

**Изучение эффектов *Enterococcus faecalis* на иммунные показатели мышей *Muc2*<sup>-/-</sup> после восстановления от антибиотиков широкого спектра действия**

**Милутинович К.С.** (Новосибирский Национально-Исследовательский Университет, Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины);

**Руководитель – к.б.н., Литвинова Е.А.** (Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины).

**Аннотация:** Новые подходы для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) основаны на подавлении воспалительного процесса и уменьшении нагрузки со стороны микробиоты с помощью антибиотиков. Однако этот подход не всегда способствует переключению иммунитета на регуляторный и период ремиссии сокращается. Перспективными для запуска регуляторного ответа могут быть как сами бактерии, выделенные из кишечника здоровых особей, так и их гликаны клеточных стенок. В данной работе был изучен эффект штамма *E.faecalis*, который был получен из кишечника здоровых животных, на регуляторную функцию иммунитета толстой кишки мышей с признаками ВЗК.

**Введение:** Причиной ВЗК у человека могут являться множество факторов. Основную роль в патогенезе ВЗК играет дисбаланс микробиоты и истончение мукозального слоя в толстой кишке, что может приводить к активации воспалительных процессов в кишечнике. Изучение этиологии и новых подходов терапии ВЗК проводят на экспериментальных моделях. Одной из моделей для изучения ВЗК являются мыши с точечной мутацией гена, кодирующего белок муцин 2. В терапии ВЗК сейчас широко используют антибиотики, которые уменьшают воспаление слизистой кишечника. Однако необходимо не только уменьшить провоспалительный ответ и снизить бактериальную нагрузку, но и важно переключить Т клетки на регуляторный тип. Перспективными для переключения с провоспалительного на противовоспалительный ответ могут быть пробиотические штаммы бактерий, выделенные от здоровых животных. В данной работе будут описаны эффекты пробиотического штамма *E.faecalis*, выделенного из кишечника здоровых мышей, на уровень цитокинов и экспрессию транскрипционных факторов в толстой кишке у мышей *Muc2*<sup>-/-</sup> с симптомами ВЗК после терапии антибиотиками широкого спектра действия.

**Основная часть:** Проект посвящён изучению влияния бактерии *E.faecalis* на иммунные показатели мышей *Muc2*<sup>-/-</sup>, а именно изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов и факторов роста, а также на экспрессию транскрипционных факторов в толстой кишке животных. В ходе эксперимента антибиотиками широкого спектра действия добились значительного снижения микробиоты кишечника у мышей *Muc2*<sup>-/-</sup>. Восстановление микрофлоры в течение трех недель происходило с и без добавления штамма бактерий *E.faecalis*, которые ранее были выделены из кишечника здоровых мышей C57BL/6. Показатели иммунных процессов у мышей с симптомами ВЗК при внутрижелудочном введении *E.faecalis* 10<sup>9</sup> 3 раза в неделю сравнивали с мышами, у которых 3 недели происходило естественное восстановление микробиоты. Было установлено, что восстановление микрофлоры в присутствии *E.faecalis* привело к повышению уровней IL-2 и IL-9 и снижению уровня IL-17 и хемокина лимфоцитов и эозинофилов RANTES в тканях толстого кишечника мышей, в то время как восстановление микробиоты естественным способом приводило к снижению противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13 и IL-4). Снижение уровня противовоспалительных цитокинов в дальнейшем может привести к иммунотолерантности мышей *Muc2*<sup>-/-</sup>. При изучении экспрессии транскрипционных факторов тканей толстой кишки животных было установлено, что восстановление

микробиоты с добавлением *E.faecalis* увеличивает процент CD 25+ Foxp3+ позитивных клеток, являющихся маркерами регуляторных Т-клеток.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о переключении иммунной реакции в толерантный иммунный ответ при терапии с участием *E.faecalis* мышей с симптомами ВЗК после воздействия антибиотиков широкого спектра. Дальнейшее изучение роли отдельных гликанов, которые входят в состав клеточных стенок, позволит найти новые препараты, которые будут способствовать развитию регуляторного иммунного ответа и увеличивать период ремиссии у пациентов с ВЗК.  
*Работа поддержана грантом РФФ 20-64-47020.*

Милутинович К.С. (автор)

Подпись

Литвинова Е.А. (руководитель)

Подпись