



Влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции. Экспериментальное исследование

Попова А. Ю.¹, Плоскирева А. А.², Куликова Н. Г.², Битюмина Л. А.², Чемеденко А. Ф.², Сафандеев В. В.³, Порошин М. А.³, Евдокимов Н. Д.³, Вострикова М. В.³, Виноградова А. И.³, Латипова Р. И.³, Бидевкина М. В.³, Богданова А. В.³, Сеницкая Т. А.³, Кузьмин С. В.³, Горелов А. В.²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7, г. Москва, 127994, Россия)

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (Новогиреевская улица, дом 3А, г. Москва, 111123, Россия)

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Семашко 2, Московская обл., г. Мытищи, 141014, Россия)

Для цитирования: Попова А. Ю., Плоскирева А. А., Куликова Н. Г., Битюмина Л. А., Чемеденко А. Ф., Сафандеев В. В., Порошин М. А., Евдокимов Н. Д., Вострикова М. В., Виноградова А. И., Латипова Р. И., Бидевкина М. В., Богданова А. В., Сеницкая Т. А., Кузьмин С. В., Горелов А. В. Влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции. Экспериментальное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(7): 94–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101

✉ Для переписки:

Плоскирева

Антонина

Александровна

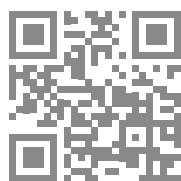
antoninna@mail.ru

Попова Анна Юрьевна, д.м.н., профессор, Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе
Куликова Нина Георгиевна, к.б.н., руководитель научной группы антибиотикорезистентности пищевых патогенов
Битюмина Люция Айткалиевна, младший научный сотрудник
Чемеденко Анатолий Федорович, лаборант-исследователь
Сафандеев Виталий Васильевич, к.б.н., заведующий отделом ингаляционной токсикологии
Порошин Михаил Андреевич, младший научный сотрудник
Евдокимов Никита Дмитриевич, младший научный сотрудник
Вострикова Марина Валерьевна, младший научный сотрудник
Виноградова Арина Игоревна, научный сотрудник
Латипова Регина Искандаровна, специалист отдела токсикологии
Бидевкина Марина Васильевна, д.м.н., заведующий отделом токсикологии, главный научный сотрудник
Богданова Анна Витальевна, младший научный сотрудник
Сеницкая Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН. Заместитель директора
Кузьмин Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, директор
Горелов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по науке

Резюме

Цель. Выявить влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции на примере экспериментальной биологической модели.

EDN: QGSGMC



Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование на примере биологической модели (крысы линии Wistar, 80 животных, самцов одного возраста). В ходе эксперимента моделировался дисбиоз, вызванный действием антибактериальных препаратов амоксициллина (Хемофарм, Сербия) и метронидазола (ООО «Озон», Россия), вводимых животным per os в субтерапевтических (1:100 от терапевтических доз) и терапевтических дозах. Курс антибактериальной терапии составил 3 суток. Микробиологическое исследование биоматериала проводилось традиционными микробиологическими методами до введения антибактериальных препаратов и после. Для оценки

выраженности дисбиотических изменений применяли индекс колонизационной резистентности Плоскиревой А. А. (ИКР). Оценку нейроповеденческих реакций проводили с помощью автоматизированных камер (Columbus Instruments, США) с анализаторами активности (Opto-Varimex-5 Auto-Track, США) моторного и исследовательского компонентов, а также последующей автоматизированной программной постобработкой. Оценка когнитивных функций животных осуществлялась до введения антибактериальных препаратов и после завершения курса. Статистический анализ данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики с помощью программы «Microsoft Office Excel 2010». Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$ ($t > 2$).

Результаты. Введение антибактериальных препаратов животным приводило к снижению ИКР и при субтерапевтических, и при терапевтических дозах препаратов, что свидетельствует о развитии нарушений микробиоценоза.

