

А. А. Жабинская, Т. Б. Мелик-Касумов, А. Э. Пыж

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТИБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКА 2'-ФУКОЗИЛЛАКТОЗЫ

Аннотация. Результаты многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, показали, что кишечная микробиота может существенно влиять на организм хозяина. Активное развитие кишечной микробиоты в первые годы жизни происходит параллельно с развитием нервной, эндокринной и иммунной систем. Учитывая это, кишечный дисбиоз в раннем возрасте может привести к нарушению формирования регуляторных систем макроорганизма. В этих условиях пребиотики молока могут оказывать позитивный корректирующий эффект.

Цель настоящего исследования – изучить особенности развития антибиотик-ассоциированного дисбиоза в раннем постнатальном периоде у крыс и оценить влияние 2'-фукозиллактозы в норме и на фоне развития дисбиоза.

Исследование проводили на крысах линии Wistar в возрасте 12–26 сут. Для развития дисбиоза в раннем возрасте были использованы: смесь ампициллина тригидрата 75 мг/кг и метронидазола 50 мг/кг и смесь амоксициллина 30 мг/кг и цефалексина 20 мг/кг в течение 3 сут, начиная с 12-х суток жизни. В качестве пребиотика использовали 2'-фукозиллактозу в дозе 1 г/кг, начиная с 12-х суток до последнего дня эксперимента.

У контрольных крысят обнаружены возрастные изменения содержания бифидобактерий и энтерококков: к возрасту 26 сут отмечалось снижение их титра в кишечнике. Смесь ампициллина тригидрата 75 мг/кг и метронидазола 50 мг/кг оказывает сильный дисбиотический эффект, выражающийся в уменьшении титра бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков кишечника. Однако через 5 сут после прекращения введения антибиотиков в период продолжающегося вскармливания молоком отмечается восстановление всех перечисленных показателей. Применение 2'-фукозиллактозы способствует сохранению титра *Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp., при этом данный пребиотический эффект сохраняется на фоне ранее перенесенного дисбиоза.

Полученные результаты указывают на то, что применение антибиотиков в раннем возрасте вызывает временные, но мощные дисбиотические изменения в толстом кишечнике. Вместе с тем применение 2'-фукозиллактозы приводит к сохранению важных пробиотических групп бактерий кишечника как в норме, так и после перенесенного дисбиоза.

Ключевые слова: кишечная микробиота, антибиотик-ассоциированный дисбиоз, 2'-фукозиллактоза, пребиотики, бифидобактерии

Для цитирования: Жабинская, А. А. Особенности возрастных изменений кишечной микробиоты крыс линии Wistar при действии антибиотиков и пребиотика 2'-фукозиллактозы / А. А. Жабинская, Т. Б. Мелик-Касумов, А. Э. Пыж // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 334–344. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-334-344>

Alesia A. Zhabinskaya, Tigran B. Melik-Kasumov, Hanna E. Pyzh

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

AGE-RELATED FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTA CHANGES IN WISTAR RAT PUPS AFTER APPLICATION OF ANTIBIOTICS AND PREBIOTIC 2'-FUCOSYLLACTOSE

Abstract. The gut microbiota plays an important role in the formation of the body's regulatory systems (nervous, endocrine, immune), which is especially important at an early age. Hence, gut dysbiosis can lead to an impaired development of both the intestinal microbiota and these regulatory systems. Prebiotics can have a positive effect on the development of the intestinal microbiome, which can correct negative changes.

The aim of this study is to investigate the features of development of antibiotic-associated dysbiosis in the early postnatal period in rats and to evaluate the effect of 2'-fucosyllactose in health and during dysbiosis.

The study was conducted on Wistar rats aged 12–26 days. To develop dysbiosis at an early age, the following mixtures were used: a mixture of ampicillin trihydrate 75 mg/kg and metronidazole 50 mg/kg and a mixture of amoxicillin 30 mg/kg and cephalixin 20 mg/kg for three days, starting on the 12th day of life. As a prebiotic 2'-fucosyllactose at a dose of 1 g/kg was used, starting on the 12th day and to the last experiment day.

In healthy animals, there is a decrease in the gut content of *Bifidobacterium* spp. and *Enterococcus* spp. at the age of 26 days. A mixture of ampicillin trihydrate 75 mg/kg and metronidazole 50 mg/kg leads to gut dysbiosis – growth suppression of bifidobacteria, lactobacilli and enterococci. After the end of antibiotics application and continued lactation, the titer of the described bacteria is restored. 2'-fucosyllactose has an effect on the preservation of the titer of *Bifidobacterium* spp. and *Enterococcus* spp., both in healthy animals and after early dysbiosis.

Our results indicate that antibiotic-associated dysbiosis at an early age is characterized by a temporary but powerful effect. At the same time, the use of 2'-fucosyllactose leads to preserving important probiotic groups of intestinal bacteria, both in health and after dysbiosis.

