

Обзор: ключевые моменты в процессе становления микробиома млекопитающих

Е. В. Семенова¹, О. А. Манжурина², Ю. С. Пархоменко³

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФит»), г. Воронеж, Россия

¹ ORCID 0000-0002-7456-0647, e-mail: elenasemenova1992@gmail.com

² ORCID 0000-0003-0147-8965, e-mail: manol65@mail.ru

³ ORCID 0000-0002-1460-5022, e-mail: yuliyasp21@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Данный обзор направлен на обобщение современного понимания становления микробиоты новорожденных млекопитающих на основе результатов современных исследований в экспериментах с животными в трех аспектах, включая начальную колонизацию, влияние микробиоты на иммунную функцию кишечника развивающегося новорожденного и воздействие внешних факторов на формирование микробиома в ювенильный период. Результаты представленных в статье исследований подтверждают, что коррекция микробного пейзажа – важнейший фактор улучшения здоровья животного с учетом того, что именно здоровая микрофлора способствует снижению частоты и интенсивности кишечных инфекций, а это, в свою очередь, минимизирует использование антибиотиков. Известно, что микробиом влияет на развитие иммунной системы, метаболические процессы и даже на этологию, в связи с чем нетипичная микробная популяция способна вызвать нарушения как иммунитета, так и метаболизма организма. Активный процесс взаимодействия микроорганизмов и организма хозяина начинается уже при рождении. Даже различные способы родов – кесарево или вагинальное родоразрешение – могут определять начальную колонизацию новорожденного. Кроме того, на формирование микробиоты кишечника влияют генетика особи, питание и окружающая среда. В связи с этим актуально изучение пробиотиков – понимание их эффективности при профилактике и лечении диареи, использование как альтернативы антибиотикам, а также для повышения устойчивости животных к стрессовым факторам.

Ключевые слова: Микробиом кишечника, колонизация, млекопитающие, молодняк, сельскохозяйственные животные.

Для цитирования: Семенова Е. В., Манжурина О. А., Пархоменко Ю. С. Обзор: ключевые моменты в процессе становления микробиома млекопитающих. *Ветеринария сегодня*. 2021; 1 (36): 68–71. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-68-71.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Пархоменко Юлия Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики инфекционных и инвазионных болезней НИЦ ФГБНУ «ВНИВИПФит», 394000, Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114 б, email: yuliyasp21@mail.ru.

UDC 619:579.62:599

Review article: key aspects of mammal microbiome development

E. V. Semenova¹, O. A. Manzhurina², Yu. S. Parkhomenko³

FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy" (FSBSI "ARVRIPP&T"), Voronezh, Russia

¹ ORCID 0000-0002-7456-0647, e-mail: elenasemenova1992@gmail.com

² ORCID 0000-0003-0147-8965, e-mail: manol65@mail.ru

³ ORCID 0000-0002-1460-5022, e-mail: yuliyasp21@mail.ru

SUMMARY

This review article summarizes current understanding of the microbiota development in neonatal mammals based on the results of modern experimental studies in animals focusing on three aspects: initial colonization, microbiota effect on the immune function of the developing newborn animal intestine and external factors influencing the microbiome shaping during the juvenile period. The presented study results confirm that the microbial landscape correction is the most important factor for animal health improvement since healthy microflora contributes to the intestinal infection frequency and intensity reduction, and this, in turn, minimizes the use of antibiotics. The microbiome is known to have an impact on the immune system development, metabolic processes and even on the ethology, so an atypical microbial population can cause immune and metabolic disorders. The active interaction between microorganisms and the host organism begins already at birth. Even different modes of delivery (caesarean or vaginal delivery) may determine the initial colonization of the newborn. The animal genetics, nutrition and environment also influence the intestinal microbiota development. In this regard, further studies of probiotics are important to understand their efficacy for diarrhea prevention and treatment, their use as an alternative to antibiotics as well as for enhancement of the animal resistance to stress factors.

Keywords: Intestinal microbiome, colonization, mammals, young animals, livestock animals.

For citation: Semenova E. V., Manzhurina O. A., Parkhomenko Yu. S. Review article: key aspects of mammal microbiome development. *Veterinary Science Today*. 2021; 1 (36): 68–71. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-1-36-68-71.

