

Влияние пищевой фукозы на постантibiотическое восстановление микробиоты в условиях дефицита гликопротеина муцин-2

(✉) Бец В.Д.¹, Магер С.Н.², Литвинова Е.А.¹

¹Новосибирский государственный технический университет
Новосибирск, Россия

²Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук
Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

(✉) e-mail: betsvd.bio@gmail.com

Фукоза, являясь ключевым компонентом кишечных гликанов, играет очень важную роль в регуляции микробного сообщества и создании оптимальной микросреды для эпителиальных клеток хозяина. В данном исследовании изучено влияние пищевой фукозы на восстановление кишечной микробиоты у лабораторных мышей с дефицитом муцина-2 (*Muc2*^{-/-}) после проведения антибиотикотерапии. В качестве контрольных особей использованы мыши дикого типа (WT, C57BL/6). В ходе эксперимента животные обоих генотипов были разделены на четыре группы: входящие в состав 1-й группы мыши антибиотика не получали (негативный контроль), представители 2-й группы получали антибиотика (14 дней) и фукозу (позитивный контроль для фукозы), представители 3-й группы – антибиотика (14 дней) и стандартный корм (модель дисбиоза), 4-й – только фукозу (основная экспериментальная группа). Результаты исследования показали, что у *Muc2*^{-/-} мышей уровень связанной фукозы в кишечнике был достоверно ниже, чем у контрольных животных ($p = 0,0001$), что сопровождалось дисбалансом микробиоты. Антибиотикотерапия усугубляла эти изменения, снижая количество *Bacteroides* spp. ($p = 0,0003$) и *Lactobacillus murinus* ($p = 0,0268$) и повышая уровень условно-патогенных *Escherichia coli* ($p = 0,0004$). Добавление фукозы в рацион способствовало избирательному восстановлению *Bacteroides* spp. у *Muc2*^{-/-} мышей ($p = 0,0015$), но не влияло на численность *L. murinus*. Важным открытием стало опосредованное подавление *Enterococcus* spp. за счет стимуляции *Bacteroides*, что свидетельствует о сложных межмикробных взаимодействиях в рамках микробиома кишечника. Также установлено, что фукоза снижала уровень *E. coli* ($p = 0,0149$), демонстрируя свою защитную роль. У мышей C57BL/6 пищевая фукоза восстанавливала уровень связанной фукозы ($p = 0,0249$), тогда как у *Muc2*^{-/-} особей этого не наблюдалось, что подчеркивает ключевую роль муцина-2 в поддержании микробного гомеостаза. Полученные данные раскрывают сложные взаимосвязи между муциновым барьером, составом микробиоты и ее устойчивостью к антибиотикам, открывая перспективы для разработки новых подходов к коррекции микробиоценоза при нарушениях кишечного барьера.

Ключевые слова: муцин-2, дисбиоз, микробиота, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, фукоза, антибиотика

Effect of dietary fucose on post antibiotic microbiota recovery under conditions of mucin-2 glycoprotein deficiency

(✉) Bets V.D.¹, Mager S.N.², Litvinova E.A.¹

¹Novosibirsk State Technical University
Novosibirsk, Russia

²Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences
Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

(✉) e-mail: betsvd.bio@gmail.com

Fucose, a key component of intestinal glycans, plays an important role in regulating the microbial community and creating an optimal microenvironment for host epithelial cells. In this study, the effect of dietary fucose on the restoration of intestinal microbiota in mucin-2-deficient (*Muc2*^{-/-}) laboratory mice after antibiotic therapy was investigated. Wild-type mice were used as controls (WT, C57BL/6). During the experiment, animals of both genotypes were divided into four groups: mice in group 1 did not receive antibiotics (negative control), representatives of group 2 received antibiotics (14 days)

and fucose (positive control for fucose), group 3 received antibiotics (14 days) and standard feed (dysbiosis model), and group 4 received only fucose (main experimental group). The results of the study showed that *Muc2*^{-/-} mice had significantly lower levels of bound fucose in the intestine than the control animals ($p = 0.0001$), which was accompanied by an imbalance in the microbiota. Antibiotic therapy aggravated these changes, reducing the number of *Bacteroides* spp. ($p = 0.0003$) and *Lactobacillus murinus* ($p = 0.0268$), while increasing the level of opportunistic *Escherichia coli* ($p = 0.0004$). Addition of fucose to the diet resulted in selective restoration of *Bacteroides* spp. in *Muc2*^{-/-} mice ($p = 0.0015$), but had no effect on the number of *L. murinus*. An important finding was the indirect suppression of *Enterococcus* spp. by stimulation of *Bacteroides*, indicating complex intermicrobial interactions within the gut microbiome. It was also established that fucose reduced the level of *E. coli* ($p = 0.0149$), demonstrating its protective role. In C57BL/6 mice, fucose restored the level of bound fucose ($p = 0.0249$), whereas this was not observed in *Muc2*^{-/-} mice, highlighting the key role of mucin-2 in maintaining microbial homeostasis. The obtained data reveal complex relationships between the mucin barrier, the composition of the microbiota and its resistance to antibiotics, opening up prospects for the development of new approaches to correcting the microbiocenosis in cases of intestinal barrier disorders.

Keywords: mucin-2, dysbiosis, microbiota, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, fucose, antibiotics

Для цитирования: Бец В.Д., Мажер С.Н., Литвинова Е.А. Влияние пищевой фукозы на постантибиотическое восстановление микробиоты в условиях дефицита гликопротеина муцин-2 // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2025. Т. 55. № 8. С. 95–105. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2025-8-10>

For citation: Bets V.D., Mager S.N., Litvinova E.A. Effect of dietary fucose on post antibiotic microbiota recovery under conditions of mucin-2 glycoprotein deficiency. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* = *Siberian Herald of Agricultural Science*, 2025, vol. 55, no. 8, pp. 95–105. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2025-8-10>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечный муцин, преимущественно представленный муцином-2 (*Muc2*), выполняет ключевую роль в поддержании гомеостаза пищеварительного тракта животных [1]. Этот высокогликозилированный белок, секретируемый бокаловидными клетками, формирует сложную трехмерную сеть, создающую физический и биохимический барьеры между эпителиальными клетками кишечника и его содержимым [2].