Keywords: intestinal microbiota, antibiotic-associated dysbiosis, 2'-fucosyllactose, prebiotics, bifidobacteria

For citation: Zhabinskaya A. A., Melik-Kasumov T. B., Pyzh H. E. Age-related features of the intestinal microbiota changes in Wistar rat pups after application of antibiotics and prebiotic 2'-fucosyllactose. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 334–344 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-334-344>

Введение. Кишечная микробиота представляет собой симбиотическое сообщество, состоящее из бактерий, грибов, архей, вирусов и простейших, которые содержатся в желудочно-кишечном тракте [1–3]. Бактерии являются доминирующей группой в микробиоте [4]. Ввиду обилия видов микроорганизмов и их общей массы в кишечнике микробиота является важным фактором, определяющим функциональное состояние макроорганизма и его устойчивость к тем или иным заболеваниям [4, 5]. Микробиота кишечника человека активно изменяется в первые годы жизни и достигает устойчивого состава к четырем годам [6]. Важным процессом, который характеризует переход микробиоты ребенка к «взрослой» микробиоте, является снижение количества актинобактерий. В частности, отмечается снижение содержания одного из ключевых представителей класса – *Bifidobacterium* spp. [7]. Бактерии кишечника играют важную роль в производстве короткоцепочечных жирных кислот, синтезе витаминов, поддержании иммунной системы и кишечного барьера [4, 8, 9] и, в частности, в созревании иммунных клеток, что особенно важно в раннем возрасте. Нарушения во взаимодействии иммунных клеток с антигенами и метаболитами кишечной микробиоты могут приводить к различным заболеваниям во взрослом возрасте. В основе данного влияния лежат сложные механизмы, включающие регуляцию Т-клеток и баланс про- и противовоспалительных цитокинов в лимфоидной ткани кишечника [6].

Наиболее сильное негативное влияние на развивающуюся микробиоту оказывает применение антибиотиков, что часто приводит к развитию антибиотик-ассоциированного дисбиоза. Дисбиоз представляет собой стойкое изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Развитие дисбиоза в детском возрасте негативно влияет на растущий организм и может сказаться на развитии регуляторных систем организма – нервной, эндокринной, иммунной [6]. Кроме того, антибиотик-ассоциированный дисбиоз может иметь как краткосрочные, так и долгосрочные последствия [10]. В последнее время дисбиоз кишечника или менее выраженные изменения в составе микробиоты связывают с возникновением или прогрессированием различных неврологических расстройств, таких как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [11–13]. Отдельно стоит выделить такие неврологические заболевания, дебютирующие в детстве, как аутизм и детская эпилепсия [14, 15]. Для них также отмечено значимое изменение разнообразия и количества представителей кишечной микробиоты по сравнению с данными показателями у здоровых детей. Таким образом, изменения в кишечной микробиоте могут быть как следствием, так и фактором риска развития тех или иных заболеваний.

В связи с этим актуальным становится изучение подходов, позволяющих улучшить состояние кишечной микробиоты, особенно в детском возрасте. Одним из нутритивных подходов является применение пребиотиков. Пребиотики – это неперевариваемые пищевые компоненты, которые могут избирательно стимулировать рост и/или активность пробиотических групп бактерий в толстом кишечнике [16]. Большинство пребиотиков представляют собой углеводы различных групп. Среди них выделяют фруктаны (инулин и фруктоолигосахариды), галактоолигосахариды и полимеры глюкозы (резистентный крахмал, полидекстроза) [17]. Пребиотики увеличивают в кишечнике количество полезных бактерий, в частности родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* [4].

В последние годы возрос интерес к такой категории пребиотиков, как олигосахариды грудного молока (ОГМ). Грудное молоко содержит более 200 структурно различных олигосахаридов [18]. Компонентный состав ОГМ существенно отличается у разных организмов. Так, по сравнению с грудным молоком коровье молоко содержит в 50 раз меньше олигосахаридов, козье и овечье – в 500 раз меньше [19]. Вместе с тем молоко крыс наиболее близко к грудному по олигосахаридному составу, что позволяет использовать этих модельных животных в биомедицинских исследованиях по изучению развития микробиоты в детском возрасте [20]. Самым распространенным ОГМ является 2'-фукозиллактоза, ее доля среди других составляет до 30 %. ОГМ ферментируются преимущественно бифидобактериями, в частности *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium infantis*. Пробиотическая роль бифидобактерий хорошо известна: они синтезируют витамины группы В, усиливают кишечный барьер и проявляют прямой антагонизм к условно-патогенным микроорганизмам, в частности к *Escherichia coli* и *Clostridium perfringens* [19].

Таким образом, ранний постнатальный период является ключевым в становлении баланса основных представителей кишечной микробиоты. В этот период развития параллельно с изменением состава кишечной микробиоты происходит формирование регуляторных систем организма – иммунной, нервной и эндокринной. В связи с этим существенное изменение кишечной микробиоты ввиду антибиотик-ассоциированного дисбиоза может сказаться на последующей реактивности макроорганизма и таким образом служить фактором риска для развития многих заболеваний.

Цель исследования – изучить особенности развития антибиотик-ассоциированного дисбиоза в раннем постнатальном периоде у крыс и оценить влияние 2'-фукозиллактозы в норме и на фоне развития дисбиоза.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на 105 крысах линии Wistar в возрасте 12–26 сут. На первом этапе исследования для моделирования антибиотик-ассоциированного дисбиоза сравнивали две смеси антибиотиков. В каждой группе крысята получали смесь антибиотиков или воду *per os* в течение 3 сут, начиная с 12-х суток. Животным первой группы давали смесь ампициллина тригидрата 75 мг/кг и метронидазола 50 мг/кг, крысятам второй группы – смесь амоксициллина 30 мг/кг и цефалексина 20 мг/кг. Антибиотики суспендировали в воде и вводили с помощью зонда внутрижелудочно. Животные контрольной группы получали аналогичный объем воды. В возрасте 15 сут после декапитации проводили забор кишечного содержимого.

На втором этапе исследования оценивали динамику изменения баланса представителей кишечной микробиоты у животных, которые подвергались различным воздействиям. В качестве негативного воздействия применяли смеси антибиотиков, в качестве позитивного – внутрижелудочное введение ОГМ пребиотика 2'-фукозиллактозы в дозе 1 г/кг, начиная с 12-х суток и до конца эксперимента. Контрольным животным вводили воду.

