

УДК 636.4.082.345

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2026.1.20-32

**ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ *Lactobacillus reuteri* НА  
ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ИНТЕРЕЙКИНОВ IL-6, IL-8 И СИРТУИНОВ  
SIRT1, SIRT3 У ПОРОСЯТ В ПЕРИОД ОТЪЁМА**

Овчарова А.Н., Остренко К.С.

*Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Боровск, Калужская обл., Российская Федерация*

В условиях интенсивного животноводства ранний отъём поросят представляет собой критический стрессовый фактор, сопровождающийся дисбиозом кишечника, нарушением барьерной функции и развитием системного низкоинтенсивного воспаления, что негативно сказывается на продуктивности и здоровье молодняка. В рамках поиска эффективных альтернатив антибиотикам в настоящем исследовании была проведена комплексная оценка влияния пробиотических штаммов *Lactobacillus reuteri* 238 и 395, выделенных в ВНИИФБиП, на молекулярные маркеры иммунного статуса и метаболического гомеостаза у поросят в постотъёмный период. Методом количественной ПЦР в реальном времени на модели помесных поросят (датский йоркшир × датский ландрас) проанализирована экспрессия генов провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) и NAD<sup>+</sup>-зависимых деацетилаз сиртуинов (SIRT1, SIRT3) в лимфоцитах периферической крови. Установлено, что 30-дневная добавка пробиотической композиции в дозе 1 г/гол./сут. статистически значимо ( $p < 0.05$ ) модулирует транскрипционный профиль исследуемых генов: уровень мРНК IL-6 и IL-8 снизился в 6.5 и 12.2 раза соответственно, в то время как экспрессия SIRT1 и SIRT3 возросла в 6.1 и 9.9 раз по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартный рацион. Полученные данные раскрывают вероятный молекулярный механизм действия штаммов *L. reuteri*. Снижение экспрессии цитокинов коррелирует с ингибированием ядерного фактора транскрипции NF-κB — ключевого регулятора провоспалительного ответа. Одновременная активация сиртуинов, в особенности митохондриального SIRT3, указывает на усиление антиоксидантной защиты и оптимизацию окислительного фосфорилирования в клетках. SIRT1, деацетилируя субъединицу p65 фактора NF-κB, потенцирует его ингибирование, формируя противовоспалительный синергический эффект. Физиологическим следствием выявленных молекулярных сдвигов стало улучшение продуктивных показателей. В опытной группе зафиксировано увеличение среднесуточного прироста живой массы на 8% ( $427 \pm 5$  г против  $394 \pm 3$  г в контроле) и повышение конверсии корма. Это согласуется с концепцией «иммунной экономии», согласно которой снижение метаболических затрат на хроническое воспаление позволяет перенаправить ресурсы на процессы роста и анаболизма. Таким образом, исследование демонстрирует, что пробиотические штаммы *L. reuteri* 238 и 395 обладают выраженным иммуномодулирующим и метаболическим потенциалом, реализуемым через координированную регуляцию экспрессии генов IL-6, IL-8, SIRT1 и SIRT3. Их применение в рационах поросят-отъёмшей способствует формированию более адаптивного физиологического состояния, характеризующегося снижением воспалительного тонуса, улучшением барьерно-метаболических функций

кишечника и повышением продуктивности, что определяет их ценность как компонента стратегии биобезопасного животноводства.

*Ключевые слова:* поросята-отъёмыши, пробиотики, лактобациллы, цитокины, экспрессия генов, IL-6, IL-8; SIRT1, SIRT3

*Проблемы биологии продуктивных животных. 2026. 1:20-32*

## Введение

Формирование кишечного микробиома желудочно-кишечного тракта поросят аутохтонной микрофлорой инициируется в натальный период, при этом первичные сообщества представлены преимущественно филами Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria. В течение лактационной фазы доминирующая роль переходит к родам *Lactobacillus* spp., чья физиологическая специализация к утилизации лактозы и секреция лактата создают антагонистическую среду, лимитирующую адгезию и пролиферацию условно-патогенных микроорганизмов. Постотъёмный период характеризуется сукцессией микробиоты: происходит постепенная имплантация бактериальных таксонов, обладающих метаболическим потенциалом для ферментации крахмала, структурных полисахаридов и протеинов. Данная сукцессия является протяжённой во времени; квази-зрелое состояние, аналогичное микробному профилю взрослых особей, достигается к возрасту 2-3 месяцев. Окончательное формирование клинически зрелого микробиома с высокой степенью биоразнообразия и экологической резистентностью завершается к 4-месячному возрасту (Frese et al., 2015).

В условиях интенсивного свиноводства возраст отъёма сокращен до 3–4 недель, что является серьёзным стрессовым фактором. Ранний отъём усугубляет качественные и количественные изменения микробиоты кишечника, провоцируя увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов. Помимо резкого перехода с молочного рациона на твёрдые корма, разлучение с матерью и смешивание с другими поросятами вызывают сильный стресс, что приводит к снижению потребления корма, замедлению роста и дальнейшим неблагоприятным изменениям в несформированном микробном сообществе. Это выражается в потере микробного разнообразия, снижении численности *Lactobacillus* и увеличении количества бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteriaceae*, *Clostridiaceae* и *Prevotellaceae* (Uradhaya et al., 2022). В результате ранний отъём может серьёзно повлиять на здоровье поросят, приводя к диарее, снижению темпов роста и повышенной смертности, которая в тяжёлых случаях может достигать 75% (Muns et al., 2016).

