

УДК 579.62

МИКРОБИОМ ЖИВОТНЫХ: ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОБИОТИКОВ И ФАРМАБИОТИКОВ

© 2022 г. В. Н. Даниленко¹, *, Р. А. Ильясов^{1, 2}, Р. А. Юнес¹, А. С. Яненко³, Ю. Е. Козловский³, Н. В. Сверчкова⁴, Э. И. Коломиец⁴

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, Россия

³Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

⁴Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

*e-mail: valerid@vigg.ru

Поступила в редакцию 29.03.2022 г.

После доработки 07.04.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

Достигнутые в последние годы научно-технологические и концептуальные успехи в области изучения микробиома кишечника человека позволяют быстро и эффективно переносить их в сферы изучения микробиома животных и применения в медицине и ветеринарии. Микробиомы всех видов животных имеют свои особенности, но вместе с тем соответствуют общим базовым принципам структурной организации бактериальных сообществ. Наиболее ярким примером универсальных пробиотических бактерий являются представители лактобацилл и бифидобактерий. Сравнительные геномные и молекулярно-генетические исследования этих групп бактерий, а также представителей рода *Bacillus*, несомненно, внесут большой вклад в понимание их иммуномодулирующих, нейромодулирующих и антиоксидантных свойств. За последние годы в мире, в том числе и в России, были пересмотрены принципы применения пробиотиков. Осуществляется переход от использования пробиотиков в качестве БАДов к использованию их в качестве фармабиотиков – препаратов для лечения и профилактики конкретных заболеваний. Ключевым моментом в этом направлении является использование постбиотиков – компонентов комменсальных бактерий различного происхождения. До недавнего времени считалось принципиальным применение штаммов пробиотиков, изолированных из того же вида, для которого они предназначены. Подход с использованием стандартизованных препаратов постбиотиков и фармабиотиков коренным образом изменил ситуацию. Препараты фармабиотиков, как и любые другие лекарственные препараты, могут создаваться на основе постбиотиков любого происхождения. Таким образом, живые, биологически и фармакологически активные бактерии, выделенные из микробиомов различных видов животных, после оценки их эффективности и безопасности могут стать источниками ингредиентов для создания фармабиотиков как для медицины, так и для ветеринарии.

Ключевые слова: микробиом человека, микробиом животных, фармабиотики, пробиотики, постбиотики, метагеномный анализ

DOI: 10.31857/S0042132422040056

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, данному в 2001 г. ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина (Health and nutritional..., 2001). Однако с тех пор многочисленные открытия пролили свет на многие аспекты, касающиеся пробиотических свойств бактерий и их проявлений в организме хозяина. Например, стало ясно, что многие пробиотические свойства являются штаммоспецифичными, а не видоспеци-

фичными, то есть они проявляются у отдельных штаммов (Yunes et al., 2016; McFarland et al., 2018; Plaza-Diaz et al., 2019; Poluektova et al., 2021). Из этого следует, что недостаточно определить вид бактерии для получения желаемых пробиотических свойств, а требуется секвенировать геном, провести соответствующий биоинформатический анализ и проверить эти свойства *in vitro* и *in vivo* (Poluektova et al., 2021). Последние открытия подтвердили высокую специфичность способности отдельных штаммов облегчать течение конкретных заболеваний и порой способствовать излечению от

них (Kekkonen et al., 2008; Yunes et al., 2020; Kobylak et al., 2020; Danilenko et al., 2021; McFarland et al., 2021). В связи с этими исследованиями возник термин фармабиотики, чтобы отделить уникальные штаммы, имеющие терапевтический потенциал, от пробиотиков, используемых в качестве пищевых добавок.

Под фармабиотиками сегодня понимают штаммы микробов и/или их компоненты, проявляющие конкретный терапевтический эффект в отношении конкретного заболевания (Sleator, Hill, 2008, 2009; Shanahan, Collins, 2010; Patterson et al., 2014; Averina et al., 2020, 2021; Poluektova et al., 2021). Для таких штаммов, как правило, исследованы или механизм действия, или конкретное вещество, продуцируемое ими и вызывающее фармакологический эффект. К фармабиотикам можно отнести и постбиотики — препараты на основе убитых микроорганизмов и/или компонентов, оказывающие непосредственное оздоровительное воздействие (Salminen et al., 2021).

Постбиотики становятся альтернативой пробиотикам, поскольку обладают рядом преимуществ (Caimari et al., 2017; Salvetti, O'Toole, 2017) — метаболиты, конкретные биологически активные компоненты и их составляющие могут использоваться в качестве фармакологически активных ингредиентов при создании фармпрепаратов медицинского и ветеринарного назначения. Лактобациллы и бифидобактерии — источники ингредиентов для создания постбиотиков (Raveschot et al., 2018; Zhang et al., 2018; Teame et al., 2020; Poluektova et al., 2021). Постбиотики доказали свою способность противодействовать адгезии различных энтеропатогенов на экспериментальной модели клеток Caco-2, продемонстрировали иммуномодулирующие, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты в экспериментальных моделях (Jang et al., 2018; Marsova et al., 2018, 2020; Rocha-Ramirez et al., 2020; Averina et al., 2020, 2021).

Признание понятия постбиотиков открыло новые возможности и расширило границы поиска фармабиотиков из микробиома (микробиоты) различных животных. Если на применение пробиотиков животного происхождения наложены ограничения, в первую очередь, из соображений безопасности и возможной несовместимости с микробиотой человека, то на применение постбиотиков животного происхождения не существует подобных ограничений. Было показано (Siddiquee et al., 2013), что кишечник животных, особенно диких (рис. 1), из экологически чистых регионов является богатым источником пробиотических штаммов бактерий с антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и нейромоделирующим действием.

Из микробиома кишечника свиней были выделены штаммы лактобактерий *Lactobacillus*

mucosae LM1 и штамм *Lactobacillus johnsonii* PF01 с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностями соответственно (Salvador et al., 2021); из микробиома кишечника страусов — штамм *Enterococcus faecium* AL4 с противовоспалительным действием (Lauková et al., 2015); из микробиома кишечника девяти видов морских рыб — штамм *Lactobacillus brevis* RK03 с нейромодулирующим эффектом (Wu et al., 2018); из микробиома кишечника собак — штаммы *Enterococcus faecium* MG9003(УН9003), *Enterococcus faecium* MG9007(УН9007), *Lactobacillus reuteri* MG9012(УН9012), *Lactobacillus fermentum* MG9014(УН9014), *Pediococcus pentosaceus* MG9015(УН9015) с противовоспалительным и антиоксидантным действием (Kim et al., 2021). Следовательно, микробиомы кишечника всех видов животных можно рассматривать в качестве источников бактерий, содержащих нужные гены и компоненты (малые РНК, белки, ферменты, малые молекулы и др.) и обладающих антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и нейромоделирующим действием, которые могут быть использованы в создании фармабиотиков и служить компонентами фармпрепаратов медицинского и ветеринарного назначения (табл. 1).

В последующих разделах мы кратко проанализируем возможности использования комменсальных бактерий из микробиоты некоторых представителей различных групп животных — от насекомых и рыб до млекопитающих. Мы будем использовать термин “микробиом”, предполагая, что поиски целевых бактерий и генов, содержащихся в их геноме, осуществляются в их метабеномах, как это было описано (Danilenko et al., 2021).

МИКРОБИОМ ПЧЕЛЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Пищеварительный тракт пчел имеет типичное для насекомых строение. Пищевод начинается от рта и расширяется в конце, образуя медовый зобик. В конце медового зобика находится преджелудочек, в котором имеется сетчатая структура для удаления пылевых зерен из нектара и блокировки обратного поступления в медовый зобик переваренной пищи. Далее располагается самая большая часть кишечника — средняя кишка, которая выполняет функции желудка. В конце средней кишки отходят мальпигиевы трубочки, которые функционируют как почки. Далее — тонкая кишка, которая переходит в толстую кишку. Толстая кишка достаточно растяжима, покрыта хитиновым слоем, что позволяет пчелам выдерживать воздержание от дефекации до шести месяцев

