробов.

Выполнено сопоставление таксономического состава и разнообразия кишечной микробиоты в естественных условиях (*in vivo*) с результатами моделирования в системе *in vitro* на основе ИКС. Установлены ключевые таксономические и функциональные различия между нативной кишечной микробиотой свиней и микробиотой, культивированной в контролируемых условиях.

ИКС апробирована в системе искусственного желудочно-кишечного тракта (иЖКТ). Это позволило оценить динамику микробного сообщества в условиях *in vitro*, смоделировать изменения при воздействии антибиотика и последующей коррекции пробиотическим препаратом на основе *Bacillus subtilis*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования расширяют представления о моделировании микробиоты ЖКТ *in vitro*.

Использование культуральных, молекулярно-генетических и биохимических методов в данной модели обеспечивает комплексную оценку микробных сообществ ЖКТ. Исследование позволяет оценить их состав, численность и динамику при воздействии различных факторов.

С теоретической точки зрения, использование иЖКТ перспективно для промежуточного скринингового этапа. Как альтернатива классическим методам *in vivo* данная разработка снижает зависимость от трудоемких и затратных экспериментов на животных, решает этическую проблему использования живых животных и обеспечивает стандартные условия эксперимента для повышения воспроизводимости результатов. Исследование вносит вклад в разработку новых экспериментальных *in vitro* платформ для изучения микробиоты.

Полученные результаты обладают высокой практической ценностью для ветеринарии и сельского хозяйства.

В настоящее время первичный скрининг кормовых добавок и биологически активных агентов преимущественно осуществляется с использованием культуральных методов, позволяющих оценивать влияние исследуемого вещества на отдельные штаммы микроорганизмов, а также клеточных моделей кишечного эпителия, применяемых для изучения цитотоксичности, барьерной функции и взаимодействия с патогенами (Шевяков А. Н., Гогина Н. Н., 2023.). При необходимости получения данных о безопасности, эффектах, зависимых от дозировки или механизмах действия дополнительно проводят исследования на лабораторных животных. Вместе с тем указанные модели не воспроизводят в полном объеме процессы пищеварения, ферментации и межмикробные взаимодействия, характерные для ЖКТ свиньи.

Разработка и применение модели иЖКТ свиньи целесообразны прежде всего как этап предварительного скрининга исследуемых агентов. На начальной стадии культуральные методы позволяют оценить антимикробную активность, влияние вещества на рост отдельных представителей микробиоты, а также его потенциальную токсичность или стимулирующее действие (Kim H.Y., Moon J.O., Kim S.W., 2024). Однако изолированные культуры не воспроизводят сложные межмикробные взаимодействия, процессы переваривания и ферментации, происходящие в кишечнике животного. Использование иЖКТ на следующем этапе позволяет исследовать влияние отобранных агентов в условиях, приближенных к среде ЖКТ свиньи, оценить изменения состава и метаболической активности микробного сообщества, ферментацию субстратов и образование микробных метаболитов. По результатам такого скрининга для последующих исследований на лабораторных животных и свиньях могут быть отобраны лишь наиболее перспективные, безопасные и биологически активные образцы. ИЖКТ не заменяет *in vivo*-эксперимент, а обеспечивает более обоснованный выбор кандидатов и позволяет сократить объем предварительных исследований на животных.

Вследствие этого оценка эффективности кормовых добавок, предназначенных для воздействия на организм животного, во многих случаях требует непосредственного проведения *in vivo*-исследований на свиньях. Такие опыты обеспечивают получение окончательных данных о переносимости добавки, ее влиянии на состояние здоровья животных, показатели роста, конверсию корма, переваримость питательных веществ и состав кишечной микробиоты, однако отличаются значительной продолжительностью, стоимостью и зависимостью результатов от индивидуальных и технологических факторов. Следовательно, актуальной задачей является развитие промежуточных скрининговых подходов, которые позволят обоснованно отбирать наиболее перспективные агенты до проведения экспериментов на целевом виде.

Методология и методы исследования. Методологическая основа исследования заключалась в разработке и апробации искусственной кишечной среды для *in vitro*-моделирования кишечной микробиоты свиней. Использовался комплексный подход, включавший разработку вариаций искусственной кишечной среды для тонкого и толстого отдела ЖКТ, оценку их физико-химических и реологических свойств, культивирование фекальной микробиоты свиней в динамической модели искусственного желудочно-кишечного тракта.

Исследование проводилось с использованием специализированного лабораторного и аналитического оборудования. Применяли физико-химические, реологические, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Функциональная достаточность разработанной *in vitro*-модели кишечной среды свиней обеспечивается заданным диапазоном pH 6,5–7,2, вязкостью 10^2 – 10^3 мПа×с, ферментативной активностью и набором структурных полисахаридных субстратов. Соблюдение комплекса этих параметров позволяет сохранять жизнеспособность и таксономическую структуру кишечной микробиоты в течение не менее 21 суток культивирования.

2. Модульная организация искусственной кишечной среды на едином базовом составе с введением отделоспецифичных компонентов позволяет в рамках одного эксперимента воспроизводить контролируемые физико-химические и реологические условия тонкого (pH $7,0 \pm 0,1$, вязкость $408,9 \pm 155,4$ мПа×с) и толстого (pH $6,7 \pm 0,1$, вязкость $527,4 \pm 266,4$ мПа×с) отделов кишечника свиней, что отличает разработанную среду от существующих аналогов, ориентированных на отдельный отдел ЖКТ или возрастную группу животных.

3. Культивирование фекальной микробиоты свиней в динамической системе имитации ЖКТ с использованием разработанной среды обеспечивает формирование стабильного микробного сообщества (на 7–8-е сутки), сопоставимое по основным исследованным группам микроорганизмов, при сохранении статистически значимых различий по отдельным таксонам (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus spp.*), что подтверждает пригодность модели для этапа предварительного скрининга.

4. Разработанная модель воспроизводит амоксициллин-индуцированный дисбиоз кишечного микробиоценоза свиней (снижение общего микробного числа и облигатной микрофлоры на 2–3 порядка к 7–8-м суткам) и позволяет оценивать эффективность его коррекции пробиотическим препаратом на основе *Bacillus subtilis*, демонстрирующим опережающее восстановление *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* при неполной нормализации условно-патогенной флоры. Это подтверждает применимость искусственной кишечной среды как инструмента сравнительной оценки антибактериальных и пробиотических препаратов до испытаний на целевом виде животных.

Степень достоверности и апробация научных результатов. Достоверность обеспечена использованием экспериментально апробированной модели искусственного ЖКТ с

автоматической регуляцией pH, контролируемые потоками среды и воспроизведением физиологических условий ферментации. Все этапы выполнялись асептически с применением сертифицированного оборудования и стандартизированных протоколов.

