Б. А. Шендеров, А. В. Синица, М. М. Захарченко

МЕТАБИОТИКИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

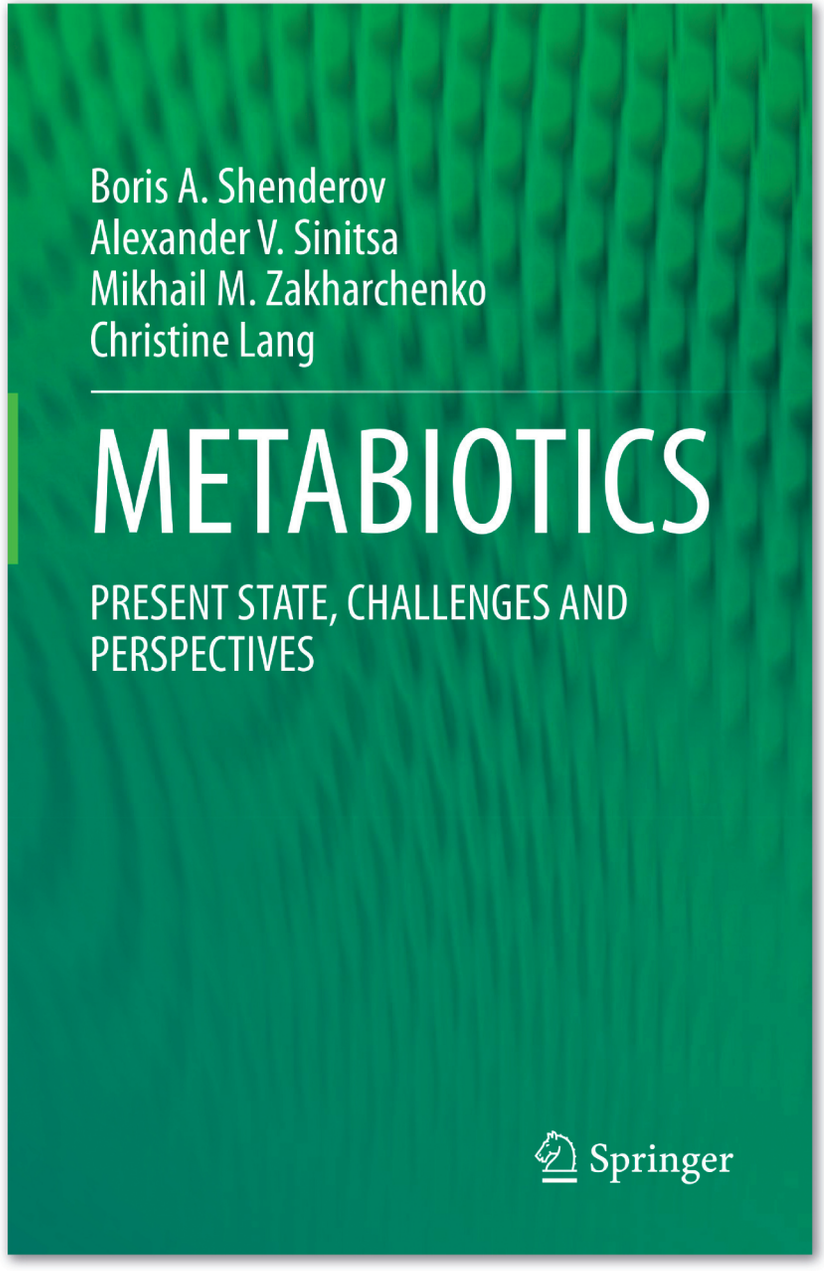
ПОСВЯЩАЕТСЯ ПАМЯТИ

выдающегося специалиста в области медицинской микробной экологии, доктора медицинских наук, профессора, автора 570 научных публикаций в области микробиома, включая 14 монографий, в том числе трехтомника “Медицинская микробная экология и функциональное питание”, основоположника нового направления в науке – Метабиотики

Шендерова Бориса Аркадьевича

(25.12.1940 – 21.12.2020)

Монография о Метабиотиках на английском языке, в издательстве Springer Nature, 2020



Б. А. Шендеров, А. В. Синица, М. М. Захарченко

МЕТАБИОТИКИ:
ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Санкт-Петербург 2017

УДК 615
ББК 52.64
Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. — СПб.: Крафт, 2017. — 80 с.

В данной книге в сжатой форме представлены новейшие данные о симбиотической микробиоте, напрямую или опосредовано участвующей в становлении и реализации физиологических функций, биохимических, сигнальных и поведенческих реакций человека, в подержании его энергетического, иммунного и нейрогормонального гомеостаза. Многоплановое участие этой микробиоты в поддержании здоровья обеспечивается эндогенной продукцией многочисленных низкомолекулярных микробных соединений, многие из которых по химической структуре, фармакологической и сигнальной активности схожи с биологически активными молекулами клеток тканей и органов человека или присутствуют в пищевых продуктах. Это позволяет прийти к заключению, что микробные биоактивные соединения являются важнейшими регуляторами здоровья человека во все периоды его жизни, а риск многих хронических метаболических заболеваний зависит от того, насколько полноценно он снабжается сбалансированным питанием и от состояния микробиоты его пищеварительного тракта. В представляемой читателю книге предлагается принципиально новый подход к предотвращению и ликвидации в организме человека хронического дефицита низкомолекулярных биологически и фармакологически активных микробных соединений за счет внедрения в медицинскую практику и в продукты функционального питания **метабиотиков**, сконструированных на основе структурных компонентов клеток, метаболитов и сигнальных молекул пробиотических штаммов микроорганизмов. В последующем, по аналогии с антибиотиками, можно ожидать появления также синтетических (и/или полусинтетических) метабиотиков, которые будут созданы искусственно как аналоги или улучшенные копии природных биологически активных соединений, образуемых симбиотическими микроорганизмами.

Настоящая публикация предназначена для специалистов, занятых вопросами поддержания и восстановления здоровья населения. Она рассчитана на широкую аудиторию, включающую врачей всех специальностей, диетологов, биохимиков, технологов пищевых предприятий, преподавателей и студентов медицинских, биологических и пищевых ВУЗов и факультетов, а также всех, кто интересуется немедикаментозными приемами сохранения здоровья.

Подписано в печать 16.08.2017 г. Формат 60x90/16. Объем 5 п. л. Тираж 500 экз.
Издатель: ООО «Крафт», 197341, г. Санкт-Петербург, Афонская ул., д. 2, офис 2-306,
www.kkraft.ru

ISBN 978-5-9500849-0-4

9 785950 084904

© Коллектив авторов, 2017
© ООО «Крафт», 2017

Содержание

Введение 4

Состав и функции кишечной симбиотической микробиоты человека 6

Факторы и агенты, модифицирующие состав и функции симбиотической микробиоты, методы диагностики микроэкологического дисбаланса и его последствий 11

Современные микроэкологические стратегии модуляции кишечной микробиоты с целью сохранения, восстановления и улучшения здоровья человека 14

Недостатки и негативные последствия традиционных пробиотиков на основе живых микроорганизмов.....20

Метабиотики. Новый этап развития концепции пробиотиков.....26

Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотических микроорганизмов живых организмов 40

Наиболее известные метабиотики на рынке микроэкологических средств в нашей стране и за рубежом.....44

Перспективы в области создания пробиотиков и метабиотиков специального назначения 48

Заключение.....56

Список литературы.....66

Все заболевания начинаются в кишечном тракте. (Гиппократ, 460–370 гг. до н.э.)