При введении субтерапевтических доз антибиотиков на 3 сутки от момента введения препарата отмечалось снижение ИКР с 0,48 (значение до введения препаратов) до $-1,86$ ($p < 0,01$), что сопровождалось снижением ориентировочно-исследовательской активности грызунов с 34 (фоновое значение) до 11 ($p < 0,01$). В группе животных, получивших терапевтические дозы антибиотиков, на 3 сутки эксперимента ИКР снижался с 0,37 до $-2,34$ ($p < 0,01$), что также сопровождалось снижением уровня ориентировочно-исследовательской активности грызунов по сравнению с фоновыми значениями в 2 раза, с 34 до 15 ($p < 0,01$). Аналогичные закономерности были получены о взаимосвязи ИКР и двигательной активности животных по параметру пройденного пути. Действие субтерапевтических доз антибиотиков способствовало снижению ИКР, на фоне которого наблюдалось уменьшение двигательной активности по параметру пройденного пути в 3 раза, с 1352 до 457 ($p < 0,01$) на 4 сутки эксперимента. Введение терапевтических доз антибиотиков сопровождалось снижением двигательной активности по параметру пройденного пути с 930 до 563 ($p < 0,01$) в период сразу после завершения антибактериальной терапии.

При оценке состояния кратковременной памяти у крыс изменения не выявлены.

Заключение. На примере экспериментальной биологической модели объективно показано влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции подопытных животных. Выраженность снижения когнитивных функций находилась во взаимосвязи со степенью антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза и зависела от дозы антибактериального препарата.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированный дисбиоз, когнитивные нарушения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101>

Influence of abiotic-associated disorders of gut microbiota on cognitive function. Experimental study

A. Yu. Popova¹, A. A. Ploskireva², N. G. Kulikova², L. A. Bityumina², A. F. Chemedenko², V. V. Safandeev³, M. A. Poroshin³, N. D. Evdokimov³, M. V. Vostrikova³, A. I. Vinogradova³, R. I. Latipova³, M. V. Bidevkina³, A. V. Bogdanova³, T. A. Sinitskaya³, S. V. Kuzmin³, A. V. Gorelov²

¹ Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, (18, buildings 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russia)

² Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, (3A, Novogireevskaya street, Moscow, 111123, Russia)

³ "Federal Scientific Center of Hygiene named after. F.F. Erisman" Federal Service for Supervision in the field of consumer rights protection and human well-being, (2, Semashko str., Moscow region, Mytishchi, 141014, Russia)

For citation: Popova A. Yu., Ploskireva A. A., Kulikova N. G., Bityumina L. A., Chemedenko A. F., Safandeev V. V., Poroshin M. A., Evdokimov N. D., Vostrikova M. V., Vinogradova A. I., Latipova R. I., Bidevkina M. V., Bogdanova A. V., Sinitskaya T. A., Kuzmin S. V., Gorelov A. V. Influence of abiotic-associated disorders of gut microbiota on cognitive function. Experimental study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(7): 94–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101

✉ **Corresponding author:**

Antonina A.

Ploskireva

antoninna@mail.ru

Anna Yu. Popova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; ORCID: 0000-0002-4315-5307

Antonina A. Ploskireva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Clinical Work; ORCID: 0000-0002-3612-1889

Nina G. Kulikova, PhD, head of the scientific group of antibiotic resistance of food pathogens; ORCID: 0000-0002-1716-6969
Lyutcia A. Bityumina, junior researcher; ORCID: 0000-0002-5378-0827

Anatoly F. Chemedenko, research assistant

Vitaly V. Safandeev, Ph.D., Head of the Department of Inhalation Toxicology; ORCID: 0000-0002-0073-1677

Mikhail A. Poroshin, junior researcher; ORCID: 0000-0001-9668-8361

Nikita D. Evdokimov, junior researcher; ORCID: 0000-0003-4080-6060

Marina V. Vostrikova, junior researcher; ORCID: 0000-0003-4090-5202

Arina I. Vinogradova, researcher; ORCID: 0000-0002-3253-4571

Regina I. Latipova, specialist of the toxicology department; ORCID: 0009-0002-4148-8439

Marina V. Bidevkina, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology, Chief Researcher; ORCID: 0000-0001-6433-899X

Anna V. Bogdanova, junior researcher; ORCID: 0000-0003-3070-5901

Tatyana A. Sinitskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. Deputy Director; ORCID: 0000-0003-1344-3866

Sergey V. Kuzmin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director; ORCID: 0000-0002-0209-9732

Alexander V. Gorelov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science; ORCID: 0000-0001-9257-017

Summary

Objective. To study the influence of antibiotic-associated disorders of gut microbiota on cognitive functions using an experimental biological model.