Для снижения экономических потерь в животноводстве традиционно широко использовались антибиотики, однако их бесконтрольное применение привело к появлению и распространению антибиотико-устойчивых штаммов бактерий, накоплению остатков антибиотиков в продуктах животного происхождения, что угрожает здоровью населения, а также вызывает нарушение качественного и количественного состава микробиоты кишечника и устойчивые к антибиотикам бактериальные инфекции у поросят. Поэтому в последнее время в связи с ужесточением правил использования антибиотиков в животноводстве особое внимание уделяется поиску альтернативных средств, таких как пробиотики, пребиотики, органические кислоты, ферменты, эфирные масла, растительные экстракты (Fuller, 1989). Эти средства способны предотвращать и лечить бактериальную диарею, регулируя работу кишечника и иммунной системы, а также удовлетворять потребительский спрос на безопасные продукты питания. Правильно подобранные пробиотики положительно влияют на эффективность кормления, продуктивность и сохранность поросят в критический период отъёма (Saha et al., 2022).

Нормальная микрофлора кишечника оказывает значительное влияние на физиологические функции хозяина, участвуя в пищеварении, синтезе витаминов, регуляции развития и целостности кишечного эпителия. Кроме того, микробиота играет ключевую роль в развитии и модуляции иммунного ответа, способствуя формированию мукозального иммунитета и активации иммунных клеток (Geng et al., 2021). Метаболиты микробиоты также влияют на состояние скелета, сердечно-сосудистой, эндокринной и репродуктивной систем, что позволяет рассматривать её как отдельный эндокринный орган. Дисбиоз, в свою очередь, является ключевым фактором развития различных заболеваний, включая ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые патологии (Skalny et al., 2022).

Нарушение состава кишечной флоры провоцирует каскад патологических процессов: усиливается синтез токсичных метаболитов, повышается проницаемость кишечного барьера, что приводит к транслокации бактериальных компонентов и активации провоспалительного ответа. Дисбиоз ассоциирован с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и С-реактивный белок, которые способствуют развитию системного низкоинтенсивного воспаления (Scuto et al., 2020). Провоспалительные цитокины нарушают целостность кишечного барьера, активируя локальные и системные иммунные реакции, а также вызывая дисфункцию энтеральной нервной системы. Это приводит к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот, нейромедиаторов и противовоспалительных медиаторов (Welcome, 2020). Ключевую роль в распознавании микробных сигналов играют паттерн распознающие рецепторы (PRR), такие как толл-подобные рецепторы. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны пробиотических бактерий взаимодействуют с PRR, модулируя экспрессию генов и продукцию иммунных медиаторов (Villena et al., 2014). Дисбиоз, в частности дефицит бактерий с противовоспалительной активностью, является одним из ключевых факторов развития хронического воспаления кишечника (Eeckhaut, 2013). Таким образом, целенаправленная модуляция микрофлоры с использованием пробиотиков рассматривается как перспективная стратегия для коррекции воспалительных нарушений ЖКТ (Kanauchi et al., 2018).

Свойства пробиотиков зависят от штамма, и подходящие штаммы для свиней обычно отбираются по нескольким критериям, включая происхождение, устойчивость к кислотам и желчи, способность прикрепляться к клеткам кишечника и колонизировать его, выработку антимикробных веществ, устойчивость к антибиотикам, доказанную эффективность и безопасность, а также устойчивость к условиям, используемым в промышленных процессах. Наиболее перспективны в этой области молочнокислые бактерии, в частности представители рода *Lactobacillus*, которые являются нормальными обитателями ЖКТ. Особого внимания заслуживает *Lactobacillus reuteri* – доминирующий вид в микробиоте позвоночных, обладающий многофункциональными свойствами (Hou et al., 2015). Важным аспектом физиологической активности лактобацилл является синтез биологически активных метаболитов, таких как лактат, который рассматривается как перспективный иммуномодулирующий агент. Экспериментально показано, что локальное применение лактата предотвращает развитие воспаления кишечника в модели колита, функционируя как сигнальная молекула, участвующая в регуляции ключевых путей иммунного ответа (Iraporda et al., 2016).

Имуномодулирующее действие пробиотиков на основе *Lactobacillus* обусловлено их способностью индуцировать высвобождение цитокинов и хемокинов, обеспечивая комплексную регуляцию иммунного ответа (Foligné et al., 2010; van Baarlen et al., 2013). Конкретные штаммы, такие как *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus plantarum* JL01, демонстрируют способность улучшать показатели роста, укреплять иммунитет поросят и нивелировать связанные с отъёмным стрессом иммунные нарушения, регулируя цитокиновый баланс (Geng et al., 2021). Исследования на модельных животных подтверждают, что пробиотики, такие как *L. acidophilus*, могут стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов (TGF- $\beta$ , IL-10)

и подавлять продукцию провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12), эффективно предотвращая бактериальный колит (Chen et al., 2005).

