https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-10-13

CC BY 4.0

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Ю.В. Гурман[1], Н.С. Тропская[1,2,*], Т.В. Черненькая[1], Т.С. Попова[1]

[1]ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

[2]ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

В экспериментах на 47 крысах на модели метаболического стресса, вызванного пищевой депривацией, оценено влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на микробиоту кишечника. При метаболическом стрессе выявлено изменение качественного и количественного состава микробиоты слепой кишки: обнаружено перераспределение условно-патогенной флоры, рост патогенных микроорганизмов, а также снижение численности лактобацилл и бифидобактерий. Ежедневное введение ГАМК в дозе 70 мг/кг на фоне метаболического стресса приводило к снижению численности патогенов и нормализации численности нормальных эубионтов в слепой кишке.

Ключевые слова: метаболический стресс, пищевая депривация, гамма-аминомасляная кислота, микробиота кишечника
Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Гурман Ю.В., Тропская Н.С., Черненькая Т.В., Попова Т.С. Влияние ГАМК на микробиоту кишечника при метаболическом стрессе. *Биомедицина*. 2022;18(3):10–13. https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-10-13

Поступила 04.04.2022
Принята после доработки 18.04.2022
Опубликована 10.09.2022

THE EFFECT OF GABA ON THE GUT MICROBIOTA DURING METABOLIC STRESS

Yulia V. Gurman[1], Nataliya S. Tropskaya[1,2,*], Tatyana V. Chernen'kaya[1], Tamara S. Popova[1]

[1]N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3

[2]Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

The effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) on the gut microbiota was evaluated in experiments on 47 rats with metabolic stress (MS) induced by food deprivation. MS was found to be associated with changes in the qualitative and quantitative composition of the caecum microbiota, including the redistribution of opportunistic flora, the growth of pathogenic microorganisms, as well as a decreased number of lactobacilli and bifidobacteria. Daily administration of GABA at a dose of 70 mg/kg during MS led to a decrease in the number of pathogens, thus leading to the restoration of normal eubionts in the cecum.

Keywords: metabolic stress, food deprivation, gamma-aminobutyric acid, intestinal microbiota
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gurman Y.V., Tropskaya N.S., Chernen'kaya T.V., Popova T.S. The Effect of GABA on the Gut Microbiota During Metabolic Stress. *Journal Biomed.* 2022;18(3):10–13. https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-10-13

Submitted 04.04.2022
Revised 18.04.2022
Published 10.09.2022

Введение

Хорошо известно, что состав пищи, дефицит или избыток нутриентов влияют на разнообразие и профиль кишечной микробиоты организма хозяина [2]. Экзогенно обусловленная алиментарная недостаточность характеризуется выраженной потерей массы тела, уменьшением подкожного жира, прогрессирующими изменениями всех видов обмена веществ. Возникающие при этом нарушения физиологических функций иллюстрируют развитие метаболического стресса [3]. При голодании наблюдаются существенные изменения как в качественном и количественном составе микробиоты, так и в синтезируемых ею метаболитах [8]. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) относится к аминокислотам, которые выполняют нейромедиаторную функцию, и синтезируется некоторыми штаммами лактобацилл и бифидобактерий [4, 6, 7]. В организме человека и животных микробная ГАМК необходима для нормализации болевой чувствительности кишечника, снижения выработки провоспалительных цитокинов и подавлении активности Т-лимфоцитов [5]. При дисбалансе кишечной микробиоты нередко отмечается снижение микробного синтеза ГАМК [1]. Поэтому, вероятно, введение экзогенной ГАМК будет способствовать нормализации кишечной микробиоты.

Целью работы явилась оценка влияния ГАМК на микробиоту кишечника при метаболическом стрессе.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 47 крысах-самцах Wistar массой тела 340–390 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24 °C и влажности 45–65%, с режимом освещённости 12/12 (с 8^{00} до 20^{00} — свет, с 20^{00} до 8^{00} — сумеречное освещение). До начала эксперимента животные имели свободный доступ к еде и воде.