Муцин выполняет ключевые биологические функции благодаря своим гликозилированным доменам. Они одновременно препятствуют адгезии патогенов к эпителию и служат питательным субстратом для полезных сахаролитических бактерий, включая *Akkermansia muciniphila* и некоторые штаммы *Bacteroides* [3].

Муцин и сахаролитические бактерии взаимодействуют симбиотически: бактерии расщепляют гликаны муцина, а выделяемые ими жирные кислоты, в свою очередь, усиливают выработку муцина бокаловидными клетками [4, 5].

Муцин играет важнейшую роль в формировании иммунной толерантности к комменсальной микробиоте. Выступая платформой для взаимодействия с дендритными клетками, он регулирует баланс провоспалительных и регуляторных иммунных ответов благодаря предотвращению чрезмерных реакций на аутохтонные микроорганизмы [6].

Отсутствие муцина-2, основного структурного компонента кишечного слизистого барьера, приводит к глубокой перестройке микробного сообщества, что влечет за собой серьезные последствия для всего организма¹.

¹Johansson M.E.V., Larsson J.M.H., Hansson G.C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4659–4665.

При дефиците муцина-2 бактерии-утилизаторы гликанов, в частности *Bacteroides* spp., вынуждены переключаться с муциновых углеводов на альтернативные источники, включая эпителиальные гликопротеины. Это вызывает повреждение кишечного барьера, облегчая адгезию патогенов, а также сокращает популяцию *Lactobacillus murinus*, в норме продуцирующих бактериоцины и поддерживающих кислую среду у эпителия [7]. Недостаток муцина-2 изменяет кишечную среду, способствуя росту устойчивых *Enterococcus* spp. и усилению патогенных свойств *Escherichia coli* [8].

Нарушения микробного баланса развиваются каскадно: сокращение лактобацилл ослабляет защиту, а изменения pH и редокс-потенциала способствуют росту протеобактерий и формированию патологического сообщества, адаптированного к поврежденному барьеру².

Дефицит муцина-2 вызывает качественную перестройку кишечной экосистемы, нарушая ее пространственную организацию и трофические связи. Эти системные изменения повышают восприимчивость к инфекциям, способствуют возникновению хронического воспаления и метаболических нарушений [9].

Кишечная микробиота мышей представляет собой сложную экосистему, где среди ключевых представителей микробиома можно встретить *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., *E. coli* и *L. murinus*, каждый из которых играет уникальную роль в физиологии кишечника [10].

Взаимодействие между указанными бактериями в кишечнике носит конкурентный характер. Например, *Bacteroides* spp., используя муциновые гликаны, могут ограничивать доступность субстратов для *L. murinus*, что приводит к снижению его защитных функций. В свою очередь, *L. murinus* через подкисление среды подавляет рост *Enterococcus* spp. При дисбиозе, вызванном дефицитом муцина, этот баланс нарушается: сокращение численности *L. murinus* и увеличение ко-

личества *Bacteroides* spp. создают условия для экспансии условно-патогенных *E. coli* и *Enterococcus* spp., что способствует развитию воспаления [11].

Таким образом, кишечная микробиота мышей представляет собой динамическую систему, где *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp. и *L. murinus* занимают строго определенные экологические ниши, а их взаимодействие определяет не только нормальную физиологию кишечника, но и патологические изменения при нарушении гомеостаза [12].

Фукоза (6-дезоксигалактоза) – ключевой компонент кишечных гликанов, чей бактериальный метаболизм поддерживает микробный баланс, барьерную функцию и иммунную регуляцию. Этот сложный процесс включает катаболизм, сигнальные пути и взаимодействия в системе микроб – хозяин [13].

Фукоза играет важную роль в формировании и поддержании кишечного микробного сообщества. Она служит селективным субстратом для бактерий, ответственных за расщепление муцинов, таких как *Akkermansia muciniphila* [14], что обеспечивает их экологическое преимущество.

Иммуномодулирующие свойства фукозы и ее производных включают индукцию дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg) через воздействие на дендритные клетки, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-6) [15].

Терапевтический потенциал фукозы связан с ее способностью восстанавливать микробное сообщество после антибиотикотерапии, способствуя росту полезных бактерий, в частности *Bacteroides*.

Молекулярные механизмы утилизации фукозы бактериями подчеркивают ее центральную роль во взаимодействии между микробиотой и организмом хозяина. Изучение этих процессов может открыть новые перспективы для разработки стратегий коррекции дисбиоза и терапии заболеваний, связанных с нарушением кишечного барьера.

²Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli // Journal of Clinical Pathology. 2016. Vol. 69. N 3. P. 187–203.

В связи с этим целью данной работы являлось определение роли пищевой фукозы в восстановлении микробного консорциума в условиях дефицита муцина-2 в кишечнике модельных мышей *Muc2^{-/-}*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись лабораторные мыши с нокаутом по гену *Muc2* (*Muc2^{-/-}*), а также особи дикого типа (WT, C57BL/6), используемые в качестве контроля. В ходе эксперимента животные были разделены на четыре группы. Представители 1-й группы антибиотики не получали (негативный контроль). Мыши из 2-й группы получали антибиотики (14 дней) и фукозу (позитивный контроль для фукозы). Животные 3-й группы получали антибиотики (14 дней) и стандартный корм (модель дисбиоза). Представители 4-й группы получали только фукозу (основная экспериментальная группа).