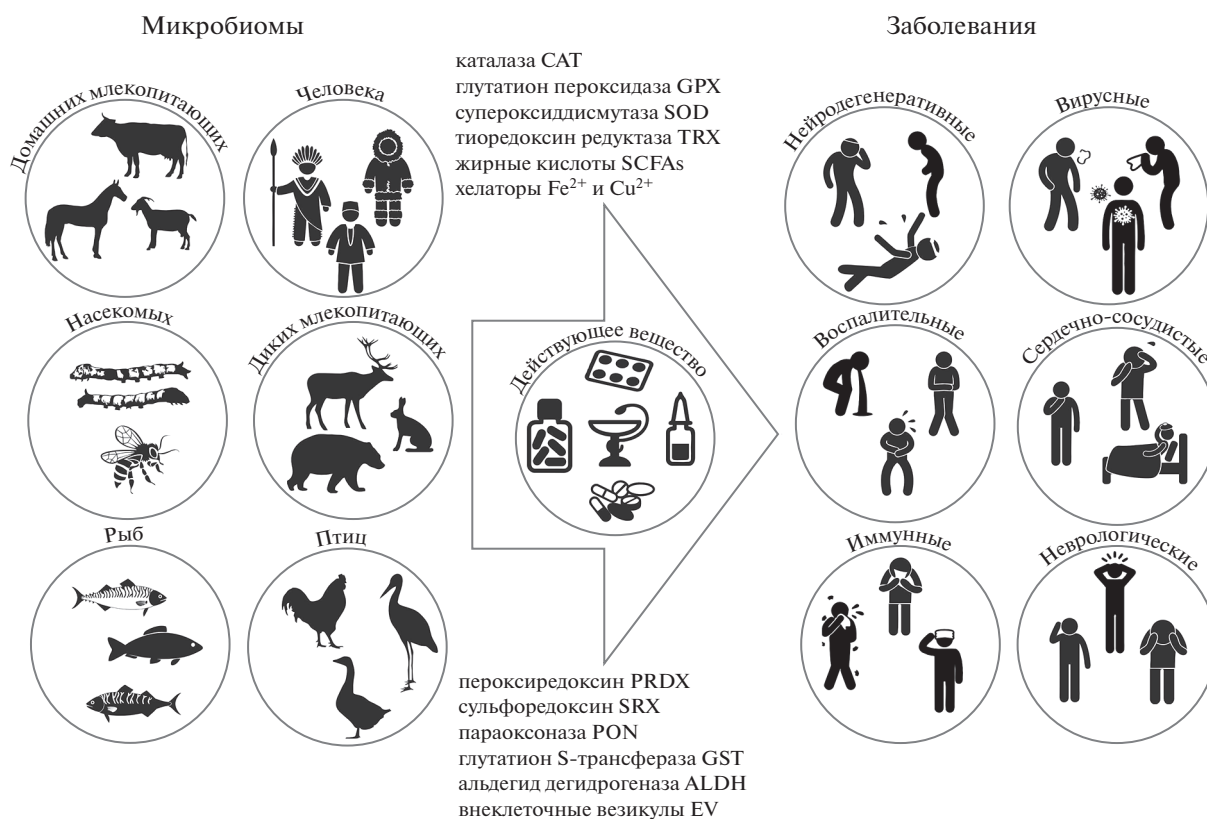


Рис. 1. Микробиом человека и животных как источник пробиотиков, фармабиотиков и постбиотиков, имеющих большой профилактический и терапевтический потенциал (Danilenko et al., 2021).

в зимний период (Niode et al., 2020; Elzeini et al., 2021; Nowak et al., 2021).

Бактерии видов *Snodgrassella alvi* (Proteobacteria), *Bifidobacterium asteroides* (Actinobacteria), *Giliamella apicola* (Proteobacteria) и двух групп Firm-4 и Firm-5 (*Lactobacillus*) являются вездесущими, могут быть обнаружены в микробиоме практически у каждой взрослой особи рабочих пчел во всем мире и считаются базовым микробиомом кишечника пчел. Бактерии *Bartonella apis* (Proteobacteria), *Apibacter adventoris*, *Frischella perrara* (Proteobacteria) и двух групп Alpha-2.1 и Alpha-2.2 (Acetobacteraceae) присутствуют в кишечнике у большинства медоносных пчел, но у некоторых могут отсутствовать (Bottacini et al., 2012; Kwong, Moran, 2013, 2016; Romero et al., 2019; Niode et al., 2020; Nowak et al., 2021) (рис. 2).

Лактобактерии микробиома кишечника медоносных пчел являются основной защитой хозяина от патогенов, оксидативного стресса, воспалительных процессов, участвуют в деградации и детоксикации ксенобиотиков и пестицидов (тиаклоприд, имидаклоприд, флувалинат) и оказывают иммуно- и нейромодулирующее действие (Audisio et al., 2011; Ilyasov et al., 2012; Vásquez et al., 2012; Keerthi et al., 2013; Killer et al., 2014; Sandi, Salasia, 2016; Kačániová et al., 2018; Salman, Saleh, 2018; Niode

et al., 2020). Было показано, что штаммы *Lactobacillus* (*L. helsingborgensis* Bma5N, *L. apinorum* Fhon13N, *L. mellis* Hon2N, *L. kunkeei* Fhon2N), *Bifidobacterium* (*B. sp.* Hma3N) и *Enterococcus* (*E. avium*, *E. faecium*) медоносной пчелы вырабатывают антимикробные пептиды: гельветицин J, бактериолизин, аливарицин, энтеролизин А и термофилин А, которые подавляют развитие патогенных бактерий в кишечнике пчел (Audisio et al., 2011, 2018; Butler et al., 2013; Filannino et al., 2016; Niode et al., 2020). Штаммы *Lactobacillus johnsonii* (CRL164, AJ5 и IG9), *L. plantarum* (H28 и H24), *Fructobacillus fructosus* (SHGH-1, SHGH-4, SHGH-11 и SHGH-14) и *L. apis* R4B из кишечника медоносной пчелы *Apis mellifera* способны ингибировать различные патогенные микроорганизмы: *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogenes*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bacillus subtilis*, *Paenibacillus larvae* и *Melissococcus plutonius* (Tajabadi et al., 2011; Killer et al., 2014; Salman, Saleh, 2018; Kačániová et al., 2018; Kenfack et al., 2018; Parichehreh et al., 2018; Niode et al., 2020).

Из кишечника медоносных пчел видов *Apis mellifera* и *A. cerana* выделены штаммы *Lactobacillus* sp. (H1B, H1C, H3A, H4A, H4B, H4C), *L. kunkeei* и *L. plantarum* (H28, H24, KX519413, KX519414, LP8,

Таблица 1. Бактерии с антиоксидантным, противовоспалительным, антибактериальным и иммуномодулирующим действием, изолированные из микробиоты (микробиома) кишечника животных

Источник микробиома	Штамм бактерий	Источник
Пчелы	<i>Lactobacillus helsingborgensis</i> Bma5N, <i>Lactobacillus apinorum</i> Fhon13N, <i>Lactobacillus mellis</i> Hon2N, <i>Lactobacillus kunkeei</i> Fhon2N, <i>Bifidobacterium</i> sp. Hma3N, <i>Enterococcus avium</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> (CRL164, AJ5, IG9), <i>Lactobacillus plantarum</i> (H28 и H24), <i>Fructobacillus fructosus</i> (SHGH-1, SHGH-4, SHGH-11, SHGH-14), <i>Lactobacillus apis</i> R4B, <i>Lactobacillus</i> sp. (H1B, H1C, H3A, H4A, H4B, H4C), <i>Lactobacillus kunkeei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> (H28, H24, KX519413, KX519414, LP8, LP25, LP86, LP95, LP100), <i>Enterococcus faecalis</i> (HBE1, HBE3, HBE4), <i>Lactobacillus brevis</i> HBE2, <i>Lactobacillus casei</i> HBE5	Audisio et al., 2011; Butler et al., 2013; Keerthi et al., 2013; Filannino et al., 2016; Chandran, Keerthi, 2018; Kenfack et al., 2018; Hmood et al., 2019; Niode et al., 2020; Elzeini et al., 2021; Iorizzo et al., 2021
Домашний скот	<i>Enterococcus</i> sp. (EA3 и EB2), <i>Pediococcus</i> sp. (PC2 и PD3), <i>Lactobacillus mucosae</i> LM1, <i>Lactobacillus johnsonii</i> PF01, <i>Lactobacillus brevis</i> (MG882399, MG882400, MG882401 и MG882402)	Ji et al., 2018; Noureen et al., 2018; Salvador et al., 2021
Пушные звери	<i>Clostridium acetobutylicum</i> , <i>Helicobacter</i> spp. и родов <i>Lactobacillus</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> и <i>Enterococcus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> MG9003(YH9003), <i>Enterococcus faecium</i> MG9007(YH9007), <i>Lactobacillus reuteri</i> MG9012(YH9012), <i>Lactobacillus fermentum</i> MG9014(YH9014), <i>Pediococcus pentosaceus</i> MG9015(YH9015)	Foxman et al., 2008; Gugołek et al., 2013; Nizza et al., 2014; Bahl et al., 2017; Bradley et al., 2019; Kim et al., 2021
Дикие животные	<i>Bacillus pumilus</i> (124, P1, BN-103, D10, E14), <i>Lactobacillus mucosae</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> M2-71, <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Enterococcus durans</i> и <i>Enterococcus faecium</i> , <i>L. reuteri</i> (H3-2, H13-1, H9-2)	Pallin, 2012; Li et al., 2016; Baranova et al., 2022
Рыбы	<i>Actinobacteria</i> , <i>Arthrobacter</i> , <i>Psychrobacter</i> , <i>Pseudococcus</i> , <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (23V, 33V, 36V, 37V, 64V, 65V, 66V, 67V, 68V, 73V), <i>Lactobacillus plantarum</i> (S-SU1, S-SU3, S-SU4, S-SU5), <i>Lactococcus lactis</i> (S-SU2, S-SU6), <i>Lactobacillus brevis</i> RK03	Kuda et al., 2014; Lowrey et al., 2015; De Bruijn et al., 2018; Wu et al., 2018; Tyagi et al., 2019; Iorizzo et al., 2022
Птицы	<i>Lactobacillus acidophilus</i> A12, <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> SHA101, <i>Lactobacillus vaginalis</i> SHA110, <i>Enterococcus faecium</i> AL4	Lee et al., 2008; Lauková et al., 2015; Rajoka et al., 2019; Wang et al., 2020