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

For correspondence: Yuliya S. Parkhomenko, Junior Researcher, Laboratory for the Diagnosis of Infectious and Invasive Diseases of the Scientific and Testing Center, FSBSI "ARVRIPP&T", 394000, Russia, Voronezh, Lomonosova str., 114 b, e-mail: yuliyasp21@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

На животноводческих фермах желудочно-кишечная патология у молодняка, по сравнению с другими болезнями, является наиболее значимым экономическим фактором, ведущим к финансовым потерям. При диарее ухудшается всасываемость жидкостей и питательных веществ, что замедляет рост и негативно сказывается на здоровье животного в целом. Кроме того, без немедленного вмешательства данная патология интенсивно распространяется среди поголовья и может приводить к высокой смертности [1].

В настоящее время общепринятой практикой профилактики диареи является использование антибиотиков в отношении патогенных бактерий, часто ее вызывающих. Существенным недостатком при их применении является появление и распространение устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов [2]. На крупных животноводческих комплексах появление у бактерий генов устойчивости происходит очень быстро за счет постоянного нахождения большого количества особей на ограниченном пространстве [3]. Поэтому необходима эффективная и обоснованная альтернатива антибиотикопрофилактике диареи у молодняка сельскохозяйственных животных.

Многие исследования позволяют рассматривать микробиоту кишечника как важный фактор развития иммунной функции и поддержания здоровья новорожденных. С этой точки зрения кишечный микробиом обуславливает здоровье молодняка и сопротивляемость кишечным инфекциям. Тем не менее механизмы влияния микробиоты на развитие и становление иммунных и метаболических процессов в значительной степени не определены [4].

Еще Луи Пастер предположил, что микробиота оказывает важное влияние на жизнь млекопитающих. Животные как хозяева имеют богатую и разнообразную популяцию микроорганизмов, которая непосредственно оказывает влияние на механизмы таких биологических процессов, как иммунитет и метаболизм [5].

ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Взаимодействие между хозяином и микрофлорой играет ведущую роль в определении правильного развития иммунной системы. Многие исследователи считают, что для животных критический период наступает сразу после рождения, когда для формирования иммунитета необходимо воздействие микробных антигенов [5–7]. Микрофлора оказывает влияние на филогенез иммунной системы, характер онтогенетического развития мукозального и общего иммунитета, а также на

эффективность и адекватность противоинфекционного ответа. Различные нарушения в процессе формирования микробиоты организма, особенно желудочно-кишечного тракта, ведут к иммунозависимым заболеваниям [7]. Это подтверждается исследованиями иммунной системы у стерильных животных, имеющих слаборазвитую мукозо-ассоциированную лимфоидную ткань, гипопластические пейеровы бляшки и характеризующихся уменьшением числа CD4⁺-лимфоцитов и IgA-продуцирующих плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, при этом в лимфоидных органах отмечается сдвиг дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 2-го типа и сниженная продукция γ -интерферона [6, 8].

В эксперименте с использованием стерильных мышей H. Sokol et al. продемонстрировали, что свободные от микрофлоры мыши имеют атипичный цитокиновый ответ на пероральное введение обработанного липополисахарида (макромолекула наружной мембраны грамотрицательных бактерий, активирующая иммунный ответ) по сравнению с обычными мышами, имеющими кишечную микрофлору. Отличие описанного атипичного ответа от нормального заключалось в его более позднем возникновении с последующим чрезмерным выделением цитокинов. При этом было установлено, что ювенильные стерильные мыши способны возобновить нормальный цитокиновый ответ на фоне приема *Bifidobacterium infantis*, в то время как у взрослых стерильных особей, получавших тот же пробиотик, нормализации иммунного ответа не происходило. Таким образом продемонстрировано, что стерильные животные не могут противостоять патогенам [5]. Также показана необходимость надлежащего развития собственной нормальной микрофлоры именно в раннем возрасте во избежание нарушения функционирования иммунной системы в дальнейшем.

В своих исследованиях I. H. Ismail et al. показали, что нарушения микробиома у молодых животных могут в дальнейшем привести к возникновению аутоиммунных заболеваний, в т. ч. аллергии. При этом авторами доказано, что развитие этих патологических состояний можно минимизировать с помощью применения пробиотиков [9].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ

В настоящее время считается, что новорожденные млекопитающие стерильны, а первоначальная микробная колонизация их организма может происходить во время и сразу после рождения, когда микробы впервые взаимодействуют с организмом и заселяют его. Поскольку этот процесс происходит быстро,

предполагается, что он берет начало из родовых путей или при первом воздействии окружающей среды на новорожденных в случае кесарева сечения [6, 10, 11].