Materials and methods. An experimental study was carried out using a biological model (Wistar rats, 80 animals, males of the same age). During the experiment, dysbiosis caused by the antibacterial drugs amoxicillin (Chemopharm, Serbia) and metronidazole (OOO "Ozon", Russia), injected into animals per os in subtherapeutic (1:100 of therapeutic doses) and therapeutic doses were simulated. The course of antibacterial therapy was 3 days. Microbiological examination of the biomaterial was carried out using traditional microbiological methods before and after the injection of antibacterial drugs. To assess the intensity of dysbiotic changes we used Colonization Resistance Index by Ploskireva A. A. (CRI). Neurobehavioral reactions were assessed using automated cameras (Columbus Instruments, USA) with activity analyzers (Opto-Varimex-5 Auto-Track, USA) of motor and research components, followed by automated software post-processing. Cognitive functions of the animals were examined before injection of antibacterial drugs and after the finished course. Statistical analysis of the data was performed using standard methods of descriptive statistics using "Microsoft Office Excel 2010" program. Statistical significance of the differences in the compared indices was assessed using Student's t-test at a significance level of $p < 0.05$ ($t > 2$).

Results. Injection of antibiotics in animals decreased CRI at both subtherapeutic and therapeutic doses of drugs, indicating the development of microbiota disorders.

When subtherapeutic doses of antibiotics were injected there was a decrease in the CRI from 0,48 (value before drug administration) to -1,86 ($p<0,01$) on the 3rd day after administration of the drug, which was associated with a decrease in the rodents' tentative-exploration activity from 34 (baseline value) to 11 ($p<0,01$). In the group of animals that received therapeutic doses of antibiotics, the CRI decreased from 0.37 to -2.34 ($p<0.01$) on the 3rd day of the experiment, which was also associated with a 2-fold decrease in the level of orientational research activity of rodents as compared with the background values, from 34 to 15 ($p<0.01$). Similar patterns were obtained about the relationship between the CRI and the motor activity of the animals on the parameter of the distance traveled. The action of subtherapeutic doses of antibiotics contributed to a decrease in the CRI, against which there was a 3-fold decrease in motor activity on the parameter of the distance traveled, from 1352 to 457 ($p<0,01$) on the 4th day of the experiment. Injection of therapeutic doses of antibiotics was associated with a decrease in motor activity on the parameter of the pathway from 930 to 563 ($p<0.01$) in the period immediately after antibiotic therapy. The changes in short-term memory in the rats were not detected.

Conclusion. The effect of antibiotic-associated disorders of gut microbiota on cognitive functions of experimental animals was demonstrated objectively on the example of an experimental biological model. The severity of cognitive function decrease was in correlation with the degree of antibiotic-associated disorders of microbiota and depended on the dose of antibacterial drugs.

Keywords: antibiotic-associated dysbiosis, cognitive disorders

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является наиболее заселенным микроорганизмами биотопом человека, содержащем более 500 различных видов бактерий [1]. Бактерии, входящие в состав микробиоценоза ЖКТ, условно можно разделить на представителей облигатной (около 90%), факультативной (около 10%) и транзитной (менее 1%) микрофлоры [2]. В различных отделах пищеварительного тракта состав и численность микроорганизмов значительно различаются. Наибольшая плотность бактериальной колонизации представлена в кишечнике: 70% (примерно 10^{13}) всех микроорганизмов, населяющих организм человека, обитают в толстой кишке [2, 3].

Изменения микробного разнообразия кишечника с преобладанием условно-патогенной флоры, на фоне снижения облигатных симбионтов, является на сегодняшний день серьезной проблемой. Причинами состояния дисбиоза могут

быть прием антибиотиков, неправильное питание и стрессы [4,5]. Концепция оси «кишечник-мозг» подразумевает двунаправленную связь между центральной и энтеральной нервной системами, связывающей когнитивные центры головного мозга с функциями кишечника. Взаимосвязь между заболеваниями кишечника и некоторыми психическими состояниями давно признана [6]. В независимых исследованиях ученые пришли к выводу, что психические и когнитивные расстройства могут иметь общие биомаркеры риска на уровне кишечного микробиоценоза, в роли которых могут выступать условно-патогенные бактерии [7, 8].