Микробиологический анализ включал классические бактериологические методы с идентификацией методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и определением антибиотикочувствительности по CLSI. Количественный анализ микробиоты проводили методом ПЦР в реальном времени.

Статистическую обработку выполняли с использованием описательной статистики: данные представляли как медиану и межквартильный интервал или среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для дифференциального анализа таксонов применяли контроль множественных сравнений (FDR, $q < 0,05$).

Данные нашего исследования были представлены на следующих конференциях: «Достижения ученых в реализации научных исследований в агропромышленном комплексе» (Краснодар, 2025), «Генетические технологии в биомедицине» (Москва, 2025), «Агропоколение: наука, практика, инновации» (Краснодар, 2025), «Инновационные технологии в науке и образовании» (Ростовна-Дону, 2025), а также на Всероссийской научной школе «Медицина молодая» (Москва, 2024) и Международном форуме «Молодежь в АПК» (2025, Ростов-на-Дону).

Результаты научных исследований Ярушниковой Ю.А. внедрены в деятельность Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ») и в практику ФБНУ «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, а также в образовательный процесс кафедры «Биология и общая патология» ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет».

Грантовая поддержка. Работа выполнена в рамках проекта Минобрнауки РФ «Молекулярные механизмы взаимодействия сообществ кишечных микроорганизмов *in vivo* и *in vitro* на базе автоматизированной системы имитации ЖКТ свиньи» (№ НИОКТР 124111200008-4).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 1 – в журнале, индексируемый в наукометрической базе данных Scopus.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа является результатом исследований, проведенных лично соискателем совместно с коллегами в период с 2023 по 2026 гг. в г. Ростов-на-Дону. Вклад соискателя оценивается не менее 80 %. Участие соавторов отражено в совместных публикациях, соавторы не возражают против использования полученных результатов в диссертационной работе. Лично соискателем обоснована концепция моделирования кишечной микробиоты *in vitro* и разработан состав ИКС, адаптированной для функционирования в автоматизированной системе имитации ЖКТ. Соискатель участвовал в постановках эксперимента, отборе биологического материала, подготовке и инокуляции проб, молекулярно-генетические исследования, включая экстракцию ДНК, постановку и анализ ПЦР в режиме реального времени для оценки состава кишечной микробиоты, а также обработку и интерпретацию полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология: пункты 3, 4, и 11.

Структура и объем работы. Работа изложена на 160 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, списка сокращений, приложений, библиографического списка литературы. Работа содержит 14 таблиц и 11 рисунков. Библиографический список представлен в виде 154 источников, из них 119 иностранных.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю – доктору биологических наук, профессору Ермакову Алексею Михайловичу (ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет») за всестороннюю научную поддержку, внимательное руководство и ценные рекомендации, оказанные на всех этапах выполнения диссертационной работы.

Отдельную признательность автор выражает доктору фармацевтических наук, профессору, заведующему кафедрой "Биотехнические и медицинские системы и технологии" Шебеко Сергею Константиновичу (ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет») и доктору ветеринарных наук, заведующему кафедрой "Биология и общая патология" Тресницкому Сергею Николаевичу (ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет») за оказанную помощь в организации исследований и конструктивные замечания.

Автор также выражает благодарность Попову Игорю Витальевичу, Седовой Дарье Андреевне, Головину Сергею Николаевичу и Ханукаеву Максиму Михайловичу (ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет») за оказанное содействие и помощь при проведении экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлась кишечная микробиота свиней. Исследования проводили на содержимом тонкого и толстого отделов кишечника клинически здоровых свиней 29-недельного возраста, выращенных в условиях промышленной фермы «Вепоз» без антибиотикотерапии и резкой смены рациона. Кишечные пробы отбирали при убое асептически, из соответствующих отделов ЖКТ, доставляли в лабораторию в изотермических контейнерах при температуре +4 °С.

Экспериментальная модель *in vitro* реализована на основе автоматизированной системы и ЖКТ свиньи (Ханукаев М.М. с соавт., 2025). Уровень pH в биореакторах поддерживали автоматически (1 М HCl и NaOH): для тонкокишечного модуля — 6,5–7,2, для толстокишечного — 6,5–6,8. В тонкокишечный модуль объемом 700 мл непрерывно подавали стерильную среду со скоростью 1,5 мл/ч; с той же скоростью содержимое поступало в толстокишечный биореактор. Два раза в сутки (интервал 12 ч) вносили 33 мл свежей среды, после 5 мин перемешивания такой же объем переносили в модуль толстой кишки. В тонкокишечный и толстокишечный модули вносили соответственно по 30 мл асептически отобранного содержимого тонкого и толстого отделов кишечника.

Базовый состав среды готовился следующим образом. На 1 л дистиллированной воды последовательно добавляли следующие компоненты (г/л): пектин — 9,0; ксилан — 9,0; арабиногалактан — 9,0; амилопектин — 9,0; казеин — 43,7; крахмал — 50,0; бактопептон — 43,7; стерильная бычья желчь — 0,7; $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ — 4,7; NaCl — 8,4; $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ — 0,009; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ — 0,7; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ — 0,8; гемин — 0,02; п-аминобензойная кислота — 0,2. Смесь автоклавируемали при 134 °С и давлении 2 атм в течение 30 минут. После охлаждения в асептических условиях

вводились: твин-80 – 31,5; никотинамид – 2,5; тиамин – 0,004; цистеин·HCl – 0,003; менадион – 0,001; D-биотин – 0,002; витамин B₁₂ – 0,0005; пантотеновая кислота – 0,01; ниациномид – 0,005.

Разработанную ИКС использовали в двух взаимосвязанных модулях системы иЖКТ, каждый из которых воспроизводил физико-химические и биохимические параметры соответствующего отдела ЖКТ свиньи.

- Модуль I (тонкий кишечник) содержал базовый состав, а также микрокристаллическую целлюлозу (5 г/л), трипсин (3 мг/л), химотрипсин (1 мг/л) и панкреатин (3,5 г/л), что обеспечивало ферментативное расщепление белков и углеводов при pH 6,8–7,2.

- Модуль II (толстый кишечник) к базовому составу добавляли повышенное содержание микрокристаллической целлюлозы (9 г/л), что воспроизводило высокую концентрацию непереваримых субстратов и обеспечивало условия для роста анаэробной микрофлоры, pH 6,5–6,8.

Вязкость образцов определяли на ротационном вискозиметре Thermo Scientific HAAKE Viscotester C при 20±1 °C с использованием шпинделей L2 и L4 при скоростях вращения 20, 30, 50, 60 и 100 об/мин; для каждого режима выполняли не менее трёх повторных измерений.

