

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОНУТРИЕНТНОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ И ИНУЛИНА В КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ КИШЕЧНИКА И МИКРОБИОЦЕНОЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСЕМИИ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Е.А. Кислякова¹, И.Г. Вилкова¹, Ю.В. Гурман¹, О.С. Кислицына¹,
Е.Н. Бородина¹, Т.В. Черненькая¹, Т.С. Попова¹

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 крысах предложена схема коррекции моторных расстройств кишечника и микробиоценоза, включающая последовательное введение в тощую кишку фармаконутриентного энтерального питания («Интестамин», содержащий глутамин и трибутирин) и пребиотика инулин. Показано, что применение схемы в послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии предотвращает избыточный бактериальный рост в тощей кишке, стимулирует появление пропульсивной перистальтики, устраняет патологические паттерны моторики и способствует раннему восстановлению координированной перистальтики тонкой кишки.

Ключевые слова: бутират, электрическая активность тонкой кишки, избыточный бактериальный рост, эндотоксемия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тропская Н.С., Кислякова Е.А., Вилкова И.Г., Гурман Ю.В., Кислицына О.С., Бородина Е.Н., Черненькая Т.В., Попова Т.С. Экспериментальное исследование эффективности фармаконутриентного энтерального питания и инулина в коррекции моторных расстройств кишечника и микробиоценоза в послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии. *Биомедицина*. 2023;19(3E):71–76. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-71-76>

Поступила 05.04.2023

Принята после доработки 19.05.2023

Опубликована 06.11.2023

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFICACY OF PHARMACONUTRIENT ENTERAL NUTRITION AND INULIN IN THE CORRECTION OF INTESTINAL MOTOR DISORDERS AND MICROBIOCENOSIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD UNDER ENDOTOXEMIA CONDITIONS

Nataliya S. Tropskaya^{1,2,*}, Ekaterina A. Kislyakova¹, Irina G. Vilkova¹, Yulia V. Gurman¹,
Oksana S. Kislitsyna¹, Yevgeniya N. Borodina¹, Tatyana V. Chernen'kaya¹,
Tamara S. Popova¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department
129090, Russian Federation, Moscow, B. Sukharevskaya Sq., 3

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

A scheme for correcting intestinal motor disorders and microbiocenosis is proposed. Experiments on rats included a sequential jejunum administration of pharmaconutrient enteral nutrition (Intestamine, containing glutamine and tributyrin) and inulin, a prebiotic preparation. The application of this scheme in the postoperative period in the setting of endotoxemia prevents excessive bacterial growth in the jejunum, stimulates the appearance of propulsive peristalsis, eliminates pathological motility patterns and promotes early recovery of coordinated peristalsis of the small intestine.

Keywords: butyrate, electrical activity of the small intestine, bacterial overgrowth, endotoxemia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tropaskaya N.S., Kislyakova E.A., Vilkova I.G., Gurman Yu.V., Kislitsyna O.S., Borodina Ye.N., Chernen'kaya T.V., Popova T.S. Experimental Study of the Efficacy of Pharmaconutrient Enteral Nutrition and Inulin in the Correction of Intestinal Motor Disorders and Microbiocenosis in the Postoperative Period Under Endotoxemia Conditions. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):71–76. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-71-76>

Submitted 05.04.2023

Revised 19.05.2023

Published 06.11.2023

Введение

В настоящее время раннее фармаконутриентное энтеральное питание с использованием глутамина, аргинина, омега-3 жирных кислот, бутирата, а также введение смесей, их содержащих, рассматриваются как интенсивное метаболическое лечение кишечника [2]. Другим подходом к метаболическому лечению является использование пребиотиков, активно стимулирующих в кишечнике метаболические процессы. В состав фармаконутриентной смеси для энтерального питания «Интестамин» входят глутамин и трибутирин. Трибутирин является структурированным липидом, состоящим из трех молекул бутирата, эстерифицированных глицеролом. В желудке и тонком кишечнике трибутирин гидролизует липазой до бутирата и глицерола, быстро всасывается в тонкой кишке и поступает в печень через портальную вену [6]. Инулин — это фруктоолигосахарид, или растворимая пребиотическая клетчатка, которая устойчива к воздействию пищеварительных ферментов и достигает