Многочисленные и разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют физическое и духовное здоровье. (И.И. Мечников, 1908)

Микробы правят миром. Мы должны прислушиваться к их языку и, когда мы узнаем больше, мы сможем все лучше и гармоничнее взаимодействовать с ними. Наличие активных микробных соединений в кишечнике имеет физиологические и патофизиологические последствия для хозяина. (T. Midtvedt, 2008)

Введение

Микроорганизмы являются стартерами возникновения и последующей эволюции всего разнообразия биологической жизни, включая человека, на нашей планете. Согласно современным представлениям, организм человека — это суперорганизм, динамическое симбиотическое сообщество разнообразных про- и эукариотических клеток [4; 17; 21; 26; 34; 55; 61; 90]. Микробная составляющая этого сообщества включает бактерии (которые доминируют), *Eukarya* и *Archaea* (суммарно до 10^{14} клеток). Симбиотическая микробиота в пищеварительном тракте по содержанию бактерий достигает своего максимума в толстой кишке (до 10^{12} КОЕ/г); это наиболее заселенная биоэкосистема на нашей планете. Микробиота человека имеет выраженный индивидуальный характер как на родовом, видовом, так и, в особенности, штаммовом уровнях [72; 97; 138]. Многочисленные и разнообразные кишечные микроорганизмы являются важнейшим адаптивным компонентом человеческого суперорганизма, определяя тесные взаимовыгодные отношения между метагеномом, метаэпигеномом и межклеточным обменом информацией всех его участников. Это обеспечивает адаптацию организма человека к постоянно меняющимся факторам окружающей среды, поддерживает его энергетический, метаболический и иммунологический гомеостаз. Микробиота пищеварительного тракта кожи и влагалища также оказывает разнообразный по направленности эффект на развитие и функционирование нервной и гормональной систем, социальное и психическое поведение человека. Структура симбиотических микробных популяций у женщин перед беременностью, в течение и после нее оказывает влияние на развитие плода, становление и сукцессию его микробиоты, а в последующем и на микробиоту детей первых лет жизни, протекание беременности их детей и их потомства. Установлена связь симбиотической

микробиоты беременных и кормящих женщин с содержанием олигосахаридов в грудном молоке; количественный и качественный состав молочных олигосахаридов в значительной степени определяет развитие и состав микробиоты плода, новорожденных и детей первых лет жизни, а в последующем — состояние здоровья подростков и взрослых людей [55]. Это означает, что индигенная микробиота всех млекопитающих, включая человека, представляет собой сложный обязательный для них своеобразный экстракорпоральный орган, играющий фундаментальную роль в поддержании их здоровья и снижающий риск различных метаболических заболеваний. Практически все функции, метаболические и сигнальные реакции, протекающие в клетках органов и тканей человеческого организма, согласованно работают с составом и функциями его симбиотической микробиоты. Это дает пользу как всему организму, так и его составляющим. Эффекты симбиотических (пробиотических) микроорганизмов реализуются через продуцирование ими многочисленных низкомолекулярных соединений различной природы и химической структуры [25; 26; 129; 131; 138]. Экологическая система «макроорганизм — его нормальная микробиота» несет в себе элементы саморегуляции и способна противостоять, по крайней мере, в известных пределах, изменениям условий и резким колебаниям плотности микробных популяций. К сожалению, многие биологические и абиотические факторы и агенты способны повреждать естественные симбиотические микробиоценозы и их взаимодействие с эукариотическими клетками тканей и органов человека, что предрасполагает к риску различных не только традиционных инфекционных, но и многих соматических метаболических заболеваний, связанных с микроэкологическим дисбалансом. Для сохранения и восстановления микробной экологии человека разработаны и используются различные лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, продукты функционального питания. Наиболее популярны из них те, которые основаны на использовании специально подобранных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий и некоторых других микроорганизмов, а также растворимых пищевых волокон, стимулирующих их рост. Эффективность доминирующих в настоящее время традиционных микроэкологических средств (пробиотики, пребиотики, синбиотики), используемых для сохранения и восстановления симбиотической микробиоты человека, определяется происхождением пробиотических культур (гетеро-, гомо- или аутопробиотики), их видовой и штаммовой принадлежностью, состоянием пробиотических бактерий (живые, убитые, фрагменты клеток, их метаболиты или сигнальные молекулы), технологией изготовления пробиотиков, способом и длительностью их

применения, количеством жизнеспособных пробиотических микроорганизмов, состоянием здоровья потребителя, физико-химическими условиями в различных биотопах его желудочно-кишечного тракта, состоянием кишечной микробиоты, комбинацией всех вышеуказанных и других факторов. При этом пробиотики проявляют свои прямые или опосредованные, специфические или неспецифические эффекты как на местном, так и системном уровнях в результате как длительной, так и транзиторной колонизации организма хозяина. Опубликовано достаточное количество данных о способности пробиотиков на основе живых микроорганизмов оказывать лечебнопрофилактические эффекты при острых и хронических, локализованных и системных заболеваниях (различные типы диареи, аллергии, воспалительные патологии кишечника, гиперхолестеринемия, злокачественные новообразования и т.д.) [26; 44; 116; 128; 138].

В настоящей книге дан анализ материалов, опубликованных в России и за рубежом в последнее десятилетие, касающихся позитивных эффектов, недостатков и негативных последствий широкого применения в медицинской и ветеринарной практике пробиотиков, изготовленных на основе живых микроорганизмов. В настоящее время происходит пересмотр представлений о пробиотиках. Им на смену приходит концепция метабиотиков, важнейшей составляющей которых являются клеточные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы пробиотических культур. В представленных материалах обобщены имеющиеся в научной литературе сведения о вышеуказанных низкомолекулярных микробных молекулах, рассматриваются новые подходы к конструированию на их основе эффективных и безопасных микроэкологических средств, а также приводятся данные о некоторых наиболее известных молекулярных механизмах позитивных эффектов метабиотиков на организм человека.

Состав и функции кишечной симбиотической микробиоты человека

С современных позиций организм человека следует рассматривать как сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество эукариотических, прокариотических клеток, включая архибактерии, и вирусов [34; 90]. Микробная составляющая этого сообщества представлена совокупностью множества микробиоценозов, характеризующихся определенным составом и занимающих соответствующий открытый внешней среде биотоп в организме человека (кожа, носоглотка, полость рта, дыхательный, желудочно-кишечный тракты, слизистые мочеполовой