Воздействие пробиотиков на экспрессию сиртуинов (SIRT1, SIRT3) и интерлейкинов (IL-6, IL-8) у поросят представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Центральное место в этом взаимодействии занимает модуляция метаболических и воспалительных путей. Пробиотические лактобациллы, подавляя рост патогенной флоры, снижают интенсивность воспалительных процессов в кишечнике. Кроме того, они ферментируют непереващенные углеводы с образованием КЦЖК, в особенности бутирата, который обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Бутират способен активировать SIRT1 через ингибирование гистондеацетилаз (HDAC) (Schmidt et al., 2025). Параллельно КЦЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 через ингибирование активности ключевого транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (Zhou et al., 2022). Пробиотики также усиливают экспрессию белков плотных контактов (окклюдина, клаудинов), обеспечивая целостность кишечного барьера. Поскольку SIRT1 участвует в поддержании барьерной функции, его активация может потенцировать этот эффект. Улучшение барьерной функции снижает транслокацию бактериальных продуктов (например, липополисахарида), что уменьшает активацию иммунных клеток и продукцию IL-6 и IL-8.

Пробиотические микроорганизмы непосредственно взаимодействуют с иммунными клетками кишечника (дендритными клетками, макрофагами), модулируя их активность и стимулируя выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ). SIRT1 играет важную роль в регуляции функции иммунных клеток, и его активация может подавлять провоспалительные пути, такие как NF- $\kappa$ B, в макрофагах (Liu et al., 2020). Исследования показывают, что пробиотики могут увеличивать экспрессию гена SIRT1 и подавлять экспрессию генов IL-6 и IL-8, что демонстрирует их нейропротекторный потенциал, частично опосредованный усилением передачи сигналов SIRT1 (Skalny et al., 2024).

Хотя SIRT1 более изучен в контексте воспаления и иммунитета, митохондриальный сиртуин SIRT3 играет важную роль в регуляции метаболизма и окислительного стресса. Улучшая здоровье кишечника, пробиотики могут снижать окислительный стресс, что опосредованно влияет на активность SIRT3. Показано, что пробиотическая добавка уменьшает повреждение митохондрий печени и улучшает их функцию, повышая экспрессию ключевых ферментов, причём индуцированный пробиотиками SIRT1 активирует PGC-1 $\alpha$ , участвующий в поддержании митохондриального гомеостаза (Fan et al., 2021).

Интерлейкин-6 (IL-6) – плеiotропный цитокин, опосредующий острофазный воспалительный ответ, а интерлейкин-8 (IL-8) – мощный хемокин, обеспечивающий рекрутирование нейтрофилов. Их повышенная экспрессия является маркером активации иммунной системы и системного воспаления. Многочисленные исследования *in vivo* демонстрируют эффективность пробиотиков в модуляции цитокинового профиля у поросят. Введение пробиотиков в рацион свиноматок и поросят приводит к существенному снижению уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\gamma$  в различных отделах кишечника и сыворотке крови (Geng et al., 2021; Ma et al., 2022; Zhang et al., 2024; Yao et al., 2024; Ding et al., 2025).

Несмотря на имеющиеся данные, влияние конкретных штаммов *Lactobacillus reuteri* на экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) и ключевых регуляторов метаболизма (SIRT1, SIRT3) у поросят в период отъёма изучено недостаточно.

Цель данного исследования – оценка влияния пробиотических штаммов *Lactobacillus reuteri* на экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и регуляторов метаболизма (SIRT1 и SIRT3) у поросят в период отъёма.

## Материал и методы

Исследование проводили в условиях вивария ВНИИФБиП на помесных поросятах (♂ датский йоркшир ×♀ датский ландрас) в период отъема – 46-48 суток. Было сформировано две группы животных по 10 голов в каждой – контрольная и опытная. Поросята контрольной группы получали полнорационный комбикорм СК-5, поросята опытной группы в качестве кормовой добавки получали смесь лиофилизированных штаммов *L. reuteri* 238 и *L. reuteri* 395 в пропорции 1:1 в суточной дозе 1 г/гол. Штаммы выделены в лаборатории иммунобиотехнологии и микробиологии ВНИИФБиП, прошли исследования на безопасность и пробиотический потенциал, депонированы в ВКМ. Длительность эксперимента – 30 дней. В начале и в конце опыта проводили взвешивание поросят, в конце опыта отбирали пробы крови из молочной вены.