толстой кишки без существенных изменений. При ферментации инулина бактериями образуется бутират. Результаты экспериментов показали, что при моделировании колита, вызванного введением уксусной кислоты, добавка 0,1% трибутирина уменьшает повреждение кишечника, возможно, путем ингибирования апоптоза, способствуя формированию плотных межклеточных контактов и активации м-РНК экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста в слизистой толстой кишки [5]. Введение трибутирина снижает вызванное антибиотиками повреждение слизистой оболочки кишечника [3], что может частично объясняться тем фактом, что бутираты поддерживают рост бифидо- и лактобактерий [4]. В наших ранних исследованиях показано, что использование трибутирина как компонента нутритивной поддержки при экспериментальной эндотоксемии может являться физиологичным способом стимуляции перистальтики, приводящим к восстановлению моторной функции тонкой кишки [1].

Целью работы явилось изучение сочетанного влияния бутират-содержащей смеси для энтерального питания («Интестамин») и бутират-образующего пребиотика (инулин) на функциональное состояние кишечника у животных в ранние сроки после лапаротомии в сочетании с введением эндотоксина.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 18 крысах-самцах Wistar массой тела 400–450 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Крысы адаптировались в течение 1 мес. в виварии. Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре +20–24 °C и влажности 45–65%, с режимом освещенности 800–2000 — свет, 2000–800 — сумеречное освещение.

Всем животным под наркозом проводили срединную лапаротомию. Выполняли имплантацию электродов и зонда в тонкую кишку. Затем внутривенно вводили р-р липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС *E. coli*) serotype 055:B5 в дозе 200 мкг/кг. В послеоперационный период проводили электрофизиологические исследования.

Первой группе животных (контрольная, n=9) в течение первых трех суток после операции натошак сначала выполнялась фоновая запись электрической активности тонкой кишки в течение 1 ч, затем внутрикишечно через зонд вводили физ. р-р в объеме 0,2 мл, и электрическая активность регистрировалась еще 2 ч. Начиная с 4-х сут после операции ежедневно до восстановления проводилась запись электрической активности тонкой кишки в течение 1 ч.

Второй группе животных (опытная, n=9) в течение первых трех суток после операции натошак сначала выполнялась фоновая запись электрической активности тонкой

кишки в течение 1 ч, затем в первые сутки внутрикишечно через зонд в течение 8 ч вводили р-р «Интестамина» в дозе 7,14 мл/кг, а во вторые и третьи сутки — однократно р-р инулина в дозе 40 мг/кг в объеме 0,2 мл. После введений растворов электрическая активность регистрировалась еще 2 ч. Начиная с 4-х сут после операции ежедневно до восстановления проводилась запись электрической активности тонкой кишки в течение 1 ч.

Кроме того, в отдельных экспериментах у животных первой и второй групп были взяты образцы тощей и слепой кишок для бактериологического анализа на 4 сут после операции.

Для статистического анализа использовали непараметрические критерии. Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У животных контрольной группы в первые сутки после операции в фоновых записях всех исследуемых участков тонкой кишки отмечались единичные всплески пиковых потенциалов и отдельных пачек пиковых потенциалов слабой интенсивности, мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК) отсутствовал. Электрическая активность тощей кишки была представлена фазами покоя и нерегулярной активности. Продолжительность нерегулярной активности превышала норму. На вторые сутки после операции в тощей кишке преобладала нерегулярная активность. Фаза регулярной активности отсутствовала. Следует отметить, что основной характерной особенностью в эти сроки явилось появление пачек высокоамплитудных пиковых потенциалов, превышающих по амплитуде обычные пиковые потенциалы в 2–4 раза. Период длительности пачек пиковых потенциалов составлял 3,5–4 сек. В основном такие высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов возникали одновременно