системы). В любом микробиоценозе различают постоянно встречающиеся виды, так называемые характерные или доминирующие (*core*) виды (автохтонная, индигенная симбиотическая микробиота) и добавочные или случайные виды (транзиторная аллохтонная микробиота). Количество характерных видов относительно невелико, зато численно они всегда представлены наиболее обильно. «Метагеном» этого суперорганизма состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиом) микроорганизмов, колонизирующих его тело. У каждого конкретного человека геном достаточно стабилен (за исключением изменений в генах, связанных с иммунной системой, метаболизмом тех или иных пищевых субстратов или деструкцией ксенобиотиков, новообразованиями); микробиом, напротив, подвергается достаточно глубоким изменениям на протяжении жизни [72]. В последние два десятилетия резко увеличился поток информации о важной роли симбиотической микробиоты человека в становлении и поддержании его физического и психического здоровья. На примере кишечного микробиоценоза показано существование сложной разветвленной и многоярусной системы кооперации между населяющими кишечник популяциями микроорганизмов и между этими микроорганизмами и эукариотическими клетками кишечника и всего организма человека в целом. Недостаток или избыток того или иного субстрата, метаболита или сигнальных молекул служит сигналом для усиления роста, гибели или дисфункции соответствующего звена сложной экологической системы «суперорганизм человека». В процессе эволюции симбиотические микроорганизмы и клетки растений и животных, включая человека, превращались во все более взаимосвязанное целое. Для достижения большей эффективности происходила их специализация по месту обитания и по функциональной активности. Подобная интеграция позволила рассматривать симбиотическую микробиоту как своеобразный экстракорпоральный орган человека, согласованно работающий в интересах всей системы организма хозяина, в котором она локализована. Российский академик А.М. Уголев [34] первым сформировал представление об эндоэкологии человека и других высших организмов, указав, что в трофическом и метаболическом отношении млекопитающие являются сложнейшей системой, состоящей из доминирующего многоклеточного организма и специфических бактериальных культур, поддерживающих сложные симбиотические отношения. Все необходимые пластические, энергетические, метаболические и сигнальные регуляторные соединения высвобождаются из пищевых продуктов за счет полостного, мембранного, внутриклеточного пищеварения, а также их синтеза кишечными микроорганизмами. Регуляторные вещества

(так называемые экзогормоны) могут присутствовать в пище или образовываться из нее под действием пищеварительных ферментов макроорганизма и множества энзимов разнообразных бактерий, колонизирующих его кожу и слизистые. Экзогормоны необходимы для функционирования не только пищеварительной системы, но и организма в целом. В последующие годы в предложенное А.М. Уголевым представление о человеке как суперорганизме был внесен ряд уточнений, суть важнейшего из которых заключается в том, что **человек в большей степени является сообществом прокариотических, чем эукариотических клеток** [17; 26; 61; 90]. Этот вывод основывается на том, что количество различных видов клеток тканей и органов собственно человека не многим более 200; при этом общее содержание этих клеток находится в пределах 5–10 триллионов. Напротив, количество различных видов бактерий, населяющих организм человека, может достигать 10 тысяч, а штаммов — до 50 тысяч; общее содержание бактерий находится в пределах сотен триллионов, а с вирусами — превышает квадриллион. Количество генов в хромосомах человека — в пределах 25 000, в то время как метамикробиом человека включает до 10 миллионов генов. Замена всех эукариотических клеток в макроорганизме требует не менее 20–25 лет. За это время все симбиотические бактерии сменяются не менее пяти–шести раз, что свидетельствует о высокой адаптационной способности человека как суперорганизма. До 80% всей энергии у человека образуется в митохондриях (древнейших микробных эндосимбионтах эукариотических клеток); 20% энергии дают кишечные микроорганизмы. За счет метаболической активности кишечных бактерий образуется 90% энергии для эпителиоцитов пищеварительного тракта [29]. Более 90% прокариотических организмов — облигатные анаэробы; лишь представители 700–1000 видов бактерий могут быть культивированы. Долгосрочные исследования состава микробиоты кишечника у одних и тех же лиц показали, что 60% штаммов доминирующих видов бактерий сохраняются в этом биотопе в течение не менее пяти лет [66; 103]. Столь длительная индивидуальная стабильность микробиоты кишечника или кожи, позволяющая идентифицировать до 80% лиц по составу их микробиоты, дала основание говорить о существовании уникальных «микробных отпечатков пальцев» (*microbial fingerprint*) [68]. В толстом кишечнике человека доминируют представители филов *Bacteroides* и *Firmicutes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria, Fusobacteria, Spirochaetes, Verrucomicrobia, Lentisphaerae* и *Archea*. Соотношение между этими филами меняется на протяжении жизни. Например, у детей первого года жизни, взрослых и лиц старше 75 лет соотношение представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в содержимом толстой кишки составляет 0.4, 10.9 и

0.6 соответственно. Лишь 18–20 видов постоянно присутствуют у подавляющего большинства взрослых людей. Микробиота человека имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на родовом и видовом, так и на штаммовом уровне. Внутривидовые различия среди штаммов могут достигать 25% и более их генома. Содержание бактерий (КОЕ/г) и количество видов между отдельными индивидуумами может различаться в 12–2200 раз. В кишечнике присутствует также более 1200 видов вирусов, преимущественно бактериофагов. Фекальные бактерии по жизнеспособности различаются: 30% из них мертвые клетки; 50% — живые и 20% — поврежденные с низкой способностью формировать колонии на питательных средах [26; 53; 55; 72; 138; 140; 142]. Характер питания, среда обитания и генетические особенности хозяина являются определяющими факторами состава и функций индигенной микробиоты пищеварительного тракта человека и его метаболического фенотипа [103; 148]. По соотношению в микробиоте толстого кишечника представителей микробных филов (*Bacteroides, Prevotella* и *Ruminococcus)* большинство людей разделяют на три «энтеротипа». Городские и сельские жители России различаются по количеству и составу бактериальных «энтеротипов» в их пищеварительном тракте [4; 17].

Благодаря координированной работе эволюционно сложившихся систем регуляции симбиоза осуществляется согласованное взаимодействие генов эукариотических клеток и микробиомов многих тысяч симбиотических микроорганизмов. В конечном счете, это и определяет состав и количественное содержание соответствующих прокариотических и эукариотических клеток в конкретных биотопах млекопитающих, включая человека, что предотвращает их неизбежную конкуренцию за схожие места фиксации и пищевые субстраты, регулирует обмен метаболитов, сигнальных молекул, передачу генетической информации и т.д. Симбиотические микроорганизмы являются источником множества эндогенных моно- и многофакторных сигнальных молекул, которые обеспечивают здоровье или риск заболеваний человека с момента его рождения и до глубокой старости [17; 26; 53; 72; 85; 138]. Микроорганизмы-симбионты находятся в организме человека и животных преимущественно в виде фиксированных к определенным рецепторам микроколоний, заключенных в биопленку, которая как «перчатка» покрывает кожу и слизистые открытых окружающей среде полостей здорового человека и животных. Эта биопленка, помимо микроорганизмов, состоит из экзополисахаридов различного состава микробного происхождения, а также муцина, продуцируемого бокаловидными клетками слизистых. С функциональной точки зрения

биопленку сравнивают с плацентой. Если последняя регулирует взаимоотношения плода и организма матери, то биопленка выполняет ту же роль во взаимоотношениях между организмом хозяина и окружающей средой. Особенности диеты на 57% определяют структурные изменения в составе кишечной микробиоты; генетическая предрасположенность ответственна лишь на 12% за подобные особенности микробиоты. Среди людей существует множество различающихся по рациону питания групп населения (коренные жители тропиков и субтропиков, пустынь, высокогорья, северных территорий, строгие вегетарианцы, лица с так называемым «вестеризированным» питанием). Симбиотическая микробиота пищеварительного тракта у представителей этих этнических групп также имеет существенные, а порой и принципиальные различия [26; 138].