Забор проб кишечного содержимого проводили в возрасте 15, 19 и 26 сут в отдельных группах животных после их эвтаназии путем декапитации. Для забора проб кишечного содержимого вырезали часть кишечника от начала восходящей ободочной кишки до конца сигмовидной кишки и промывали его в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Массу полученного материала фиксировали как разницу между массой жидкости до и массой жидкости после промывания кишечника. Каждая экспериментальная группа включала 6–8 крысят, группа «контроль 15 сут» – 14 крысят.

Исследование состава микробиоты кишечника крысят проводили методом посева на дифференциальные диагностические среды (ФБУН «ГНЦ ПМиБ», Оболенск, РФ) с последующим подсчетом log КОЕ/г материала. Определяли титр микроорганизмов *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Escherichia coli*.

Эксперименты проведены с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и согласно положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986). Дизайн исследования и объем выборок одобрены комиссией по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 26.01.2023 г.).

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10.0 с использованием критерия Краскела–Уоллиса и апостериорного критерия Данна для межгруппового сравнения. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представляли в виде медианы и квартилей (Me (Q₁; Q₃)). Отличия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительные данные об изменении титра некоторых представителей кишечной микробиоты при действии различных смесей антибиотиков представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение титра некоторых представителей кишечной микробиоты при применении различных смесей антибиотиков

Table 1. Titer change in some representatives of the intestinal microbiota when using various mixtures of antibiotics

| Род кишечной микробиоты | Контроль | Смесь ампициллина тригидрата и метронидазола | Смесь амоксициллина и цефалексина |
|-----------------------------|----------------|--|-----------------------------------|
| <i>Bifidobacterium</i> spp. | 8,9 (7,9; 9,3) | 0 (0; 3,0)* | 5,9 (1,5; 7,8)* |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 6,9 (6,5; 7,3) | 5,4 (4,9; 5,8)* | 6,7 (5,3; 6,8) |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 6,3 (6,2; 6,5) | 4,8 (4,6; 5,3)* | 6,5 (6,4; 6,8) |
| <i>E. coli</i> | 5,0 (0; 6,0) | 5,8 (5,3; 6,0) | 0 (0; 3,1) |
| <i>Candida</i> spp. | 6,6 (6,5; 8,0) | 4,3 (4,0; 5,0)* | 5,4 (4,1; 6,2)* |

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

На первом этапе исследования установлено, что применение каждой из смесей антибиотиков вызывало снижение титра *Bifidobacterium* spp. В частности, применение смеси ампициллина тригидрата и метронидазола приводило к практически полной элиминации представителей данного рода пробиотических бактерий у большинства экспериментальных животных (71 %), что отражалось в значимом снижении медианного показателя по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0032$). Снижение титра *Bifidobacterium* spp. отмечалось также и в группе с применением смеси амоксициллина и цефалексина. Однако в этом случае крысы с полной элиминацией *Bifidobacterium* spp. составляли лишь 40 % от общего числа крыс в данной группе. Тем не менее отличия от контрольной группы здесь были также достоверными ($p = 0,0288$).

Существенное отличие в эффектах смесей антибиотиков обнаружено при анализе титра лактобацилл. Применение смеси ампициллина тригидрата и метронидазола у крысят вызывало снижение титра пробиотических *Lactobacillus* spp. в среднем на полтора порядка по сравнению с контролем ($p = 0,0023$), а амоксициллин и цефалексин не оказывали значимого влияния на титр лактобацилл. Вместе с тем подавление роста лактобацилл при применении первой смеси было не столь существенным, как в случае бифидобактерий: ни у одного животного не было отмечено полной элиминации.

Аналогичные результаты получены для энтерококков: эффекты были отмечены только в случае применения первой смеси – содержание в толстом кишечнике *Enterococcus* spp. по сравнению с контролем было ниже в среднем на полтора порядка ($p = 0,0011$). Во второй группе, получавшей другую смесь антибиотиков, отличий от контрольных значений в содержании энтерококков в кишечнике не выявлено.

Анализ данных по грибам рода *Candida* показал, что применение у крысят обеих смесей в течение 3 сут значимо снижает их содержание в толстом кишечнике. Количество животных с полной элиминацией данного микроорганизма в каждой экспериментальной группе составило 20 %. Таким образом, существенной разницы в действии двух смесей антибиотиков на содержание кандид в толстом кишечнике крысят не обнаружено.

Наконец, анализ титра *E. coli* в содержимом толстого кишечника крысят не выявил отличий от контрольных значений ни в одной из экспериментальных групп. Другими словами, использованные в течение 3 сут смеси антимикробных препаратов не влияли на титр кишечной палочки в кишечнике крысят.

По совокупности полученных данных можно заключить, что смесь ампициллина тригидрата и метронидазола по сравнению со смесью амоксициллина и цефалексина оказывала более выраженный дисбиотический эффект, направленный прежде всего на пробиотические микроорганизмы. Таким образом, смесь ампициллина тригидрата и метронидазола можно использовать для моделирования антибиотик-ассоциированного дисбиоза в детском возрасте.