Для приготовления комплексного антибиотического препарата в питьевую воду добавляли по 0,5 г/л гентамицина, ампициллина и метронидазола, а также 1 г/л ванкомицина. Антибиотический раствор готовили за 24 ч до применения и затем хранили при температуре 4 °С. В процессе антибиотикотерапии осуществляли регулярный мониторинг массы тела и клинического состояния животных с интервалом 48–72 ч.

Все манипуляции с мышами выполняли в полном соответствии с международными биоэтическими стандартами, установленными Европейской конвенцией по защите лабораторных животных. Этическая экспертиза проводилась Этическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (протокол № 28 от 19.06.2015 г.).

Образцы гомогенизировали в жидком азоте. Навески ткани массой 5 мг экстрагировали в 1 мл 96%-го этанола (5 мин, перемешивание), а затем центрифугировали при 3000 об/мин (10 мин, 4 °С). Супернатант использовали для анализа свободной фукозы. Осадок обрабатывали 0,1 н. раствором NaOH для определения связанной формы.

К пробам добавляли H₂SO₄ (6 : 1), нагревали до 100 °С, затем охлаждали и смешивали с 3%-м L-цистеингидрохлоридом (90 мин, 20 °С). Оптическую плотность измеряли при 405/450 нм. Концентрацию рассчитывали по калибровочной кривой, нормируя на содержание белка (метод Брэдфорда).

В кишечнике мышей обеих линий (*Muc2^{-/-}* и C57BL/6) определяли уровень свободной и связанной фукозы при применении нескольких терапевтических схем: без антибиотиков (свободная фукоза: $n = 10$, $n = 10$; связанная: $n = 10$, $n = 9$), только антибиотики (свободная: $n = 4$, $n = 5$; связанная: $n = 4$, $n = 5$), антибиотики и фукоза (свободная: $n = 3$, $n = 5$; связанная: $n = 3$, $n = 5$), только фукоза (свободная: $n = 7$, $n = 5$; связанная: $n = 7$, $n = 5$).

Содержание бактерий в тканях толстой кишки и фекалиях оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени, нормируя количество бактериальной 16S рРНК на уровень 28S рРНК *Mus musculus*. ДНК выделяли с помощью системы DT-250 (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу производителя.

Для детекции использовали:

- 1) универсальные праймеры к консервативному участку 16S рРНК (общая бактериальная нагрузка);
- 2) специфические праймеры;
- 3) праймеры к мышинной 28S рРНК (нормализующий контроль).

Праймеры разрабатывали с помощью программ Primer-BLAST и Unipro UGENE. ПЦР-анализ выполняли на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Lab., США) с реакционной смесью БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (Биолабмикс, Россия) по стандартному протоколу: сначала 5 мин при 95 °С, затем 40 циклов при разной температуре (95 °С/15 с, 62 °С/25 с, 72 °С/25 с).

Количественную оценку проводили по ΔC_t -методу, используя следующие формулы:

- 1) $2^{-(C_t 28S - C_t 16S)}$ – для общей бактериальной нагрузки;

2) 2[^](Ct 16S - Ct специфической 16S) – для отдельных таксонов.

Данные нормировали относительно контрольной группы C57BL/6, принятой за 1 условную единицу. Все последовательности праймеров приведены в таблице.

ПЦР проводили с начальной денатурацией (95 °C, 5 мин), затем 40 циклов (95 °C, 15 с), отжиг праймеров (30 с) и элонгация (72 °C, 30 с). Специфичность амплификации подтверждали анализом кривых плавления.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 23). Для анализа выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрические методы статистической обработки PERMANOVA. Сравнение между двумя группами для выборок с нормальным распределением проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, для выборок без нормального распределения – с помощью критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки роли муцина-2 в формировании кишечного микробиома были исполь-

зованы мыши C57BL/6 и гомозиготные по нуль-мутации гена *Muc2* животные, полученные от гетерозиготных родителей (C57BL *Muc2*^{-/-}/wt). Использование сибсов позволило минимизировать влияние материнской микрофлоры на формирование микробных сообществ у особей с разными генотипами.

Поскольку фукоза опосредует адгезию комменсальных микроорганизмов и модулирует иммунный ответ слизистой оболочки, были исследованы концентрации свободной и связанной фукозы в кишечнике. На рис. 1, а, б схематично показаны различия в строении кишечного эпителия у животных с дефицитом муцина (*Muc2*^{-/-}) и без него (C57BL/6) (изображения сделаны с помощью программы Figma).

В результате исследования показано, что у мышей *Muc2*^{-/-} уровень связанной фукозы достоверно ниже, чем у мышей дикого типа (one-way PERMANOVA, *F* = 23,37, *p* = 0,0001). При этом достоверных различий по содержанию свободной фукозы между двумя генотипами не наблюдалось (one-way PERMANOVA, *F* = 2,189, *p* = 0,1573) (см. рис. 1, в).

После применения антибиотиков зафиксировано достоверное снижение уровня

Последовательности праймеров
Primer sequences

Цель	Название праймера	Последовательность праймера 5'-3'
Бактериальный 16S	16S F	TCCTACGGGAGGCAGCAG
	16S R	ATTACCGCGGCTGCTGG
Мышь 28S	28S F	CCTGGCGCTAAACCATTCGT
	28S R	AAAGCCCGCAGAGACAAACC
<i>Bacteroides</i> spp. 16S	Bac.spp-F	GAGAGGAAGGTCCCCCAC
	Bac.spp-R	CGCTACTTGGCTGGTTTCAG
<i>Lactobacillus murinus</i> 16S	Lac.mur-F	AGCAGTAGGGAATCTTCCA
	Lac.mur-R	CACCGCTACACATGGAG
<i>Escherichia coli</i> 16S	E.coli-F	GGCAGGCCTAACACATGCAA
	E.coli-R	CCCCTCTTTGGTCTTGCGAG
<i>Enterococcus</i> spp. 16S	tuf-Ent-F	GCAACGCTTGCAGCAATGG
	tuf-Ent-R	CGCCAGCAAGCAATACAGAT

Примечание. Все праймеры разработаны в лаборатории.