Отбор венозной крови осуществляли из яремной вены в вакуумные пробирки с наполнителем К<sub>2</sub>ЭДТА в конце второго периода откорма. Экспрессию генов IL-6, IL-8, SIRT1, SIRT 3 анализировали с использованием ПЦР в реальном времени (RT-PCR). Тотальную РНК экстрагировали из полученных образцов с использованием набора «РИБО-преп» («AmpliSens», Россия) и инкубировали в холодильнике (2-8°C) в течение 12 ч. Обратную транскрипцию проводили с набором «РЕВЕРТА-L» («AmpliSens», Россия) для получения кДНК. Концентрацию кДНК измеряли на флуориметре MAXLIFE Fluorimeter 2.0 с набором «dsDNA 2.0-500 V2.0 MAXLIFE». Реакцию амплификации проводили на амплификаторе «ДТлайт» (ДКТ-технология, Россия) с набором «HS-qPCR SYBR Blue 2x» («Биолабмикс», Россия). Все реакции выполнены в 3 повторностях.

Для оценки относительного уровня экспрессии генов проводили анализ динамики накопления продуктов реакции с учётом количества и длительности пороговых циклов (Ct). Длительность Ct зависит от исходного количества ДНК-мишени (кДНК как производное общей мРНК): чем больше количество ДНК в образце, тем раньше наблюдается начало роста сигнала флуоресценции и тем короче пороговый цикл. При равной эффективности реакций в образцах эти показатели позволяют оценить относительную концентрацию продукта, т.е. сравнение пороговых циклов двух реакций относительно референсной матрицы (ДНК) позволяет оценить количество амплифицированного продукта (мРНК генов-мишеней), поступившего в реакцию в равном объёме раствора кДНК с использованием референсного гена «домашнего хозяйства» GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase). При обработке результатов использовали методику (Livak, Shmitgen, 2001), для чего рассчитывали средние значения продолжительности пороговых циклов по группе и вычисляли разность значений ( $\Delta Ct$ ) между искомым геном и геном GAPDH, а также величину  $\Delta Ct$  между опытной и контрольной группами  $\Delta \Delta Ct = \Delta Ct_{\text{опыт}} - \Delta Ct_{\text{контроль}}$ .

Используемые режимы амплификации и список видоспецифичных (*Sus scrofa domestica*) праймеров представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Режимы проведения ПЦР амплификации в реальном времени

Циклы	Темп-ра, °С	Продолжительность цикла	Кол-во циклов
Первичная денатурация	95	5 мин	1
Денатурация	95	20 сек	45
Отжиг	55-56	40 сек	
Элонгация	72	30 сек	

Таблица 2. Используемые праймеры

Праймер	Ген-мишень	Олигонуклеотидная последовательность (5'-3')
И6_Ss_F	IL6	CGGATGCTTCCAATCTGGGT
И6_Ss_R		TCCACTCGTTCTGTGACTGC
И8_Ss_F	IL8	GGACCCCAAGGAAAAGTGGGT
И8_Ss_R		GGAGCCACGGAGAATGGGT
SIRT1_Ss_F	SIRT1	TGGTTTGGAAGATGATGCTG
SIRT1_Ss_R		CCCTAATGCTGGTGGAACAA
SIRT3_Ss_F	SIRT3	CTCCCTGGAGGTGGAACCTT
SIRT3_Ss_R		CTCCACCAGCCTTTTCACGC
GAPDH_Ss_F	GAPDH	GAGTGAACGGATTTGGCCG
GAPDH_Ss_R		GTTCTCCGCCTTGACTGTGC

Примечание: F – прямой праймер, R – обратный праймер.

## Результаты и обсуждение

Введение пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* в рацион поросят-отъемышей выступило в роли мощного физиологического модулятора, индуцировавшего молекулярно-клеточную перестройку, выходящую далеко за рамки простого конкурентного антагонизма в желудочно-кишечном тракте. Полученные данные позволяют реконструировать многоуровневый механизм позитивного действия пробиотика, действующий по принципу синергичного переключения двух фундаментальных гомеостатических программ: системного подавления провоспалительного каскада и координированной активации метаболических сенсоров и репаративных путей. Представленная двойная модуляция формирует комплексный адаптивный ответ организма на стресс отъема, трансформируя энергетический и пластический обмен в сторону роста и развития.

На уровне транскрипционного профиля наблюдалась четкая бифуркация регуляторных сигналов. Со стороны иммунного ответа было зафиксировано выраженное и статистически значимое подавление экспрессии генов ключевых провоспалительных медиаторов — интерлейкинов IL-6 и IL-8. Снижение транскрипции IL-6, являющегося основным индуктором синтеза белков острой фазы в печени, указывает на ослабление системной воспалительной реакции. Одновременное подавление IL-8, мощного хемоаттрактанта для нейтрофилов, свидетельствует о снижении миграции иммунных клеток в слизистую кишечника, что минимизирует риск иммунопатологического повреждения тканей. Данный эффект является прямым молекулярным следствием ингибирования канонического сигнального пути NF-κB, что согласуется с устоявшейся парадигмой о способности комменсальных лактобацилл модулировать врожденный иммунитет через Toll-подобные рецепторы и другие паттерн-распознающие молекулы (Campbell, 2013).