У всех многоклеточных организмов, включая человека, симбиотические микроорганизмы принимают активное участие в физиологических функциях, биохимических, поведенческих и сигнальных реакциях, в поддержании здоровья и в развитии тех или иных, прежде всего, метаболических заболеваний [26; 49; 64; 69; 97; 103]. Иммунные, метаболические и сигнальные функции симбиотической микробиоты, схожие с таковыми взрослого человека, формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к 12–14 годам. При этом метаболические изменения совпадают с эволюцией и созреванием симбиотической кишечной микробиоты, прежде всего, на штаммовом уровне, что подтверждается изучением и сопоставлением профилей бактериальных продуктов белкового и энергетического метаболизма в различных биологических жидкостях человека и животных [103]. В природных условиях нормальная микробиота прямо или опосредованно оказывает эффекты практически на все жизненно важные процессы и функции человека (морфокинетическое действие; регуляция газового состава полостей и водносолевого обмена; участие в метаболизме белков, жиров и углеводов; обеспечение организма энергией, в рециркуляции желчных кислот и других макромолекул; иммуногенная и детоксикационная функции; мутагенная/антимутагенная и оксидантная/антиоксидантная активности; регуляция поведенческих реакций; хранилище генетического материала; продуцирование низкомолекулярных соединений различной химической природы, обладающих широким спектром биологической, фармакологической и сигнальной активности; регуляция стабильности метагенома, репликации и фенотипической экспрессии генов, модификация геномных и посттрансляционных реакций прокариотических и эукариотических клеток, запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза); участие в

обмене информации между прокариотическими и/или эукариотическими клетками хозяина и в этиопатогенезе заболеваний). Метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [15; 26; 29; 53; 72; 103; 128]. Следует отметить, что молекулярные механизмы, посредством которых симбиотические микроорганизмы воздействуют на различные физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма человека, и каким образом они взаимодействуют между собой и клетками хозяина, — все это во многом до настоящего времени остается неясным.

Факторы и агенты, модифицирующие состав и функции симбиотической микробиоты, методы диагностики микроэкологического дисбаланса и его последствий

Различные биологические и абиотические факторы и агенты (пожилой возраст, антибиотики и антисептические агенты, лекарственные средства, голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон, соли тяжелых металлов, повышенное потребление алкоголя, низкая двигательная активность, технологические пищевые добавки, некоторые индустриальные загрязнители окружающей среды, пестициды, радиация, такие стрессовые ситуации, как космические полеты, длительная биоизоляция, смена географии местожительства, операционные вмешательства, бактериальные и вирусные инфекции и их комбинации) способны стабильно или обратимо менять микробную экологию человека [18; 26; 53; 61; 105; 116; 128; 138]. Среди фармакологических препаратов наиболее выраженный негативный эффект на индигенную микробиоту человека оказывают антибиотики. Многие иммунодепрессанты, антигистаминные препараты в концентрациях, близких к терапевтическим, также ингибируют рост бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, кишечных палочек. Помимо них микроэкологические нарушения возникают также при назначении местно-анестезирующих веществ, абсорбирующих, рвотных, обволакивающих, слабительных, отхаркивающих, желчегонных и других средств. Потенциальными дисбиотическими агентами могут быть некоторые психотропные препараты, красители, нитриты, нитраты, некоторые гормоны [26]. Согласно данным шведских исследователей [41], половина из 2000 зарегистрированных в этой стране фармакологических средств могут вызывать у человека побочные эффекты в пищеварительном тракте (тошнота, рвота, диарея, запоры и др.), ассоциируемые с дисбалансом микробиоты в

этой системе. В тех случаях, когда по своей длительности и интенсивности негативные для микробной экологии воздействия превышают компенсаторные возможности системы «хозяин — его микробиота», возникают микроэкологические нарушения (дисбиозы), дисбаланс систем, контролирующих внутри- и межпопуляционные симбиотические взаимоотношения хозяина и его микробиоты, и, как следствие, условия риска многочисленных заболеваний. Таким образом, негативные стрессовые воздействия множества биогенных и абиотических факторов и агентов входят в противоречие с адаптационными возможностями современного человека и ведут к заметной разбалансировке тех функций кишечной микробиоты, которые связаны с поддержанием пищевого, метаболического, эпигенетического, нейрогормонального и иммунного гомеостаза [21; 29].

Для объективной оценки состояния и функций симбиотической микробиоты и детекции степени их повреждения при воздействии различных стрессовых факторов и агентов, а также для контроля их восстановления при назначении микроэкологических средств в настоящее время используются как традиционные тесты [18], так и постгеномные ОМИК-технологии [2; 23; 27; 72; 110; 138] (см. ниже). Среди последних приемов наиболее известными являются методы, основанные на исследовании молекулярной геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, эпигеномии, феномики и биоинформатики.

Методы и технологии, используемые для характеристики состава и функций микробиоты человека

- Различные виды микроскопии;
- Классический бактериологический метод;
- Молекулярно-генетические методы;
- Различные виды хроматографии и хромато-масс-спектрометрии;
- Применение специфических биочипов;
- Использование безмикробных животных и различных гнотобиотов;
- ОМИК-технологии.

Согласно современным представлениям, в основе риска многих хронических заболеваний и преждевременного старения лежат такие традиционные и относительно недавно открытые клеточные и молекулярные механизмы, как нарушения энергетического метаболизма, окислительный стресс и несбалансированность окислительно-восстановительных процессов в

тканях, ускоренное клеточное старение, нарушение процессов пролиферации и апоптоза, истощение пула стволовых клеток, хроническое воспаление тканей и органов, утрата протеостазиса, дисфункции митохондрий, укорочение теломер, микроэкологический дисбаланс желудочно-кишечного тракта, несбалансированное питание, нарушение внутрипопуляционных и межклеточных взаимоотношений эукариотических и прокариотических клеток, нестабильность генома, эпигенетические изменения экспрессии генов, нарушение информационных сигнальных путей на поверхности, мембранах и внутри клеток [25; 29; 61; 80; 93; 140]. Степень выраженности этих клеточных и молекулярных параметров, также как и относительный «баланс» происходящих патофизиологических процессов, ответственны за фенотипическое проявление старения, определенного патологического синдрома или отдельного хронического заболевания [21; 29; 44; 74; 93; 134; 138].

Глубокий микроэкологический дисбаланс природных микробиоценозов во всех сферах нашей планеты является ведущей причиной все ухудшающего состояния здоровья подавляющего большинства ее жителей. Встает вопрос не только сохранения на Земле человека, но и всего существующего разнообразия живых организмов [21]. К синдромам и заболеваниям, ассоциированным с микроэкологическим дисбалансом, относят болезни желудочно-кишечного тракта (диареи, запоры, колиты, синдром раздраженной кишки, гастриты, язвенная болезнь желудка, другие хронические заболевания), нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь *Huntington's*, боковой амиотрофический склероз, *Friedreich's* атаксия), метаболический синдром (атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, подагра), аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, диабет 1-го типа, системная красная волчанка), поведенческие и психические заболевания (аутизм, шизофрения, синдром хронической усталости), нарушения опорнодвигательного аппарата (фибромиалгия, гипертрофия/атрофия скелетной мускулатуры, неспецифические артриты и артрозы), мочекаменную и желчно-каменную болезни, бронхиальную астму, атопические дерматиты, псориаз, рак, нарушения менструального цикла, бесплодие, преждевременные роды, неонатальную анемию, кахексию, синдром «трансплантант против хозяина», оппортунистические эндо- и суперинфекции различной локализации [26; 29; 53; 72; 105; 138].