Микробиологический анализ включал высев нативного материала и проб из иЖКТ на среды Эндо, Энтерококкагар, Лактобакагар, LB-агар, Бифидум и среда Вильсон-Блэра и тиогликолевую среду. Идентификацию выделенных бактериальных культур проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. ПЦР-РВ осуществляли с использованием ДТ-прайм в соответствии с инструкцией к набору «Колонофлор-16 (биоценоз)». Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом (CLSI).

Из кишечных проб свиней ДНК выделяли с использованием набора SKYamp Genomic DNA Kit, EDC304, концентрацию определяли на флуориметре Qubit. Подготовка библиотек метагеномной ДНК проводилась в рамках договора с ООО «Альгавитапро» с использованием набора SMRTbell Prep Kit 3.0. Секвенирование выполняли на платформе PacBio Sequel IIe.

Для моделирования антибиотик-индуцированного дисбиоза с последующей пробиотической коррекцией *in vitro* в системе иЖКТ отбирали содержимое толстого отдела кишечника. Толстокишечный модуль установки иЖКТ имел рабочий объём 450 мл. На протяжении 9 суток поддерживали температуру 39 °C и pH 6,5–6,8 в модуле «толстый кишечник», ежедневно обновляя 100 мл среды для имитации кормления. После стабилизации микробиоценоза в течение трёх дней вносили препарат «Амоксигард» до концентрации 16 мг/л, затем два дня проводили коррекцию препаратом «Ветоспорин Ж» 10 мл/л.

Состав и численность основных групп микроорганизмов определяли культуральным методом, параллельно проводили ПЦР-РВ.

Статистическую обработку и визуализацию данных выполняли в MS Excel и R (критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, критерий Манна-Уитни), рассчитывая относительную представленность таксонов и динамику микробиоценоза.

Общий дизайн исследования показан на рисунке 1.

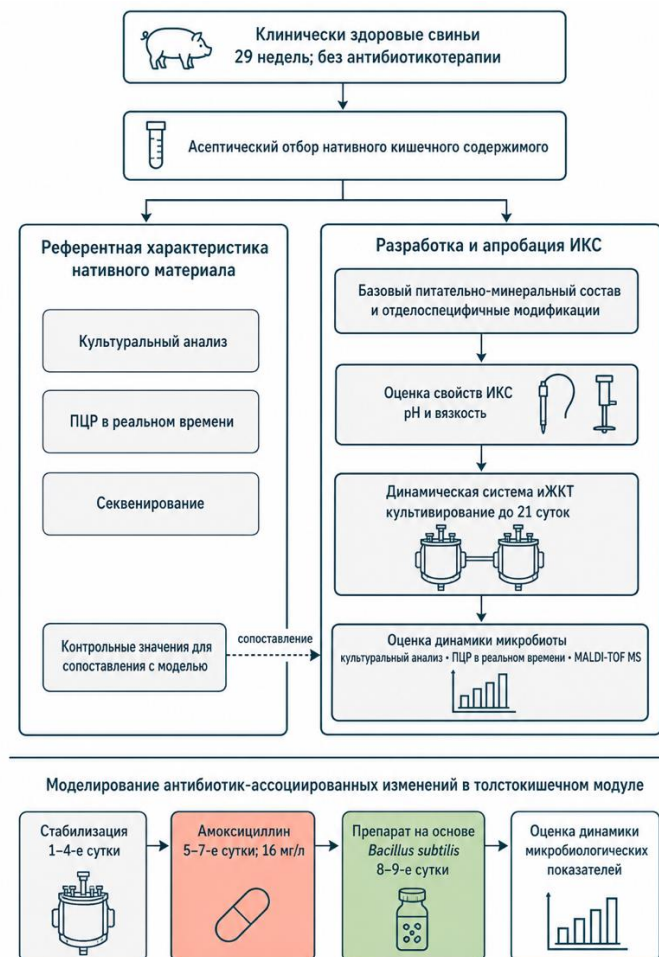


Рисунок 1 - Дизайн экспериментального исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1. Изучение реологических свойств кишечного химуса

Измерение вязкости различных вариантов искусственной кишечной среды выявило выраженную зависимость реологических характеристик от состава среды, степени её разбавления и типа используемого шпинделя. Для всех исследованных образцов было характерно снижение вязкости при увеличении скорости вращения, что свидетельствует о псевдопластическом (shear-thinning) типе течения, типичном для слизистого содержимого ЖКТ (рисунок 2).

Более воспроизводимые и физиологически релевантные данные были получены при использовании шпинделя L2, оптимизированного для сред средней вязкости. При температуре $(20 \pm 1) ^\circ\text{C}$ значения вязкости находились в диапазоне 200–900 мПа×с. Для разбавленной среды (500 мл унифицированной кишечной среды и 300 мл воды) вязкость тонкокишечного варианта составляла 667–217 мПа×с, а толстокишечного — 923–247 мПа×с. Оба варианта демонстрировали выраженное псевдопластическое поведение, при котором вязкость снижалась примерно в 3–4 раза с ростом скорости сдвига.

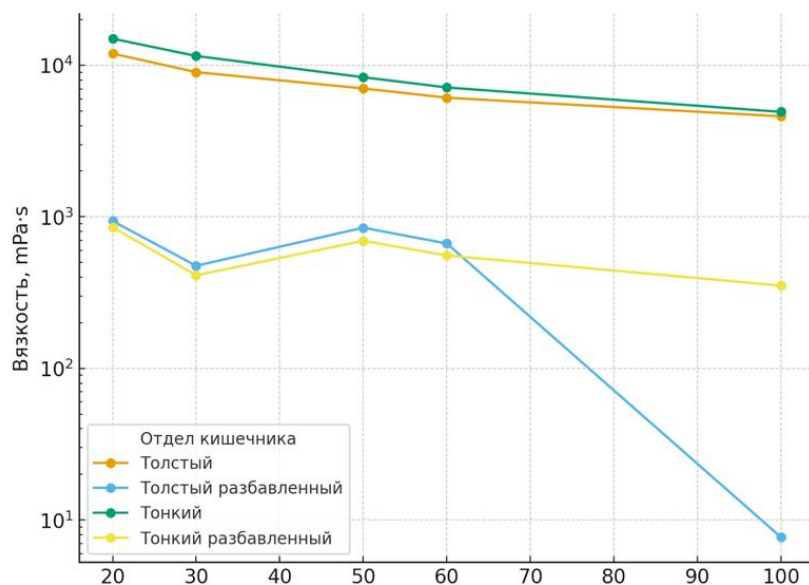


Рисунок 2 - Зависимость вязкости от скорости вращения (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2025).