На втором этапе исследования для анализа динамики изменения показателей в раннем возрасте в качестве дисбиотического фактора использовали смесь ампициллина тригидрата и метронидазола. Кроме того, оценивали динамику изменения показателей у контрольных животных, а также у животных, получавших 2'-фукозиллактозу в норме и после малактоделирования кишечного дисбиоза (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменения титра некоторых представителей кишечной микробиоты в различных группах

Table 2. Dynamics of titer changes of some representatives of the intestinal microbiota in different groups

| Группа | Титр представителей кишечной микробиоты | | |
|--|---|------------------------------|---------------------------------|
| | возраст 15 дней | возраст 19 дней | возраст 26 дней |
| <i>Bifidobacterium</i> spp., log КОЕ/г | | | |
| Контроль | 8,9 (7,9; 9,3) | 8,7 (8,1; 9,3) | 6,8 (6,4; 8,0) ^{15,19} |
| 2'-Фукозиллактоза | 7,9 (7,9; 8,4) | 8,1 (8,1; 8,4) | 8,8 (8,0; 9,5)* |
| Дисбиоз | 0 (0; 2,9)* | 7,7 (6,4; 8,2) | 6,9 (6,4; 6,9) |
| Дисбиоз + 2'-фукозиллактоза | 0 (0; 7,9)* | 9,6 (3,2; 9,7) | 7,9 (7,9; 7,9) [#] |
| <i>Lactobacillus</i> spp., log КОЕ/г | | | |
| Контроль | 6,9 (6,5; 7,3) | 7,1 (7,0; 8,2) | 6,8 (6,5; 7,5) |
| 2'-Фукозиллактоза | 6,9 (6,9; 7,5) | 6,9 (6,3; 8) | 6,9 (6,3; 7,1) |
| Дисбиоз | 5,4 (4,9; 5,8)* | 6,3 (6,0; 6,3) | 6,6 (6,5; 7,0) |
| Дисбиоз + 2'-фукозиллактоза | 5,3 (4,1; 5,9)* | 5,9 (5,9; 6,2)* | 7,9 (7,2; 7,9) |
| <i>Enterococcus</i> spp., log КОЕ/г | | | |
| Контроль | 6,3 (6,2; 6,5) | 6,4 (6,0; 6,6) | 6,0 (5,7; 6,1) ¹⁵ |
| 2'-Фукозиллактоза | 6,3 (6,2; 6,4) | 6,5 (6,3; 6,6) | 6,1 (5,7; 6,4) |
| Дисбиоз | 4,8 (4,6; 5,3)* | 6,1 (6,0; 6,3) | 6,3 (6,3; 6,9) |
| Дисбиоз + 2'-фукозиллактоза | 0 (0;0)* | 5,9 (5,9; 6,1) | 6,9 (6,8; 6,9)* |
| <i>Escherichia coli</i> , log КОЕ/г | | | |
| Контроль | 5,0 (0; 6,1) | 1,0 (0; 1,0) | 5,5 (4,8; 6,0) ¹⁹ |
| 2'-фукозиллактоза | 6,0 (6,0; 6,9) | 0,8 (0,6; 0,9) | 5,3 (5,0; 5,8) |
| Дисбиоз | 5,8 (5,3; 6,0) | 5,4 (1,8; 5,7) | 5,6 (5,4; 5,7) |
| Дисбиоз + 2'-фукозиллактоза | 4,3 (0; 6,0) | 5,1 (5,6; 5,9)* | 4,5 (1; 5,3) |
| <i>Candida</i> spp., log КОЕ/г | | | |
| Контроль | 6,6 (6,5; 8,0) | 5,7 (5,3; 6,1) ¹⁵ | 5,9 (5,7; 6,3) ¹⁵ |
| 2'-Фукозиллактоза | 6,4 (6,3; 6,7) | 5,7 (5,4; 5,8) | 6,1 (5,7; 6,3) |
| Дисбиоз | 4,3 (4,0; 4,9)* | 6,1 (5,8; 6,6) | 6,9 (5,8; 6,9) |
| Дисбиоз + 2'-фукозиллактоза | 5,5 (4,6; 6,3)* | 5,8 (5,6; 5,9) | 6,8 (6,8; 6,9) |

Примечание. Достоверность отличий: * – от показателей контрольных животных в том же возрасте; # – от показателей животных группы «дисбиоз» в том же возрасте; 15, 19 – от показателей животных в возрасте 15 или 19 сут той же группы.

Установлено, что у контрольных животных содержание бифидобактерий в кишечнике в возрасте 15 и 19 сут остается стабильным – на уровне 8–9 log КОЕ/г. Однако в возрасте 26 сут отмечено значимое снижение содержания данного микроорганизма в среднем на два порядка по сравнению как с 15-ми, так и с 19-ми сутками ($p = 0,008$ и $p = 0,004$ соответственно). Более того,

при проведении дополнительной серии экспериментов ($n = 5$) было выявлено, что у контрольных животных в возрасте 33 сут титр *Bifidobacterium* spp. составляет 7,7 (7,6; 7,7) log КОЕ/г, не отличаясь от значений в 26 сут ($p = 0,56$) и оставаясь ниже уровня в 15 и 19 сут ($p = 0,045$ и $p = 0,014$ соответственно). Такое снижение титра бифидобактерий в возрасте старше 26 сут может быть связано с окончанием периода вскармливания и полным переходом на питание твердой пищей, так как по правилам разведения начиная с 22-х суток крысят отсаживают от матери. Нельзя также исключать влияния возрастных изменений в физиологии толстого кишечника, которые приводят к существенной перестройке баланса микробиоты кишечника. К возможным факторам можно отнести изменение функционального состояния лимфоидной ткани, секреторных клеток слизистой оболочки, иннервации или моторики толстого кишечника.