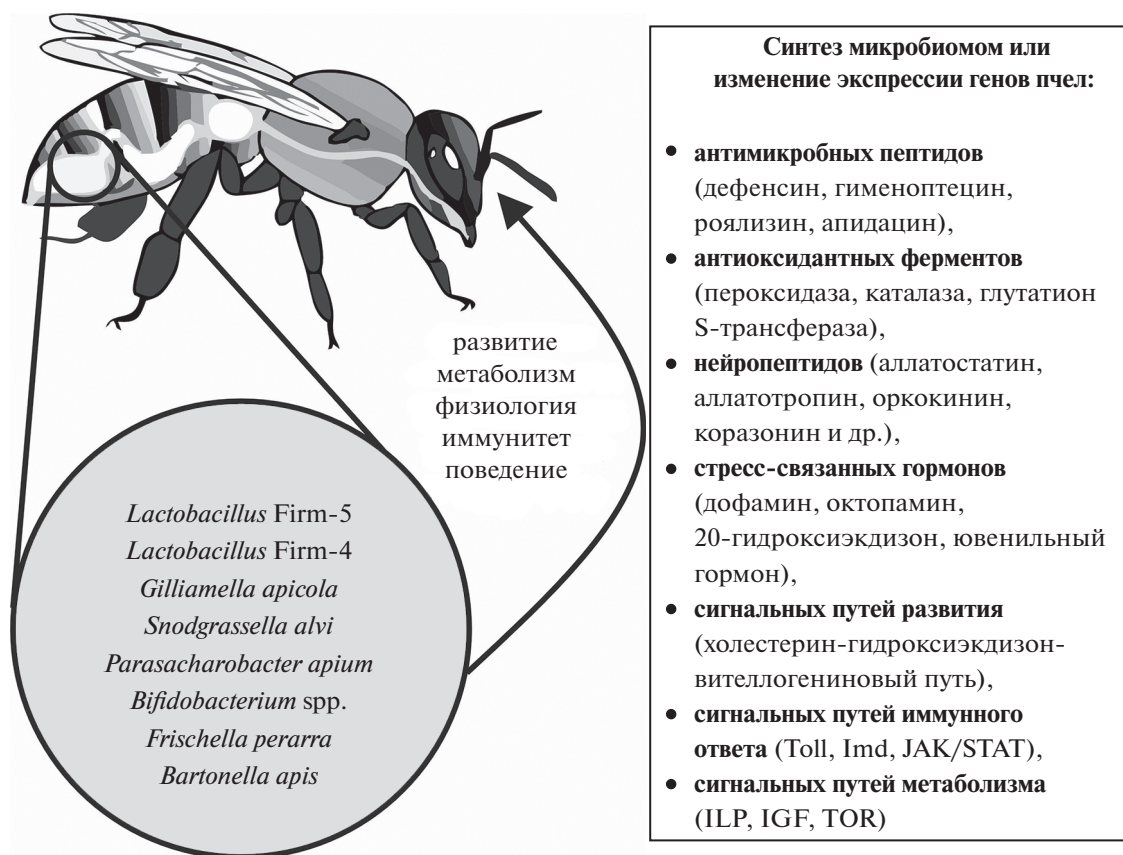


Рис. 2. Микробиом кишечника медоносной пчелы и особенности взаимодействия микроорганизмов с хозяином.

LP25, LP86, LP95, LP100), *Enterococcus faecalis* (HBE1, HBE3, HBE4), *Lactobacillus brevis* (HBE2), *Lactobacillus casei* (HBE5) с повышенным антиоксидантным потенциалом и антимикробным действием (Keerthi et al., 2013; Kenfack et al., 2018; Chandran, Keerthi, 2018; Hmood et al., 2019; Niode et al., 2020; Elzeini et al., 2021; Iorizzo et al., 2021).

МИКРОБИОМ ДОМАШНИХ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ, РАЗВОДИМЫХ ПРИ МОЛОЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) жвачных животных сложный. Многокамерный желудок жвачных животных состоит из четырех отделов: рубца, сетки, книжки и сычуга (Horst et al., 2021; Tong et al., 2022). В рубце сконцентрирована основная часть симбиотических микроорганизмов, которые ферментируют пищу (Horst et al., 2021). В сетке уже измельченная пища отделяется от крупных частиц, которые возвращаются в рубец для ферментации. В книжке происходит всасывание воды и жирных кислот, образующихся в результате микробной ферментации пищи в рубце (Jones et al., 2022; Tong et al., 2022). В сычуге осу-

ществляется переваривание пищи за счет пищеварительных ферментов хозяина (Tong et al., 2022).

ЖКТ лошадей, в отличие от жвачных животных, устроен проще. Желудок лошадей однокамерный, в нем совершается ферментативное расщепление пищи, а микробная ферментация пищи происходит в основном в толстом кишечнике, в котором переваривается примерно половина всей клетчатки и белка (Santos et al., 2011). У лошадей общая концентрация короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях ниже, чем у свиней, коров и человека, что связано с длительным, от четырех дней, пребыванием фекалий в заднем кишечнике (Berreta et al., 2021; Tong et al., 2022). Микробиомы рубца жвачных и толстого кишечника лошадей являются одними из самых богатых (Mathewos et al., 2021; Radcliffe et al., 2022; Tong et al., 2022).

Основная часть симбиотических микроорганизмов жвачных сконцентрирована в рубце и толстом кишечнике (Mathewos et al., 2021; Radcliffe et al., 2022; Tong et al., 2022). Классические микробиологические методы позволяют идентифицировать в микробиоме рубца крупного рогатого скота (КРС) около 100 видов бактерий, тогда как молекулярно-генетические методы – около 600 видов,

из которых 90% некультивируемые (Berreta et al., 2021; Horst et al., 2021; Tong et al., 2022). На качество и состав микробиома рубца и толстого кишечника влияют физиологические особенности, а также характер питания, что показано в опытах на овцах (Fu et al., 2020), козах (Grilli et al., 2016) и КРС (Marin et al., 2017; Zhang et al., 2018).

В микробиоме рубца овец и КРС преобладают целлюлозолитики: бактерии семейства Neocallimastigaceae, рода *Metadinium*, видов *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Acetivibrio thermocellus*, *Ruminiclostridium cellulolyticum*, *Clostridium cellulovorans*, а в микробиоме рубца коз преобладают протеолитики: бактерии рода *Sacharofermentans* и семейства Lachnospiraceae (Baldwin, Connor, 2017; Tong et al., 2022). В ЖКТ жвачных и нежвачных животных также представлены нитритредуцирующие и лактатутилизирующие бактерии родов *Veillonella*, *Selenomonas*, *Anaerovibrio*, *Propionibacterium*, витаминсинтезирующие бактерии вида *Flavobacterium vitarumen* (Deusch et al., 2017; Mizrahi, Jami, 2018). Основным источником ферментов для расщепления растительных полисахаридов и клетчатки (гликозидгидролазы, полисахаридлиазы, пектацтиазы, эстеразы) служат микробиомы рубца и кишечника (Flint et al., 2008; White et al., 2014; Li et al., 2020).

В толстом кишечнике лошадей преобладают бактерии типа Firmicutes, родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Selenomonas*, семейства Spirochetaceae, бактерии групп *Cytophaga*–*Flexibacter*–*Bacteroides* и *Eubacterium rectale*–*Clostridium coccoides*, а в слепой кишке – бактерии родов *Bacillus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* (Rychlik, 2020; Husso et al., 2020; Berreta et al., 2021; Tong et al., 2022).

Предполагается, что в микробиомах кишечника КРС и лошадей имеются симбиотические бактерии с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами (Kachouri et al., 2015; Yadav et al., 2016; Noureen et al., 2018). Штаммы бактерий с антиоксидантной, антимикробной и противовоспалительной активностями изолированы из фекалий молочных коров (Ji et al., 2018) – *Enterococcus* sp. (EA3 и EB2), *Pediococcus* sp. (PC2 и PD3) и лошадей (Noureen et al., 2018) – *Lactobacillus brevis* (MG882399, MG882400, MG882401 и MG882402).

МИКРОБИОМ ПУШНЫХ ЗВЕРЕЙ

Пушные звери – представители млекопитающих отряда хищников (горностай, куница, колонок, выдра и др.), грызунов (белка, ондатра, бобр, бурундук, суслик и др.), зайцеобразных (зайцы, пищухи и др.), насекомоядных (кроты, выхухоль и др.), ластоногих (морской котик, нерпа и др.). Различия в строении их ЖКТ обусловлены различиями в характере их питания. У травоядных пуш-

ных зверей желудок простой, где происходит ферментативное расщепление пищи. Особенность кишечника травоядных пушных зверей – большая слепая кишка, в которой идет процесс микробной ферментации пищи (Gugołek et al., 2013; Nizza et al., 2014). У хищных пушных зверей желудок также простой, с тонкими эластичными стенками и слабой мускулатурой, не способный обеспечить размягчение и растирание твердой растительной пищи. Относительная длина кишечника у хищных пушных зверей намного меньше, чем у травоядных животных. Незначительный объем толстого кишечника и особенно слепой кишки у хищных пушных зверей свидетельствует о том, что их ЖКТ не приспособлен для микробной ферментации пищи (Nizza et al., 2014; Jensen et al., 2017; Bahl et al., 2020).

В микробиоме большинства хищных пушных зверей преобладают бактерии таксонов Proteobacteria, Firmicutes и Clostridia, а Bacteroidetes встречаются редко (Middelbos et al., 2010; Tun et al., 2012; Gugołek et al., 2013; Bahl et al., 2017; Zhao et al., 2017). В образцах фекалий хорьков *Mustela putorius* и норки *Neovison vison* были обнаружены бактерии видов *Clostridium acetobutylicum*, *Helicobacter* spp., родов *Lactobacillus*, *Enterococcus*, типов Actinobacteria, Proteobacteria с антиоксидантной, противомикробной и противовоспалительной активностями (Foxman et al., 2008; Gugołek et al., 2013; Nizza et al., 2014; Rajilić-Stojanović, de Vos, 2014; Bahl et al., 2017; Bradley et al., 2019).

Доминирующими таксонами микробиома кишечника кроликов являются бактерии семейств Ruminococcaceae, Veerucocomicrobiaceae, Rikenellaceae и Bacteroidales, способные активно ферментировать клетчатку и полисахариды (Funosas et al., 2021).

МИКРОБИОМ ДИКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ – ИСТОЧНИК ИНГРЕДИЕНТОВ С НЕЙРОМОДУЛИРУЮЩЕЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЯМИ

Микробиом диких животных из экологически чистых сред обитания может оказаться перспективным источником штаммов бактерий, не содержащих гены резистентности к антибиотикам, но обладающих антимикробными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Поскольку дикие животные подвержены только естественному отбору, то их микробиом должен обеспечивать повышение иммунитета и адаптацию к природной среде обитания (Li et al., 2016).