До начала экспериментов проводили операционную подготовку крыс. Под наркозом проводили срединную лапаротомию. В тощую кишку в 5 см от связки Трейтца устанавливали зонд для энтерального введения растворов. Зонд с помощью специальных игл-проводников выводили из брюшной полости через мягкие ткани брюшной стенки и тазовой области под кожей хвоста наружу. Брюшную полость послойно ушивали наглухо. Каждую крысу размещали в индивидуальной экспериментальной клетке. Эксперимент проводили через 7 дней после вживления зонда.

В эксперименте была использована модель метаболического стресса (МС) — пищевой депривации со свободным доступом к воде.

Было сформировано две группы. Контрольной группе ежедневно однократно в зонд вводили 1 мл дистиллированной воды, а опытной группе — ежедневно однократно 1 мл р-ра ГАМК в дозе 70 мг/кг. Животных выводили из эксперимента летальной дозой наркоза, по 6–7 животных каждой группы на 4-е, 7-е и 10-е сут. от начала пищевой депривации. Также дополнительно была сформирована группа ин-

тактных животных (n=8). Образцы слепой кишки были взяты для бактериологических анализа во всех группах. Данные представлялись в виде медианы и перцентилей. Для статистического анализа использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались значения с $p<0,05$.

Результаты исследований

В контрольной группе на 4-е сут. пищевой депривации в содержимом слепой кишки по сравнению с интактными животными наблюдалось появление *Klebsiella* spp. в титре 10^2 КОЕ/мл (0; 10^3), выявлялось исчезновение *Staphylococcus* spp., статистически значимо возросла численность *Enterococcus* spp. Численность *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. имела тенденцию к снижению. На 7-е сут. характер изменений состава микрофлоры слепой кишки остался прежним. Однако численность *Lactobacillus* spp. статистически значимо снизилась до 10^5 КОЕ/мл (0; 10^5) по сравнению с интактными животными — 10^7 КОЕ/мл (10^5; 10^7). На 10-е сут. высеивались *Klebsiella* spp. в титре 10^3 КОЕ/мл (0; 10^4), появлялись *Staphylococcus* spp. в нормальных титрах, численность *Bifidobacterium* spp. статистически значимо снизилась до 10^4 КОЕ/мл (0; 10^4) по сравнению с интактными животными — 10^6 КОЕ/мл (10^4; 10^6).

В опытной группе на 4-е сут. пищевой депривации в содержимом слепой кишки по сравнению с интактными животными наблюдалось увеличение *Enterococcus* spp. — 10^8 КОЕ/мл (10^7; 10^8) против 10^5 КОЕ/мл (10^4; 10^5) ($p<0,05$) и *E. coli* — 10^7 КОЕ/мл (10^6; 10^7) против 10^5 КОЕ/мл (10^5; 10^5) ($p<0,05$). При этом не обнаруживались *Klebsiella* spp., сохранялась численность *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. на уровне значений интактных животных. На 7-е сут. состав микрофлоры слепой кишки изменялся. Обнаруживалось появление *Klebsiella* spp. у 2 из 6 животных. Количество *E. coli* оставалось выше уровня нормальных значений. Численность *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. соответствовала уровню значений интактных животных. На 10-е сут. качественный и количественный состав микрофлоры слепой кишки практически соответствовал интактным животным, за исключением *Klebsiella* spp., которые высевались только у 1 из 6 животных в титре 10^2 КОЕ/мл.

Выводы

1. При метаболическом стрессе, вызванном пищевой депривацией, происходит изменение качественного и количественного состава микрофлоры слепой кишки, что проявляется перераспределением условно-патогенной флоры, снижением численности нормальных эубионтов и появлением патогенных микроорганизмов.