В отличие от бифидобактерий, титр *Lactobacillus* spp. оставался у контрольных крысят относительно постоянным во всех анализируемых возрастах. Исходя из этого, можно заключить, что для контрольных животных характерно относительное постоянство количества данного рода пробиотических бактерий кишечника, которое не зависит от окончания периода вскармливания или возрастных изменений.

При анализе содержания энтерококков отмечалась та же тенденция, что и у бифидобактерий, однако не столь выраженная. В частности, важно отметить умеренное, но значимое снижение содержания *Enterococcus* spp. в кишечнике крысят в возрасте 26 сут по сравнению с 15-ми сутками ($p = 0,04$). При этом показатель также не восстанавливался к возрасту 33 сут и составлял 5,6 (4,9; 5,8) log КОЕ/г. Данное снижение может быть связано также с прекращением вскармливания и окончательным переходом на твердую пищу либо с возрастными особенностями физиологии кишечника и организма в целом.

У контрольных животных в возрасте 19 сут отмечалось более низкое содержание бактерий группы кишечной палочки, чем в возрасте 26 сут. Отсутствие значимых различий по сравнению с точкой 15 сут может быть связано с высокой вариабельностью данного показателя в первой точке исследования. Однако в возрасте 26 сут происходил значимый рост содержания данного микроорганизма по сравнению с таковым в возрасте 19 сут ($p = 0,031$). Достоверное падение титра *E. coli* в толстом кишечнике крысят в контрольной точке 19 сут может быть связано как со смешанным питанием животных (грудное вскармливание и твердая пища), так и с возрастными особенностями развития кишечной микробиоты и иммунной системы.

Содержание грибов рода *Candida* у контрольных животных было максимальным в возрасте 15 сут, а затем значимо снижалось в возрасте 19 сут ($p = 0,001$) и 26 сут ($p = 0,004$). Известно, что бактерии и кандиды кишечника находятся в непосредственном антагонизме, взаимно подавляя рост друг друга. Однако, несмотря на это, корреляционный анализ не установил связи между титрами этих микроорганизмов, а изменения с возрастом были однонаправленными. Нельзя исключать, что подавление роста кандид связано с ростом других доминирующих групп бактерий. Вместе с тем установленные изменения в титре кандид могут быть вызваны более мощными факторами, такими же, которые приводили к флуктуации в уровне групп пробиотических бактерий кишечника: постепенное прекращение вскармливания молоком, начало перехода на твердую пищу в возрасте 15–18 сут и возрастные изменения в физиологии кишечника.

Таким образом, в период с 15-х по 26-е сутки после рождения у крысят отмечается существенное изменение баланса рассмотренных представителей кишечной микробиоты: снижается титр бифидобактерий, энтерококков и дрожжеподобных грибов, а титр кишечной палочки снижается временно на 19-е сутки. При этом лактобациллы кишечника остаются на стабильном уровне в течение всего изученного периода постнатального развития.

Применение пребиотика 2'-фукозиллактозы у крысят оказывало положительное влияние на содержание бифидобактерий. В возрасте 15 и 19 сут содержание *Bifidobacterium* spp. не отличалось от аналогичного показателя у контрольных животных. Вместе с тем в возрасте 26 сут титр бифидобактерий не снижался и был значимо выше, чем у контрольных животных того же возраста ($p = 0,01$). Сохранение титра бифидобактерий в течение более длительного периода может позитивно влиять на индивидуальное развитие организма в раннем возрасте, в частности на развитие иммунной, эндокринной и нервной систем [21–23].

Применение 2'-фукозиллактозы не оказывало значимого влияния на содержание лактобацилл в кишечном содержимом крысят разного возраста: у животных, которым давали данный пребиотик, сохранялось постоянство медианных значений содержания *Lactobacillus* spp., характерное также для контрольных крысят.

Титр *Enterococcus* spp. в условиях потребления 2'-фукозиллактозы также оставался относительно постоянным во всех точках наблюдения. Важно отметить отсутствие значимого снижения титра энтерококков в возрасте 26 сут по сравнению с 15-ми сутками, характерное для контрольных животных. Таким образом, применение 2'-фукозиллактозы, как и в случае с бифидобактериями, также приводило к сохранению титра *Enterococcus* spp., но эффект был менее выраженным. Учитывая пробиотические свойства основных видов рода – *E. faecalis* и *E. faecium* [24, 25] – такой эффект пребиотика можно считать позитивным. Применение 2'-фукозиллактозы не влияло на возрастную динамику содержания *E. coli* и *Candida* spp.

Исходя из изложенного выше, можно сделать вывод, что применение 2'-фукозиллактозы оказывало значимое влияние на сохранение титра важных родов пробиотических бактерий *Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp. с возрастом. В случае *Lactobacillus* spp., *E. coli* и *Candida* spp. применение пребиотика не оказывало значимого влияния на возрастные изменения, характерные для контрольных животных.

Как указывалось выше, применение смеси ампициллина тригидрата и метронидазола приводило к практически полной элиминации *Bifidobacterium* spp. на 15-е сутки. Вместе с тем к 19-м суткам происходило восстановление титра бифидобактерий – значения не отличались от контрольных ($p = 0,12$). На 26-е сутки отмечалось снижение титра, что было характерно и для контрольных крысят. Применение 2'-фукозиллактозы на фоне антибиотик-ассоциированного дисбиоза кишечника не сказывалось существенно на медианных значениях титра бифидобактерий на 15-е сутки. Однако важно отметить, что в данном случае доля животных с полной элиминацией этих пробиотических бактерий была меньше: 57 % против 71 % в группе без применения пребиотика. Кроме того, применение 2'-фукозиллактозы оказало положительное влияние на сохранение титра данного рода бактерий на 26-е сутки после применения антибиотиков в более раннем возрасте. Это выражалось в том, что титр бифидобактерий здесь был значимо выше ($p = 0,01$), чем в группе крысят, получавших антибиотики без введения пребиотика. Как отмечалось выше, сохранение бифидобактерий в более позднем возрасте может быть особенно важно для развития регуляторных систем организма, которое может быть нарушено в связи с развитием антибиотик-ассоциированного дисбиоза в раннем возрасте.