Из микробиомов кишечника сибирской рыси *Lynx lynx*, обыкновенной енотовидной собаки *Nyctereutes procyonoides* и восточно-сибирского бурого медведя *Ursus arctos* изолированы штаммы *Bacillus pumilus* (124, P1, VN-103, D10, E14), дикого кабана

Sus scrofa – штаммы *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus salivarius* (M2-71), *Enterococcus hirae*, *E. durans* и *E. faecium*, волка *Canis lupus* – штаммы *L. reuteri* (H3-2, H13-1 и H9-2), обладающие повышенными антимикробными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (Pallin, 2012; Li et al., 2016; Baranova et al., 2022).

МИКРОБИОМ РЫБ. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОБИОТИКОВ И ПОСТБИОТИКОВ

ЖКТ рыб может быть очень разнообразным по строению, форме, длине в зависимости от типа питания – хищники, растительноядные и питающиеся планктоном (Sullam et al., 2012; Liu et al., 2016). После рта и глотки начинается короткий пищевод, который имеет железистые клетки, выделяющие слизь. Желудок есть не у всех видов рыб: у карпов, бычков, морского черта нет желудка, но у хищников обычно есть. Желудок у разных видов рыб может иметь форму трубки, овала или буквы V. Слизистая оболочка желудка вырабатывает соляную кислоту и пепсин, служащие для расщепления пищи. Кишечник начинается с тонкой кишки, в которую впадают желчный проток и проток поджелудочной железы. Далее располагаются толстая кишка и прямая кишка, заканчивающаяся анусом или клоакой (Tran et al., 2017; Wang et al., 2018; Tyagi et al., 2019).

Микробиом кишечника рыб сконцентрирован преимущественно в толстом и прямом кишечниках и представлен аэробными и анаэробными бактериями, его состав определяется питанием и физико-химическими условиями кишечника (Li et al., 2012; Romero et al., 2014; Ghanbari et al., 2015). На 15 видах рыб показано (Givens et al., 2015), что всеядность привела к формированию большего разнообразия бактерий в микробиоме кишечника, по сравнению с хищниками и травоядными. В микробиоме кишечника рыб содержится более 1000 видов бактерий. Наиболее многочисленные филы – Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes и Firmicutes (Sullam et al., 2012; Givens et al., 2015; Montalban-Arques et al., 2015; Tran et al., 2017; Wang et al., 2018; Tyagi et al., 2019). У хищных видов рыб в микробиоме кишечника доминируют Fusobacteria и Firmicutes, а у травоядных видов рыб – Cyanobacteria и Bacteroidetes (Sullam et al., 2012; Liu et al., 2016).

В микробиоме кишечника рыб обнаруживаются бактерии с антиоксидантными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Микробиомы кишечника пресноводного карпа *Labeo rohita*, атлантического лосося *Salmo salar*, пятнистого сибаса *Dicentrarchus punctatus* и радужной форели *Salmo irideus* содержат штаммы бактерий типа Actinobacteria, родов *Arthrobacter*, *Psychrobacter* и *Pseudococcus* с выраженным антибак-

териальным действием (Lowrey et al., 2015; Salinas, 2015; De Bruijn et al., 2018; Tyagi et al., 2019). Из микробиома кишечника средиземноморской форели *Salmo macrostigma* изолированы штаммы *Lactiplantibacillus plantarum* (23V, 33V, 36V, 37V, 64V, 65V, 66V, 67V, 68V, 73V) и из микробиома кишечника 23 видов морских рыб – штаммы *Lactobacillus plantarum* (S-SU1, S-SU3, S-SU4, S-SU5) и *Lactococcus lactis* (S-SU2, S-SU6), обладающие повышенной антиоксидантной, противовоспалительной и антимикробной активностями как в отношении клеток, так и их бесклеточного супернатанта (Kuda et al., 2014; Iorizzo et al., 2022).

МИКРОБИОМ ПТИЦ. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОБИОТИКОВ И ПОСТБИОТИКОВ

В ЖКТ птиц выделяют девять отделов: ротовая полость, пищевод, зоб, железистый желудок, мышечный желудок, тонкая кишка, слепая кишка, толстая кишка и клоака. У большинства видов птиц пищевод и зоб проводят и хранят пищу. Железистый желудок имеет кислую среду, в которой пища переваривается химически, тогда как мышечный желудок представляет собой мускулистый мешок, в котором пища перетирается механически (Grond et al., 2018). Способность к полету определила строение и расположение органов пищеварения у птиц. В связи с ограничением веса и большими энергозатратами при полете переваривание пищи у птиц происходит очень быстро (Grond et al., 2018).

В составе микробиома кишечника птиц более 650 видов бактерий, из которых около половины еще не идентифицировано. В микробиоме кишечника птиц доминируют Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes и Actinobacteria (Grond et al., 2018). В микробиоме кишечника диких птиц содержание Proteobacteria выше, по сравнению с домашними, что, видимо, связано с различиями в питании (Ley et al., 2008). Повышенная численность Bacteroidetes отмечается в кишечнике травоядных птиц: японского перепела *Coturnix coturnix*, эму *Dromaius novaehollandiae* и страуса *Struthio camelus*, это связано с участием Bacteroidetes в ферментировании целлюлозы. В кишечнике хищных птиц доминируют Firmicutes и Proteobacteria (Matsui et al., 2010; Bennett et al., 2013; Kohl et al., 2014).

В микробиоме кишечника птиц могут содержаться бактерии с иммуномодулирующими, противовоспалительными, антибактериальными и антиоксидантными свойствами. Так, из микробиома кишечника кур изолированы штаммы *Lactobacillus acidophilus* A12, *L. salivarius* и экзополисахариды EPS-Ir и EPS-Ivg штаммов *L. reuteri* SHA101 и *L. vaginalis* SHA110, обладающие иммуномодулирующим, противовоспалительным, антимикробным и анти-

оксидантным действием (Lee et al., 2008; Rajoka et al., 2019; Wang et al., 2020).

РАЗРАБОТКИ ИНСТИТУТА МИКРОБИОЛОГИИ НАН БЕЛАРУСИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Работы по созданию новых препаратов-пробиотиков ведутся в нескольких направлениях: выделение из различных источников новых штаммов, перспективных для использования в составе биопрепаратов; создание комплексных препаратов из бактерий, дополняющих друг друга; создание комплексных пробиотиков, в состав которых, кроме микроорганизмов, дополнительно введены биологически активные вещества, стабилизаторы, сорбенты и т.п.; расширение сферы применения существующих пробиотиков (Ушакова и др., 2012; Коломиец, 2016). Характеристика основных пробиотических препаратов для использования в агропромышленном комплексе представлена в табл. 2.

В результате проведенных исследований создана коллекция штаммов спорообразующих бактерий рода *Bacillus* с высокими антимикробной и ферментативной (протеазной, целлюлазной, ксиланазной) активностями. Установлены ключевые метаболиты бактерий-антагонистов, контролируемые развитие патогенных микроорганизмов, определены факторы их направленного биосинтеза. В частности, впервые показано участие в антимикробном действии культуры *Bacillus pumilus* БИМ В-263 – основы биодезинфектанта Энатин® – соединения из группы алифатических кетонов 2,4-диметил-пентанона-3 (Sverchkova et al., 2012).

На основе наиболее активных культур спорообразующих бактерий рода *Bacillus* разработано и освоено в производстве 10 оригинальных технологий получения пробиотиков ветеринарного и кормового назначения с антимикробной, ферментативной, иммуностимулирующей, антиоксидантной активностями. Так, на основе штамма спорообразующих бактерий *Bacillus pumilus* БИМ В-263 Д в Институте микробиологии НАН Беларуси разработана технология получения и применения микробного препарата Энатин®, предназначенного для профилактической дезинфекции животноводческих помещений. Использование препарата позволяет снизить численность санитарно-показательных микроорганизмов (бактерий группы кишечной палочки и стафилококко-стрептококковой). Препарат также повышает выживаемость молодняка и увеличивает прирост веса.

На основе *B. subtilis* БИМ В-454 Д, характеризующихся высокой антагонистической активностью в отношении возбудителей инфекционных

болезней животных – бактерий *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Salmonella* sp., разработана энергосберегающая, безотходная, конкурентоспособная технология получения ветеринарных пробиотических препаратов Бацинил® и Бацинил®-К, предназначенных для коррекции микробиоценоза ЖКТ и стимуляции иммунной системы при заболеваниях КРС, свиней и птицы. Технология предусматривает термическую активацию посевного материала *B. subtilis* БИМ В-454 Д (выдержка при 60°C в течение 20 мин) и дробную подачу субстрата в ферментер, что обеспечивает высокие качественные показатели получаемых биопрепаратов. Разработаны программные модули, учитывающие влияние дробного внесения субстрата и стресс-фактора на ростовые характеристики и активность штамма-продуцента. Использование указанных пробиотиков обеспечивает прибыль от применения на одном животном (теленке) до 7 долл. США (Sverchkova et al., 2012).

Пробиотический препарат Эмилин® представлен комплексом бактерий с высокой антимикробной активностью и предназначен для профилактики и лечения бактериальных болезней рыб семейства карповых. Он не только контролирует развитие патогенной микробиоты, но и активизирует неспецифические системы защиты организма, вызывая увеличение следующих показателей: бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) на 17.7–24.4%, фагоцитарной активности (ФА) на 17.0–28.8%, фагоцитарного индекса (ФИ) на 1.8–2.6%, фагоцитарного числа (ФЧ) в 2 раза, благотворно влияет на жизнестойкость рыб и их способность переносить стресс в процессе зимовки. Рыба, прокормленная препаратом, легче переносит зимовку, не болеет бактериальными инфекциями, начинает раньше и активнее питаться. При выходе из зимовки навеска на 8–10% выше, чем у рыбы, не получавшей пробиотика (Sverchkova et al., 2016).