Учитывая это, целью нашего исследования было изучение влияния антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции на примере экспериментальной биологической модели.

Экспериментальная часть

Дизайн исследования

Развитие дисбиоза моделировали разными концентрациями антибиотических средств, введенных в двух вариациях животным. Животных разделили на 2 группы ($n = 40$ / группа). В течение трех суток животным вводили растворы противомикробных препаратов в субтерапевтической и терапевтической дозах (см. таблицу 1).

Таблица 1.

Примечание:

Схема распределения животных по группам
АБс – антибиотики в следовых количествах 0,01 от терапевтической дозы; АБт – антибиотики в лечебных дозах 75 мг/кг амоксициллина и 50 мг/кг метронидазола.

Группа крыс / Group of rats	1–3 дни эксперимента / 1–3 days of the experiment	Количество животных / Number of animals
1	АБс/ABs	40
2	АБт/ ABt	40

Содержание и уход за животными

Эксперименты проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive 86/609/EEC) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. Экспериментальные животные были представлены 80-ю здоровыми самцами крыс линии Wistar, одного возраста, массой тела 180–200 грамм на начало эксперимента. Всех животных в период 12-дневного карантина и последующего за ним эксперимента содержали

в одинаковых условиях – температуры (22 ± 3 °C), влажности (30–70%), циклического освещения «день/ночь» ($8^{00}/20^{00}$), рациона питания (комбикорм ООО «Провими» рецепт ПК-120, Россия). Животные получены из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Содержание, питание, уход и выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями ГОСТ 33216–2014 «Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Реагенты

В работе использовали антибактериальные препараты амоксициллина (Хемофарм, Сербия) и метронидазола (ООО «Озон», Россия). Субтерапев-

тические дозы (следовые количества) составили 0,01 от терапевтической дозы, терапевтическая доза – 75 мг/кг и 50 мг/кг соответственно.

Микробиологическое исследование биоматериала

Микробиологическое исследование биоматериала проводилось традиционными микробиологическими методами на 1-е (фон) и на 3-и сутки эксперимента. С целью изучения взаимосвязи показателей кишечного микробиоценоза и когнитивных нарушений, микробиоценоз кишечника крыс оценивался согласно индексу колонизационной резистентности (ИКР), который оценивает состояние микробиоценоза кишечника и его способность

подавлять чрезмерный рост условно-патогенной и патогенной флоры. Вычисления ИКР осуществлялись как соотношение разности показателей микроорганизмов, повышающих колонизационную резистентность (бифидо-, лактобактерии, нормальная кишечная палочка) и показателей ее снижающим (условно-патогенные и патогенные микроорганизмы) к показателям микроорганизмов, повышающих колонизационную резистентность по формуле:

$$\text{ИКР} = \frac{\Sigma \text{НМФ} - \Sigma (\text{УПФ} + \text{Пат})}{\Sigma \text{НМФ}}$$

где $\Sigma \text{НМФ}$ – суммарное количественное значение микроорганизмов, нормофлоры, в КОЕ/г. (бифидо-, лактобактерии, нормальная кишечная палочка), $\Sigma (\text{УПФ} + \text{Пат})$ – суммарное количественное значение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, снижающих колонизационную

резистентность в КОЕ/г. Значение индекса колонизационной резистентности отражает состояние микробиоценоза ЖКТ и его колонизационную резистентность – отрицательные значения свидетельствуют о значимом дисбалансе [12].

Бактериологические исследования и идентификация выделенных штаммов бактерий

Болюсы крыс отбирали и доставляли в лабораторию в стерильных пробирках. Для приготовления суспензии 1 г биоматериала эмульгировали в 0,9% хлорида натрия. Затем готовили ряд последовательных десятикратных разведений материала на том же буфере и засеивали на чашки Петри с готовыми питательными средами. Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли

традиционными методами и методом матрично-активированной лазерной ионизации-время пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с применением системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass v.4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). После определения вида микроорганизма производили пересчет количества его колоний на 1 г фекалий (КОЕ/г).

