

ИЗМЕНЕНИЕ ТИТРА БИФИДОБАКТЕРИЙ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ В МОДЕЛИ АНТИБИОТИК- АССОЦИИРОВАННОГО ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА И ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕБИОТИКА 2'-ФУКОЗИЛЛАКТОЗЫ

Жабинская А. А., Мелик-Касумов Т. Б.

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Введение. Кишечная микробиота представляет собой симбиотическое сообщество, содержащееся в желудочно-кишечном тракте и состоящее из бактерий, грибов, архей, вирусов и простейших [4, 6, 7]. Бактерии являются доминирующей группой в кишечной микробиоте [3]. Важный период в развитии кишечной микробиоты человека – первые годы жизни, т. к. именно в этот период она становится относительно постоянной и достигает профиля взрослого организма. Бифидобактерии – ключевой компонент кишечной микробиоты, особенно в раннем возрасте [1].

На кишечную микробиоту может оказываться как позитивное, так и негативное влияние разных внутренних и внешних факторов. Одним из самых значимых факторов, которые могут негативно влиять на развивающуюся микробиоту, является применение антибиотиков, которое в свою очередь может приводить к развитию антибиотик-ассоциированного дисбиоза. Дисбиоз особенно критичен в течение первых лет жизни, так как именно в этот период происходит становление кишечной микробиоты, то есть формирование доминирующих групп микроорганизмов и общего биоразнообразия. Учитывая то, что последние научные данные указывают на важную роль кишечной микробиоты в развитии и поддержании нормальной функции иммунной и нервной системы, дисбиоз в раннем возрасте может приводить к существенным негативным последствиям для организма [5].

Позитивное влияние на микробиоту кишечника оказывают пребиотики. Пребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые компоненты, которые могут избирательно стимулировать рост и/или активность части бактерий в толстом кишечнике [2]. Одной из категорий пребиотиков, которой в последнее время уделяется повышенное внимание, являются олигосахариды грудного молока, в частности 2'-фукозиллактоза (2'-FL) [8].

Цель – исследовать особенности изменения титра бифидобактерий у крысят в раннем возрасте в норме и в условиях применения антибиотиков и олигосахаридов грудного молока 2'-фукозиллактозы.

Методы исследования. Исследования проводили на крысах линии Wistar в возрасте 12-26 суток (P 12-26). Животных содержали в условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси при температуре $22,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$

и в 12-часовом цикле освещения день/ночь с доступом к воде и пище *ad libitum*. Для моделирования антибиотик-ассоциированного дисбиоза были использованы смесь ампициллина тригидрата 75 мг/кг и метронидазола 50 мг/кг, растворенных в воде. В каждой группе крысята получали смесь антибиотиков или воду *per os* в течение 3 дней (с 12 по 14-е сутки). В качестве положительного фактора применяли 2'-фукозиллактозу в дозе 1 г/кг, которую также вводили *per os* в водном растворе (2'-FL), начиная с 12-х суток эксперимента и до его завершения. Анализ изменения баланса кишечной микробиоты в каждой группе производили на 15, 19 и 26-е сутки.

Для забора проб кишечного содержимого животных декапитировали, вырезали толстый кишечник от начала восходящей ободочной до конца сигмовидной кишки и промывали 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Масса полученного материала оценивалась как разность между массой жидкости до и после промывания кишечника. Полученный материал замораживали и после накопления проводили микробиологическое исследование методом посева с использованием диагностической среды «Бифидум» (ФБУН «ГНЦ ПМиБ», Оболensk, РФ) с последующим подсчетом \log КОЕ/г материала.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и апостериорного критерия Данна для межгруппового сравнения. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25%; Q75%)). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Было показано, что у здоровых крысят (контроль) содержание бифидобактерий в кишечнике значительно уменьшается на 26-е сутки (P26) от рождения: P15 – 8,9 (7,9; 9,43) \log КОЕ/г, P19 – 8,7 (8,05; 9,62) \log КОЕ/г, P26 – 6,8 (6,79; 6,8) \log КОЕ/г. Наблюдаемую динамику можно объяснить прекращением лактации и окончательным переходом на твердую пищу ввиду отсадки крысят от самки на 21-е сутки.

Вместе с тем применение 2'-FL приводило к сохранению титра бифидобактерий в кишечнике крысят на 26-е сутки, что объясняется пребиотическим эффектом этого соединения: титр бифидобактерий составил P15 – 7,93 (7,86; 8,9) \log КОЕ/г, P19 – 8,12 (8,07; 8,57) \log КОЕ/г, P26 – 8,04 (8,02; 8,07) \log КОЕ/г и в возрасте P26 был достоверно выше контрольных значений в том же возрасте и не отличался от значений 15 и 19-х суток той же группы.