на соседних участках тощей кишки. Однако наблюдались и распространяющиеся высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов — гигантские мигрирующие спайки, количество которых в течение часа составляло от 2 до 4. Следует отметить появление в эти сроки длительных разрядов пиковых потенциалов, превышающих в 1,5–2 раза период медленных волн, соответствующих спастическим сокращениям кишки. На третьи сутки по-прежнему преобладала нерегулярная активность. Однако отмечалось появление регулярной активности, но ее продолжительность была ниже нормы. Так же как и в предыдущие сутки, в тощей кишке наблюдалось значительное количество эпизодов спастической активности и распространяющихся высокоамплитудных пачек пиковых потенциалов. На четвертые сутки в тощей кишке высокоамплитудные распространяющиеся пачки пиковых потенциалов исчезали. Наблюдалось формирование ММК. В тощей кишке присутствовали все фазы комплекса, однако их продолжительность и очередность была нарушена. На шестые сутки электрическая активность восстанавливалась — в тощей кишке наблюдались все фазы ММК, параметры фаз комплекса не отличались от нормальных значений.

Таким образом, нарушения электрической активности тонкой кишки у животных в послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии имеют свои особенности, связанные с наличием эндотоксина в крови. Эти нарушения сводятся к появлению патологических паттернов и угнетению нормальной координированной перистальтики за счет исчезновения ММК (вплоть до 6 сут после операции).

У животных опытной группы в первые сутки после операции в фоновых записях электрическая активность тощей кишки была представлена фазами покоя и нерегулярной активности. ММК отсутствовал. Через 8 ч после введения в тощую кишку

«Интестамина» существенно уменьшались периоды покоя и увеличивалась нерегулярная активность. У некоторых животных появлялась регулярная активность (пропульсивная перистальтика). После введения «Интестамина» эпизодов спастической активности не было отмечено. На вторые сутки после операции электрическая активность фоновых записей была представлена всеми фазами комплекса, однако их процентное соотношение отличалось от нормы с существенным преобладанием нерегулярной активности. У всех животных регистрировалась регулярная активность нормальной продолжительности — 140 (115; 185) сек. ($p>0,05$). У некоторых крыс начинали формироваться единичные ММК. Также следует отметить отсутствие гигантских сокращений и эпизодов спастической активности. В эти сроки после введения инулина наблюдалось увеличение нерегулярной активности и уменьшение времени покоя. На третьи сутки после операции электрическая активность фоновых записей была представлена всеми фазами комплекса, однако за 1 ч регистрировалось только два комплекса с увеличенным периодом. После введения инулина исчезали периоды покоя, снижалась регулярная и увеличивалась нерегулярная активность. На четвертые сутки регистрировалось 3–4 ММК в час с нормальным периодом 760 (630; 890) сек ($p>0,05$), и скоростью распространения 2,2 (1,7; 2,5) см/мин ($p>0,05$).

Сочетанное применение смеси «Интестамин» и бутират-образующего пребиотика (инулин) приводит к нормализации пропульсивной перистальтики, устраняет патологические паттерны моторики и способствует восстановлению координированной перистальтики тонкой кишки на двое суток быстрее, чем в контрольной группе.

Восстановление координированной пропульсивной перистальтики у животных контрольной группы наблюдалось на 6 сут, в то время как применение сочетанного вве-

дения смеси «Интестамин» и инулина приводило к нормализации координированной пропульсивной перистальтики уже на 4 сут. Возможно, более раннее восстановление перистальтики было связано с нормализацией микробиоты кишечника.