Контаминация объектов окружающей среды патогенными и условно-патогенными микроорганизмами зачастую оказывает негативное влияние на развитие микрофлоры, что выражается в снижении количества облигатных микроорганизмов в биотопе желудочно-кишечного тракта особи. Отечественными исследователями в эксперименте на телятах голштинской и чернопестрой породы были выделены *Bifidobacterium* spp. в 1 г фекалий клинически здоровых животных в разведениях 10^{-3} – 10^{-10} , тогда как у животных с диареей, токсемией и дегидратацией эти микроорганизмы не были обнаружены. Также у больных животных наблюдалось снижение количества лактозопозитивных штаммов эшерихий, возрастала численность лактозонегативных энтеробактерий и бактерий со слабой лактозной активностью, выявлялись гемолитические штаммы *Escherichia coli* [12].

В целом становление микробиоты – процесс динамический, следующий после первоначальной колонизации, который зависит от таких факторов, как генетика хозяина, диета, стрессы матери, взаимодействие с окружающей средой, раннее воздействие антибиотиков [13].

В частности, генетика макроорганизма определяет микросреду кишечника, которая, в свою очередь, влияет на пригодность внутренней среды для микробной колонизации. Z. A. Khachatryan et al. обнаружили явную связь между мутацией в генах и соответствующим сдвигом в микрофлоре кишечника, характеризующимся истощением общего количества бактерий, потерей разнообразия и значительными количественными изменениями популяций некоторых бактерий [14]. Тем не менее генетической связи между микробиотой кишечника и долгосрочными показателями роста и веса еще не обнаружено, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Пренатальный материнский стресс также может влиять на состав кишечной микробиоты потомства. По мнению D. Zhou et al., в этот период меняются физиологические параметры организма матери, включая учащенное сердцебиение и выделение гормонов стресса. Кроме того, в этих случаях может изменяться поведение, при котором увеличиваются или уменьшаются аппетит матери и уровень активности. Такие изменения могут повлиять на микрофлору материнского организма и потенциально в дальнейшем – на первоначальную колонизацию потомства при рождении. Материнский стресс также может приводить к повышению концентрации цитокинов и, как следствие, – к воспалению, что влияет на развивающийся плод, вызывая изменения уже в его иммунной функции [15].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ЭТОЛОГИЮ И АДАПТАЦИЮ

N. Sudo et al. представили данные о связи микроорганизмов с поведенческими реакциями хозяина в результате исследования, в котором сравнивали стерильных мышей и мышей, колонизированных бактериями. Чтобы проверить гипотезу о том, что послеродовая микробная колонизация может влиять на развитие пластичности головного мозга, исследователи сравнили гипоталамо-гипофизарную реакцию при различных

уровнях стрессовой нагрузки, используя две группы генетически идентичных мышей. Особи одной группы были стерильны, другой – колонизированы специфическими бактериями. В эксперименте мышей помещали в коническую пробирку объемом 50 мл на один час или в стеклянный контейнер, покрытый пропитанной эфиром фильтровальной бумагой, на 2,5 минуты. Более интенсивная стрессовая реакция была отмечена у стерильных мышей по сравнению с мышами, имеющими микрофлору. Кроме того, было отмечено снижение ответа на стресс у стерильных мышей после введения им пробиотика *Bifidobacterium infantis* [16].

В других исследованиях P. Bercik et al. обнаружили, что введение противомикробных препаратов колонизированным полным кишечным микробным сообществом мышам нарушало состав кишечной микробиоты и усиливало ответ на стрессовый фактор. При этом те же противомикробные препараты, вводимые стерильным животным, на их поведение не влияли [17]. Результаты этих исследований указывают на потенциальную связь между кишечной микрофлорой и поведением животных.