Применение смеси антибиотиков в возрасте P12-P14 приводило к снижению титра бифидобактерий в возрасте P15 в независимости от применения 2'-FL: без применения 2'-FL показатель составил 0,0 (0,0; 5,85) \log КОЕ/г, в условиях применения пребиотика – 0,0 (0,0; 7,86) \log КОЕ/г.

Важно отметить, что при отсутствии пребиотика отмечалось большее количество животных с полной элиминацией данных микроорганизмов (71%). В то же время при применении 2'-FL на фоне развития антибиотик-ассоциированного дисбиоза доля крыс с полным отсутствием бифидобактерий была ниже – 57%. В обеих группах показатель восстанавливался на 19-е сутки: 7,68 (5,74; 8,61) log КОЕ/г и 9,55 (0; 9,77) log КОЕ/г, соответственно. Сравнительно быстрое восстановление титра бифидобактерий в данном случае можно объяснить относительной лабильностью кишечного микробиома в раннем возрасте и протекторным влиянием продолжающейся лактации. При этом значимого влияния 2'-FL на показатель в данной группе, как и у здоровых животных, не наблюдается. Вместе с тем на 26-е сутки применение 2'-FL у крысят после моделирования антибиотик-ассоциированного дисбиоза приводило к повышению титра бифидобактерий так же, как это было отмечено у здоровых крысят: без применения 2'-FL показатель составил 6,93 (6,93; 6,93) log КОЕ/г, в условиях применения пребиотика – 7,93 (7,93; 7,94) log КОЕ/г. В последнем случае показатель был также достоверно выше контрольных значений в том же возрасте.

Выводы. Таким образом, применение 2'-фукозиллактозы приводит к длительному сохранению титра бифидобактерий толстого кишечника как в норме, так и после моделирования антибиотик-ассоциированного дисбиоза. Отсутствие выраженного протекторного действия пребиотика в первые дни после дисбиоза можно объяснить мощным дисбиотическим действием антибиотиков, которое, тем не менее, сравнительно быстро нивелируется в условиях продолжающейся лактации. Вместе с тем описанные позитивные эффекты 2'-фукозиллактозы могут иметь важное значение для индивидуального развития, так как позволяют сохранять титр пробиотических бифидобактерий в критически важный период развития кишечной микробиоты и регуляторных систем организма, с которыми микробиота взаимодействует (иммунитет, эндокринная и нервная система).

Литература

1. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В. и др. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2020. – № 65. – С.155–164.
2. Bastard Q., Chapelet G., Javardin F. et al. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 403–413.
3. Chudzik A., Orzyłowska A., Rola R. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1000.
4. Cryan J., O'Riordan K., Cowan C. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis // Physiol Rev. – 2019. – Vol. 99, № 4. – P. 1877–2013.

5. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol. 10. – P. 596166.

6. Sonnenburg J., Sonnenburg E. Vulnerability of the industrialized microbiota // Science. – 2019. – Vol. 366, № 6464. – P. eaaw9255.

7. Varesi A., Pierella E., Romeo M. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 688.

8. Zhu Y., Wan L., Wen L. et al. Recent advances on 2'-fucosyllactose: physiological properties, applications, and production approaches // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2022. – Vol. 62. – P. 2083–2092.

ВЛИЯНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ НАПРЯЖЕНИЙ НА ХОНДРОЦИТЫ В МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКАХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

*Жарнова О. А.¹, Крупская Т. К.¹,
Жарнова В. В.¹, Подгайская В. М.²*

¹Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Гродно, Беларусь

²Городская поликлиника № 4 г. Гродно, Гродно, Беларусь

Введение. В настоящее время известно, что деформационные процессы в позвоночно-двигательных сегментах (при условии исключения их травматического либо воспалительного происхождения) обусловлены изменением состояния межпозвонкового диска. Разрушительные процессы в данных сегментах начинаются, как правило, либо в пульпозном ядре, либо фиброзном кольце, значительно реже – одновременно в этих структурных элементах, представляющих собой межпозвонковый диск любого отдела позвоночника. В то же время основные механические свойства фиброзного кольца (наиболее важным из которых является упругость при механическом воздействии) непосредственно связаны с биохимическими процессами, протекающими в межпозвонковом диске. Следовательно, состояние вещества межпозвонкового диска (а точнее его пульпозного ядра), в частности, агрегана при воздействии механических нагрузок зависит от вида клеток, составляющих структуру диска, а также величины и продолжительности механической нагрузки. Одной из причин начала разрушения диска, начинающегося в первую очередь с фиброзного кольца, может быть нарушение механизма его питания [1]. Известно, что клетки таких компонентов межпозвонкового диска, как пульпозное ядро и фиброзное кольцо, по-разному ведут себя при воздействии на межпозвонковый диск механического напряжения [2]. Нормальной реакцией межпозвонкового