Применение 2'-фукозиллактозы на фоне развития дисбиоза не сказывалось на снижении титра лактобацилл, вызванном действием антибиотиков: отличия здесь также были достоверными по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). В возрасте 19 сут после моделирования дисбиоза у крысят сохранялась тенденция к снижению титра лактобацилл, однако показатель достоверно не отличался от контрольных значений. Вместе с тем при применении 2'-фукозиллактозы пониженный титр лактобацилл сохранялся до 19 сут. Однако важно отметить, что в данном случае не обнаружены отличия между крысами, получавшими только антибиотики, и крысами, получавшими антибиотики и пребиотик. В возрасте 26 сут восстановление показателя до его значений у контрольных животных происходило в обеих группах.

Ранее было отмечено, что развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза приводило к снижению содержания энтерококков в кишечнике в ранний постнатальный период (15 сут). Однако далее наблюдалось восстановление содержания данных микроорганизмов до уровня контроля. Применение 2'-фукозиллактозы не сказывалось на эффекте антибиотиков на 15-е и 19-е сутки. Однако на 26-е сутки в группе сочетанного применения антибиотиков с 2'-фукозиллактозой отмечалось умеренное увеличение титра энтерококков, тогда как в контрольной группе наблюдалось умеренное его уменьшение. Влияние 2'-фукозиллактозы на титр энтерококков кишечника в условиях модели дисбиоза, вероятно, опосредовано сочетанием двух факторов. Умеренное позитивное влияние пребиотика на рост энтерококков, которое было отмечено для контрольных животных, в случае модели дисбиоза было усилено восстановительным ростом этих бактерий за счет потенциального снижения конкуренции с другими группами бактерий. Важно отметить,

что отличия между группами животных в возрасте 26 сут были достоверными, но не столь выраженными – менее одного порядка.

Применение смеси ампициллина тригидрата и метронидазола не приводило к значимому снижению содержания бактерий группы кишечной палочки у животных в возрасте 15 сут по сравнению с контролем. Вместе с тем в возрасте 19 сут после моделирования дисбиоза кишечника не происходило характерного для контрольных животных падения показателя. Применение пребиотика на фоне модели не сказывалось на этой динамике: титр бактерий группы кишечной палочки был выше, чем у контрольных животных ($p = 0,04$). В обеих группах с применением антибиотиков на 26-е сутки показатель не отличался от контрольных значений. Отсутствие существенного влияния антибиотиков на титр кишечной палочки можно объяснить ее быстрым восстановлением в течение суток после последнего введения антибиотиков и одновременным уменьшением конкуренции за субстрат в условиях уменьшения титра других микроорганизмов. Вероятно, этот восстановительный рост приводит к тому, что после применения антибиотиков не происходит характерного снижения титра кишечной палочки в возрасте 19 сут.

Установлено, что развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза приводит к снижению содержания кандид у животных в возрасте 15 сут по сравнению с контролем. Однако в возрасте 19 и 26 сут происходило их восстановление до уровня контрольных значений. Аналогичное временное снижение содержания кандид отмечалось и в случае применения 2'-фукозиллактозы на фоне развития дисбиоза ($p = 0,0003$). Снижение содержания кандид в возрасте 15 сут, по-видимому, связано с применением смеси антибиотиков, содержащей метронидазол. Ранее было показано, что применение подобной смеси приводит также к угнетению роста кандид [26].

Заключение. Смесь ампициллина тригидрата 75 мг/кг и метронидазола 50 мг/кг оказывает выраженный дисбиотический эффект и может быть использована для моделирования дисбиоза кишечника в раннем возрасте. При этом важно учитывать, что период вскармливания, по-видимому, способствует быстрому восстановлению показателей сразу после прекращения введения антибиотиков. У контрольных крысят впервые описаны некоторые возрастные изменения в титре представителей кишечной микробиоты. В частности, отмечено снижение содержания *Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp. в возрасте 26 сут, а также снижение уровня *E. coli* в возрасте 19 сут. При этом содержание *Lactobacillus* spp. у крысят в этот период не изменяется.

Применение 2'-фукозиллактозы способствует сохранению титра *Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp., что подтверждает пребиотические свойства этого олигосахарида грудного молока. При этом на фоне развития дисбиоза в раннем возрасте применение 2'-фукозиллактозы приводит к сохранению титра бифидобактерий и умеренному росту титра энтерококков у животных в возрасте 26 сут.