Опубликованные M. Vijay-Kumar et al. результаты экспериментов продемонстрировали причинное влияние микробиоты на метаболическую дисфункцию хозяина. Для этого были использованы мыши с генетически вызванным дефицитом Toll-подобных рецепторов 5 (TLR5). Как известно, данный мембранный белок играет ключевую роль во врожденном иммунитете кишечника и участвует в патогенезе хронического воспаления при ожирении. Затем микробиота этих мышей была инокулирована стерильным мышам дикого типа. У экспериментальных особей без TLR5 наблюдалась значительная гиперфагия и развивалось метаболическое заболевание. Стерильные мыши дикого типа, колонизированные микробными штаммами, полученными из кишечника животных с дефицитом TLR5, сразу демонстрировали отчетливые изменения кишечной микробиоты, а затем у них появлялись черты метаболического синдрома (тучность) [18]. Изменение телосложения мышей без микробов от нормального до тучного после колонизации специфической микробной популяцией позволяет предположить, что кишечная микробиота может влиять на метаболические функции хозяина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробная колонизация молодняка оказывает серьезное влияние на физиологию и продуктивность животных. Именно в молодом возрасте микрофлора кишечника и ее правильное развитие способны в значительной мере определить дальнейшее функционирование некоторых систем, а также выступать в качестве потенциального инструмента для снижения заболеваемости диареей молодняка сельскохозяйственных животных [1]. В связи с этим наиболее актуальными являются исследования, направленные на изучение пробиотиков. Важно понимать, насколько они могут быть эффективными при профилактике и лечении диареи, могут ли они служить полноценной альтернативой антибиотикам и возможно ли их использование для повышения устойчивости животных к стрессовым факторам. Не менее важными аспектами являются влияние генетики и состояния организма матери на формирование микробиоты потомства. Учитывая тот факт,

что микробный пейзаж кишечника – очень подвижная и хрупкая система, необходимо избегать использования противомикробных препаратов с профилактической целью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (п. п. 1, 5–10, 13–18 см. REFERENCES)

2. Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Лебедев М. И., Лебедева Е. В. Исследование резистентности бактериальных возбудителей желудочно-кишечных и респираторных болезней поросят к антимикробным препаратам. *Доклады Российской академии сельскохозяйственной наук*. 2011; 2: 53–55. eLIBRARY ID:15594622.
3. Манжурина О. А., Скогорева А. М., Ромашов Б. В., Ромашова Н. Б. Современные тенденции антибиотикорезистентности микрофлоры домашних и диких животных. *Вестник Воронежского ГАУ*. 2017; 1 (52): 41–45. DOI: 10.17238/issn2071-2243.2017.1.41.
4. Субботин В. В. Становление нормального микробиоценоза в постнатальном периоде у домашних животных. *Материалы Первого съезда ветеринарных фармакологов России*. 2007; 571–576. Режим доступа: <http://zoovet.info/vet-knigi/123-farmakologiya/veterinarnaya-farm/6716-stanovlenie-normalnogo-mikrobiotsenoza-v-postnatalnom-periode-u-domashnikh-zhivotnykh>.
11. Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Федосов Д. В., Ерина Т. Е., Алексин Ю. Н. Формирование кишечного микробиоценоза у телят с синдромом гипотрофии в молочный период. *Сельскохозяйственная биология*. 2014; 49 (2): 105–111. DOI: 10.15389/agrobiology.2014.2.105rus.
12. Моторыгин А. В., Ленченко Е. М. Определение качественного и количественного состава микроорганизмов при дисбактериозе кишечника у телят. *Сельскохозяйственная биология*. 2011; 46 (2): 103–107. eLIBRARY ID: 16220466.

REFERENCES

1. Abe F., Ishibashi N., Shimamura S. Effects of administration of bifidobacteria and lactic acid bacteria to newborn calves and piglets. *J. Dairy Sci.* 1995; 78 (12): 2838–2846. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(95)76914-4.
2. Shakhov A. G., Sashina L. Yu., Lebedev M. I., Lebedeva Ye. V. Study of resistance of bacterial excitors of gastro-intestinal and respiratory diseases in piglets to antimicrobial preparations. *Russian Agricultural Sciences*. 2011; 2: 53–55. eLIBRARY ID: 15594622. (in Russian)
3. Manzhurina O. A., Skogoreva A. M., Romashov B. V., Romashova N. B. Modern trends in antibiotic resistance of the microbiota of domestic and wild animals. *Vestnik VSau*. 2017; 1 (52): 41–45. DOI: 10.17238/issn2071-2243.2017.1.41. (in Russian)
4. Subbotin V. V. Study of the development of intestinal microbial population of weaned animals. *Proceedings of the 1st Congress of Russian Veterinary Pharmacologists [Materialy Pervogo s'ezda veterinarnykh farmakologov Rossi]*. 2007; 570–575. Available at: <http://zoovet.info/vet-knigi/123-farmakologiya/veterinarnaya-farm/6716-stanovlenie-normalnogo-mikrobiotsenoza-v-postnatalnom-periode-u-domashnikh-zhivotnykh>. (in Russian)
5. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L. G., Gratadoux J. J., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc.Natl. Acad. Sci.* 2008; 105 (43): 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.

