

*Магомедова А. Д., Хомякова Т. И., Козловский Ю. Е., Козловская Г. В.,
Хомяков Ю. Н., Макарова О. В.*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АНТИБИОТИК-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИСБИОЗЕ У МЫШЕЙ С57В1/6

Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва, Россия

В желудочно-кишечном тракте обитает более 500 видов микроорганизмов. На долю бактериальных тел приходится более 30 % суточной массы фекалий, видовой состав и популяционный уровень различных микробных представителей зависит от локализации биотопа [1]. Симбионтное пищеварение у человека происходит в толстой кишке, прежде всего, в восходящем ее отделе. Анаэробная кишечная микрофлора разлагает полисахариды, негидролизуемые собственными пищеварительными ферментами организма. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры обладают бактериостатическим эффектом, способным ингибировать рост сальмонелл, шигелл и ряда других патогенов. Низкомолекулярные метаболиты блокируют рецепторы эпителиоцитов, препятствуя адгезии патогенной микрофлоры. Образующиеся при бактериальном гидролизе конечные продукты распада белков и аминокислот (индол, скатол, фенол) активизируют кишечную перистальтику [2]. Бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках. Избирательная проницаемость эпителиального барьера в норме также во многом определяется микробиомом толстой кишки. При экспериментальных дисбиозах происходят выраженные количественные и качественные нарушения в составе микрофлоры, связанные с уменьшением содержания облигатных микроорганизмов и повышением количества условно-патогенных микроорганизмов. Одновременно с изменениями состава микроорганизмов отмечается транслокация факультативных представителей из просветного уровня в более глубокие слои (мукозный уровень кишечника), а также в желчный пузырь и кровь [3], откуда распространяется далее в селезенку, легкие и другие органы.

Целью исследования было изучение морфологических изменений в органах иммунной системы (тимус, селезенка) и толстой кишке мышей линии С57В1/6 через 14 сут после перорального введения препарата цефтазидим в дозе, соответствующей терапевтической дозе для человека.

Материал и методы. Работа была выполнена на 20 мышах-самцах C57Bl/6 массой тела 18–20 г. Содержание животных и выведение их из эксперимента проводилось в соответствии с действующими нормативными документами. Мыши были разделены на контрольную и опытную группы, которые включали по 10 мышей, животные были выведены из эксперимента на 14-е сут после трехдневного курса антибиотика. Препарат вводили перорально в разовой дозе 0,1 мкг/животное. Путем микробиологических посевов фекальной микрофлоры на селективные среды оценивали степень дисбиоза, вызванного введением антибиотика непосредственно после окончания курса и через две недели после него. Затем животных выводили из эксперимента, кусочки толстой кишки, селезенки и тимуса для гистологического исследования фиксировали в жидкости Буэна с дальнейшим обезвоживанием и заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение. Результаты микробиологических исследований показали, что после трехкратного введения цефтазидима у мышей C57Bl/6 произошло статистически значимое снижение уровня бактерий-симбионтов. Через две недели уровень энтерококков восстановился до уровня, статистически значимо не отличавшегося от контроля, в то время как уровень лактобацилл остался статистически значимо ниже контрольного. При морфологическом исследовании толстой кишки мышей контрольной группы патологических изменений выявлено не было. В толстой кишке мышей опытной группы развивалась морфологическая картина умеренно выраженного колита с дистрофическими изменениями эпителиоцитов, увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов, а также гипертрофией и гиперплазией бокаловидных клеток.

При гистологическом исследовании в контрольной группе мышей C57Bl/6 тимус имел нормальное строение с четкой границей между корковым и мозговым слоем. Преобладал корковый слой с плотным расположением лимфоцитов. В мозговом слое определялись тельца Гассалья 1–2 фаз развития по классификации О. В. Зайратьянц [4], представленные скоплениями из 3–5 эпителиальных клеток. В тимусе мышей опытной группы на 14-е сут после курса антибиотика отмечалась акцидентальная инволюция I–II стадии. Граница между корковым и мозговым слоем была нечеткой, корковый слой был истончен с очаговым опустошением и увеличением числа телец Гассалья.

В селезенке мышей контрольной группы отмечалось нормальное строение с преобладанием красной пульпы над белой. Белая пульпа представлена лимфоидными фолликулами, главным образом, без герминативных центров, хорошо развиты периартериоллярные лимфоидные муфты (ПАЛМ-зоны). У мышей опытных групп отмечалась гиперплазия по смешанному типу, проявляющаяся в увеличении диаметра лимфоидных фолликулов с возникновением и расширением герминативных центров и маргинальных зон, опустошением и сужением ПАЛМ-зон.

Выводы. Таким образом, дисбиоз, вызванный введением антибиотика цефтазидим мышам линии C57Bl/6, на фоне достаточно незначительных морфологических изменений в толстой кишке приводит к выраженным реактивным изменениям органов иммунной системы. Выявленный феномен может быть связан с транслокацией микроорганизмов через нарушенный эпителиальный ба-

рьер. Вопрос о регуляции транслокации бактерий через кишечную стенку остается крайне важным. Поскольку на характер транслокации влияют состояние слизистой кишечника, иммунной системы и состав индигенной микрофлоры, а исходом ее может быть тяжелое заболевание вплоть до сепсиса [5], требуется разработка новых подходов к лечению дисбиотических состояний у человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ардатская, М. Д.* Дисбактериоз кишечника : понятие, диагностические подходы и пути коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников // Возможности и преимущества биохимического исследования кала : пособие для врачей. М., 2004. 57 с.
2. *Бондаренко, В. М.* Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // Эксперим. клин, гастроэнтерол. 2007. № 5. С. 86–92.
3. *Алешукина, А. В.* Отношения микроб – хозяин в биотопах толстой кишки при дисбактериозах : автореф. дис. ... канд. мед наук / А. В. Алешукина. М., 2012. 50 с.
4. *Зайратьянц, О. В.* Продукция тимусом иммуномодулирующих полипептидов при его острой (акцидентальной) инволюции у детей / О. В. Зайратьянц, В. Х. Хавинсон, Л. Г. Кузьменко // Архив патологии. 1990. Т. 52, Вып 1. С. 25–28.
5. *Волков, В. И.* Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса / В. И. Волков // Военная медицина. 2010. № 3. С. 109–112.

*Magomedova A. D., Khomyakova T. I., Kozlovsky Yu. E., Kozlovskaya G. V.,
Khomyakov Yu. N., Makarova O. V.*

Морфологические изменения толстой кишки и органов иммунной системы при антибиотик-индуцированном дисбиозе у мышей C57Bl/6

Research Institute of Human Morphology, RAMS, Moscow, Russia

It has been established that antibiotic intake leads to decreasing of immunity in mammalians. Bacterial translocation can induce the development of severe ailment. In this work we have shown that oral intake of ceftazidime induce the moderate inflammation in gut of mice C57Bl/6 but rather expressed changes in spleen and thymus.

Key words: translocation, disbiosis, spleen, thymus.