Как показано на рисунке 3, кривые вязкости для тонкого и толстого отделов располагаются в пределах физиологического диапазона вязкости кишечного содержимого свиней. При скоростях вращения 20–30 об/мин значения составляли 600–900 мПа×с, тогда как при 100 об/мин снижались до 200–250 мПа×с, что соответствует реологическому поведению слизистой фазы *in vivo*.

Показано, что для корректного функционирования системы искусственного желудочно-кишечного тракта требуется среда с вязкостью порядка 10^2 – 10^3 мПа×с при низких скоростях сдвига и выраженным псевдопластическим поведением (Ellis P. R. et al., 1995).

Полученные результаты показали, что разработанная ИКС обладает псевдопластическим характером течения: при увеличении скорости вращения вязкость снижалась как в варианте для тонкокишечного, так и в варианте для толстокишечного модуля. При скорости 20 об/мин вязкость составляла 667,3 мПа×с для тонкокишечного и 922,6 мПа×с для толстокишечного варианта; при 100 об/мин она уменьшалась до 216,7 и 246,8 мПа×с соответственно. Указанные реологические параметры обеспечивали стабильную работу системы иЖКТ и циркуляцию среды в ходе культивирования.

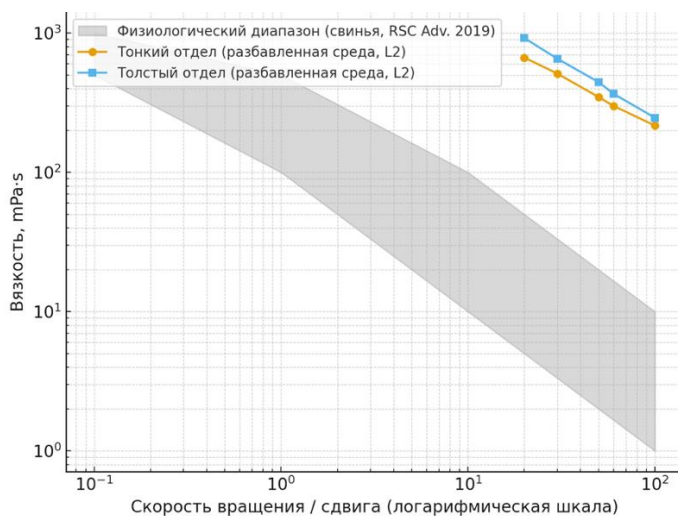


Рисунок 3 - Сравнение вязкости разбавленной кишечной среды с физиологическими параметрами свиньи при использовании шпинделя L2 (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2025).

1.2. Изучение pH искусственной кишечной среды

Для тонкокишечного модуля был обоснован и реализован диапазон pH 6,8–7,2, при среднем значении $7,0 \pm 0,17$, а для толстокишечного модуля — диапазон pH 6,5–6,8, при среднем значении $6,7 \pm 0,1$. Полученные в диссертационной работе данные по физико-химическим параметрам содержимого ЖКТ животных сведены и интегрированы в специализированную базу данных «База данных физико-химических параметров содержимого ЖКТ животных (жвачных, моногастричных и птиц)».

1.3. Исследование нативного кишечного содержимого методом определения метагеномных профилей сообществ микроорганизмов в отделах желудочно-кишечного тракта свиньи

Для формирования референтного профиля кишечной микробиоты свиней и последующей оценки соответствия *in vitro*-модели были исследованы образцы содержимого тонкого и толстого отделов кишечника. Таксономическую структуру микробных сообществ оценивали методом секвенирования гена 16S рРНК с последующей биоинформатической обработкой данных.

В ходе работы были получены метагеномные профили микробных сообществ в основных отделах ЖКТ свиньи (рисунок 4). Для повышения репрезентативности создаваемой модели и проверки результатов метагеномного секвенирования было принято решение сформировать референтную базу данных микробиоты ключевых отделов ЖКТ свиньи.

Метагеномное профилирование выявило различия микробных сообществ между отделами ЖКТ свиньи. На основе полученных данных сформирована референтная база нормальной микробиоты, включающая 780 уникальных таксонов, которая использовалась для сопоставления нативного материала с образцами из иЖКТ. База данных зарегистрирована под названием «База данных качественного состава нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта *Sus scrofa domestica*».

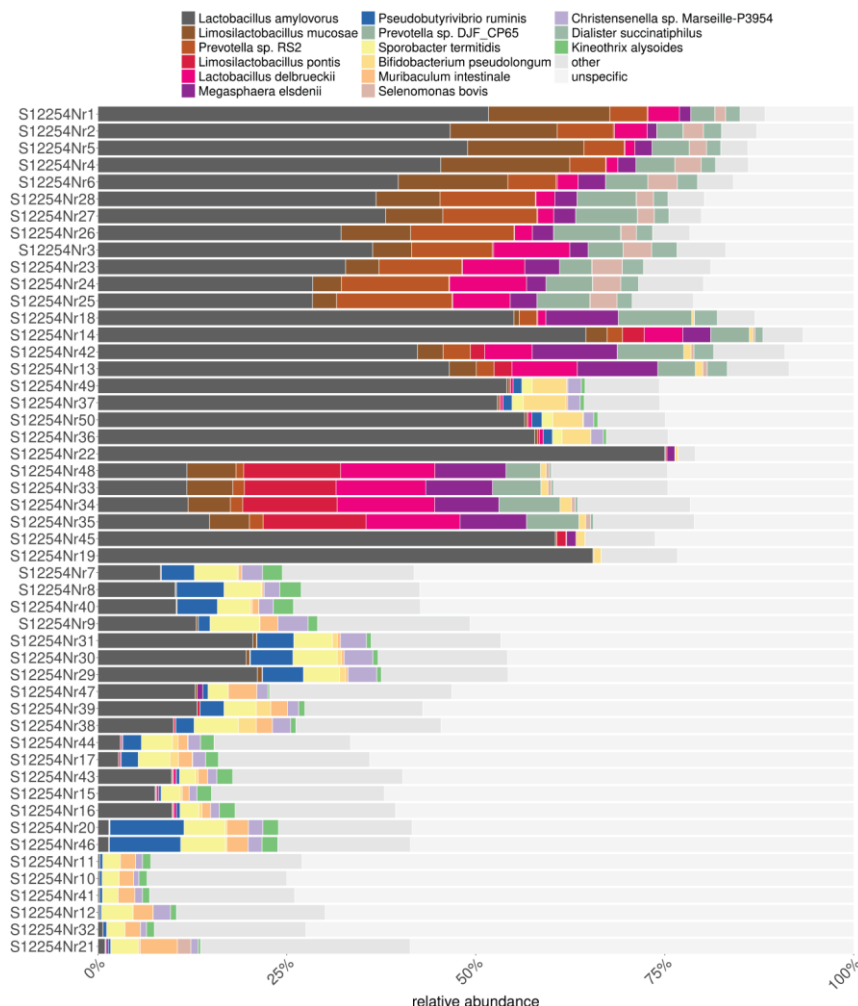


Рисунок 4 – Гистограммы относительного разнообразия последовательностей. Цвета, представляющие 15 наиболее распространенных видов, показаны справа. Количество всех остальных видов было суммировано и показано как «другие». Считывания, которые относятся более чем к одному виду, показаны как «неспецифические»