Поскольку те или иные проявления микроэкологического дисбаланса обнаруживаются в настоящее время у значительного числа людей, проживающих в экономически развитых странах, становится понятным,

насколько важно остановить дальнейшее разрушение микробной экологии у человека и среды его проживания. Это обосновывает необходимость еще большего внимания широкого круга специалистов к изучению микробной экологии человека в норме и при патологии как первичной мишени воздействия многих физических, химических и биологических агентов. Вместе с тем уже имеющиеся данные позволяют считать, что сохранение и восстановление нормальной микробиоты человека следует рассматривать как одну из наиболее актуальных научно-прикладных задач сохранения здоровья как отдельных лиц, так и человеческой популяции в целом.

Современные микроэкологические стратегии модуляции кишечной микробиоты с целью сохранения, восстановления и улучшения здоровья человека

Для поддержания здоровья и снижения риска преждевременного старения и связанных с ним метаболических заболеваний в пищевой рацион человека включают разнообразные традиционные, органические и функциональные продукты питания, а также средства, поддерживающие алиментарные и другие функции кишечной микробиоты. Для создания или восстановления нарушенных микробиоценозов человека используют как неспецифические, так и разнонаправленные целевые микроэкологические приемы и методы (см. ниже), которые имеют как профилактическую, так и лечебную направленность. В перспективе эти подходы могут использоваться в микроэкологической инженерии беременных и кормящих матерей, а также детей первых лет жизни для создания у них целевой микробной экологии. Следует помнить, что ответы системы «хозяин — его микробиота» на введение различных пищевых и микроэкологических средств хотя и предсказуемы, но их специфическая направленность и эффективность, также как и их выраженность, могут иметь существенную индивидуальную вариабельность [26; 91; 128; 138].

С начала 50-х годов для профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты, в мире разработано и индустриально производится более 150 различных средств микроэкологического назначения. Для сохранения и восстановления микробной экологии человека используется широкий набор микроэкологических средств (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, виробиотики (включая фагобиотики), генноинженерные пробиотики, метабиотики), а также такой прием, как трансплантация микробиоты толстого кишечника. Среди этих средств наиболее популярными до настоящего времени являются разнообразные по

составу пробиотики, пребиотики и синбиотики [19; 26; 62; 91; 97; 119; 120; 128; 131; 138; 140; 147; 149].

Принципы и приемы коррекции микробной экологии пищеварительного тракта

- Использование функциональных продуктов питания, в том числе содержащих поли- и олигосахариды растительного и микробного происхождения, направленных на восстановление нутритивного и микробного статусов человека.
- Оптимизация pH и окислительно-восстановительного потенциала в пищеварительном тракте путем назначения сорбентов, антиоксидантов, детоксицирующих агентов и т.д.
- Назначение иммуностимуляторов различного генеза, повышающих выработку секреторных иммуноглобулинов и улучшающих другие механизмы местного и общего иммунитета.
- Введение антиадгезивных антител и лектинов, блокирующих способность потенциальных патогенных микроорганизмов к адгезии.
- Селективная деконтаминация пищеварительного тракта специально подобранными неабсорбирующими антибиотиками, бактериофагами, антимикробными пептидами и другими соединениями.
- Оптимизация микробиоты беременных и кормящих женщин, инокуляция новорожденным определенных микроорганизмов или их комплексов, назначение детям и взрослым пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков, синбиотиков на основе представителей нормальной микробиоты кишечника в составе фармакопейных препаратов, пищевых биологически активных добавок или продуктов питания специального назначения.
- Применение средств, способствующих селективному размножению «дружественных» для человека анаэробных представителей симбиотической микробиоты.
- Внесение в пищевые продукты биологически активных добавок, структурных компонентов, метаболитов и сигнальных молекул, изолированных из известных штаммов пробиотических микроорганизмов.

Термин «пробиотики» имеет греческое происхождение, означает «за жизнь» и введен в научную литературу в 50-х годах прошлого столетия

немецким нутрициологом *Werner Kollath* в противоположность слову «антибиотики». Большинство зарубежных специалистов в этой области под термином «пробиотики» понимают живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [119]. В нашей стране этим термином чаще обозначают живые микроорганизмы или субстанции любого происхождения, которые при естественном пути назначения способны оказывать благоприятные эффекты на физиологические функции, метаболические и поведенческие реакции организма за счет оптимизации его микроэкологического статуса [19; 21; 128]. Симбиотики — это пробиотики, включающие в себя два или более штамма живых пробиотических микроорганизмов, оказывающих дополнительные, чаще стимулирующие друг друга эффекты (типичный пример российского симбиотика — «Бификол», в состав которого входят кишечные палочки, удаляющие избыток кислорода из просвета кишечника, и бифидобактерии, которые в этих условиях размножаются более интенсивно, продуцируя повышенные количества биологически активных субстанций — например, витамины, стимулирующие рост кишечных микроорганизмов). Пребиотики — это разнообразные неперевариваемые кишечными ферментами углеродсодержащие соединения, преимущественно растительные полисахариды и олигосахариды, которые оказывают положительный эффект на хозяина, селективно стимулируя рост и активность представителей кишечной микробиоты, относящихся, прежде всего, к лактобациллам и бифидобактериям. Синбиотики — это пробиотические комплексные продукты, в состав которых введены живые пробиотические микроорганизмы и пребиотические субстанции, стимулирующие их рост. Комбиотики — варианты синбиотических средств, в состав которых помимо пробиотических микроорганизмов и пребиотиков, добавлены другие функциональные пищевые ингредиенты (например, витаминноминеральные премиксы, фенолсодержащие или другие растительные соединения и т.д.). Некоторые наиболее часто используемые в Российской Федерации пробиотики, пребиотики и синбиотики представлены ниже.

Перечень некоторых пробиотиков, представленных на российском рынке

Ацилакт содержит ацидофильные лактобациллы трех штаммов;

Бактисубтил; **Споробактерин** — штаммы бацилл (*B. cereus*);

Билактин — штаммы *Enterococcus faecium* M-3185 и *E. faecium* M;

Биовестин; Биовестин-лакто — штаммы *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *L. plantarum*;

Биоспорин — штаммы *B. subtilis* и *B. licheniformis*;

Бифидин — штамм *B. adolescentis* MC;

Бифидумбактерин сухой; форте — штамм *B. bifidum* N1, сорбированный на угле;

Бифилин — штамм *B. adolescentis*;

Бифилонг — штаммы *B. bifidum* и *B. longum*;

Бификол — штаммы *E. coli* и *B. bifidum*;

Бифиформ — штаммы бифидобактерий (*B. longum*) и энтерококков (*E. faecium*);

Гастрофарм — штамм *L. bulgaricus* LB-51;

Колибактерин — штамм *E. coli* M-17;

Лактобактерин — штамм *L. plantarum* 8PA-3;

Линекс — штаммы *L. acidodophilus*, *B. infantis* и *E. faecalis*;

Нормофлорин Л и Б — штамм лактобацилл или бифидобактерий;

Полибактерин — штаммы *B. bifidum* ЛВА-3, *B. longum* B379M, *B. breve* 79-119, *B. adolescentis* ГО-13, *L. acidodophilus* NK-1, *L. plantarum* 8PA-3, *L. fermentum* 90-T-4;

Флорин форте — сорбированные на активированном угле *B. bifidum* 1 и *L. plantarum* 8PA-3;

Энтерол — дрожжевые клетки (*Saccharomyces boulardii*).