В результате проведения бактериологических исследований на 4 сут после операции в обеих группах было установлено, что в группе животных без применения корригирующей терапии наблюдалось статистически значимое снижение титра *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. в слепой кишке по сравнению со здоровыми животными. Кроме того, наиболее важным фактом является то, что в полости тонкой кишки наблюдался рост *E. coli* — до 10^5 (10^4 ; 10^6) КОЕ/мл, а также появление патогенной гемолитической *E. coli* в титрах 10^2 (0 ; 10^4) КОЕ/мл. Такие данные свидетельствуют о том, что в тонкой кишке происходит развитие синдрома избыточного бактериаль-

ного роста. В группе животных с введением «Интестамина» и инулина наблюдалось статистически значимое снижение титра *Lactobacillus* spp. в слепой кишке по сравнению со здоровыми животными. При этом титры *Bifidobacterium* spp. не отличались от здоровых животных. В полости тонкой кишки титр *E. coli* соответствовал норме, а роста патогенных бактерий не выявлялось.

Выводы

Сочетанное применение бутират-содержащей смеси для энтерального питания и бутират-образующего пребиотика в ранние сроки после лапаротомии в сочетании с введением эндотоксина предотвращает избыточный бактериальный рост в тощей кишке, стимулирует появление пропульсивной перистальтики, устраняет патологические паттерны моторики и способствует раннему восстановлению координированной перистальтики тонкой кишки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Кислякова Е.А., Тропская Н.С., Попова Т.С. Энтеральное введение трибутирина как компонента нутритивной поддержки в коррекции нарушений электрической активности тонкой кишки при экспериментальной эндотоксемии. *Биомедицина*. 2015;4:77–83. [Kislyakova E.A., Tropuskaya N.S., Popova T.S. Enteral'noe vvedenie tributirina kak komponenta nutritivnoj podderzhki v korrekcii narushenij elektricheskoy aktivnosti tonkoj kishki pri eksperimental'noj endotoksemii [Enteral administration of tributyrin as an element of nutritional support in the treatment of disruption of the intestinal electrical activity during experimental endotoxemia]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2015;4:77–83. (In Russian).]
2. Попова Т.С., Тропская Н.С. *Фармаконутриенты. Парентеральное и энтеральное питание: нац. рук-во* / Под ред. Петрикова С.С., Хубутия М.Ш., Поповой Т.С., 2023, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023:259–296. [Popova T.S., Tropuskaya N.S. *Farma-konutrienty. Parenteral'noe i enteral'noe pitanie: nats. ruk-vo*. [Pharmacnutrients. Parenteral and enteral nutrition: Nat. Guideline] / Ed. by Petrikov S.S., Hubutiya M.Sh., Popova T.S., 2023, 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2023:259–296. (In Russian)].
3. Cresci G., Nagy L.E., Ganapathy V. Lactobacillus GG and tributyrin supplementation reduce antibiotic-induced intestinal injury. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2013;37(6):763–774. DOI: 10.1177/0148607113486809.
4. Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M., Amiot J., Boutin Y., Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2008;10(1–2):37–54.
5. Hou Y., Wang L., Yi D., Ding B., Chen X., Wang Q., Zhu H., Liu Y., Yin Y., Gong J., Wu G. Dietary supplementation with tributyrin alleviates intestinal injury in piglets challenged with intrarectal administration of acetic acid. *Br. J. Nutr.* 2014;111(10):1748–1758. DOI: 10.1017/S0007114514000038.
6. Wachtershauser A., Stein J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur. J. Nutr.* 2000;39(4):164–171. DOI: 10.1007/s003940070020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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. Tropetskaya*, 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

Кислякова Екатерина Александровна, к.б.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Ekaterina A. Kislyakova, Cand. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;

e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Вилкова Ирина Геннадьевна, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

e-mail: vilkovaig@yandex.ru

Irina G. Vilkova, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;

e-mail: vilkovaig@yandex.ru

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

Кислицына Оксана Сергеевна, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

e-mail: calesco@mail.ru

Oksana S. Kislitsyna, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;

e-mail: calesco@mail.ru

Бородина Евгения Никитична, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

e-mail: Januaria@list.ru

Yevgeniya N. Borodina, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;

e-mail: Januaria@list.ru

Черненко 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