Таким образом, у крысят в ранний постнатальный период кишечная микробиота характеризуется лабильностью, что связано с ее формированием, а также с развитием функциональных систем организма. Применение антибиотиков оказывает выраженный дисбиотический эффект, который является временным, но может сказаться на дальнейшем развитии организма. Применение 2'-фукозиллактозы приводит к сохранению важных пробиотических групп бактерий кишечника как в норме, так и после перенесенного дисбиоза, что может оказать положительное влияние на организм в более позднем возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. The microbiota-gut-brain axis / J. F. Cryan [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, N 4. – P. 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
2. Sonnenburg, J. L. Vulnerability of the industrialized microbiota / J. L. Sonnenburg, E. D. Sonnenburg // *Science.* – 2019. – Vol. 366, N 6464. – P. eaaw9255. <https://doi.org/10.1126/science.aaw9255>
3. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment / A. Varesi [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, N 3. – Art. 688. <https://doi.org/10.3390/nu14030668>
4. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain-gut-microbiome axis / A. Chudzik [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, N 7. – Art. 1000. <https://doi.org/10.3390/biom11071000>

5. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases / E. Rinninella [et al.] // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7, N 1. – Art. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
6. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body / F. Cristofori [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 578386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
7. Why are bifidobacteria important for infants? / G. Stuijvenberg [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, N 2. – Art. 278. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020278>
8. Yadav, M. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition / M. Yadav, M. K. Verma, N. S. Chauhan // *Arch. Microbiol*. – 2018. – Vol. 200, N 2. – P. 203–217. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1459-x>
9. The human microbiome project / P. J. Turnbaugh [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, N 7164. – P. 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
10. Zeissig, S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease / S. Zeissig, R. S. Blumberg // *Nat. Immunol*. – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 307–310. <https://doi.org/10.1038/ni.2847>
11. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis / S. Jangi [et al.] // *Nat. Commun*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 12015. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
12. Minireview on the relations between gut microflora and Parkinson's disease: Further biochemical (oxidative stress), inflammatory, and neurological particularities / O.-D. Ilie [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 4518023. <https://doi.org/10.1155/2020/4518023>
13. The gut microbiota and Alzheimer's disease / C. Jiang [et al.] // *J. Alzheimer's Dis*. – 2017. – Vol. 58, N 1. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
14. Mulle, J. G. The gut microbiome: a new frontier in autism research / J. G. Mulle, W. G. Sharp, J. F. Cubells // *Curr. Psych. Rep*. – 2013. – Vol. 15, N 2. – Art. 337. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0337-0>
15. Gut bacterial dysbiosis in children with intractable epilepsy / K. Lee [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2021. – Vol. 10, N 1. – Art. 5. <https://doi.org/10.3390/jcm10010005>
16. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies / Q. L. Bastard [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 39, N 3. – P. 403–413. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03721-w>
17. Patel, S. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review / S. Patel, A. Goyal // *3 Biotech*. – 2012. – Vol. 2, N 2. – P. 115–125. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0044-x>
18. Viral infections, the microbiome, and probiotics / A. Harper [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol*. – 2021. – Vol. 10. – Art. 596166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.596166>
19. Recent advances on 2'-fucosyllactose: physiological properties, applications, and production approaches / Y. Zhu [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. – 2022. – Vol. 62, N 8. – P. 2083–2092. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1850413>
20. Li, R. Comparative analysis of oligosaccharides in the milk of human and animals by using LC-QE-HF-MS / R. Li, Y. Zhou, Y. Xu // *Food Chem.: X*. – 2023. – Vol. 18. – Art. 100705. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100705>
21. Effect of probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. Asaoka [et al.] // *J. Alzheimer's Dis*. – 2022. – Vol. 88, N 1. – P. 75–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
22. Bifidobacterium animalis subsp. lactis boosts neonatal immunity: unravelling systemic defences against *Salmonella* / C. Lin [et al.] // *Food Funct*. – 2024. – Vol. 15, N 1. – P. 234–254. <https://doi.org/10.1039/D3FO03686C>
23. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium longum in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats / O. E. Zubareva [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2023. – Vol. 24, N 9. – Art. 8451. <https://doi.org/10.3390/ijms24098451>
24. The many faces of *Enterococcus* spp. – commensal, probiotic and opportunistic pathogen / B. Krawczyk [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, N 9. – Art. 1900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900>
25. A potentially probiotic strain of *Enterococcus faecalis* from human milk that is avirulent, antibiotic sensitive, and nonbreaching of the gut barrier / J. Anjum [et al.] // *Arch. Microbiol*. – 2022. – Vol. 204, N 2. – Art. 158. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02754-8>
26. The global dissemination of hospital clones of *Enterococcus faecium* / S. J. van Hal [et al.] // *Gen. Med*. – 2021. – Vol. 13, N 1. – Art. 52. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00868-0>
27. Insight into gut dysbiosis of patients with inflammatory bowel disease and ischemic colitis / R. H. Dahal [et al.] // *Front Microbiol*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1174832. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1174832>
28. Chronic liver disease enables gut *Enterococcus faecalis* colonization to promote liver carcinogenesis / N. Iida [et al.] // *Nat. Cancer*. – 2021. – Vol. 2, N 10. – P. 1039–1054. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00251-3>
29. Chang, M. Amphotericin B-metronidazole combination against *Candida* spp. / M. R. Chang, A. E. Cury // *Rev. Iberoam. Micol*. – 1998. – Vol. 15, N 2. – P. 78–80.