Пробиотический препарат Бакто-хелс®, содержащий бактерии, предназначен для профилактики и лечения бактериальных болезней ценных видов рыб. Использование Бакто-хелса оказывает как прямое воздействие на представителей условно-патогенной и сапрофитной микробиоты, так и опосредованное – путем активизации неспецифических систем защиты организма. Применение пробиотика положительно влияет на уровень естественной (неспецифической) резистентности организма осетровых и лососевых рыб, вызывая увеличение ряда показателей: БАСК – на 32.2% у стерляди и 69.4% у форели, ФА – на 30.9% у стерляди и 48.9% у форели, ФИ – на 109% у стерляди и 83.8% у форели, ФЧ – на 175% у стерляди и 172% у форели.

Таблица 2. Характеристика основных пробиотических препаратов, разработанных НАН Беларуси

Препарат	Пробиотические бактерии в составе препарата	Происхождение пробиотических бактерий	Область применения препарата
Энатин	<i>Bacillus pumilus</i> БИМ В-263 Д	Филлоплан виноградной лозы	Профилактическая дезинфекция животноводческих помещений
Бацинил/Бацинил-К	<i>Bacillus subtilis</i> БИМ В-454 Д	Стоки животноводческого комплекса	Коррекция микробоценоза ЖКТ и стимуляция иммунной системы при заболеваниях КРС, свиней и птицы
Эмилиин	<i>Bacillus subtilis</i> БИМ В-844 Д	Подстилка птичника кур-бройлеров	Профилактика и лечение бактериальных болезней рыб семейства карповых
	<i>Bacillus subtilis</i> БИМ В-845 Д	Рубец домашней козы	
Бакто-хелс	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> БИМ В-1125 Д	Речной ил	Профилактика и лечение бактериальных болезней ценных видов рыб
Споробакт/Споробакт-К	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> БИМ В-497 Д	Стоки животноводческого комплекса	Повышение биологической доступности кормов, стимуляция иммунитета и коррекция микробоценоза ЖКТ КРС, свиней, птицы
	<i>Bacillus subtilis</i> БИМ В-713 Д	Подстилка птичника кур-бройлеров	
Билавет/Билавет-С	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> БИМ В-375 Д	Селекция по протеолитической активности	Профилактика и лечение желудочно-кишечных заболеваний, нормализация микробоценоза, активация обменных процессов, повышение продуктивности и иммунобиологического статуса организма сельскохозяйственных млекопитающих и птиц
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> БИМ В-456 Д	Индукцированный мутагенез для повышения уровня продукции бактериоцинов	
	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> БИМ В-492 Д	Силос	
Румибакт	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> БИМ В-1326 Д	Селекция по признакам скорости роста и антагонистической активности	Нормализация рубцового пищеварения у жвачных животных, увеличение перевариваемости сырой клетчатки, повышение молочной продуктивности и качества молока у КРС, снижение риска возникновения ацидозов
	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> БИМ В-1327 Д		
Проксиферон	<i>Bacillus subtilis</i> БИМ В-454 Д; <i>Pantoea agglomerans</i> 1 Ecertz; <i>E. coli</i> BL 21	Стоки животноводческого комплекса	Повышение продуктивности и гуморального иммунитета у птиц
Синвет	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ; <i>Lactobacillus plantarum</i> ; <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermani</i>	Селекция по протеолитической активности	Для комплексной терапии, профилактики и лечения кишечных инфекций, нормализации микробоценоза ЖКТ после антибиотикотерапии, при нарушениях процесса пищеварения, для коррекции и профилактики иммунных нарушений у сельскохозяйственных животных

Значительную часть инфекционной патологии животных составляют заболевания вирусной и вирусно-бактериальной этиологии. Вирусные инфекции, как правило, осложняются бактериальными, и наоборот. Отсутствие среди разработанных пробиотиков высокоэффективных средств с выраженной противовирусной активностью инициировало создание нового комплексного препарата Проксиферон® иммуномодулирующего, антибактериального и противовирусного действия, основу которого составляют бактерии *B. subtilis* БИМ В-454 Д с высокой антагонистической и ферментативной активностями, *Pantoea agglomerans* 1 Ecrtz, синтезирующие пигменты каротиноидного ряда, и белок куриного лейкоцитарного альфа-интерферона, синтезируемый *E. coli* BL 21. Использование Проксиферона положительно влияет на продуктивность и гуморальный иммунитет подопытных цыплят и кур-несушек. Отмечено повышение БАСК подопытных птиц на 9,4%, что свидетельствует об усилении гуморального звена неспецифического иммунитета (Sverchkova et al., 2015).

Использование пробиотиков рода *Bacillus* с ферментативной и антагонистической активностями позволяет создать эффективные пробиотические добавки для кормопроизводства. На основе штаммов *Bacillus amyloliquefaciens* БИМ В-497 Д и *Bacillus subtilis* БИМ В-713 Д с взаимодополняющими свойствами разработаны пробиотические кормовые добавки Споробакт® и Споробакт®-К в сухой форме для повышения биологической доступности кормов, коррекции микробоценоза ЖКТ птицы, свиней, молодняка КРС. Пробиотики обладают антимикробной и ферментативной (протеолитической, целлюлолитической, ксиланазной) активностями, способствуют повышению качества и усваиваемости кормов, снижению их обсемененности патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

В Институте микробиологии НАН Беларуси разработаны и коммерциализированы пробиотические препараты и кормовые добавки для КРС, свиней, птицы на основе молочнокислых бактерий и бифидобактерий. Биопрепараты Билавет® и Билавет®-С, содержащие живые клетки и биологически активные метаболиты бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, предназначены для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний, нормализации микробоценоза, активации обменных процессов, повышения продуктивности и иммунобиологического статуса организма сельскохозяйственных млекопитающих и птиц.

Синбиотик Синвет® используется для комплексной терапии, профилактики и лечения кишечных инфекций, нормализации микробоценоза ЖКТ после антибиотикотерапии, при нарушениях процесса пищеварения, для коррекции и

профилактики иммунных нарушений у сельскохозяйственных млекопитающих и птиц.

Кормовая добавка Румибакт® на основе пропионовокислых бактерий рекомендована для нормализации рубцового пищеварения у жвачных животных, увеличения перевариваемости сырой клетчатки, повышения молочной продуктивности и качества молока у КРС, для снижения риска возникновения ацидозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты пробиотиков на основе активных штаммов молочнокислых бактерий, лакто- и бифидобактерий (Bottacini et al., 2012; Salvador et al., 2021), а также рода *Bacillus*, широко используются в агропромышленном комплексе, включая животноводство, рыбоводство и пчеловодство (Lee et al., 2008; Hmood et al., 2019). Основными источниками биологически активных штаммов для разработки препаратов пробиотиков служат кишечники самих организмов. Появление новых технологий поиска, анализа и форм использования новых штаммов пробиотиков и их продуктов заставляет переосмыслить использование пробиотиков по принципу “где родился, там и пригодился”. В данном обзоре мы осветили существующую литературу, посвященную составу комменсальных обитателей кишечника различных животных от пчел до млекопитающих, в аспекте их потенциального использования для лечения и профилактики различных заболеваний человека и животных. Штаммы бактерий из микробиома кишечника человека и животных с антимикробными, антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами могут быть использованы как источники ингредиентов для создания пробиотиков и постбиотиков в медицине и ветеринарии. Реальные успехи наших коллег из Института микробиологии НАН Беларуси по разработке и внедрению препаратов пробиотиков дают уверенность в том, что, объединив усилия генетиков России (Курчатовский центр и ИОГен РАН), мы также сможем быстро создать и эффективно применять препараты фармабиотиков (Danilenko et al., 2021). Использование пробиотиков и постбиотиков позволит унифицировать их применение как в правовом поле, так и в практическом плане. Исследования, представленные в данном обзоре, показывают, что микробиом животных является перспективным источником новых лекарственных препаратов и биологически активных ингредиентов с иммуномодулирующей, нейромодулирующей и антиоксидантной активностями.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Ушакову Нину Александровну за ценные советы по улучшению качества статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Коломиец Э.И. Вклад микробиологической науки в развитие агротехнологий // Наука инновац. 2016. № 6 (160). С. 23–25.
- Ушакова Н.А., Некрасов Р.В., Правдин В.Г. и др. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения // Фундам. исслед. 2012. № 1. С. 184–192.
- Audisio M.C., Torres M.J., Sabaté D.C. et al. Properties of different lactic acid bacteria isolated from *Apis mellifera* L. bee-gut // Microbiol. Res. 2011. V. 166. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2010.01.003>
- Audisio M.C., Albarracín L., Torres M.J. et al. Draft genome sequences of *Lactobacillus salivarius* A3iob and *Lactobacillus johnsonii* CRL1647, novel potential probiotic strains for honeybees (*Apis mellifera* L.) // Microbiol. Res. Ann. 2018. V. 7. № 6. P. e00975-18. <https://doi.org/10.1128/MRA.00975-18>
- Averina O.V., Kovtun A.S., Polyakova S.I. et al. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders // J. Med. Microbiol. 2020. V. 69. № 4. P. 558–571. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001178>
- Averina O.V., Poluektova E.U., Marsova M.V., Danilenko V.N. Biomarkers and utility of the antioxidant potential of probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* as representatives of the human gut microbiota // Biomedicines. 2021. V. 9. № 10. P. 1340. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101340>
- Bahl M.I., Hammer A.S., Clausen T. et al. The gastrointestinal tract of farmed mink (*Neovison vison*) maintains a diverse mucosa-associated microbiota following a 3-day fasting period // MicrobiologyOpen. 2017. V. 6. № 3. P. e00434. <https://doi.org/10.1002/mb03.434>
- Bahl M.I., Honore A.L., Skonager S.T. et al. The microbiota of farmed mink (*Neovison vison*) follows a successional development and is affected by early life antibiotic exposure // Sci. Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 20434. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-77417-Z>
- Baldwin R.L., Connor E.E. Rumen function and development // Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 2017. V. 33. № 3. P. 427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.06.001>
- Baranova M.N., Kudzhaev A.M., Mokrushina Y.A. et al. Deep functional profiling of wild animal microbiomes reveals probiotic *Bacillus pumilus* strains with a common biosynthetic fingerprint // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 3. P. 1168. <https://doi.org/10.3390/ijms23031168>
- Bennett A.M., Sääksjärvi I.E., Broad G.R. Revision of the new world species of *Erythrodoilius* (Hymenoptera: Ichneumonidae: Sisyrostolinae), with a key to the world species // Zootaxa. 2013. V. 3702. № 5. P. 425–436. <https://doi.org/10.11646/zootaxa.3702.5.2>
- Berreta A., Kopper J.J., Alexander T.L. et al. Effect of an *in vitro* proximal gastrointestinal tract on viability of commercially available equine probiotics // J. Equine Vet. Sci. 2021. V. 104. P. 103671. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103671>
- Bottacini F., Milani C., Turroni F. et al. *Bifidobacterium asteroides* PRL2011 genome analysis reveals clues for colonization of the insect gut // PLoS One. 2012. V. 7. № 9. P. e44229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044229>
- Bradley K.C., Finsterbusch K., Schnepf D. et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection // Cell Rep. 2019. V. 28. № 1. P. 245–256.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105>
- Butler E., Alsterfjord M., Olofsson T.C. et al. Proteins of novel lactic acid bacteria from *Apis mellifera mellifera*: an insight into the production of known extra-cellular proteins during microbial stress // BMC Microbiol. 2013. V. 13. P. 235. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-235>
- Caimari A., Del Bas J.M., Boqué N. et al. Heat-killed *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rats // J. Func. Foods. 2017. V. 38. P. 251–263. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.09.029>
- Chandran H.C., Keerthi T.R. Probiotic potency of *Lactobacillus plantarum* KX519413 and KX519414 isolated from honey bee gut // FEMS Microbiol. Lett. 2018. V. 365. № 4. Art. 285. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx285>
- Danilenko V.N., Devyatkin A.V., Marsova M.V. et al. Common inflammatory mechanisms in COVID-19 and Parkinson's diseases: the role of microbiome, pharmaceuticals and postbiotics in their prevention // J. Inflamm. Res. 2021. V. 14. P. 6349–6381. <https://doi.org/10.2147/JIR.S333887>
- De Bruijn I., Liu Y., Wiegertjes G.F., Raaijmakers J.M. Exploring fish microbial communities to mitigate emerging diseases in aquaculture // FEMS Microbiol. Ecol. 2018. V. 94. № 1. P. fix161. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix161>
- Deusch S., Camarinha-Silva A., Conrad J. et al. A structural and functional elucidation of the rumen microbiome influenced by various diets and microenvironments // Front. Microbiol. 2017. V. 8. P. 1605. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01605>
- Elzeini H.M., Ali A., Nasr N.F. et al. Probiotic capability of novel lactic acid bacteria isolated from worker honey bees gut microbiota // FEMS Microbiol. Lett. 2021. V. 368. № 6. Art. fnab030. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnab030>
- Filannino P., Di Cagno R., Addante R. et al. Metabolism of fructophilic lactic acid bacteria isolated from the *Apis*