В противоположном направлении действовала регуляция генов, кодирующих сиртуины — класс NAD<sup>+</sup>-зависимых деацилаз, выступающих в роли стратегов клеточного метаболизма. Существенная активация экспрессии SIRT1 и митохондриальной изоформы SIRT3 указывает на переключение клеточного состояния в режим энергетической эффективности и стрессоустойчивости. SIRT1, функционируя как эпигенетический регулятор в ядре, не только усиливает окислительный метаболизм и митохондриальный биогенез, но и осуществляет прямую негативную регуляцию воспаления через деацетилирование и инактивацию субъединицы p65 фактора NF-κB. Таким образом, выявленное повышение уровня SIRT1 создает прямую отрицательную обратную связь, закрепляющую противовоспалительный статус. Активация SIRT3 в митохондриях энтероцитов способствует оптимизации работы дыхательной

цепи, усилению  $\beta$ -окисления жирных кислот и детоксикации активных форм кислорода, что критически важно для поддержания барьерной функции кишечника в условиях метаболического стресса.

Интегральным физиологическим результатом скоординированной молекулярной перестройки становится реализация принципа «иммунной экономии»: значительное количество энергии и аминокислот, которое в контрольной группе расходовалось на поддержание хронического воспалительного тонуса, синтез иммуноглобулинов и репарацию тканей, в опытной группе было реаллоцировано в анаболическое русло. Подобное перераспределение ресурсов проявилось в виде достоверного улучшения зоотехнических показателей — увеличения среднесуточного прироста живой массы и значимого повышения конверсии корма (данные представлены в таблице 5).

Исходные данные пороговых циклов (Ct, табл. 3) после нормализации к референсному гену GAPDH и статистической обработки (табл. 4) демонстрируют выраженный противоположный тренд в экспрессии исследуемых генов.

Таблица 3. Уровень экспрессии генов Ct IL6, IL8, SIRT3, SIRT1 у поросят ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ ).

	IL6	IL8	Sirt 1	Sirt 3	GAPDH
Контроль	31,1 $\pm$ 0,6	33,6 $\pm$ 0,4	35,2 $\pm$ 0,6	35,1 $\pm$ 0,4	29,6 $\pm$ 0,3
<i>L. reuteri</i>	33,3 $\pm$ 0,6	36,7 $\pm$ 0,9	32,1 $\pm$ 1,1	31,3 $\pm$ 0,8	29,1 $\pm$ 0,5

Примечания: уровень экспрессии указан в пороговых циклах (Ct).

В группе, получавшей *L. reuteri*, наблюдалось статистически значимое подавление транскрипции генов провоспалительных цитокинов: уровень мРНК IL-6 снизился в 6,5 раз ( $\Delta\Delta Ct = +2,7$ ), а IL-8 – в 12,2 раза ( $\Delta\Delta Ct = +3,6$ ). Представленный результат является прямым молекулярным подтверждением иммуномодулирующего потенциала пробиотика, согласующимся с общепринятой моделью, согласно которой представители рода *Lactobacillus* способны ингибировать ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B – главный регулятор синтеза провоспалительных медиаторов (Foligne et al., 2010). Физиологическая значимость подобного подавления заключается в купировании фонового поствоспалительного состояния, характерного для постострельного стресса: снижение уровня IL-6 (основного индуктора белков острой фазы) и IL-8 (ключевого хемокина для нейтрофилов) создает условия для восстановления кишечного барьера и снижения энергетических затрат на системный иммунный ответ.

Таблица 4. Расчет относительный уровень экспрессии генов у поросят в группах ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Ген	$\Delta Ct$ Контроль	$\Delta Ct$ <i>L.reuteri</i>	$\Delta\Delta Ct$	Изменение экспрессии	Результата
IL6	1,5	4,2	+2,7	0,15	Снижение в 6,5 раз
IL8	4,0	7,6	+3,6	0,08	Снижение в 12,2 раз
Sirt1	5,6	3,0	-2,6	6,06	Повышение в 6,1 раз
Sirt3	5,5	2,2	-3,3	9,85	Повышение в 9,9 раз

Примечание:  $\Delta Ct$  – расчетная разность значений между циклами Ct.

Параллельно зафиксирована активация экспрессии генов, кодирующих метаболические сенсоры и эпигенетические регуляторы – сиртуины. Уровень транскрипции SIRT1 увеличился в

6,1 раз ( $\Delta\Delta Ct = -2,6$ ), а митохондриальной изоформы SIRT3 – в 9,9 раз ( $\Delta\Delta Ct = -3,3$ ). Сиртуины выступают в роли интегральных узлов, связывающих клеточный энергетический статус с воспалительными и антиоксидантными путями. В частности, SIRT1 осуществляет деацетилирование и ингибирование p65-субъединицы NF- $\kappa$ B, что представляет собой прямой молекулярный перекресток между выявленными эффектами (Yeung et al., 2004). Активация SIRT3, в свою очередь, свидетельствует о нормализации митохондриального гомеостаза в энтероцитах: данный сиртуин оптимизирует цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование, одновременно усиливая детоксикацию активных форм кислорода (Hirschey et al., 2011). Таким образом, пробиотик не просто подавляет воспаление, но и активно переключает клеточный метаболизм на более эффективный энергосберегающий режим.