Перечень некоторых пребиотиков, синбиотиков и комбиотиков, представленных на российском рынке

Астролин — 80% очищенного инулина, изолированного из клубней топинамбура;

Биламинолакт — *E. faecium* L-3 + бифидобактерии + растительные экстракты;

Ламинолакт — *E. faecium* L-3 в комбинации с растительными экстрактами;

Биофлор — *E. coli* M-17 + экстракты сои, овощей и прополиса;

Бифилиз — бифидобактерии (*B. bifidum*) + лизоцим;

Бифистим — *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis* + витамины (B1, B2, B3; B5, B6, B12, H, C, E, A, D3, фолиевая кислота) + целлюлоза, пектин + гидрофосфат Ca + фруктоза;

Витафлор — лактобациллы, витамин C, автолизат пекарских дрожжей, β-каротин;

Дюфалак, Лактусан, Лактулоза — дисахарид, состоящий из фруктозы и галактозы;

Нормоспектрум (**Мультиспектрум**) — *B. bifidum* 1 и 791, *B. longum* B379M и Я-3, *B. adolescentis* ГО-13, *L. plantarum* 8PA-3, *L. acidophilus* NK-1 и K3Ш24, *L. casei* KHM-12, витамины (B1, B2, B3; B5, B6, B12, H, C, E, фолиевая кислота), минералы (Zn, Se), инулин;

Примадофилус — *B. infantis*, *B. longum*, *L. casei subsp. rhamnosus* и мальтодекстрин;

Рекицен-РД; **Фервитал**; **Эубикор** — пшеничные или ржаные отруби с сорбированными на них винными дрожжами;

Стимбифид — инулин, олигофруктоза и витаминно-минеральный премикс (Zn, Se, витамины B1, B2, B3, B5, B6, B12, H, C, E, фолиевая кислота).

В настоящее время рынок микроэкологических средств и пробиотических продуктов питания лечебного и профилактического направления приближается к 30 млрд долл. США и имеет ежегодный прирост порядка 3–5% [26; 147]. Эффективность пробиотиков определяется их адаптационным и пробиотическим потенциалами [89; 128]. Адаптационный потенциал включает устойчивость пробиотических бактерий к физико-химическим стрессам (кислое значение pH, окислительный и осмотические стрессы), выраженность адаптационного метаболизма (способность к утилизации

углеводных и иных субстратов), а также способность к адгезии и ее выраженность (количество и типы поверхностных муцин- и фибронектинсвязывающих белков, экзополисахаридов, липотейхоевой кислоты и т.д.). Пробиотический потенциал пробиотиков связан с продуцированием входящими в них живыми микроорганизмами множества низкомолекулярных соединений различной химической природы (аутоиндукторы, хемокинины, модулины, эффекторы, субстраты, ко-субстраты, ферменты, ко-факторы, метаболиты, сигнальные молекулы), схожих с таковыми эндогенного и пищевого происхождения, а также микробных соединений, элиминирующих (или подавляющих) рост патогенных и оппортунистических микроорганизмов в пищеварительном тракте потребителя этих препаратов и/или позитивно взаимодействующих с его автохтонной микробиотой и с эпителием кишечника, улучшая местный и системный иммунитет, активируя метаболические и иные процессы, локализованные или протекающие вне желудочно-кишечного тракта.

По мере развития рынка средств, улучшающих состояние микробной экологии, возникали новые и модифицировались известные подходы к их конструированию и использованию. Происходила детализация механизма действия традиционных пробиотиков и синбиотиков, обнаруживались дополнительные мишени для известных и новых пробиотиков (способность проявлять антиоксидантную, противовоспалительную, антимутагенную активность, влиять на психический статус, эпигенотип, «кворум сенсинг» регуляцию и т.д.). Осуществлялась селекция пробиотических штаммов не только среди традиционных симбиотических бактерий (лактобациллы, бифидобактерии, энтерококки, кишечные палочки, бациллы), но и среди доминирующих анаэробных видов бактерий (например, бактероидов) и тех микроорганизмов, которые постоянно присутствуют, хотя и в небольших количествах, в том или ином биотопе. Предпринимались попытки создавать симбиотические пробиотики на основе штаммов, одновременно участвующих в реализации нескольких определенных физиологических функций, биохимических или поведенческих реакций; в состав пробиотиков и синбиотиков пытались вводить наночастицы, содержащие определенные низкомолекулярные соединения или группы их («функциональные» пробиотики). Пробиотики дифференцируют на те, которые предназначены для большинства человеческой популяции или для специфических контингентов, включая аутопробиотики для персонального использования. Определенное развитие получили пробиотики на основе генно-инженерных штаммов, в геном которых искусственно вводятся генетические детерминанты, ответственные за синтез бактериоцинов, антимикробных

ферментов, иммуноглобулинов, интерферонов и других соединений, усиливающих адаптивный и/или пробиотических потенциал пробиотических микроорганизмов [26; 97; 138;
147].

Несмотря на длительный опыт применения пробиотиков на основе живых симбиотических бактерий или их комплексов, остается непонятным, как потребление нескольких сотен миллиграммов или даже граммов пробиотических бактерий приводит к тем или иным позитивным изменениям физиологических функций, биохимических и сигнальных реакций — и здоровья человека в целом, если только в толстом кишечнике взрослого человека присутствует от 1,5 до 3 кг живых микроорганизмов сотен и даже тысяч различных видов [42]. Неясно также, почему живые пробиотические микроорганизмы, будучи чужеродными для потребителей, при длительном применении не индуцируют у них немедленный иммунный ответ отторжения или аллергические реакции, как это нередко наблюдается в отношении десятков и сотен миллиардов других чужеродных микроорганизмов, ежедневно поступающих в пищеварительный тракт любого человека с пищей, водой, вдыхаемым воздухом или в результате контакта с живыми и неодушевленными предметами окружающей среды.

Недостатки и негативные последствия традиционных пробиотиков на основе живых микроорганизмов

Все возрастающий рынок лекарственных препаратов, биологически активных пищевых добавок и, в особенности, продуктов питания на основе живых пробиотических микроорганизмов свидетельствует об их достаточной профилактической и, в меньшей степени, лечебной эффективности. Однако в настоящее время невозможно четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического благоприятного эффекта на здоровье человека; отсутствуют точные знания о механизмах и мишенях эффекта пробиотиков, тем более общих для всех пробиотиков. Оказалось, что позитивные эффекты живых пробиотических микроорганизмов могут быть кратковременными, неопределенными и даже не наблюдаться при длительном применении. Отсутствие четкого оздоровительного эффекта пробиотиков на основе живых микроорганизмов при их назначении объясняют низкой концентрацией биологически активных микробных соединений в местах их приложения [119]. Экспериментальные и клинические исследования последних лет также показали трудность или даже невозможность сконструировать индустриально производимые пробиотики

для целевого поддержания индигенной микробиоты на оптимальном уровне путем простой селекции отдельных или даже группы живых пробиотических штаммов [128].