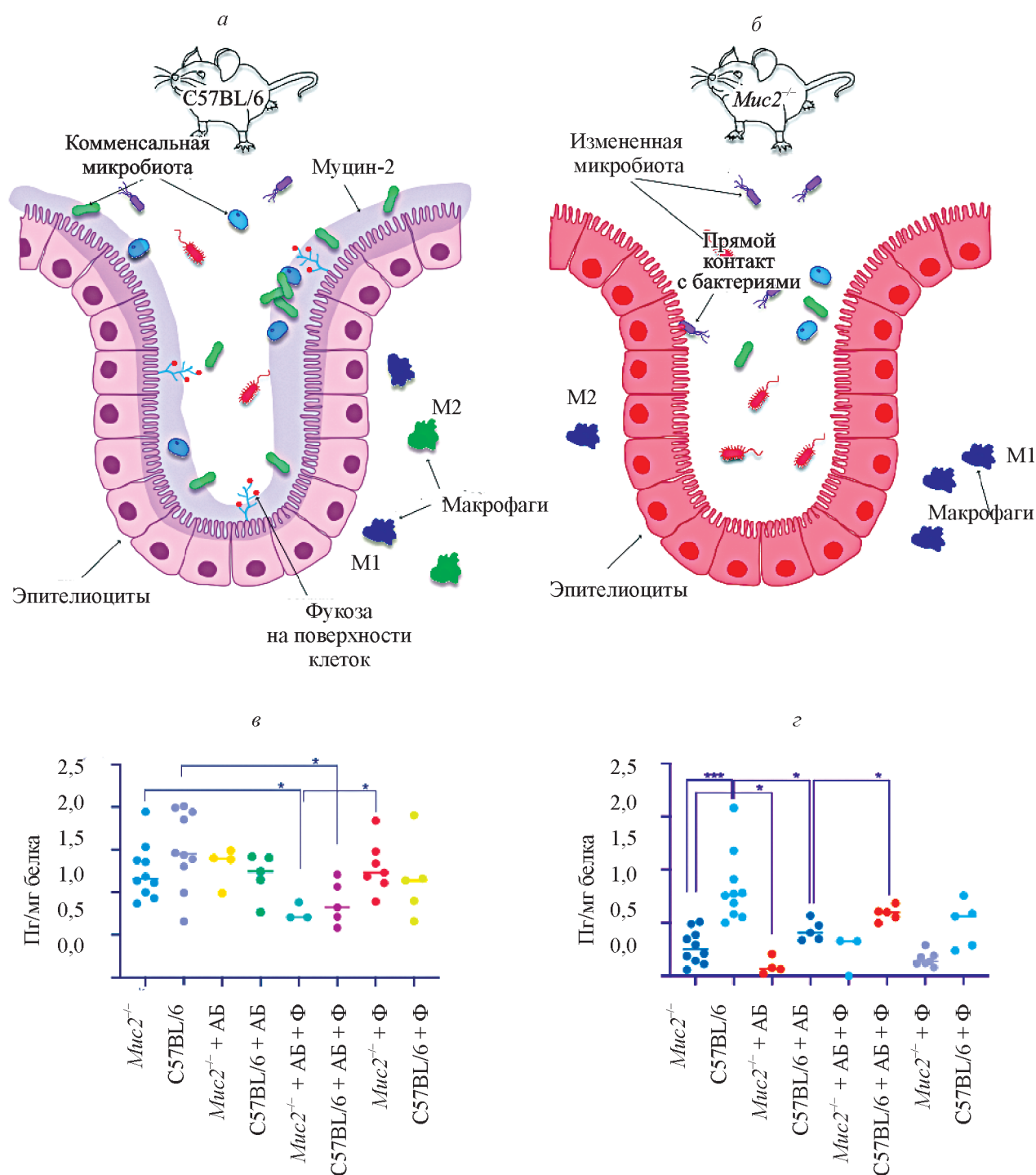


Рис. 1. Анализ содержания свободной и связанной фукозы в кишечнике мышей *Muc2*^{-/-} и C57BL/6: а, б – схематичное изображение строения кишечного эпителия у мышей без нарушения и с нарушением муцинового слоя; в, г – уровень свободной и связанной фукозы соответственно. АБ – антибиотики; Ф – фукоза. **p* < 0,05, ****p* < 0,001, тест PERMANOVA. ND – не определено

Fig. 1. Analysis of free and bound fucose content in the intestines of *Muc2*^{-/-} and C57BL/6 mice: а, б – schematic representation of the structure of the intestinal epithelium in mice without and with a disruption of the mucin layer; в, г – the level of free and bound fucose, respectively. АБ – antibiotics; Ф – fucose. **p* < 0.05, ****p* < 0.001, PERMANOVA test. ND – not defined

связанной фукозы у обоих генотипов (one-way PERMANOVA, $F = 4,746$, $p = 0,0498$ для $Muc2^{-/-}$ и $F = 6,984$, $p = 0,0161$ для C57BL/6) (см. рис. 1, з). Тогда как уровень свободной фукозы оставался примерно одинаковым и достоверно не отличался у двух генотипов (one-way PERMANOVA, $F = 0,166$, $p = 0,6965$ для $Muc2^{-/-}$ и $F = 1,925$, $p = 0,1859$ для C57BL/6).