References

1. Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. M., Sandhu K. V., Bastiaanssen T. F. S., Boehme M. [et al.]. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 2019, vol. 99, no. 4, pp. 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
2. Sonnenburg J., Sonnenburg E. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*, 2019, vol. 366, no. 6464, p. eaaw9255. <https://doi.org/10.1126/science.aaw9255>

3. Varesi A., Pierella E., Romeo M., Piccini G., Alfano C., Björklund G. [et al.]. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 3, art. 688. <https://doi.org/10.3390/nu14030668>
4. Chudzik A., Orzyłowska A., Rola R., Stanisław G. J. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain-gut-microbiome axis. *Biomolecules*, 2021, vol. 11, no. 7, art. 1000. <https://doi.org/10.3390/biom11071000>
5. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Donato Miggiano G. A., Gasbarrini A., Mele M. C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 2019, vol. 7, no. 1, art. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
6. Cristofori F., Dargenio V. N., Dargenio C., Miniello V. L., Barone M., Francavilla R. Anti-Inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, art. 578386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
7. Stuijvenberg G., Burton J., Bron P., Reid G. Why Are bifidobacteria important for infants? *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 2, art. 278. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020278>
8. Yadav M., Verma M. K., Chauhan N. S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Archives of Microbiology*, 2018, vol. 200, no. 2, pp. 203–217. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1459-x>
9. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M., Knight R., Gordon J. I. The human microbiome project. *Nature*, 2007, vol. 449, no. 7164, pp. 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
10. Zeissig S., Blumberg R. S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nature Immunology*, 2014, vol. 1, no. 4, pp. 307–310. <https://doi.org/10.1038/ni.2847>
11. Jangi S., Gandhi R., Cox L., Li N., von Glehn F., Yan R. [et al.]. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications*, 2016, vol. 7, art. 12015. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
12. Ilie O.-D., Ciobica A., McKenna J., Doroftei B., Mavroudis I. Minireview on the relations between gut microflora and Parkinson's disease: Further biochemical (oxidative stress), inflammatory, and neurological particularities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, vol. 2020, art. 4518023. <https://doi.org/10.1155/2020/4518023>
13. Jiang C., Li G., Huang P., Liu Z., Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, vol. 58, pp. 1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
14. Mulle J. G., Sharp W. G., Cubells J. F. The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Current Psychiatry Reports*, 2013, vol. 15, no. 2, art. 337. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0337-0>
15. Lee K., Kim N., Shim J. O., Kim G.-H. Gut bacterial dysbiosis in children with intractable epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, no. 1, art. 5. <https://doi.org/10.3390/jcm10010005>
16. Bastard Q. L., Chapelet G., Javaudin F., Lepelletier D., Batard E., Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2020, vol. 39, no. 3, pp. 403–413. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03721-w>
17. Patel S., Goyal A. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review. *3 Biotech*, 2012, vol. 2, no. 2, pp. 115–125. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0044-x>
18. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A., Ter Haar J., Obis D., Espadaler J., Binda S., Desiraju S., Day R. Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, vol. 10, art. 596166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.596166>
19. Zhu Y., Wan L., Li W., Ni D., Zhang W., Yan X., Mu W. Recent advances on 2'-fucosyllactose: physiological properties, applications, and production approaches. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, vol. 62, no. 8, pp. 2083–2092. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1850413>
20. Li R., Zhou Y., Xu Y. Comparative analysis of oligosaccharides in the milk of human and animals by using LC-QE-HF-MS. *Food Chemistry: X*, 2023, vol. 18, art. 100705. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100705>
21. Asaoka D., Xiao J., Takeda T., Yanagisawa N., Yamazaki T., Matsubara Y. [et al.]. Effect of probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, vol. 88, no. 1, pp. 75–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
22. Lin C., Lin Y., Wang S., Wang J., Mao X., Zhou Y., Zhang H., Chen W., Wang G. Bifidobacterium animalis subsp. lactis boosts neonatal immunity: unravelling systemic defences against *Salmonella*. *Food and Function*, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 234–254. <https://doi.org/10.1039/D3FO03686C>
23. Zubareva O. E., Dyomina A. V., Kovalenko A. A., Roginskaya A. I., Melik-Kasumov T. B., Korneeva M. A. [et al.]. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium longum in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 9, art. 8451. <https://doi.org/10.3390/ijms24098451>
24. Krawczyk B., Wityk P., Gałęcka M., Michalik M. The many faces of *Enterococcus* spp. – commensal, probiotic and opportunistic pathogen. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 9, art. 1900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900>
25. Anjum J., Zaidi A., Barrett K., Tariq M. A potentially probiotic strain of *Enterococcus faecalis* from human milk that is avirulent, antibiotic sensitive, and nonbreaching of the gut barrier. *Archives of Microbiology*, 2022, vol. 204, no. 2, art. 158. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02754-8>
26. van Hal S. J., Willems R. J. L., Gouliouris T., Ballard S. A., Coque T. M., Hammerum A. M. [et al.]. The global dissemination of hospital clones of *Enterococcus faecium*. *Genome Medicine*, 2021, vol. 13, no. 1, art. 52. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00868-0>
27. Dahal R. H., Kim S., Kim Y. K., Kim E. S., Kim J. Insight into gut dysbiosis of patients with inflammatory bowel disease and ischemic colitis. *Frontiers in Microbiology*, 2023, vol. 14, art. 1174832. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1174832>

28. Iida N., Mizukoshi E., Yamashita T., Yutani M., Seishima J., Wang Z. [et al.]. Chronic liver disease enables gut *Enterococcus faecalis* colonization to promote liver carcinogenesis. *Nature Cancer*, 2021, vol. 2, no. 10, pp. 1039–1054. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00251-3>

29. Chang M. R., Cury A. E. Amphotericin B-metronidazole combination against *Candida* spp. *Revista Iberoamericana de Micología*, 1998, vol. 15, no. 2, pp. 78–80.

Информация об авторах

Жабинская Аlesia Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lesiaalex26@gmail.com

Мелик-Касумов Тигран Бегларович – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tigranbmk@gmail.com

Пыж Анна Эдуардовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Hanna.pyzh@gmail.com

Information about the authors

Alesia A. Zhabinskaya – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lesiaalex26@gmail.com

Tigran B. Melik-Kasumov – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tigranbmk@gmail.com

Hanna E. Pyzh – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Hanna.pyzh@gmail.com