

**Mgr inż. Agnieszka Katarzyna Leus**

**Tytuł rozprawy doktorskiej:** "Zmiany rozwojowe struktury histologicznej i bariery jelitowej dwunastnicy jako efekt prenatalnej suplementacji kwasem 3-hydroksy-3-metylomasłowym w modelu zwierzęcym"

**Promotor:** Dr hab. n. biol. Piotr Dobrowolski, prof. UMCS

**Promotor pomocniczy:** Dr hab. n. wet. Siemowit Muszyński

## **Streszczenie**

Badania leżące u podstawy niniejszej rozprawy doktorskiej miały na celu weryfikację hipotezy o możliwości zastosowania suplementacji kwasu 3-hydroksy-3-metylomasłowego (HMB) w okresie ciąży, dla poprawy procesu rozwoju, dojrzewania i funkcjonowania jelita cienkiego, na przykładzie jego początkowego odcinka, dwunastnicy, w okresie przejścia z pokarmu płynnego na stały. Podstawą postawionej hipotezy badawczej były z jednej strony liczne doniesienia literaturowe dotyczące czynników zagrażających prawidłowemu rozwojowi noworodków ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Od porodu przewód pokarmowy młodego organizmu jest odpowiedzialny za pobieranie, trawienie i wchłanianie pokarmu. Natomiast w momencie przejścia pokarmu z mleka na pokarm stały dochodzi do olbrzymiego stresu prowadzącego do zaburzeń struktury jelita. Ten etap przejściowy, dostosowania struktur jelita do nowej postaci pokarmu trwa kilka dni, kiedy młody organizm jest narażony na zaburzenia procesu trawienia i wchłaniania, co może prowadzić do infekcji. Z drugiej strony, zgodnie z teorią prenatalnego programowania, odpowiednia stymulacja za pomocą różnych substancji, zarówno endo- jak i egzogennych, w określonych momentach rozwoju płodowego, może długofalowo, pozytywnie wpływać na rozwój organizmu. Jedną z takich substancji, może być HMB. Potwierdzone, wielokierunkowe korzystne działanie HMB, sprawiło że substancja ta jest obecnie powszechnie dostępna jako suplement diety, nie tylko dla sportowców. Liczne doniesienia naukowe na temat korzystnego

prenatalnego oddziaływania HMB na rozwój układu szkieletowego czy mięśniowego potomstwa, w doświadczeniach na zwierzętach, wskazują na możliwe pozytywne efekty jego działania także na inne układy organizmu, w tym pokarmowy.

W doświadczeniu, na modelu świni domowej, badano efekty podawania HMB ciężarnym samicom na postnatalny rozwój dwunastnicy ich potomstwa w wieku 35 dni, gdy zmieniają one mleko matki na pokarm stały. Ocenie poddano morfologię oraz strukturę histologiczną dwunastnicy, jej powierzchnię wchłaniania, możliwości wydzielnicze, procesy proliferacji, apoptozy, dojrzewania tkanki łącznej, charakterystykę tkanki nabłonkowej, unerwienia oraz stopnia zmian strukturalnych pobranych fragmentów dwunastnicy, z wykorzystaniem metod histologicznych i immunohistochemicznych.

Wyniki doświadczenia potwierdziły stawianą hipotezę. Prenatalne podawanie kwasu 3-hydroxy-3-metylomasłowego stymuluje rozwój dwunastnicy na poziomie zmian strukturalnych i funkcjonalnych u potomstwa w okresie odsadzenia. Ponadto zmiany struktury histologicznej dwunastnicy pod wpływem prenatalnego oddziaływania HMB odzwierciedlają możliwe kierunki zmian funkcjonalnych badanego odcinka jelita cienkiego. Obserwowane efekty oddziaływania HMB zależą od płci, gdyż silniejszy wpływ suplementacji obserwowano u samców.

## Summary

The research underlying the present doctoral thesis was aimed at verifying the hypothesis about the possibility of using supplemental 3-hydroxy-3-methylbutyric acid (HMB) during pregnancy, to improve the development, maturation and functioning of the small intestine, on the example of its initial section, the duodenum, during the period of transition from liquid to solid food. The basis of the research hypothesis was based, on the one hand, on numerous literature reports on factors that threaten the normal development of newborns with special regard to disorders of the digestive system. From the birth, the digestive tract of the young organism is responsible for the uptake, digestion and absorption of food. However, when the feeding is changed from milk into solid food, there is enormous stress leading to disturbances in the structure of the intestine. This transitional stage, of adaptation of the intestinal structures to a new form of food lasts several days when the young body is exposed to digestive and absorption disorders, which can lead to infection. On the other hand, according to the theory of prenatal programming, appropriate stimulation by means of various substances, both endo- and exogenous, at particular times of fetal development, may have a long-term positive effect on the body's development. One of such substances may be HMB. The confirmed, multi-directional beneficial effects of HMB, meant that this substance is now widely available as a dietary supplement, not only for athletes. Numerous scientific reports on the beneficial prenatal impact of HMB on the development of the skeletal or muscular system of offspring, in animal experiments, indicate possible positive effects of its action on other body systems, including digestive system. In the experiment, on the domestic pig model, the effects of administering HMB to pregnant females on postnatal duodenal development of their offspring at the age of 35 days, when they change maternal milk into solid food, were examined. The morphology and histological structure of the duodenum, its surface absorption, secretory capabilities, proliferation, apoptosis, connective tissue maturation, epithelial tissue, innervation

and the degree of structural changes of collected duodenum fragments, using histological and immunohistochemical methods were assessed.

The results of the experiment confirmed the hypothesis. Prenatal administration of 3-hydroxy-3-methylbutyric acid stimulates duodenum development at the level of structural and functional changes in offspring during weaning. In addition, changes in the histological structure of the duodenum under the influence of prenatal HMB influence reflect the possible directions of functional changes in the small intestine. The observed HMB effects depend on gender, because the stronger effect of supplementation was observed in males.