1.4. Моделирование кишечной микробиоты свиньи *in vitro* в автоматизированной системе имитации желудочно-кишечного тракта

Сравнительный анализ показал, что существующие модели преимущественно ориентированы на отдельный отдел ЖКТ, возрастную группу или тип рациона. Разработанная ИКС отличается модульной организацией и позволяет последовательно моделировать условия тонкого и толстого кишечника свиньи в рамках одного эксперимента.

Количественные показатели нативной микробиоты использовали как контрольные ориентиры для оценки соответствия микробного сообщества, сформированного в системе иЖКТ (таблица 1).

Таблица 1 - Количественное содержание исследуемых показателей кишечной микробиоты свиней, выявленное культуральным методом (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2026).

Показатель	Содержание, КОЕ/г	
	Тонкая кишка	Толстая кишка
Общее микробное число	10 ¹¹	10 ¹²
<i>Lactobacillus spp</i>	10 ¹⁰	10 ¹⁰
<i>Bifidobacterium spp</i>	10 ¹⁰	10 ¹⁰
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	10 ⁹
<i>Enterococcus spp</i>	10 ⁷	10 ⁵

Количественный состав микробиоты, определенный методом ПЦР в реальном времени, представлен в таблице 2. Результаты ПЦР в целом согласуются с данными культурального исследования и дополняют их, что позволяет комплексно оценить состояние микробного сообщества.

Для оценки соответствия количественного профиля микробиоты в системе иЖКТ нативному кишечному материалу был проведён корреляционный анализ Спирмена. Между количественными показателями нативной микробиоты и соответствующими модулями иЖКТ выявлена сильная положительная корреляция: $\rho = 0,857$, $p = 0,014$, для тонкого отдела и $\rho = 0,893$, $p = 0,007$, для толстого отдела. Это подтверждает сохранение основных количественных характеристик микробного сообщества в модели.

Таблица 2 - Количественное содержание исследуемых показателей кишечной микробиоты свиней, выявленное методом кПЦР в нативном материале и системе имитации ЖКТ (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2026)

Показатель	Содержание, КОЕ/г			
	Свинья, тонкая кишка	Модуль «Тонкая кишка», 12 день культивирования	Свинья, толстая кишка	Модуль «Толстая кишка», 12 сутки культивирования
Общая бактериальная масса	9×10 ¹¹	3×10 ¹²	6×10 ¹²	10 ¹²

Окончание таблицы 2

<i>Lactobacillus spp</i>	2×10^{10}	7×10^9	2×10^{10}	4×10^{10}
<i>Bifidobacterium spp</i>	8×10^{10}	10^{11}	4×10^{10}	9×10^{10}
<i>Escherichia coli</i>	4×10^6	3×10^7	4×10^9	10^9
<i>Bacteroides spp</i>	3×10^7	9×10^6	9×10^{10}	9×10^9
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	4×10^9	4×10^8	7×10^7	7×10^6
<i>Enterococcus spp</i>	2×10^7	2×10^7	1×10^5	1×10^5

Совокупность результатов свидетельствовала о сохранении основных групп микроорганизмов и о возможности культивирования анаэробной фракции микробиоты в разработанной ИКС.

Посуточная динамика микробиологических показателей (рисунок 5) свидетельствовала о достижении относительной стабилизации исследуемых групп микроорганизмов к 7-м суткам культивирования в тонкокишечном модуле.

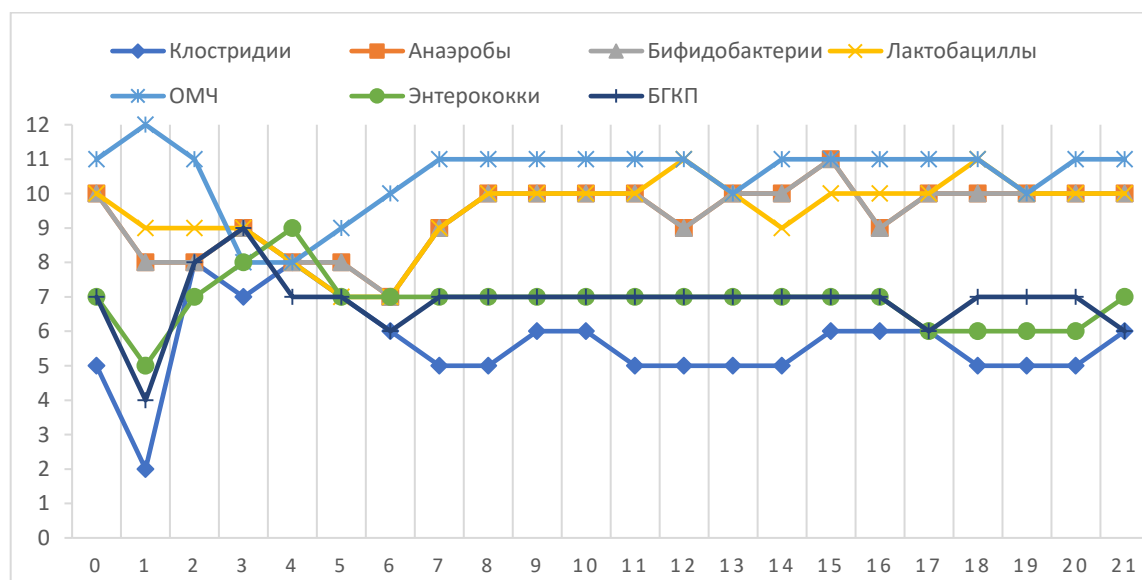


Рисунок 5 - Динамика микробиологических показателей модуля «тонкая кишка». По горизонтали – дни эксперимента; по вертикали – содержание КОЕ/мл (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2026).

В толстокишечном модуле относительная стабилизация показателей наблюдалась к 8-м суткам (рисунок 6).