- mellifera* L. bee gut: phenolic acids as external electron acceptors // Appl. Environ. Microbiol. 2016. V. 82. № 23. P. 6899–6911.
https://doi.org/10.1128/AEM.02194-16
- Flint H.J., Bayer E.A., Rincon M.T. et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis // Nat. Rev. Microbiol. 2008. V. 6. № 2. P. 121–131.
https://doi.org/10.1038/nrmicro1817
- Foxman B., Goldberg D., Murdock C. et al. Conceptualizing human microbiota: from multicelled organ to ecological community // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2008. V. 2008. Art. 613979.
https://doi.org/10.1155/2008/613979
- Fu X., Li Y.L., Meng Y. et al. Associations between respiratory infections and bacterial microbiome in student dormitories in Northern China // Indoor Air. 2020. V. 30. № 5. P. 816–826.
https://doi.org/10.1111/ina.12677
- Funosas G., Triadó-Margarit X., Castro F. et al. Individual fate and gut microbiome composition in the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 766.
https://doi.org/10.1038/s41598-020-80782-4
- Ghanbari M., Kneifel W., Domig K.J. A new view of the fish gut microbiome: advances from next-generation sequencing // Aquaculture. 2015. V. 448. P. 464–475.
https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.06.033
- Givens C.E., Ransom B., Bano N., Hollibaugh J.T. Comparison of the gut microbiomes of 12 bony fish and 3 shark species // Marine Ecol. Progr. Seri. 2015. V. 518. P. 209–223.
https://doi.org/10.3354/meps11034
- Grilli D.J., Fliegerová K., Kopečný J. et al. Analysis of the rumen bacterial diversity of goats during shift from forage to concentrate diet // Anaerobe. 2016. V. 42. P. 17–26.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.07.002
- Grond K., Sandercock B.K., Jumpponen A. et al. The avian gut microbiota: community, physiology and function in wild birds // J. Avian Biol. 2018. V. 49. № 11. P. e01788.
https://doi.org/10.1111/jav.01788
- Gugołek A., Zalewski D., Strychalski J., Konstantynowicz M. Food transit time, nutrient digestibility and nitrogen retention in farmed and feral American mink (*Neovison vison*) – a comparative analysis // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 2013. V. 97. № 6. P. 1030–1035.
https://doi.org/10.1111/jpn.12006
- Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria – Joint FAO/WHO expert consultation. American Córdoba Park Hotel's scientific contributions // Prevention. 2001. V. 5. № 1. P. 1–10.
- Hmood K.A., Habeeb A.H., Al-Mhanna K.I. Antioxidant role of *Lactobacillus* sp. isolated from honey bee against histological effects of ochratoxin *in vivo* // Al-Kufa Univ. J. Biol. 2019. V. 11. № 2. P. 67–80.
- Horst E.A., Kvidera S.K., Baumgard L.H. Invited review: the influence of immune activation on transition cow health and performance – a critical evaluation of traditional dogmas // J. Dairy Sci. 2021. V. 104. № 8. P. 8380–8410.
https://doi.org/10.3168/jds.2021-20330
- Husso A., Jalanka J., Alipour M.J. et al. The composition of the perinatal intestinal microbiota in horse // Sci. Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 441.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-57003-8
- Ilyasov R.A., Gaifullina L.R., Saltykova E.S. et al. Review of the expression of antimicrobial peptide defensin in honey bees *Apis mellifera* L. // J. Apicult. Sci. 2012. V. 56. № 1. P. 115–124.
https://doi.org/10.2478/v10289-012-0013-y
- Iorizzo M., Testa B., Ganassi S. et al. Probiotic properties and potentiality of *Lactiplantibacillus plantarum* strains for the biological control of chalkbrood disease // J. Fungi (Basel). 2021. V. 7. № 5. P. 379.
https://doi.org/10.3390/jof7050379
- Iorizzo M., Albanese G., Letizia F. et al. Probiotic potentiality from versatile *Lactiplantibacillus plantarum* strains as resource to enhance freshwater fish health // Microorganisms. 2022. V. 10. № 2. P. 463.
https://doi.org/10.3390/microorganisms10020463
- Jang H.J., Jung J., Yu H.S. et al. Evaluation of the quality of yogurt using ginseng extract powder and probiotic *Lactobacillus plantarum* NK181 // Korean J. Food Sci. Anim. Resour. 2018. V. 38. № 6. P. 1160–1167.
https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.e47
- Jensen V.F., Sommer H.M., Struve T. et al. A cross-sectional field study on potential associations between feed quality measures and usage of antimicrobials in commercial mink (*Neovison vison*) // Prev. Vet. Med. 2017. V. 143. P. 54–60.
https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.04.012
- Ji K., Cho Y.S., Kim Y.T. Tyrosinase inhibitory and anti-oxidative effects of lactic acid bacteria isolated from dairy cow feces // Prob. Antimicrob. Prot. 2018. V. 10. № 1. P. 43–55.
https://doi.org/10.1007/s12602-017-9274-x
- Jones K., Cunha F., Jeon S.J. et al. Tracing the source and route of uterine colonization by exploring the genetic relationship of *Escherichia coli* isolated from the reproductive and gastrointestinal tract of dairy cows // Vet. Microbiol. 2022. V. 266. P. 109355.
https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109355
- Kačániová M., Gasper J., Terentjeva M. et al. Antibacterial activity of bees gut *Lactobacilli* against *Paenibacillus larvae in vitro* // Adv. Res. Life Sci. 2018. V. 2. № 1. P. 7–10.
https://doi.org/10.1515/arls-2018-0020
- Kachouri F., Ksontini H., Kraiem M. et al. Involvement of antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* on functional properties of olive phenolic compounds // J. Food Sci. Technol. 2015. V. 52. № 12. P. 7924–7933.
https://doi.org/10.1007/s13197-015-1912-2
- Keerthi T.R., Anjali A.J., Chandran H.C. Honey bee gut flora as a source of LAB (lactic acid bacteria) with probiotic capabilities // J. Food Technol. Photon. 2013. V. 105. P. 126–134.
- Kekkonen R.A., Lummela N., Karjalainen H. et al. Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults // World J. Gastroenterol. 2008.