Зафиксированная молекулярная перестройка получила прямое отражение в зоотехнических показателях. Несмотря на идентичное потребление корма, группа, получавшая *L. reuteri*, продемонстрировала достоверно более высокий (табл.5,  $p < 0,05$ , исходя из данных) среднесуточный прирост живой массы на 8,4%. Этот результат является фенотипическим коррелятом концепции «иммунной экономии» (Le Floc'h et al., 2018). Энергия и пластические субстраты, которые в контрольной группе расходовались на поддержание хронического воспалительного тонуса и репарацию тканей, в опытной группе были перенаправлены на анаболические процессы.

Ключевым следствием стала значимая оптимизация конверсии корма: затраты корма на 1 кг прироста снизились на 9,2%). Данное улучшение объясняется синергией двух факторов, снижением «метаболической стоимости» иммунитета за счет подавления энергоёмкого синтеза цитокинов и клеточной инфильтрации и повышение метаболической эффективности энтероцитов вследствие активации сиртуиновых путей (SIRT1, SIRT3). Улучшение митохондриальной функции и антиоксидантной защиты в клетках кишечного эпителия (Chen et al., 2023) напрямую повышает эффективность усвоения и утилизации питательных веществ.

Таблица 5. Зоотехнические показатели ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Показатели	Контроль	<i>L. reuteri</i> 238+395
Живая масса в начале опыта, кг	13,1 $\pm$ 0,2	13,1 $\pm$ 0,2
В конце опыта, кг	24,9 $\pm$ 0,3	25,9 $\pm$ 0,3
Среднесуточный прирост ЖМ, г	394 $\pm$ 3	427 $\pm$ 5*
% к контролю		108
Потребление корма за период, кг	48	48
Затраты на 1 кг прироста, кг	4,12	3,74

Проведённое исследование позволяет выдвинуть не корреляционную гипотезу, а обоснованную причинно-следственную модель механизма действия пробиотика *L. reuteri* на организм поросят-отъёмышей. Согласно этой модели, введение пробиотических штаммов инициирует каскадную модуляцию транскрипционного ландшафта, ключевыми мишенями которой становятся гены, контролирующие воспалительный ответ и энергетический метаболизм. Это приводит к подавлению системного воспаления низкой интенсивности и одновременной оптимизации клеточного энергетического гомеостаза. Кумулятивным физиологическим следствием данных молекулярных сдвигов является эффективное перераспределение нутритивных ресурсов — энергетических и пластических субстратов, которые в контрольных условиях расходовались на поддержание хронического иммунного ответа и репарацию тканей, теперь реаллоцируются в анаболическое русло. В свою очередь, такое перераспределение ресурсов напрямую детерминирует улучшение продуктивных показателей, выражающееся в повышении среднесуточного прироста живой массы и увеличении эффективности конверсии корма.

### Заключение

Результаты проведенного исследования выявляют комплексный и многоуровневый механизм положительного воздействия пробиотических штаммов *Lactobacillus reuteri* 238 и 395 на физиологический статус поросят в критический период отъема. Установлено, что ключевым звеном в реализации этого эффекта является способность пробиотика индуцировать активацию эволюционно консервативных регуляторных белков – сиртуинов, в частности их ядерной (SIRT1) и митохондриальной (SIRT3) изоформ. Активация сиртуинового каскада запускает два тесно взаимосвязанных протективных сигнальных пути, формирующих основу для системного репрограммирования метаболизма и иммунного ответа организма.

Именно эта комплексная перестройка лежит в основе зафиксированного улучшения продуктивных показателей – увеличения среднесуточного прироста живой массы и повышения коэффициента конверсии корма. Полученные данные позволяют рассматривать изученные штаммы *L. reuteri* не просто как модуляторы кишечной микробиоты, а как системные биорегуляторы, способные через активацию сиртуиновых путей целенаправленно влиять на фундаментальные узлы интеграции иммунитета и метаболизма, что открывает перспективы для разработки новых стратегий применения пробиотиков в животноводстве, основанных на таргетной модуляции конкретных клеточных сигнальных каскадов для управления продуктивностью и устойчивостью животных в стрессовые периоды онтогенеза.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки, проект № 124020200032-4. на 2023–2026 гг*