В последние 10–15 лет наши знания, касающиеся безопасности пробиотиков на основе живых микроорганизмов, также изменились. Хотя более чем 50-летний период использования подобных пробиотиков показал, что они являются достаточно безопасными лечебно-профилактическими средствами и продуктами питания, оказалось, что часть пробиотических штаммов бактерий представляет опасность, даже если они принадлежат к родам *Lactobacillus* или *Bifidobacterium,* представители которых не имеют традиционных известных генов патогенности. Имеются указания, что молочнокислые бактерии и даже бифидобактерии, используемые в качестве стартерных культур при производстве кисломолочных продуктов или пробиотиков, могут выступать (хотя и редко) в качестве возбудителей оппортунистических инфекций (эндокардиты, сепсис, бактериемии, пневмонии, кишечные абсцессы, менингиты, урологические инфекции), прежде всего, у тех лиц, которые получали антибиотики или имели выраженные дефекты иммунитета [45; 51; 109; 146; 152]. Эти же бактерии могут быть ответственны за аллергические и аутоиммунные патологии [43; 73; 84; 117]. Симбиотические микроорганизмы, включая пробиотические штаммы, могут увеличивать агрегацию тромбоцитов, усиливая клинические проявления гемолитического уремического синдрома [146; 152]; некоторые из них могут быть источником токсических биогенных аминов [45]. Например, в процессе микробной трансформации фосфатидилхолина, присутствующего в красном мясе и сыре, холин превращается в триметиламин, который при окислении образует триметиламин-N-оксид — соединение, принимающее участие в формировании атеросклеротических бляшек. Это же соединение также способствует развитию тромбоза, некоторых поражений печени и рака толстой кишки [72; 138].

Большинство штаммов, используемых в качестве стартерных культур при производстве пробиотиков, отбиралось по такой характеристике, как высокая антагонистическая активность. Попав в желудочно-кишечный тракт или на слизистые женской половой сферы, эти пробиотические микроорганизмы могут подавлять рост и развитие симбиотической кишечной и вагинальной микробиоты и модифицировать ее метаболическую активность [10; 133; 153]. Как известно, некоторые кишечные бактерии способны трансформировать назначенные орально лекарственные препараты, модифицируя их активность и/или превращая неактивные пролекарственные формы в фармакологически активный препарат [56]. К сожалению, мы не обнаружили в литературе

данных по исследованию *in vitro* и *in vivo* способности живых пробиотических микроорганизмов интерферировать с биодоступностью и фармакологической активностью лекарственных средств; но исключить подобные негативные эффекты пробиотиков нельзя. Ситуация становится еще более сложной, если пробиотические штаммы принадлежат к *Enterococcus, Streptococcus, Escherichia, Bacillus, Coprococcus, Bacteroides* или другим родам, включая пробиотики, состоящие из нескольких штаммов или созданные на основе генномодифицированных микроорганизмов [131].

Есть данные, что пробиотики (штамм *Lactobacillus GG*) способны индуцировать в кишечном тракте дополнительно экспрессию 400 новых генов, участвующих в иммунном ответе и воспалении, росте клеток и их дифференциации, апоптозе, межклеточном обмене информации и процессах адгезии [60]. Оральное назначение пробиотика, в состав которого входят живые бактерии вида *E. faecalis,* изменяло активность 42 генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и межмикробного обмена информацией [136]. Помимо этого, установлено, что в процессе прохождения через пищеварительный тракт некоторые молчащие гены пробиотических микроорганизмов также способны активироваться; к сожалению, многие вновь образующиеся бактериальные продукты слабо охарактеризованы как в химическом, так и функциональном отношении [46; 60; 154]. Так, в этих условиях проходила индукция 72 генов у пробиотического штамма *L. plantarum* WSFS1. Среди них девять генов участвуют в транспорте и энзиматической ферментации сахаров, другие девять — в синтезе аминокислот, нуклеотидов, витаминов и других кофакторов, четыре — в синтезе поверхностных белков, контролирующих устойчивость к специфическим иммунным факторам хозяина; дополнительно происходила индукция экспрессии еще 46 других генов у данного штамма пробиотических лактобацилл; химические и белковые продукты этих генов не были идентифицированы [46]. Таким образом, экспрессия известных или молчащих генов у микробных и/или эукариотических клеток при назначении живых пробиотических микроорганизмов, может иметь нежелательные и даже непредсказуемые для здоровья человека эффекты.

В последние десять лет появились доказательства, что молочнокислые и другие пробиотические бактерии участвуют в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности и генов, контролирующих другие функции (гемолиз, *D*-галактоза, ДНКметилтрансферазы, сиртуины, глюкоронидаза, ацетоальдегид, *pks*-гены и т.д.) путем трансформационного, трансдукционного и конъюгационного переноса ДНК. Перенос генов и процессы рекомбинации, связанные с

назначением живых пробиотических микроорганизмов, могут вызывать далеко идущие негативные последствия для здоровья и окружающей среды [45; 135; 146]. В экспериментах на различных модельных животных и в клинических наблюдениях отмечено, что живые пробиотические микроорганизмы способны модифицировать функции сигнальной системы *NF-κB*, регулирующей активность генов синтеза провоспалительных интерлейкинов, хемокининов и цитокинов (особенно *IL-6*, *IL-8*, адгезивных и других молекул). Они также нарушают регенерацию повреждений в клетках печени и кишечника, приводят к дисфункции теломер, что повышает риск преждевременного старения. Установлено также, что ДНК-метилтрансферазы кишечных палочек потенциально способны повреждать эпигенетическую целостность клеточных геномов. В процессе метилирования участков хромосомных ДНК специфические к ним микробные ДНК-азы могут вызывать гибель клеток в результате микробного расщепления ДНК эукариотических клеток в области присоединения к ним метильных групп [78]. Имеются указания, что некоторые штаммы кишечных палочек (включая пробиотический штамм *E. coli Nissle 1917*) обладают набором генов (островки *pks*-генов), которые ответственны за разрывы двойной спирали ДНК в эукариотических клетках организма хозяина. Бактерии, содержащие гены *pks,* индуцируют в эукариотических клетках процесс (обозначаемый термином «мегацитоз»), характеризующийся увеличением размеров ядра и тела клеток и остановкой митоза последних. Разрыв в двухцепочечной ДНК эукариотических клеток наступает уже после четырех часов их контакта с бактериями, несущими островки *pks*. Более 30% штаммов кишечных палочек, изолируемых из фекалий здоровых взрослых людей, содержат подобные островки.