У мышей C57BL/6, получавших антибиотики совместно с пищевой фукозой, уровень связанной фукозы восстанавливался (one-way PERMANOVA, $F = 9,29$, $p = 0,0249$). У мышей с нуль-мутацией гена *Muc2* значимого восстановления не происходило (one-way PERMANOVA, $F = 1,508$, $p = 0,2479$).

Фукоза служит ключевым энергетическим субстратом для комменсальных бактерий кишечника. Однако при дефиците муцина-2, а также при дефиците муцина-2 в сочетании с антибиотикотерапией происходит резкое снижение доступной фукозы, что может привести к значительным изменениям в составе микробиоты с преобладанием условно-патогенных видов.

В настоящей работе изучено, как меняется количество четырех основных представителей микробиоты кишечника у мышей при применении антибактериальной терапии и ее последующем восстановлении с помощью пищевой фукозы. С помощью метода одноцепочечного конформационного полиморфизма (Single-strand conformation polymorphism, SSCP) варибельного (V4) участка гена 16S рПНК показано, как меняется уровень *Bacteroides* spp., *E. coli*, *L. murinus* и *Enterococcus* spp. Количество ДНК указанных бактерий определялось согласно представленным выше терапевтическим схемам: без антибиотиков ($n = 11$, $n = 9$), только антибиотики ($n = 6$, $n = 7$), антибиотики и фукоза ($n = 5$, $n = 5$), только фукоза ($n = 5$, $n = 4$).

Известно, что *Bacteroides* spp. в кишечнике мышей играют ключевую роль в ферментации муцина, гидролизуя фукозилированные гликаны, в том числе муцин-2, с помощью бактериальных фукозидаз, что обеспечивает их рост и поддерживает гомеостаз слизистого слоя, одновременно стимулируя выработку короткоцепочечных жирных кислот для питания кишечных эпителиоцитов.

У мышей $Muc2^{-/-}$ и C57BL/6 отмечено достоверное снижение количества *Bacteroides* spp. в кишечнике после применения антибактериальной терапии (one-way PERMANOVA, $F = 29,43$, $p = 0,0003$ для $Muc2^{-/-}$ и $F = 44,07$, $p = 0,0001$ для C57BL/6) (см. рис. 2, а). Добавление пищевой фукозы в питьевую воду животных, принимающих антибиотики, позволило достоверно повысить уровень *Bacteroides* spp. у мышей $Muc2^{-/-}$ (one-way PERMANOVA, $F = 144,1$, $p = 0,0015$), тогда как у C57BL/6 таких изменений не наблюдалось (one-way PERMANOVA, $F = 4,361$, $p = 0,1306$).

Одними из конкурентов *Bacteroides* spp. за ниши утилизации муцинов являются *L. murinus*. Оба вида демонстрируют комплексные взаимоотношения, сочетающие элементы конкуренции и метаболического сотрудничества. Так, *Bacteroides* spp. активно утилизируют фукозу муцина, снижая ее доступность для *L. murinus*, тогда как *L. murinus* зависят от простых сахаров, поскольку неспособны расщеплять сложные гликаны, что ограничивает их рост при доминировании *Bacteroides* spp.

Установлено, что содержание *L. murinus* достоверно не различалось у особей с разными генотипами (one-way PERMANOVA, $F = 1,65$, $p = 0,2279$), что может объясняться низкой потребностью лактобацилл в гликанах муцина. При этом антибиотикотерапия губительно влияла на представителей рода *Lactobacillus*, снижая их уровень до отсутствия детекции (one-way PERMANOVA, $F = 4,84$, $p = 0,0268$ для $Muc2^{-/-}$ и $F = 4,253$, $p = 0,0328$ для C57BL/6) (см. рис. 2, б).

При этом добавление фукозы в питьевую воду достоверно не влияло на восстановление численности *L. murinus*, что может быть логичным в свете их невысокого тропизма к фукозилированным гликанам.

Enterococcus spp. показали иную динамику: их уровень достоверно снижался под действием антибиотиков (one-way PERMANOVA, $F = 6,6$, $p = 0,0061$) (см. рис. 2, в). При этом фукоза не оказывала прямого стимулирующего эффекта. Вероятно, ее влияние опосредовано через стимуляцию *Bacteroides* spp., являющихся естественными антагонистами