- V. 14. № 13. P. 2029–2036.
<https://doi.org/10.3748/wjg.14.2029>
- Kenfack H.M.C., Zambou F., Kakteham M.P. et al.* Safety and antioxidant properties of five probiotic *Lactobacillus plantarum* strains isolated from the digestive tract of honey bees // *Am. J. Microbiol. Res.* 2018. V. 6. № 1. P. 1–8.
<https://doi.org/10.12691/ajmr-6-1-1>
- Killer J., Dubná S., Sedláček I., Švec P.* *Lactobacillus apis* sp. nov., from the stomach of honeybees (*Apis mellifera*), having an *in vitro* inhibitory effect on the causative agents of American and European foulbrood // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014. V. 64. Pt 1. P. 152–157.
<https://doi.org/10.1099/ij.s.0.053033-0>
- Kim K.T., Kim J.W., Kim S.I., Kim S.* Antioxidant and anti-inflammatory effect and probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from canine and feline feces // *Microorganisms.* 2021. V. 9. № 9. P. 1971.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9091971>
- Kobyliak N., Falalyeyeva T., Tsyryuk O. et al.* New insights on strain-specific impacts of probiotics on insulin resistance: evidence from animal study // *J. Diab. Metab. Disord.* 2020. V. 19. № 1. P. 289–296.
<https://doi.org/10.1007/s40200-020-00506-3>
- Kohl K.D., Amaya J., Passemont C.A. et al.* Unique and shared responses of the gut microbiota to prolonged fasting: a comparative study across five classes of vertebrate hosts // *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014. V. 90. № 3. P. 883–894.
<https://doi.org/10.1111/1574-6941.12442>
- Kuda T., Kawahara M., Nemoto M. et al.* *In vitro* antioxidant and anti-inflammation properties of lactic acid bacteria isolated from fish intestines and fermented fish from the Sanriku Satoumi region in Japan // *Food Res. Int.* 2014. V. 64. P. 248–255.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.06.028>
- Kwong W.K., Moran N.A.* Cultivation and characterization of the gut symbionts of honey bees and bumble bees: description of *Snodgrassella alvi* gen. nov., sp. nov., a member of the family Neisseriaceae of the betaproteobacteria, and *Gilliamella apicola* gen. nov., sp. nov., a member of Orbaceae fam. nov., Orbales ord. nov., a sister taxon to the order “Enterobacteriales” of the Gammaproteobacteria // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2013. V. 63. Pt 6. P. 2008–2018.
<https://doi.org/10.1099/ij.s.0.044875-0>
- Kwong W.K., Moran N.A.* Gut microbial communities of social bees // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. V. 14. № 6. P. 374–384.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.43>
- Lauková A., Kandričáková A., Ščerbová J.* Use of bacteriocin-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* AL41 to control intestinal microbiota in farm ostriches // *Let. Appl. Microbiol.* 2015. V. 60. № 6. P. 531–535.
<https://doi.org/10.1111/lam.12409>
- Lee N.K., Yun C.W., Kim S.W. et al.* Screening of lactobacilli derived from chicken feces and partial characterization of *Lactobacillus acidophilus* A12 as animal probiotics // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2008. V. 18. № 2. P. 338–342.
- Ley R.E., Lozupone C.A., Hamady M. et al.* Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. V. 6. № 10. P. 776–788.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1978>
- Li X., Yu Y., Feng W. et al.* Host species as a strong determinant of the intestinal microbiota of fish larvae // *J. Microbiol.* 2012. V. 50. № 1. P. 29–37.
<https://doi.org/10.1007/s12275-012-1340-1>
- Li M., Huang J.T., Tan Y. et al.* Shift work and risk of stroke: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2016. V. 214. P. 370–373.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.052>
- Li J., Zhong H., Ramayo-Caldas Y. et al.* A catalog of microbial genes from the bovine rumen unveils a specialized and diverse biomass-degrading environment // *Giga-science.* 2020. V. 9. № 6. P. g1aa057.
<https://doi.org/10.1093/gigascience/g1aa057>
- Liu H., Guo X., Gooneratne R. et al.* The gut microbiome and degradation enzyme activity of wild freshwater fishes influenced by their trophic levels // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 24340.
<https://doi.org/10.1038/srep24340>
- Lowrey L., Woodhams D.C., Tacchi L., Salinas I.* Topographical mapping of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) microbiome reveals a diverse bacterial community with antifungal properties in the skin // *Appl. Environ. Microbiol.* 2015. V. 81. № 19. P. 6915–6925.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01826-15>
- Marin I.A., Goertz J.E., Ren T. et al.* Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 43859.
<https://doi.org/10.1038/srep43859>
- Marsova M., Abilev S., Poluektova E., Danilenko V.* A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of *Lactobacillus* strains from human microbiota // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2018. V. 34. № 2. P. 27.
<https://doi.org/10.1007/s11274-018-2410-2>
- Marsova M., Poluektova E., Odorskaya M. et al.* Protective effects of *Lactobacillus fermentum* U-21 against paraquat-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* and mouse models // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2020. V. 36. № 7. P. 104.
<https://doi.org/10.1007/s11274-020-02879-2>
- Mathewos M., Girma D., Fesseha H. et al.* Prevalence of gastrointestinal helminthiasis in horses and donkeys of Hawassa District, Southern Ethiopia // *Vet. Med. Int.* 2021. V. 2021. P. 6686688.
<https://doi.org/10.1155/2021/6686688>
- Matsui H., Kato Y., Chikaraishi T. et al.* Microbial diversity in ostrich ceca as revealed by 16S ribosomal RNA gene clone library and detection of novel *Fibrobacter* species // *Aerobe.* 2010. V. 16. № 2. P. 83–93.
- McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C.* Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis // *Front. Med.* 2018. V. 5. P. 124.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124>
- McFarland L.V., Karakan T., Karatas A.* Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review

- and meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2021. V. 41. P. 101154.
- Middelbos I.S., Boler B.M.V., Qu A. et al. Phylogenetic characterization of fecal microbial communities of dogs fed diets with or without supplemental dietary fiber using 454 pyrosequencing // *PLoS One*. 2010. V. 5. № 3. P. e9768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009768>
- Mizrahi I., Jami E. Review: the compositional variation of the rumen microbiome and its effect on host performance and methane emission // *Animal*. 2018. V. 12. № s2. P. s220–s232. <https://doi.org/10.1017/S1751731118001957>
- Montalban-Arques A., De Schryver P., Bossier P. et al. Selective manipulation of the gut microbiota improves immune status in vertebrates // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 512. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00512>
- Niade N., Salaki C., Rumokoy L., Tallei T. Lactic acid bacteria from honey bees digestive tract and their potential as probiotics / *Int. Conf., 10th Congr. Entomol. Soc. of Indonesia* // *Adv. Biol. Sci. Res. Indonesia: Atlantis Press SARL.*, 2020. P. 236–241. ISBN: 978-94-6252-967-0
- Nizza S., Rando F., Fiorito F. et al. Fecal microbiota and antibiotic resistance in ferrets (*Mustela putorius furo*) from two captive breeding facilities in Italy // *Res. Vet. Sci.* 2014. V. 96. № 3. P. 426–428. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.015>
- Noureen S., Riaz A., Saif A. et al. Antioxidant properties of *Lactobacillus brevis* of horse origin and commercial lactic acid bacterial strains: a comparison // *Pakistan Veterin. J.* 2018. V. 38. № 3. P. 306–310. <https://doi.org/10.29261/pakvetj/2018.067>
- Nowak A., Szczuka D., Górczyńska A. et al. Characterization of *Apis mellifera* gastrointestinal microbiota and lactic acid bacteria for honeybee protection – a review // *Cells*. 2021. V. 10. № 3. P. 701. <https://doi.org/10.3390/cells10030701>
- Pallin A. *Lactobacilli in the gastrointestinal tract of dog and wolf – isolation, identification and characterization of L. reuteri*. Uppsala, Sweden: Swed. Univ. Agricult. Sci., Depart. Microbiol., 2012. 46 p. ISSN: 1101-8151.
- Parichehreh S., Tahmasbi G., Sarafrazi A. et al. Isolation and identification of *Lactobacillus* bacteria found in the gastrointestinal tract of the dwarf honey bee, *Apis florea* Fabricius, 1973 (Hymenoptera: Apidae) // *Apidologie*. 2018. V. 49. № 3. P. 430–438. <https://doi.org/10.1007/s13592-018-0569-z>
- Patterson E., Cryan J.F., Fitzgerald G.F. et al. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health // *Proc. Nutr. Soc.* 2014. V. 73. № 4. P. 477–489. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001426>
- Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics // *Adv. Nutr.* 2019. V. 10. Suppl. 1. P. S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Poluektova E., Yunes R., Danilenko V. The putative antidepressant mechanisms of probiotic bacteria: relevant genes and proteins // *Nutrients*. 2021. V. 13. № 5. P. 1591. <https://doi.org/10.3390/Nu13051591>
- Radcliffe R.M., Hill J.A., Liu S.Y. et al. Abdominocentesis techniques in horses // *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. 2022. V. 32. № S1. P. 72–80. <https://doi.org/10.1111/vec.13118>
- Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol. Rev.* 2014. V. 38. № 5. P. 996–1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
- Rajoka M.S.R., Mehwish H.M., Hayat H.F. et al. Characterization, the antioxidant and antimicrobial activity of exopolysaccharide isolated from poultry origin *Lactobacilli* // *Prob. Antimicrob. Prot.* 2019. V. 11. № 4. P. 1132–1142. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9494-8>
- Raveschot C., Cudennec B., Coutte F. et al. Production of bioactive peptides by *Lactobacillus* species: from gene to application // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 2354. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02354>
- Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Ochoa B., Gómez-Manzo S. et al. Impact of heat-killed *Lactobacillus casei* strain IMAU60214 on the immune function of macrophages in malnourished children // *Nutrients*. 2020. V. 12. № 8. P. 2303. <https://doi.org/10.3390/nu12082303>
- Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome*. 2014. V. 2. P. 18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
- Romero S., Nastasa A., Chapman A. et al. The honey bee gut microbiota: strategies for study and characterization // *Insect. Mol. Biol.* 2019. V. 28. № 4. P. 455–472. <https://doi.org/10.1111/imb.12567>
- Rychlik I. Composition and function of chicken gut microbiota // *Animals (Basel)*. 2020. V. 10. № 1. P. 103. <https://doi.org/10.3390/ani10010103>
- Salinas I. The mucosal immune system of teleost fish // *Biology*. 2015. V. 4. № 3. P. 525–539. <https://doi.org/10.3390/biology4030525>
- Salman S.M., Saleh G. Fructophilic lactic acid bacteria symbionts in honeybees – a key role to antimicrobial activities // *J. Pharm. Biol. Sci.* 2018. V. 13. № 1. P. 58–62. <https://doi.org/10.9790/3008-1301055862>
- Salminen S., Collado M.C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. V. 18. № 9. P. 649–667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
- Salvador P.B.U., Dalmacio L.M.M., Kim S.H. et al. Immunomodulatory potential of four candidate probiotic *Lactobacillus* strains from plant and animal origin using comparative genomic analysis // *Access microbiol.* 2021. V. 3. № 12. P. 1–9. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000299>
- Salvetti E., O'Toole P.W. When regulation challenges innovation: the case of the genus *Lactobacillus* // *Tr. Food Sci. Technol.* 2017. V. 66. P. 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.05.009>