6. Mazmanian S. K., Liu C. H., Tzianabos A. O., Kasper D. L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005; 122 (1): 107–118. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.007.
7. Sjögren Y. M., Tomicic S., Lundberg A., Böttcher M. F., Björkstén B., Sverremark-Ekström E., Jenmalm M. C. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (12): 1842–1851. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
8. Macpherson A. J., Harris N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4 (6): 478–485. DOI: 10.1038/nri1373.
9. Ismail I. H., Oppedisano F., Joseph S. J., Boyle R. J., Licciardi P. V., Robins-Browne R. M., Tang M. L. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012; 23 (7): 674–681. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.
10. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16 (1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
11. Shakhov A. G., Sashina L. Yu., Fedosov D. V., Erina T. E., Alekhin Yu. N. Intestinal microbiosis in hypotrophic milk-fed calves. *Agricultural Biology [Sel'skokhozyaystvennaya Biologiya]*. 2014; 49 (2): 105–111. DOI: 10.15389/agrobiology.2014.2.105eng. (in Russian)
12. Matorygin A. V., Lenchenko E. M. Methods of determination of qualitative and quantitative composition of microorganisms during intestine dysbacteriosis in calves. *Agricultural Biology [Sel'skokhozyaystvennaya Biologiya]*. 2011; 46 (2): 103–107. eLIBRARY ID: 16220466. (in Russian)
13. Laursen M. F., Andersen L. B., Michaelsen K. F., Mølgaard C., Trolle E., Bahl M. I., Licht T. R. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere*. 2016; 1 (1): e00069-15. DOI: 10.1128/mSphere.00069-15.
14. Khachatryan Z. A., Ktsoyan Z. A., Manukyan G. P., Kelly D., Ghazaryan K. A., Aminov R. I. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One*. 2008; 3 (8): e3064. DOI: 10.1371/journal.pone.0003064.
15. Zhou D., Zhang H., Bai Z., Zhang A., Bai F., Luo X., et al. Exposure to soil, house dust and decaying plants increases gut microbial diversity and decreases serum immunoglobulin E levels in BALB/c mice. *Environ Microbiol.* 2016; 18 (5): 1326–1337. DOI: 10.1111/1462-2920.12895.
16. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., Kubo C., Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 2004; 558 (Pt 1): 263–275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
17. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141 (2): 599–609. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
18. Vijay-Kumar M., Aitken J. D., Carvalho F. A., Cullender T. C., Mwangi S., Srinivasan S., et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328 (5975): 228–231. DOI: 10.1126/science.1179721.

Поступила 25.11.2020

Принята в печать 11.01.2021

Received on 25.11.2020

Approved for publication on 11.01.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Семенова Елена Вячеславовна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики инфекционных и инвазионных болезней НИЦ ФГБНУ «ВНИВФПФТ», г. Воронеж, Россия.

Манжурина Ольга Алексеевна, кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий лабораторией диагностики инфекционных и инвазионных болезней НИЦ ФГБНУ «ВНИВФПФТ», г. Воронеж, Россия.

Пархоменко Юлия Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики инфекционных и инвазионных болезней НИЦ ФГБНУ «ВНИВФПФТ», г. Воронеж, Россия.

Elena V. Semenova, Junior Researcher, Laboratory for the Diagnosis of Infectious and Invasive Diseases of the Scientific and Testing Center, FSBSI "ARVRIPP&T", Voronezh, Russia.

Olga A. Manzhurina, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory for the Diagnosis of Infectious and Invasive Diseases of the Scientific and Testing Center, FSBSI "ARVRIPP&T", Voronezh, Russia.

Yuliya S. Parkhomenko, Junior Researcher, Laboratory for the Diagnosis of Infectious and Invasive Diseases of the Scientific and Testing Center, FSBSI "ARVRIPP&T", Voronezh, Russia