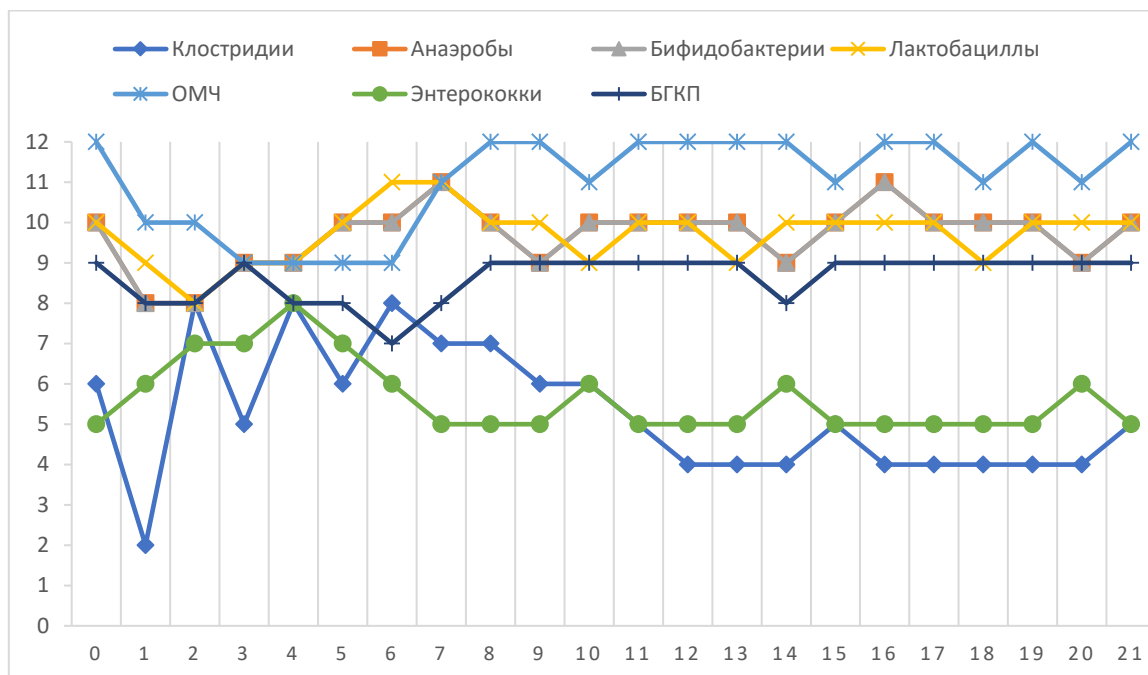


Рисунок 6 - Динамика микробиологических показателей модуля «толстая кишка». По горизонтали – дни эксперимента; по вертикали – содержание КОЕ/мл (Тихменева (Ярушникова) с соавт., 2026).

Для проверки заявленного достижения микробиологического равновесия проведено сопоставление значений показателей в период стабилизации с исходным уровнем нативного контроля с использованием критерия Уилкоксона для парных наблюдений. Для ОМЧ, анаэробов, лактобацилл, бифидобактерий и БГКП статистически значимых отличий от контроля не выявлено, что подтверждает достижение стабильного состояния, сопоставимого с нативным материалом. В то же время содержание энтерококков и клостридий в обоих модулях статистически значимо отличались от контрольного уровня.

MALDI-TOF MS подтвердил присутствие в иЖКТ представителей родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Aerococcus* и *Lactobacillus*. У выделенных изолятов выявлена устойчивость к отдельным исследованным антибиотикам, включая цефтазидим, цефотаксим, левомецетин, эритромицин и тетрациклин. В одном изоляте из тонкокишечного модуля обнаружена множественная устойчивость.

1.5. Изучение коррекции дисбиоза кишечной микробиоты свиней в модели искусственного ЖКТ

Микробиологические характеристики микробиоты исходных образцов от свиней представлены в таблице 3. Для проверки применимости ИКС в качестве модели лекарственно-индуцированных изменений микробиоты был проведён эксперимент в толстокишечном модуле иЖКТ.

Эффективность моделирования оценивали по изменению численности культивируемых групп микроорганизмов, результатам кПЦР и характеристикам микробного сообщества.

Таблица 3 - Количественное содержание исследуемых показателей кишечной микробиоты свиней в толстом отделе кишечника, выявленное культуральным методом (Ярушникова с соавт., 2026).

Показатель	Содержание, КОЕ/г
Общее микробное число	10^{12}
<i>Lactobacillus spp</i>	10^8
<i>Bifidobacterium spp</i>	10^7
<i>Escherichia coli</i>	10^8
<i>Enterococcus spp</i>	10^4
<i>Clostridium spp.</i>	10^9

На рисунке 7 показана посуточная динамика микробиологических показателей содержимого модуля, моделирующего толстый отдел кишечника. Динамическое равновесие в биореакторе устанавливается к 3-м суткам культивирования. В период до 4-х суток микробиоценоз оставался стабильным.

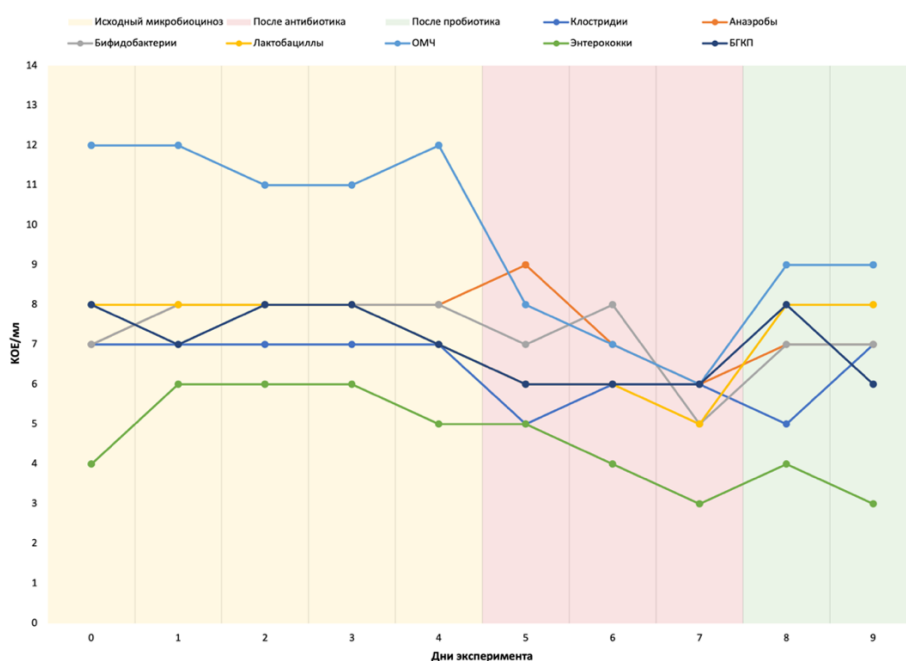


Рисунок 7 – Динамика микробиологических показателей модуля «толстая кишка». По горизонтали – дни эксперимента; по вертикали – содержание КОЕ/мл (Ярушникова с соавт., 2026)