Оценка поведения и памяти

Оценку нейроповеденческих реакций проводили с помощью автоматизированных камер (Columbus Instruments, США) с анализаторами активности (Opto-Varimex-5 Auto-Track, США) моторной и исследовательской компонент, а также последующей автоматизированной программной постобработкой [9].

Для формирования равноценных групп при фоновом тестировании оценивали показатели: пройденная дистанция, количество вертикальных стоек и обследованных норок. Все показатели в тесте «Открытое поле» и в норковом тесте, согласно

ранее описанному методу [10] регистрировали в течение 6 минут. Показатели фиксировали на 1-е (фон) и 4-е сутки.

Кратковременную и долговременную память у крыс контрольной и подопытной групп оценивали, используя виртуальный лабиринт, построенный в индивидуальной автоматизированной камере. Для этого каждое животное помещали в индивидуальную автоматизированную камеру, в противоположных областях которых размещали контейнеры с аттрактивным (кусочек сыра) или отталкивающим для крыс запахами (шерсть кошки).

Через 2 часа животное повторно помещалось в индивидуальную автоматизированную камеру, в противоположных углах которой предъявлялись разные стимулы – аттрактивный и отталкивающий запахи. В течение трех дней подряд проводили обучение животных всех групп и регистрировали время контакта животных с зоной размещения того или иного контейнера. После каждого тестирования автоматизированные камеры обрабатывали раствором спирта с водой 1:1. Длительность каждой обучающей сессии составляла 6 мин. На 4-е сутки для оценки кратковременной памяти для оценки долговременной памяти убирали расположенные

ранее в углу кусочки сыра и шерсть кошки. После этого отслеживали у крыс траекторию и количество их заходов в углы, в которых ранее были размещены аттрактивный и отталкивающий запахи.

Аналогов виртуальному лабиринту для оценки нейроповеденческих реакций ни в отечественной, ни в зарубежной практике на сегодняшний день не существует. Данный метод оценки был разработан в ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора в связи с недавним открытием у крыс двух видов кратковременной памяти – пространственной и обонятельной [11].

Статистический анализ

Полученные количественные данные обрабатывали статистически с помощью F-теста для оценки однородности выборки. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа использовали ПО

GraphPad Prism (Version 5.0, GraphPad Software, США) и Excel (Microsoft Corporation, 2019, США). Количественные параметры в работе представлены в виде среднего значения (М) и статистической ошибки среднего арифметического (m). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты

Введении субтерапевтических доз антибиотиков способствует развитию изменений микробиоценоза кишечника у подопытных животных за счёт увеличения количества условно-патогенной флоры (доминирование в микробиоценозе родов лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек, *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Citrobacter* spp. и *Candida* spp.) и снижения количества облигатных представителей микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков и типичных кишечных палочек). Это сопровождается снижением ИКР с 0,48 единиц (показатель до начала антибактериальной терапии) до -1,86 ($p < 0,01$).

Динамика изменений показателей когнитивных функций, в частности, ориентировочно-исследовательской активности грызунов, коррелирует с показателем ИКР. На фоне антибактериальной терапии ориентировочно-исследовательская активность грызунов снижается с 34 единиц, наблюдаемых до начала эксперимента, до 11 ($p < 0,01$) (рис.1). Аналогичная закономерность

установлена при введении терапевтических доз антибиотиков: зарегистрированы значимые изменения микробиоценоза кишечника, сопровождающиеся снижением ИКР с 0,73 единиц (до начала эксперимента) до -2,34 единиц ($p < 0,01$) и снижение уровня ориентировочно-исследовательской активности грызунов по сравнению с исходными значениями в 2 раза, с 34 до 15 единиц ($p < 0,01$) (рис. 2).

Анализ двигательной активности по параметру пройденного пути у подопытных животных показал, что при введении и субтерапевтических, и терапевтических доз антибиотиков на фоне снижения ИКР наблюдается резкое уменьшение двигательной активности по параметру пройденного пути в 3 раза (с 1352 до 457 ед. ($p < 0,01$)) и 1,6 раза (с 930 до 563 ед. ($p < 0,01$)) соответственно (рис. 3 и 4).

При оценке состояния кратковременной памяти у крыс изменения не выявлены, это может быть следствием незначительного срока для моделирования дефицита памяти, который не успел манифестировать.