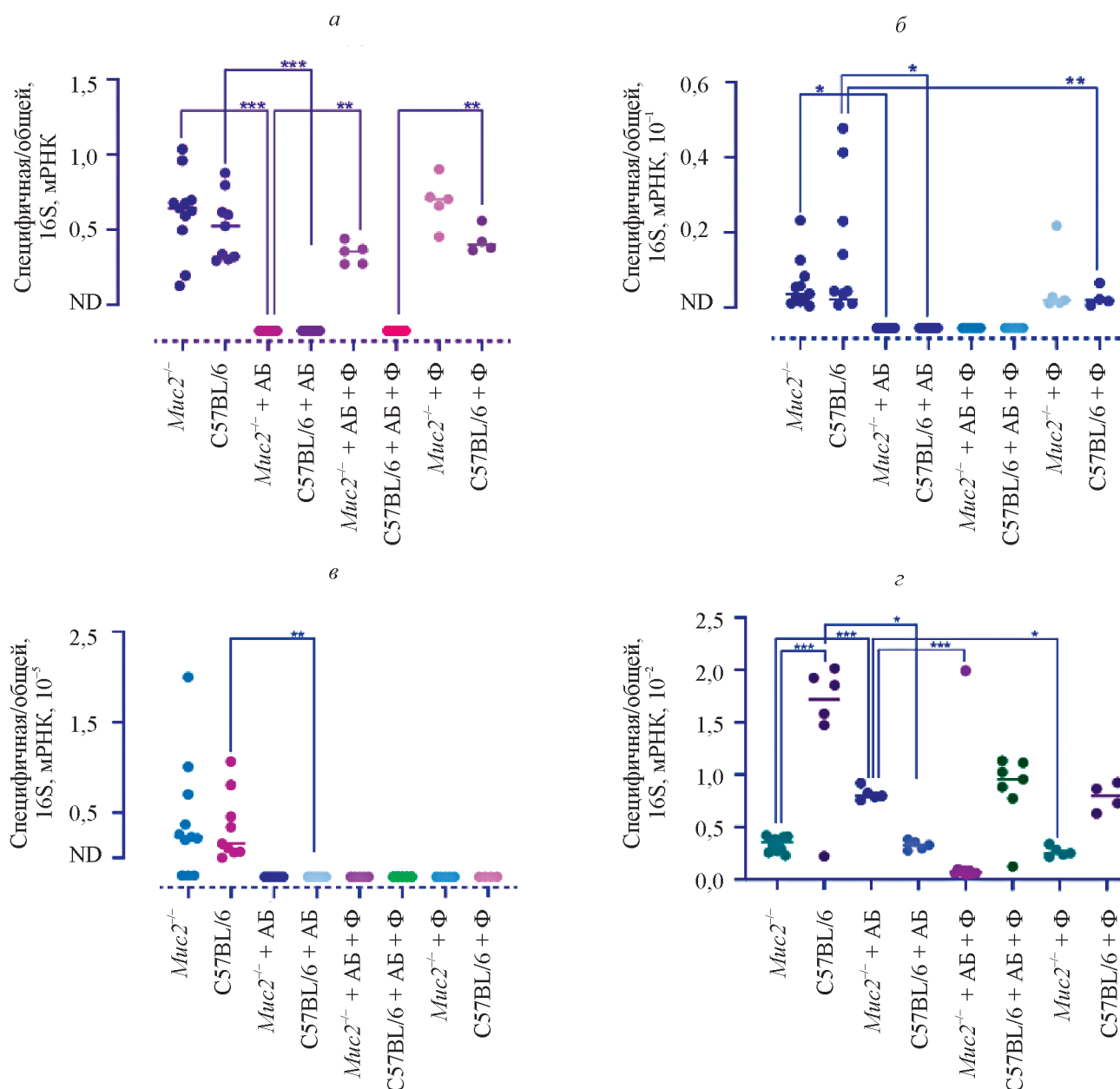


Рис. 2. Изменение количества ДНК четырех основных представителей микробиоты кишечника в фекалиях мышей *Muc2*^{-/-} и C57BL/6:

а – *Bacteroides* spp.; б – *L. murinus*; в – *Enterococcus* spp.; г – *E. coli*. **p* < 0,05, ***p* < 0,01, ****p* < 0,001, тест PERMANOVA. ND – не определено

Fig. 2. Changes in DNA abundance of four major representatives of gut microbiota in feces of *Muc2*^{-/-} and C57BL/6 mice:

а – *Bacteroides* spp.; б – *L. murinus*; в – *Enterococcus* spp.; г – *E. coli*. **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, PERMANOVA test. ND – not defined

энтерококков в кишечном консорциуме.

Помимо комменсалов и условно-патогенных бактерий велось наблюдение за изменением уровня патогенной *E. coli*, которая хотя и слабо, но утилизирует муцины, а также может потреблять такого рода гликаны. При дефиците муцина *E. coli* активирует аль-

тернативные пути метаболизма (например, аэробное дыхание), что усиливает ее патогенность.

Отмечено, что у *Muc2*^{-/-} мышей уровень *E. coli* был достоверно ниже, чем у контрольных C57BL/6 (one-way PERMANOVA, *F* = 23,25, *p* = 0,0003) (см. рис. 2, г). Приме-

нение антибактериальной терапии способствовало достоверному увеличению количества *E. coli* в кишечнике мышей с дефицитом муцина (one-way PERMANOVA, $F = 33,29$, $p = 0,0004$). Однако у мышей C57BL/6 применение антибиотиков, напротив, достоверно снижало численность *E. coli* (one-way PERMANOVA, $F = 6,18$, $p = 0,0255$).

Помимо этого, в группе, где животные получали только пищевую фукозу, количество *E. coli* было достоверно ниже по сравнению с группой, получавшей только антибиотики (one-way PERMANOVA, $F = 15,8$, $p = 0,0149$).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают ключевую роль муцина-2 в регуляции кишечного микробиома через контроль доступности фукозы. Например, в работе С. Duan et al. [16] было показано, что фукоза играет критически важную роль в поддержании кишечного гомеостаза через модуляцию метаболизма комменсальных бактерий. В нашем исследовании у мышей *Muc2*^{-/-} наблюдали значительное снижение уровня связанной фукозы, что согласуется с выводами указанных авторов.

Интересно, что антибиотикотерапия снижала уровень связанной фукозы у обоих генотипов, но восстановление после добавления пищевой фукозы происходило только у мышей дикого типа. В ходе исследований Z. Wang et al. [17] было подтверждено, что фукозилирование белков, включая муцины, необходимо для защиты кишечного эпителия от повреждений. Наши данные дополняют эти наблюдения, показывая, что муцин-2 служит ключевым посредником в этом процессе.

Анализ микробиоты выявил важные закономерности. Так, в работе J.M. Garber et al. [18] подчеркивается значение фукозы для роста *Bacteroides* spp., являющихся основными деградаторами муцина. Мы обнаружили, что у *Muc2*^{-/-} животных добавление фукозы более эффективно восстанавливало популяцию *Bacteroides*, чем у дикого типа, что может указывать на компенсаторные механизмы, активизирующиеся при дефиците муцина.