Внесение амоксициллина (5–7-е сутки) приводило к постепенному снижению показателей с 6-х суток: применение антибиотика в системе иЖКТ вызвало выраженный и статистически подтвержденный антимикробный эффект: содержание клостридий снизилось с 10^7 до 10^6 КОЕ/мл ($p=0,030$), лактобацилл - с 10^8 до 10^6 КОЕ/мл ($p=0,042$), ОМЧ - с 10^{11} до 10^7 КОЕ/мл ($p=0,048$), БГКП - с 10^7 до 10^6 КОЕ/мл ($p=0,040$) относительно исходного уровня, определённого как медиана показателей за первые 4 дня культивирования (дни 1–4) (критерий Манна—Уитни).

Максимальное угнетение приходилось на 8-е сутки — первые сутки после отмены антибиотика и начала введения пробиотика: бифидобактерии и лактобациллы снижались до 10^5 КОЕ/г, ОМЧ и анаэробы — до 10^6 КОЕ/г, энтерококки — до 10^3 КОЕ/г. Облигатные анаэробы, бифидобактерии и энтерококки продемонстрировали более устойчивый профиль: значимых различий не установлено ($p>0,05$), при этом энтерококки показали выраженную тенденцию к снижению ($p=0,064$).

На фоне применения препарата на основе *Bacillus subtilis* (8–9-е сутки) лактобациллы и бифидобактерии к 9-м суткам возвращались к фоновым значениям (10^8 и 10^7 КОЕ/г), тогда как

ОМЧ оставалось на уровне 10^9 КОЕ/г (на 2–3 порядка ниже исходного), БГКП — 10^6 КОЕ/г, энтерококки — 10^3 КОЕ/г; клостридии восстанавливались до 10^7 КОЕ/г, концентрация *B. subtilis* удерживалась на уровне 10^7 КОЕ/г. Финальное сопоставление исходного уровня с состоянием после пробиотика не выявило значимых различий ни по одному показателю ($p > 0,05$), что говорит об успешном возвращении системы к состоянию, статистически неотличимому от исходного. Модель иЖКТ воспроизвела ожидаемую динамику "нарушение - восстановление", характерную для реального кишечного тракта после антибиотикотерапии и пробиотической поддержки.

ВЫВОДЫ

1. Разработана искусственная кишечная среда с модульной организацией, включающая тонкокишечный модуль (трипсин 3 мг/л, химотрипсин 1 мг/л, панкреатин 3,5 г/л, при pH $7,0 \pm 0,1$) и толстокишечный модуль (микrokристаллическая целлюлоза 9 г/л, при pH $6,7 \pm 0,1$), основанная на комплексе питательных, минеральных и ростовых компонентов (пектин, ксилан, арабиногалактан, амилопектин, крахмал, казеин, бактопептон, стерильную бычью желчь, минеральные соли, гемин, п-аминобензойную кислоту, твин-80, витамины и цистеин·HCl). Подобраный состав обеспечивает воспроизведение вязкости кишечного содержимого на уровне $408,9 \pm 155,4$ мПа·с в тонком и $527,4 \pm 266,4$ мПа·с в толстом отделе. Выбранный диапазон характеризует структурированную дисперсную среду, моделирующую измельченный химус, и обеспечивает ее псевдопластическое поведение. Разработанная ИКС воспроизводит минимальный набор физико-химических параметров, обеспечивающих функциональную достаточность *in vitro*-модели кишечной среды свиней

2. При моделировании свиной микробиоты в разработанной среде в условиях системы имитации ЖКТ формирование стабильного микробного сообщества достигалось на 7-е сутки в модуле тонкой кишки и на 8-е сутки в модуле толстой кишки и сохранялось до конца эксперимента (до 21 суток). Качественные и количественные показатели микробиоты соответствовали нативному материалу от свиней (общее микробное число порядка 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г, *Lactobacillus spp.* 10^9 – 10^{10} КОЕ/г, *Bifidobacterium spp.* 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г, *Escherichia coli* 10^6 – 10^9 КОЕ/г, *Bacteroides spp.* 10^7 – 10^{10} КОЕ/г, *Faecalibacterium prausnitzii* 10^7 – 10^9 КОЕ/г, *Enterococcus spp.* 10^5 – 10^7 КОЕ/г). Корреляционный анализ Спирмена показал сильную положительную связь, что подтверждает вывод. Результаты, полученные методом ПЦР и культуральными методами, демонстрировали однонаправленные изменения исследуемых показателей и в совокупности подтверждали сохранение основных характеристик кишечной микробиоты свиней.

3. Исследование амоксициллин-индуцированного дисбиоза кишечного микробиоценоза свиней в условиях системы имитации ЖКТ доказало целесообразность применения разработанной кишечной среды. Внесение амоксициллина в дозе 16 мг/л на 5–7-е сутки культивирования приводило к нарушению динамического равновесия микробиоценоза: к 7–8-м суткам общее микробное число снижалось с 10^{11} – 10^{12} до 10^6 КОЕ/г, численность *Lactobacillus spp.* – с 10^7 – 10^8 до 10^5 КОЕ/г и *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.* и *Escherichia coli* – с 10^7 – 10^8 до 10^6 КОЕ/г, а *Enterococcus spp.* – с 10^6 до 10^3 КОЕ/г. Последующее применение пробиотического препарата на основе *Bacillus subtilis* в терапевтической дозе 10 мл/л на 8–9-е сутки сопровождалось опережающим восстановлением облигатной микрофлоры: к 9-м суткам численность *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* достигала исходных значений, при неполной нормализации условно- патогенной флоры.

4. Разработанная кишечная среда перспективна для внедрения в практику микробиологических и ветеринарных исследований с применением систем имитации ЖКТ.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для предварительного скрининга антимикробных, пробиотических препаратов, кормовых добавок и других исследуемых веществ на кишечную микробиоту свиней рекомендуется использовать разработанную ИКС в составе динамической системы иЖКТ. Динамику исследуемых групп микроорганизмов необходимо комплексно оценивать культуральными методами, ПЦР в реальном времени и MALDI-TOF масс-спектрометрией выделенных изолятов.