Рисунок 1.

Динамика изменения ИКР и уровня ориентировочно-исследовательской активности при введении субтерапевтических доз антибиотиков

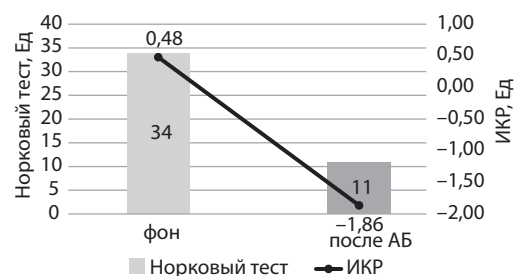


Рисунок 2. Динамика изменения ИКР и уровня ориентировочно-исследовательской активности при введении терапевтических доз антибиотиков

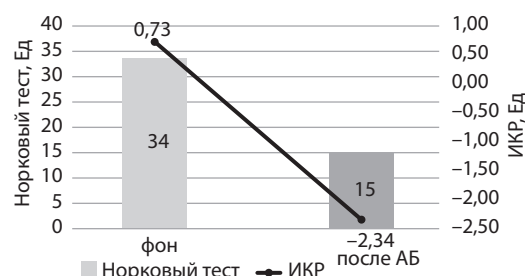


Рисунок 3. Динамика изменения ИКР и двигательной активности по параметру пройденного пути при введении субтерапевтических доз антибиотиков

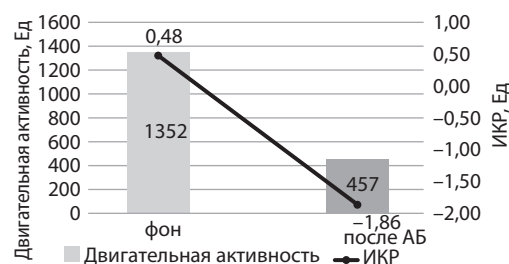
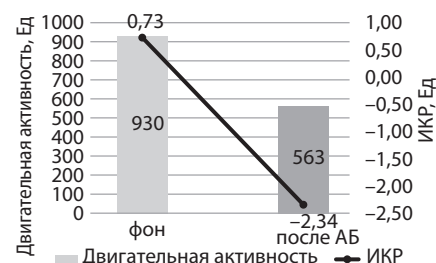


Рисунок 4. Динамика изменения ИКР и двигательной активности по параметру пройденного пути при введении терапевтических доз антибиотиков



Обсуждение результатов исследования

Проведенное нами исследование на примере экспериментальной биологической модели объективно подтвердило существование оси «кишечник-мозг». Ранее взаимосвязь микробиоценоза и нервной системы изучалась с разных аспектов [13–14], появлялись научные данные, объясняющие механизмы различных путей влияния микробиоценоза на нейрофизиологию и функцию центральной нервной системы: синтез бактериями кишечника короткоцепочечных жирных кислот, триптофана и запуск высвобождения цитокинов [13–16].

Данные литературы о положительном влиянии бактерий семейств *Bacteroidetes* и *Lactobacillaceae* на нейроны посредством синтеза биологически активных веществ, подтверждают полученные нами результаты о значительном уменьшении

облигатных микроорганизмов при повреждении микробиоценоза кишечника и снижении ИКР.

В нашей работе впервые показано, что субтерапевтические дозы антибиотика наравне с терапевтическими дозами вызывают дисбиоз кишечника, который приводил к нарушению когнитивных функций у грызунов. При введении терапевтических доз антибиотиков восстановление когнитивных функций происходит медленнее, чем при субтерапевтических дозах.

Данный результат также подтверждает взаимосвязь степени повреждения микробиоценоза и выраженности проявления когнитивных нарушений. Согласно недавнему метаанализу Путри и соавт. (2023) о роли кишечной микробиоты и когнитивных нарушений у грызунов, аналогичных исследований на данный момент не проводилось [14].

Заключение

На примере экспериментальной биологической модели объективно показано влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции подопытных животных.

Выраженность снижения когнитивных функций находилась во взаимосвязи со степенью антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза и зависела от дозы антибактериального препарата.