Парадоксальная реакция *E. coli* (ее увеличение у *Muc2*^{-/-} мышей на фоне антибиотиков) также находит объяснение в литературе. В исследовании R. Wang et al. [19] показано,

что фукоза может модулировать токсические эффекты на микробиоту, что согласуется с нашими наблюдениями, свидетельствующими о снижении численности *E. coli* при добавлении фукозы.

Таким образом, наши результаты, согласующиеся с данными других авторов, подтверждают центральную роль муцина-2 в поддержании микробного баланса и демонстрируют новые аспекты взаимодействия между фукозным метаболизмом и кишечным микробиомом в условиях дефицита муцина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило ключевую роль муцина-2 в поддержании кишечного микробного гомеостаза и устойчивости к антибиотикам. При дефиците *Muc2* наблюдали снижение численности защитных симбионтов (*Bacteroides* spp., *L. murinus*) и рост *E. coli*, сопровождавшийся уменьшением содержания фукозы, являющейся ключевым муциновым компонентом.

Удалось определить характер защитного эффекта экзогенной фукозы, восстанавливающей *Bacteroides* spp. благодаря способности данных бактерий утилизировать этот сахар. Однако даже после редеривации полное восстановление микробиоты не происходило, что подчеркивает фундаментальную роль муцина-2 в формировании кишечной экосистемы.

Полученные данные раскрывают сложные взаимосвязи между муциновым барьером, микробиотой и устойчивостью к антибиотикам, открывая перспективы для разработки новых подходов к коррекции микробиоценоза при нарушениях кишечного барьера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu Y., Yu X., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., Chen W. The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 164. P. 884–891.
2. Bets V.D., Achasova K.M., Borisova M.A., Kozhevnikova E.N., Litvinova E.A. Role of Mucin 2 Glycoprotein and L-Fucose in Interaction of Immunity and Microbiome within the Experi-

- mental Model of Inflammatory Bowel Disease // *Biochemistry. Biokhimiia*. 2022. Vol. 87. N 4. P. 301–318.
3. Pinzón M.S., Seeberger P.H., Varón S.D. Mucins and Pathogenic Mucin-Like Molecules Are Immunomodulators During Infection and Targets for Diagnostics and Vaccines // *Frontiers in Chemistry*. 2019. Vol. 7. P. 846.
4. Clark A., Mach N. The gut mucin-microbiota interactions: a missing key to optimizing endurance performance // *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1284423.
5. Berkhout M.D., Ioannou A., Ram C., Boeren S., Plugge C.M., Belzer C. Mucin-driven ecological interactions in an *in vitro* synthetic community of human gut microbes // *Glycobiology*. 2024. Vol. 34. N 12. P. cwae085.
6. Vitetta L., Vitetta G., Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2240.
7. Zhong X., Zhao Y., Huang L., Gao X., Wang X. Remodeling of the gut microbiome by *Lactobacillus johnsonii* alleviates the development of acute myocardial infarction // *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. P. 1140498.
8. Fang J., Wang H., Zhang H., Zhang X. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis // *Experimental & Molecular Medicine*. 2021. Vol. 53. N 5. P. 772–787.
9. La Placa G., Covino M., Candelli M. Relationship Between Human Microbiome and *Helicobacter pylori* // *Microbiological Research*. 2025. Vol. 16. N 1. P. 24.
10. Ma J., Piao X., Mahfuz Sh., Long Sh., Wang J. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids // *Animal Nutrition*. 2021. Vol. 9. P. 159–174.
11. Ahn S.Y., Joo H.-G., Ko E.-J. *Lactobacillus johnsonii* JERA01 activates macrophages and increases Th-1 T cell population in mouse small intestine // *PLOS ONE*. 2025. Vol. 20. N 4. P. 1–11.
12. Arzola-Martínez L., Ravi K., Huffnagle G.B., Fonseca W. *Lactobacillus johnsonii* and host communication: insight into modulatory mechanisms during health and disease // *Frontiers in Microbiomes*. 2023. Vol. 2. P. 1345330.
13. Feofanova N.A., Bets V.D., Borisova M.A., Litvinova E.A. L-fucose reduces gut inflammation due to T-regulatory response in Muc2 null mice // *PLOS ONE*. 2022. Vol. 17. N 12. P. 1–14.
14. Shuoker B., Pichler M.J., Sakanaka H., Liu J., Nielsen T.S., Meier S., Morth J.P., Hachem M.A. Sialidases and fucosidases of *Akkermansia muciniphila* are crucial for growth on mucin and nutrient sharing with mucus-associated gut bacteria // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14. N 1. P. 1833.
15. Litvinova E.A., Bets V.D., Feofanova N.A., Alperina E.L., Kozhevnikova E.N. Dietary Fucose Affects Macrophage Polarization and Reproductive Performance in Mice // *Nutrients*. 2021. Vol. 13. N 3. P. 855.
16. Duan C., Wu J., Tan Ch., Qian W., Han Ch., Hou X. Fucose promotes intestinal stem cell-mediated intestinal epithelial development through promoting *Akkermansia*-related propionate metabolism // *Gut Microbes*. 2023. Vol. 15. N 1. P. 2233149.
17. Wang Z., Tan Ch., Wu J., Hou L., Han Ch., Hou X. FUT2-dependent fucosylation of HYOU1 protects intestinal stem cells against inflammatory injury by regulating unfolded protein response // *Redox Biology*. 2023. Vol. 60. P. 102618.
18. Garber J.M., Hennet T., Szymanski C.M. Significance of fucose in intestinal health and disease // *Molecular Microbiology*. 2021. Vol. 115. P. 1086–1093.
19. Wang R., Song J., Cai M., Xue Y., Liu J., Zuo N., De Felici M., Wang J., Shen W., Sun X. Gut microbiota modulation by L-Fucose as a strategy to alleviate Ochratoxin A toxicity on primordial follicle formation // *Journal of Hazardous Materials*. 2024. N 480. P. 136469.