2. Для получения стандартизированной динамической *in vitro*-модели кишечной микробиоты свиней рекомендуется использовать разработанную ИКС в системе имитации ЖКТ. Продолжительность предварительного культивирования должна составлять не менее 7–8 суток, необходимых для стабилизации исследованных микробиологических показателей. Модель пригодна для проведения экспериментов длительностью не менее 21 суток.

3. Для изучения фенотипической антибиотикочувствительности микроорганизмов в динамической *in vitro*-модели рекомендуется проводить её определение до начала культивирования и после завершения эксперимента. Это позволяет сопоставлять профиль чувствительности изолятов нативного материала с изолятами, выделенными из модулей иЖКТ, и оценивать сохранение или изменение фенотипической устойчивости в контролируемых условиях культивирования.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полученные результаты исследования подтверждают перспективность ИКС, как инструмента для изучения кишечной микробиоты в контролируемых условиях. Разработанную среду рекомендуется использовать как промежуточный этап между исследованиями на отдельных культурах микроорганизмов и опытами на животных. Это позволит предварительно оценить действие исследуемых препаратов в условиях микробного сообщества, сократить число малоинформативных опытов на животных и обеспечить более обоснованный выбор вариантов для последующей *in vivo*-проверки.

Разработанный подход к моделированию кишечной микробиоты свиней может быть использован при совершенствовании методов ветеринарно-микробиологической оценки кормовых и биологических препаратов.

Целесообразно проведение дальнейших исследований, направленных на адаптацию состава ИКС для моделирования влияния различных рационов, стрессовых факторов, кишечных инфекций и лекарственных препаратов на микробиоту в динамической системе иЖКТ. Изучение метаболитов позволит точнее оценивать функциональное состояние микробного сообщества и повышать информативность разработанной модели.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях:

1. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Биоинформатическая оценка воспроизводимости кишечной микробиоты кур при *in vitro*-моделировании / Ю. А. Тихменева (Ярушникова), И. В. Попов, А. М. Ермаков // Биотехнология. – 2026. – Т. 42, № 3. – С. 115-129. (Scopus).

2. Изучение реологических свойств искусственной кишечной среды для применения в системе имитации пищеварительного тракта свиньи **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, С. К. Шебеко, С. Н. Головин; Г. Ю. Дробот; А. М. Ермаков // Труды КубГАУ, - 2025. - №7 – С. 233-240. Doi: 10.21515/1999-1703-123-233-240. (ВАК)
3. Моделирование кишечной микробиоты свиньи *in vitro* в автоматизированной системе имитации желудочно-кишечного тракта/ **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, С. Н. Головин, Д. А. Седова, М. М. Ханукаев, Г. Ю. Дробот, А. В. Алешукина, С. К. Шебеко // Аграрная наука. – 2026. – Т. 408 – №7- С. 31–40. (ВАК)
4. Разработка искусственной кишечной среды для *in vitro* моделирования микробиоты свиней/ **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, С. К. Шебеко, Н. В. Пименов, С. Н. Тресницкий // Ветеринария, Зоотехния и Биотехнология. – 2026 - Т.1 – № 1. – С.125-134. (ВАК)
5. Шебеко, С. К. Искусственные пищеварительные системы в медико-биологических исследованиях: история, опыт и перспективы применения / С. К. Шебеко, **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, А. М. Ермаков // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2024. – № 114. – С. 283-301. (ВАК)
6. Разработка унифицированной кишечной среды для микробиологических исследований в ветеринарной медицине / С. К. Шебеко, **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, К. В. Сандулян, А. М. Ермаков // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 4. – С. 26-34 (ВАК).
7. Коррекция дисбиоза кишечного микробиоценоза свиней при моделировании в системе имитации желудочно-кишечного тракта / **Ю. А. Ярушникова**, С. Н. Головин, Д. А. Седова, М. М. Ханукаев, С. К. Шебеко, С. Н. Тресницкий, О.А. Манжурина, Е.В. Михайлов // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2026. – 3(36). (ВАК)

Результаты интеллектуальной деятельности

8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620190 Российская Федерация. База данных качественного состава нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта *Sus scrofa domesticus* : заявл. 11.12.2024 : опубл. 13.01.2025 / С. К. Шебеко, Г. Ю. Дробот, **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)** [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный технический университет». – EDN LAWMLA.
9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026622310 Российская Федерация. База данных физико-химических параметров содержимого ЖКТ животных (жвачных, моногастричных и птиц): заявл. 29.04.2026: опубл. 22.05.2026 / **Ю. А. Тихменева (Ярушникова)**, С. К. Шебеко, В. В. Долгов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный технический университет».

Публикации в материалах других изданий

10. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Изучение сообществ кишечной микробиоты свиньи с использованием искусственной кишечной среды / Ю. А. Тихменева (Ярушникова) // Ветеринария Северного Кавказа. – 2025. – № 11. – С. 387-396.
11. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Возможности применения универсальной кишечной среды в системах имитации ЖКТ животных для сельскохозяйственных исследований / Ю. А. Тихменева (Ярушникова) // Молодежь в АПК : Сборник научных трудов V Юбилейного международного

форума, Ростов-на-Дону, 10–17 ноября 2025 года. – Ростов-на-Дону: ООО "ДГТУ-Принт", 2025. – С. 137-138.

12. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Перспективы изучения сообществ кишечной микробиоты свиньи с использованием искусственной кишечной среды в системе имитации пищеварительного тракта / Ю. А. Тихменева (Ярушникова) // Инновационные технологии в науке и образовании (Конференция "ИТНО 2025") : Сборник научных трудов XIII Международной научно-практической конференции, с. Дивноморское, 08–14 сентября 2025 года. – Ростов-на-Дону: ООО "ДГТУ-Принт", 2025. – С. 59-60.
13. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Анализ метагеномики кишечной микрофлоры, воспроизведенной в искусственном ЖКТ / Ю. А. Тихменева (Ярушникова) // Всероссийская научная школа "Медицина молодая": Сборник аннотаций работ конкурса, Москва, 04 декабря 2024 года. – Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2024. – С. 181.
14. Тихменева (Ярушникова), Ю. А. Анализ метагеномики кишечной микрофлоры, воспроизведенной в искусственном ЖКТ / Ю. А. Тихменева (Ярушникова) // Агропоколение: наука, практика, инновации: Сборник статей по материалам научно-практической конференция, Краснодар, 21 октября 2025 года. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, 2025. – С. 506-507.
15. Тихменева (Ярушникова) Ю.А. Воспроизведение кишечной микробиоты животных в искусственных условиях/ Ю.А. Тихменева (Ярушникова)// Сборник тезисов Международной конференции для молодых ученых «Генетические технологии в биомедицине». 25 сентября 2025 г.,- Москва, ИБР РАН.- С.68.