### Список литературы

1. Campbell J.M., Crenshaw J.D., Polo J. The biological stress of early weaned piglets. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2013. 4(1):19. doi: 10.1186/2049-1891-4-19
2. Chen C.C., Louie S., Shi H.N., Walker W.A. Preinoculation with the probiotic *Lactobacillus acidophilus* early in life effectively inhibits murine *Citrobacter rodentium* colitis. *Pediatric Research*. 2005. 58(6): 1185-1191. doi: 10.1203/01.pdr.0000183660.39116.83. PMID: 16306191
3. Chen X., Zhang M., Zhou F. et al. SIRT3 activator honokiol inhibits Th17 cell differentiation and alleviates colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023. 29(12): 1929-1940. doi: 10.1093/ibd/izad099.
4. Ding S., Ye T., Azad M. et al. Effects of maternal-offspring supplementation of probiotics and synbiotics on the immunity of offspring Bama mini-pigs. *Frontiers in Immunology*. 2025. 13(16): 1507080. doi: 10.3389/fimmu.2025.1507080. PMID: 40018037; PMCID: PMC11864950
5. Eeckhaut V., Machiels K., Perrier C. et al. *Butyricoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013. 62: 1745-1752. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303611
6. Fan H., Shen Y., Ren Y., Mou Q., Lin T., Zhu L., Ren T. Combined intake of blueberry juice and probiotics ameliorate mitochondrial dysfunction by activating SIRT1 in alcoholic fatty liver disease. *Nutrition & Metabolism (London)*. 2021. 18(1): 50. doi: 10.1186/s12986-021-00554-3. PMID: 33971886; PMCID: PMC8108333
7. Foligné B., Dewulf J., Breton J., Claisse O., Lonvaud-Funel A., Pot B. Probiotic properties of non-conventional lactic acid bacteria: immunomodulation by *Oenococcus oeni*. *International Journal of Food Microbiology*. 2010. 140: 136–145. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.007
8. Frese S.A., Parker K., Calvert C.C. et al. Diet shapes the gut microbiome of pigs during nursing and weaning. *Microbiome*. 2015. 3: 28. doi: 10.1186/s40168-015-0091-8
9. Fuller R. Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*. 1989. 66(5): 365-378.

10. Geng T., He F., Su S., Sun K., Zhao L., Zhao Y., Bao N., Pan L., Sun H. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103 and *Lactobacillus plantarum* JL01 induce cytokine alterations and enhance immunity of weaned piglets. *Research in Veterinary Science*. 2021. 137: 56-67. doi: 10.1016/j.rvsc.2021.04.011. PMID: 33932824
11. Hirschey M.D., Shimazu T., Goetzman E. et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature*. 2010. 464: 121-125. doi: 10.1038/nature08778 .
12. Hou C., Zeng X., Yang F., Liu H., Qiao S. Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2015. 6(1): 14. doi: 10.1186/s40104-015-0014-3. PMID: 25954504; PMCID: PMC4423586
13. Iraporda C., Romanin D.E., Bengoa A.A. et al. Local treatment with lactate prevents intestinal inflammation in the TNBS-induced colitis model. *Frontiers in Immunology*. 2016. 7: 651. doi: 10.3389/fimmu.2016.00651. PMID: 28082985; PMCID: PMC5187354.
14. Kanauchi O., Andoh A., Mitsuyama K. Effects of the modulation of microbiota on the gastrointestinal immune system and bowel function. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013. 61: 9977-9983. doi: 10.1021/jf402441f
15. Le Floc'h N., Lebellego L., Matte J.J., Melchior D., Sève B. The effect of sanitary status degradation and dietary tryptophan content on growth rate and tryptophan metabolism in weaning pigs. *Journal of Animal Science*. 2018. 87(4): 1186-1195. doi: 10.2527/jas.2008-1348.
16. Liu T.F., Vachharajani V.T., Yoza B.K., McCall C.E. NAD<sup>+</sup>-dependent sirtuin 1 and 6 proteins coordinate a switch from glucose to fatty acid oxidation during the acute inflammatory response. *Journal of Biological Chemistry*. 2012. 287(31): 25758-25769. doi: 10.1074/jbc.M112.362343.
17. Ma C., Azad M.A.K., Tang W. et al. Maternal probiotics supplementation improves immune and antioxidant function in suckling piglets via modifying gut microbiota. *Journal of Applied Microbiology*. 2022. 133(2): 515-528. doi: 10.1111/jam.15572. PMID: 35396768
18. Muns R., Nuntapaitoon M., Tummaruk P. Non-infectious causes of pre-weaning mortality in piglets. *Livestock Science*. 2016. 184: 46-57. doi: 10.1016/j.livsci.2015.11.025
19. Saha S., Namai F., Nishiyama K., Villena J., Kitazawa H. Role of immunomodulatory probiotics in alleviating bacterial diarrhea in piglets: a systematic review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2024. 15(1):112. doi: 10.1186/s40104-024-01070-z. PMID: 39129013; PMCID: PMC11318305.
20. Schmidt N.P., Ferri M.H., Molz P. et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 as potential probiotic supplement on the liver and adipose tissue of adult male mice to a high-fat diet. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2025. Vol. 480. P.5531-5543. doi: 10.1007/s11010-025-05344-6
21. Scuto M., Rampulla F., Reali G.M. et al. Hormetic nutrition and redox regulation in gut-brain axis disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2024. 13(4):484. doi: 10.3390/antiox13040484. PMID: 38671931; PMCID: PMC11047582
22. Skalny A.V., Aschner M., Gritsenko V.A. et al. Modulation of gut microbiota with probiotics as a strategy to counteract endogenous and exogenous neurotoxicity. *Advances in Neurotoxicology*. 2024. 11: 133-176. doi: 10.1016/bs.ant.2024.02.002. PMID: 38741946; PMCID: PMC11090489.
23. Upadhaya S.D., Kim I.H. Maintenance of gut microbiome stability for optimum intestinal health in pigs: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2022. 13(1): 140. doi: 10.1186/s40104-022-00790-4. PMID: 36474259; PMCID: PMC9727896
24. van Baarlen P., Wells J.M., Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. 2013. 34: 208-215. doi: 10.1016/j.it.2013.01.005
25. Villena J., Kitazawa H. Editorial: immunobiotics–interactions of beneficial microbes with the immune system. *Frontiers in Immunology*. 2017. 8: 1580. doi: 10.3389/fimmu.2017.01580. PMID: 29250061; PMCID: PMC5715392