REFERENCES

1. Liu Y., Yu X., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., Chen W. The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 164, pp. 884–891.
2. Bets V.D., Achasova K.M., Borisova M.A., Kozhevnikova E.N., Litvinova E.A. Role of Mucin 2 Glycoprotein and L-Fucose in Interaction of Immunity and Microbiome within the Experimental Model of Inflammatory Bowel Disease. *Biochemistry. Biokhimiia*, 2022, vol. 87, no. 4, pp. 301–318.
3. Pinzón M.S., Seeberger P.H., Varón S.D. Mucins and Pathogenic Mucin-Like Molecules Are Immunomodulators During Infection and Targets for Diagnostics and Vaccines. *Frontiers in Chemistry*, 2019, vol. 7, p. 846.
4. Clark A., Mach N. The gut mucin-microbiota interactions: a missing key to optimizing endurance performance. *Frontiers in Physiology*, 2023, vol. 14, p. 1284423.

5. Berkhout M.D., Ioannou A., Ram C., Boeren S., Plugge C.M., Belzer C. Mucin-driven ecological interactions in an in vitro synthetic community of human gut microbes. *Glycobiology*, 2024, vol. 34, no. 12, p. cwae085.
6. Vitetta L., Vitetta G., Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, p. 2240.
7. Zhong X., Zhao Y., Huang L., Gao X., Wang X. Remodeling of the gut microbiome by *Lactobacillus johnsonii* alleviates the development of acute myocardial infarction. *Frontiers in Microbiology*, 2023, vol. 14, p. 1140498.
8. Fang J., Wang H., Zhang H., Zhang X. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*, 2021, vol. 53, no. 5, pp. 772–787.
9. La Placa G., Covino M., Candelli M. Relationship Between Human Microbiome and *Helicobacter pylori*. *Microbiological Research*, 2025, vol. 16, no. 1, p. 24.
10. Ma J., Piao X., Mahfuz Sh., Long Sh., Wang J. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids. *Animal Nutrition*, 2021, vol. 9, pp. 159–174.
11. Ahn S.Y., Joo H.-G., Ko E.-J. *Lactobacillus johnsonii* JERA01 activates macrophages and increases Th-1 T cell population in mouse small intestine. *PLOS ONE*, 2025, vol. 20, no. 4, pp. 1–11.
12. Arzola-Martínez L., Ravi K., Huffnagle G.B., Fonseca W. *Lactobacillus johnsonii* and host communication: insight into modulatory mechanisms during health and disease. *Frontiers in Microbiomes*, 2023, vol. 2, p. 1345330.
13. Feofanova N.A., Bets V.D., Borisova M.A., Litvinova E.A. L-fucose reduces gut inflammation due to T-regulatory response in *Muc2* null mice. *PLOS ONE*, 2022, vol. 17, no. 12, pp. 1–14.
14. Shuoker B., Pichler M.J., Sakanaka H., Liu J., Nielsen T.S., Meier S., Morth J.P., Hachem M.A. Sialidases and fucosidases of *Akkermansia muciniphila* are crucial for growth on mucin and nutrient sharing with mucus-associated gut bacteria. *Nature Communications*, 2023, vol. 14, no. 1, p. 1833.
15. Litvinova E.A., Bets V.D., Feofanova N.A., Alperina E.L., Kozhevnikova E.N. Dietary Fucose Affects Macrophage Polarization and Reproductive Performance in Mice. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 3, p. 855.
16. Duan C., Wu J., Tan Ch., Qian W., Han Ch., Hou X. Fucose promotes intestinal stem cell-mediated intestinal epithelial development through promoting *Akkermansia*-related propionate metabolism. *Gut Microbes*, 2023, vol. 15, no. 1, p. 2233149.
17. Wang Z., Tan Ch., Wu J., Hou L., Han Ch., Hou X. FUT2-dependent fucosylation of *HYOU1* protects intestinal stem cells against inflammatory injury by regulating unfolded protein response. *Redox Biology*, 2023, vol. 60, p. 102618.
18. Garber J.M., Hennet T., Szymanski C.M. Significance of fucose in intestinal health and disease. *Molecular Microbiology*, 2021, vol. 115, pp. 1086–1093.
19. Wang R., Song J., Cai M., Xue Y., Liu J., Zuo N., De Felici M., Wang J., Shen W., Sun X. Gut microbiota modulation by L-Fucose as a strategy to alleviate Ochratoxin A toxicity on primordial follicle formation. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, no. 480, p. 136469.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

✉ **Бец Виктория Дмитриевна**, старший преподаватель; SPIN-код 7210-1661; **адрес для переписки:** Россия, 630073, Новосибирск, пр. К. Маркса, 20; e-mail: betsvd.bio@gmail.com

Магер Сергей Николаевич, руководитель СибНИПТИЖ СФНЦА РАН, доктор биологических наук, профессор; SPIN-код 3317-9048

Литвинова Екатерина Анатольевна, доцент кафедры, кандидат биологических наук; SPIN-код 2995-8611

AUTHOR INFORMATION

✉ **Victoria D. Bets**, Senior Lecturer; SPIN-code 7210-1661; **address:** 20, K. Marx Ave., Novosibirsk, 630073, Russia; e-mail: betsvd.bio@gmail.com

Sergey N. Mager, Head of the SibRDTIAH SFSCA RAS, Doctor of Science in Biology, Professor; SPIN-code 3317-9048

Ekaterina A. Litvinova, Assistant Professor, Candidate of Science in Biology; SPIN-code 2995-8611

Дата поступления статьи / Received by the editors 31.07.2025
Дата принятия к публикации / Accepted for publication 14.08.2025
Дата публикации / Published 15.09.2025