- Sandi N.A., Salasia S.I.O.* Alternative antibiotics source from symbiont of lactic acid bacteria inside stomach of honeybees (*Apis mellifera* and *Apis dorsata*) against multiresistant antibiotics pathogenic bacteria // Res. J. Microbiol. 2016. V. 11. P. 93–100.
https://doi.org/10.3923/jm.2016.93.100
- Santos A.S., Rodrigues M.A., Bessa R.J. et al.* Understanding the equine cecum-colon ecosystem: current knowledge and future perspectives // Animal. 2011. V. 5. № 1. P. 48–56.
https://doi.org/10.1017/S1751731110001588
- Shanahan F., Collins S.M.* Pharmabiotic manipulation of the microbiota in gastrointestinal disorders, from rationale to reality // Gastroenterol. Clin. North Am. 2010. V. 39. № 3. P. 721–726.
https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.006
- Siddiqee M.H., Sarker H., Shurovi K.M.* Assessment of probiotic application of lactic acid bacteria (LAB) isolated from different food items // Stamford J. Microbiol. 2013. V. 2. № 1. P. 10–14.
https://doi.org/10.3329/sjm.v2i1.15206
- Sleator R.D., Hill C.* Engineered pharmabiotics with improved therapeutic potential // Hum. Vaccin. 2008. V. 4. № 4. P. 271–274.
https://doi.org/10.4161/hv.4.4.6315
- Sleator R.D., Hill C.* Rational design of improved pharmabiotics // J. Biomed. Biotechnol. 2009. V. 2009. P. 275287.
https://doi.org/10.1155/2009/275287
- Sullam K.E., Essinger S.D., Lozupone C.A. et al.* Environmental and ecological factors that shape the gut bacterial communities of fish: a meta-analysis // Mol. Ecol. 2012. V. 21. № 13. P. 3363–3378.
https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2012.05552.x
- Sverchkova N.V., Kolosovskaya M.S., Romanovskaya T.V. et al.* New probiotic product for prevention and treatment of enteritis and respiratory diseases of farm stock // Biochemistry and biotechnology: research and development / Eds S.D. Varfolomeev, G.E. Zaikov, L.P. Krylova. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2012. Ch. 12. P. 105–112.
- Sverchkova N.V., Zaslavskaya N.S., Romanovskaya T.V. et al.* Technology of manufacturing and application of a new probiotic preparation for forage production // J. Nat. Sci. Sustain. Technol. 2015. V. 9. № 1. P. 1–11.
- Sverchkova N.V., Romanovskaya T.V., Zhuk G.V. et al.* Probiotic preparation for commercial pisciculture // Adv. Med. Biol. 2016. V. 101. P. 149–163.
- Tajabadi N., Mardan M., Manap Y.M.A. et al.* Detection and identification of *Lactobacillus* bacteria found in the honey stomach of the giant honeybee *Apis dorsata* // Apidologie. 2011. V. 42. № 5. P. 642–649.
https://doi.org/10.1007/s13592-011-0069-x
- Teame T., Wang A., Xie M. et al.* Paraprobiotics and postbiotics of probiotic *Lactobacilli*, their positive effects on the host and action mechanisms: a review // Front. Nutr. 2020. V. 7. P. 570344.
https://doi.org/10.3389/fnut.2020.570344
- Tong F., Wang T., Gao N.L. et al.* The microbiome of the buffalo digestive tract // Nat. Commun. 2022. V. 13. № 1. P. 823.
https://doi.org/10.1038/s41467-022-28402-9
- Tran N.T., Wang G.T., Wu S.G.* A review of intestinal microbes in grass carp *Ctenopharyngodon idellus* (Valenciennes) // Aquacult. Res. 2017. V. 48. Iss. 7. P. 3287–3297.
https://doi.org/10.1111/are.13367
- Tun H.M., Brar M.S., Khin N. et al.* Gene-centric metagenomics analysis of feline intestinal microbiome using 454 junior pyrosequencing // J. Microbiol. Methods. 2012. V. 88. № 3. P. 369–376.
https://doi.org/10.1016/j.mimet.2012.01.001
- Tyagi A., Singh B., Billekallu Thammegowda N.K., Singh N.K.* Shotgun metagenomics offers novel insights into taxonomic compositions, metabolic pathways and antibiotic resistance genes in fish gut microbiome // Arch. Microbiol. 2019. V. 201. № 3. P. 295–303.
https://doi.org/10.1007/s00203-018-1615-y
- Vásquez A., Forsgren E., Fries I. et al.* Symbionts as major modulators of insect health: lactic acid bacteria and honeybees // PLoS One. 2012. V. 7. № 3. P. e33188.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033188
- Wang A.R., Ran C., Ringø E., Zhou Z.G.* Progress in fish gastrointestinal microbiota research // Rev. Aquacult. 2018. V. 10. P. 626–640.
https://doi.org/10.1111/raq.12191
- Wang J., Ishfaq M., Guo Y. et al.* Assessment of probiotic properties of *Lactobacillus salivarius* isolated from chickens as feed additives // Front. Vet. Sci. 2020. V. 7. P. 415.
https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00415
- White B.A., Lamed R., Bayer E.A., Flint H.J.* Biomass utilization by gut microbiomes // Annu. Rev. Microbiol. 2014. V. 68. P. 279–296.
https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092412-155618
- Wu C.H., Hsueh Y.H., Kuo J.M., Liu S.-J.* Characterization of a potential probiotic *Lactobacillus brevis* RK03 and efficient production of gamma-aminobutyric acid in batch fermentation // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 1. P. 143.
https://doi.org/10.3390/ijms19010143
- Yadav V., Varum F., Bravo R. et al.* Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets // Transl. Res. 2016. V. 176. P. 38–68.
https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.04.009
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al.* GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota // Anaerobe. 2016. V. 42. P. 197–204.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al.* A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects // Prob. Antimicrob. Prote. 2020. V. 12. № 3. P. 973–979.
https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1
- Zhang Z., Lv J., Pan L., Zhang Y.* Roles and applications of probiotic *Lactobacillus* strains // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2018. V. 102. № 19. P. 8135–8143.
https://doi.org/10.1007/s00253-018-9217-9
- Zhao H., Sun W., Wang Z. et al.* Mink (*Mustela vison*) gut microbial communities from Northeast China and its internal relationship with gender and food additives // Curr. Microbiol. 2017. V. 74. № 10. P. 1169–1177.
https://doi.org/10.1007/s00284-017-1301-3

Microbiome of Animals: Search for Biologically Active Ingredients for the Creation of Probiotics and Pharmabiotics

V. N. Danilenko^{a, *}, R. A. Piyasov^{a, b}, R. A. Yunes^a,
A. S. Yanenko^c, Yu. E. Kozlovsky^c, N. V. Sverchkova^d, and E. I. Kolomiets^d

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Bashkir State Agrarian University, Ufa, Russia*

^c*National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia*

^d*Institute of Microbiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

*e-mail: valerid@vigg.ru

The scientific, technological, and conceptual advances achieved in recent years in the field of studying the human gut microbiome allow them to be quickly and efficiently transferred to the fields of studying the animal microbiome and applications in medicine and veterinary medicine. The microbiomes of all animal species have their own characteristics, but at the same time, they correspond to the general basic principles of the structural organization of bacterial communities. The most striking examples of universal probiotic bacteria are representatives of lactobacilli and bifidobacteria. Comparative genomic and molecular genetic studies of these groups of bacteria, as well as representatives of the *Bacillus* genus, will undoubtedly make a great contribution to understanding their immunomodulatory, neuromodulatory, and antioxidant properties. In recent years, the principles of the use of probiotics have been revised throughout the world, including Russia. There is a transition from the use of probiotics as dietary supplements to their use as pharmabiotics — drugs for the treatment and prevention of specific diseases. The key point in this direction is the use of postbiotics, components of commensal bacteria of various origins. Until recently, it was considered fundamental to use strains of probiotics isolated from the same species for which they are intended. The approach using standardized postbiotics and pharmabiotics has radically changed the situation. Pharmabiotic preparations, like any other drugs, can be created on the basis of postbiotics of any origin. Thus, living, biologically and pharmacologically active bacteria isolated from the microbiomes of various animal species, after evaluating their effectiveness and safety, can become sources of ingredients for the creation of pharmabiotics for both human and veterinary medicine.

Keywords: human microbiome, animal microbiome, pharmabiotics, probiotics, postbiotics, metagenomic analysis