2. Введение ГАМК на фоне метаболического стресса, вызванного пищевой депривацией, приводит к нормализации численности нормальных эубионтов и снижению численности патогенов в слепой кишке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бабин В.И., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал (ЖРХО им. Менделеева)*. 1994;38(6):66-78. [Babin V.I., Domaradskij I.V., Dubinin A.V., Kondrakova O.A. Biokhimicheskie i molekulyarnye aspekty simbioza cheloveka i ego mikroflory [Biochemical and molecular aspects of human symbiosis and microflora]. *Rossijskij himicheskij zhurnal (ZhRHO im. Mendeleeva)* [Russian Chemical Journal (Mendeleev JRCHC)]. 1994;38(6):66-78. (In Russian)].
2. Зверев В.В., Максимова О.В., Гервазиева В.Б. Микробиота кишечника и её связь с ожирением. *Инфекционные болезни*. 2014;12(3):69-79. [Zverev V.V., Maksimova O.V., Gervazieva V.B.

Mikrobiota kishechnika i ee svyaz' s ozhireniem [Gut microbiota and its relationship with obesity]. *Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]*. 2014;12(3):69-79 (In Russian)].
3. Кирбаева Н.В., Евстратова В.С., Ригер Н.А., Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Васильев А.В. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными поведенческими характеристиками в условиях метаболического стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(10):417-420. [Kirbaeva N.V., Evstratova V.S., Riger N.A., Abramova A.Yu., Pertsov S.S., Vasil'ev A.V. Tsitokinovyy profil' krovi u krys s raznymi povedencheskimi kharakteristikami v usloviyakh metabolicheskogo stressa [Blood cytokine profile in rats with different behavioral characteristics after metabolic stress]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(10):417-420. (In Russian)].
4. Юнес Р.А., Полуэктова Е.У., Дьячкова М.С., Козловский Ю.Е., Орлова В.С., Даниленко В.Н. Отбор бактерий-симбионтов рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* по их способности синтезировать гамма-аминомасляную кислоту-один из подходов в получении психобиотиков. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности.* 2016;(4):51-59. [Yunes R.A., Poluektova E.U., D'yachkova M.S., Kozlovskij Yu.E., Orlova V.S., Danilenko V.N. Otbor bakteriy-simbiontov roda Lactobacillus i Bifidobacterium po ikh sposobnosti sintezirovat' gamma-aminomaslyanuyu kislotu-odin iz podkhodov v poluchenii psikhobiotikov [Selection of gamma-aminobutyric acid producing lactobacillus and bifidobacterium simbiont strains as potential pchychobiotics]. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti [RUDN J. of Ecology and Life Safety]*. 2016;(4):51-59. (In Russian)].
5. Auteri M., Zizzo M.G., Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation. *Pharmacological research.* 2015;93:11-21. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.12.001.
6. Li H., Gao D., Cao Y., Xu H. A high γ-aminobutyric acid-producing *Lactobacillus* brevis isolated from Chinese traditional paocai. *Ann. Microbiol.* 2008;58(4):649-653. DOI: 10.1007/BF03175570.
7. Li H., Cao Y. Lactic acid bacterial cell factories for gamma-aminobutyric acid. *Amino acids*. 2010;39(5):1107-1116. DOI: 10.1007/s00726-010-0582-7.
8. Sonoyama K., Fujiwara R., Takemura N., Ogasawara T., Watanabe J., Ito H., Morita T. Response of gut microbiota to fasting and hibernation in Syrian hamsters. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009;75(20):6451-6456. DOI: 10.1128/AEM.00692-09.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гурман Юлия Валерьевна, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Yulia V. Gurman, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Тропская Наталия Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Nataliya S. Tropskaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Черненькая Татьяна Витальевна, к.м.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Tatyana V. Chernen'kaya, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Попова Тамара Сергеевна, д.б.н., проф., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: popovanutr@mail.ru

Tamara S. Popova, Dr. Sci. (Biol.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: popovanutr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author