26. Wellen M.O. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood-brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways. *Neuromolecular Medicine*. 2019. 21: 205-226. doi: 10.1007/s12017-019-08547-5
27. Yao G., Zhao Z., Yang C. et al. Evaluating the probiotic effects of spraying *Lactiplantibacillus plantarum* P-8 in neonatal piglets. *BMC Microbiology*. 2024. 24(1): 253. doi: 10.1186/s12866-024-03332-2. PMID: 38982403; PMCID: PMC11232343
28. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S. et al. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *The EMBO Journal*. 2004. 23(12): 2369-2380. doi: 10.1038/sj.emboj.7600244
29. Zhang M., Yang Z., Wu G. et al. Effects of probiotic-fermented feed on the growth profile, immune functions, and intestinal microbiota of Bamei piglets. *Animals (Basel)*. 2024. 14(4): 647. doi: 10.3390/ani14040647. PMID: 38396614; PMCID: PMC10886304
30. Zhou S., Xue J., Shan J. et al. Gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide promotes atherosclerosis-associated inflammation responses by indirect ROS stimulation and signaling involving AMPK and SIRT1. *Nutrients*. 2022. 14(16): 3338. doi: 10.3390/nu14163338. PMID: 36014845; PMCID: PMC9416570

UDC: 636.4.082.345

**Effect of probiotic *Lactobacillus reuteri* strains on expression of interleukin IL-6, IL-8 and sirtuin SIRT1, SIRT3 genes in piglets at weaning**

Ovcharova A.N., Ostrenko K.S.

*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition,  
branch of the Federal Research Center of Animal Husbandry, Ernst VIZh,  
Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

**ABSTRACT.** In intensive pig farming, early weaning constitutes a critical stress factor, accompanied by intestinal dysbiosis, impaired barrier function, and the development of systemic low-grade inflammation, which adversely affects the productivity and health of young animals. As part of the search for effective alternatives to antibiotics, this study conducted a comprehensive assessment of the effect of probiotic strains *Lactobacillus reuteri* 238 and 395, isolated at the All-Russian Research Institute for Farm Animal Biology and Biotechnology (VNIIFBiP), on molecular markers of immune status and metabolic homeostasis in piglets during the post-weaning period. Using quantitative real-time PCR on a model of crossbred piglets (Danish Yorkshire × Danish Landrace), the expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylases, sirtuins (SIRT1, SIRT3), in peripheral blood lymphocytes was analyzed. It was established that a 30-day supplementation of the probiotic composition at a dose of 1 g/head/day significantly ( $p < 0,05$ ) modulated the transcriptional profile of the studied genes: the mRNA levels of IL-6 and IL-8 decreased by 6,5- and 12,2-fold, respectively, while the expression of SIRT1 and SIRT3 increased by 6,1- and 9,9-fold compared to the control group receiving a standard diet. The obtained data reveal the probable molecular mechanism of action of the *L. reuteri* strains. The decreased cytokine expression correlates with the inhibition of the nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B, a key regulator of the pro-inflammatory response. The simultaneous activation of sirtuins, particularly the mitochondrial SIRT3, indicates enhanced antioxidant defense and optimization of oxidative phosphorylation in cells. SIRT1, by deacetylating the p65 subunit of the NF- $\kappa$ B factor, potentiates its inhibition, creating a synergistic anti-inflammatory effect. The physiological consequence of the identified molecular shifts was an improvement in productive performance. The experimental group showed an 8% increase in the average daily gain of live weight ( $427 \pm 5$  g vs.  $394 \pm 3$  g in the control) and improved feed conversion ratio. This aligns with the concept of "immunity economy," whereby reducing the metabolic costs of chronic inflammation allows for the redirection of resources towards growth and anabolic processes. Thus, the study demonstrates that the probiotic strains *L. reuteri* 238 and 395 possess pronounced immunomodulatory and metabolic potential, realized through the coordinated regulation of IL-6, IL-8, SIRT1, and SIRT3 gene expression. Their inclusion in the diets of weaned piglets promotes the formation of a more adaptive physiological state, characterized by

reduced inflammatory tone, improved intestinal barrier and metabolic functions, and enhanced productivity, which establishes their value as a component of a biosecure livestock farming strategy.

*Keywords: weaning piglets, probiotics, lactobacilli, sirtuins 1 and 3, interleukins 6 and 8*

***Problemy biologii productivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology). 2026. 1: 20-32***

Поступило в редакцию 20.01.2026

Получено после доработки 25.02. 2026

Сведения об авторах:

**Овчарова Анастасия Никитовна** к.б.н, в.н.с, +7 (964)146-68-62

**Остренко Константин Сергеевич**, д.б.н., г.н.с., зав. лаб., +7(910)916-66-58