Литература | References

1. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16; 474(11):1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
2. Sitkin S.I., Tkachenko E. I., Vakhitov T. Ya. Phylo-metabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015 August-September; 40: 12–34 (In Russ.)
Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015 Август-сентябрь; 40: 12–34.
3. Kaybysheva V. O., Zharova M. E., Filimendikova K. Yu., Nikonov E. L. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2020;9(2):42–55. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902142.
Кайбышева В. О., Жарова М. Е., Филимендикова К. Ю., Никонов Е. Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):42–55. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902142.
4. Petersen, C.; Round, J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell. Microbiol.* 2014;(16):1024–1033. (in Russ.)
Петерсен, К.; Раунд, Дж. Л. Определение дисбиоза и его влияние на иммунитет и болезнь хозяина. *Клетка. микробиол.* 2014;(16):1024–1033
5. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4): e00036–17. doi: 10.1128/MMBR.00036–17.
6. Rogers G., Keating D., Young R. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016 Jun;21(6):738–48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
7. Bezawada N, Phang TH, Hold GL, Hansen R. Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota in Children: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(1):16–29. doi: 10.1159/000505363.
8. Murros K. E. Hydrogen Sulfide Produced by Gut Bacteria May Induce Parkinson's Disease. *Cells.* 2022 Mar 12; 11(6):978. doi: 10.3390/cells11060978.
9. Certificate of state registration of a computer program No. 2023610431 Russian Federation. Program for registration and analysis of behavioral reactions of laboratory animals in sanitary-toxicological studies with subsequent graphical presentation: No. 2022682345: application. 11/21/2022: publ. 01/11/2023 / S. V. Kuzmin, T. A. Sinitskaya, V. V. Safandeev et al.; applicant Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center of Hygiene named after. F. F. Erisman" Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. (in Russ.) EDN: NTCITZ.
Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023610431 Российская Федерация. Программа регистрации и анализа поведенческих реакций лабораторных животных в санитарно-токсикологических исследованиях с последующим графическим представлением: № 2022682345: заявл. 21.11.2022: опубл. 11.01.2023 / С. В. Кузьмин, Т. А. Синицкая, В. В. Сафандеев [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. EDN NTCITZ.
10. Poroshin M. A., Beloyedova N. S., Sazhin F. S., Safandeev V. V. [Modern approaches to behavioral experiments in toxicology]. Abstracts of the Ninth Conference of Laboratory Animal Specialists Rus-LASA. (in Russ.) doi: 10.29296/2618723X-RusLASA2021–07.
Порошин М. А., Белоедова Н. С., Сажин Ф. С., Сафандеев В. В. Современные подходы к поведенческим экспериментам в токсикологии. Тезисы Девятой конференции специалистов по лабораторным животным Rus-LASA. doi: 10.29296/2618723X-RusLASA2021–07.
11. Bratch A., Kann Sp., Cain Joshua A. et al. Working Memory Systems in the Rat. *Current Biology.* 2016;26(3):351–355. (in Russ.) doi: 10.1016/j.cub.2015.11.068.
12. Gorelov A. V., Ploskireva A. A. Method for assessing the state of colonization resistance of microbiocenosis of a human biotope (options). Russian Federation Patent for an invention RUS 2381504, 2008. (in Russ.)
Горелов А. В., Плоскирева А. А. Способ оценки состояния колонизационной резистентности микробиоценоза биотопа организма человека (варианты) // Патент РФ на изобретение RUS 2381504, 2008.
13. Shoubridge A.P., Choo J.M., Martin A. M. et al. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry.* 2022;(27): 1908–1919. doi: 10.1038/s41380–022–01479-w.
14. Putri S.S.F., Irfannuddin I., Murti K. et al. The role of gut microbiota on cognitive development in rodents: a meta-analysis. *J Physiol Sci.* 2023; 73: 10. doi: 10.1186/s12576–023–00869–1.
15. Richarte V, Sánchez-Mora C, Corrales M, Fadeuilhe C, Vilar-Ribó L, Arribas L, Garcia E, Rosales-Ortiz SK, Arias-Vasquez A, Soler-Artigas M, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA. Gut microbiota signature in treatment-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry.* 2021 Jul 8;11(1):382. doi: 10.1038/s41398–021–01504–6.
16. Sampson T.R., Debelius J. W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016 Dec 1;167(6):1469–1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.