Скорость повреждения ДНК эукариотических клеток в кишечнике зависит от количества кишечных палочек, вступающих в контакт с клетками хозяина. При воздействии на последние 100 и более бактерий возникает множество повреждений в структуре ДНК эпителиальных кишечных клеток. Подобные разрывы в ДНК, вызываемые микробными петидными-поликетидными генотоксинами (*peptide-polyketide genotoxins*), образуемыми некоторыми симбиотическими (пробиотическими) бактериями, могут вызывать различные нарушения в клетках животного организма, включая развитие новообразований [36; 107]. Живые клетки *E. faecalis* в просвете пищеварительного тракта млекопитающих высвобождают значительные количества внеклеточного супероксид-, гидроксид-радикалов и перекиси водорода в процессе ферментации углеводов и за счет аутоокисления мембранного диметилменахинона. Эти оксиданты могут повреждать ДНК

энтероцитов и способствовать возникновению спорадических аденоматозных полипов и рака толстой кишки [77; 136]. Этанол и его метаболит ацетальдегид классифицируются как карциногены 1-го класса опасности. Концентрация ацетальдегида от 100 до 500 μM способна вызывать мутагенные повреждения в ДНК эукариотических клеток. Многие симбиотические микроорганизмы, включая молочнокислые бактерии, используемые в качестве стартерных культур при производстве кисломолочных продуктов и пробиотиков, способны превращать этиловый спирт и/или глюкозу в карциногенный ацетальдегид. Уровни этого соединения, присутствующие в пищевых продуктах или в кишечнике, могут превышать значения этого соединения, которые требуются для проявления его мутагенного эффекта. Более того, поскольку живые пробиотические микроорганизмы могут колонизировать пищеварительный тракт достаточно длительное время и образовывать ацетальдегид локально в значительных количествах, потенциально они могут быть более опасными для здоровья, чем традиционные пищевые молочнокислые бактерии [75; 108].

Таким образом, пробиотики на основе различных живых микроорганизмов или их комплекса, имеют достаточно широкий спектр недостатков. Потенциальные негативные последствия массового их применения поднимают вопрос о необходимости проведения более тщательных исследований эффективности и безопасности как уже внедренных, так и вновь создаваемых по традиционным технологиям пробиотических средств. Это особенно важно, когда идет речь о приеме таких пробиотиков беременными и новорожденными, а также детьми в первые три года жизни. Недавно опубликованные данные убедительно продемонстрировали, что транзиторная колонизация беременных безмикробных мышей приводила к заметным изменениям функций иммунных клеток тонкого кишечника новорожденных мышат [55]. Из этого следует, что попытки использовать пробиотики, изготовленные по традиционным технологиям, для манипулирования микроэкологическим, иммунным, метаболическим и эпигенетическим статусом у беременных и кормящих женщин могут существенно влиять на неонатальное развитие их потомства [55; 79; 131; 152; 153].

Анализ опубликованных данных позволяет прийти к заключению, что имеющиеся в настоящее время знания, касающиеся безопасности традиционных пробиотиков, приготовленных с использованием живых микроорганизмов, явно недостаточны для надежной оценки их экологического и клинического риска как в кратковременной, так и долгосрочной перспективе. Общество имеет право на информацию и участие

в дискуссиях как о полезности пробиотиков на основе живых микроорганизмов, так и о потенциальных и реальных недостатках и нежелательных последствиях, в том числе связанных с длительным применением, особенно беременными и кормящими женщинами, а также детьми первых лет жизни.

Перечисленные выше и другие недостатки живых пробиотических микроорганизмов явились основанием для того, чтобы 4 декабря 2012 года *European Food Safety Authority (EFSA)* пришла к заключению о необходимости введения запрета использования на продуктах, содержащих живые пробиотические микроорганизмы, обозначений (этикеток), указывающих, что потребление данных продуктов питания дает позитивные медицинские эффекты. По мнению экспертов *EFSA*, отсутствуют реальные объективные доказательства их позитивного воздействия на здоровье и самочувствие [81]. Схожий запрет в 2014 году принят и *Food & Drug Administration* США. В качестве альтернативы пробиотикам первоначально были предложены пребиотики (пищевые ингредиенты, селективно стимулирующие рост и/или активность одного или ограниченного количества представителей рода(ов)/вида в кишечной микробиоте, которые оказывают позитивные эффекты на организм хозяина). К настоящему времени спектр пребиотиков достиг внушительных размеров и включает несколько десятков спиртов, олигосахаридов, полисахаридов, ферментов, пептидов, растительных и микробных экстрактов и других соединений (см. ниже). Объемы их производства составляют сотни тысяч тонн ежегодно.

Основные виды пребиотических субстанций [21; 26; 120]

- Моносахариды, спирты (ксилит, мелибиоза, сорбит, раффиноза и т.д.);
- Олигосахариды (лактулоза, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, соевые олигосахариды — стахиоза и т.д.);
- Полисахариды (пектин, инулин, хитозан, пуллулан и т.д.);
- Ферменты (микробные галактозидазы, протеазы сахаромицетов и т.д.);
- Пептиды (соевые, молочные и т.д.);
- Аминокислоты (валин, аргинин, цистеин, глутаминовая кислота и т.д.);
- Антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротины, глутатион, убихинон, соли селена и т.д.);
- Ненасыщенные жирные кислоты (омега-3 и др.);
- Органические кислоты (масляная, пропионовая, уксусная и др.);
- Растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, томатный, рисовый, чесночный, дрожжевой и др.);
- Другие (лецитин, парааминобензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюкановая кислота, крахмальная патока и т.д.);
- Пребиотики на основе полисахаридов микробного происхождения.

Метабиотики. Новый этап развития концепции пробиотиков

В 90-х годах прошлого века было установлено, что через слизистую кишечника могут легко проникать различные микроорганизмы, фрагменты их клеток, коллоидные частицы, гранулы пищевого крахмала, другие соединения, близкие по размеру к бактериальным клеткам или меньше. Благодаря современным методам хроматографии и масс-спектрометрии многие подобные низкомолекулярные частицы и молекулы легко выявляются в крови, моче и других биологических жидкостях человека. Их появление в этих жидкостях можно обнаружить уже в течение нескольких минут после орального введения тех или иных индикаторных соединений или микроорганизмов [70; 113]. Клинически и экспериментально показано, что те или иные эффекты пробиотиков на организм человека и животных возникают при назначении не только живых, но и убитых (нагреванием, радиацией и т.д.) пробиотических бактерий [118]. Результаты таких исследований убедительно продемонстрировали, что транслокация пробиотических бактерий, фрагментов их клеток, их метаболитов и сигнальных молекул, также как и

низкомолекулярных соединений, образующихся в результате микробной деградации эпителиальных клеток, слюны, кишечных соков, содержимого мукозного слоя, пищевых субстратов, из просвета кишечника является обычным физиологическим процессом. Биологически активные соединения (аутоиндукторы), связанные с метаболической активностью симбиотических (пробиотических) микроорганизмов, потенциально способны модифицировать и участвовать практически в любых физиологических функциях, метаболических, сигнальных, поведенческих реакциях, внутри- и межклеточном обмене информации. При этом механизмы их воздействия могут быть различны у разных симбиотических и пробиотических микроорганизмов. Микробные аутоиндукторы (хемокинины, модулины) позволяют симбиотическим микроорганизмам распознавать окружающую их среду, взаимодействовать друг с другом и с клетками хозяина. Эти молекулы запускают каскад процессов в прокариотических и эукариотических клетках, когда их количество достигает определенного уровня («*quorum*»). Аутоиндукторы взаимодействуют с клеточными рецепторами, с распознающими их регуляторными белками и, в конечном счете, активируют (индуцируют) работу (экспрессию) соответствующих генов в ДНК микробных, митохондриальных и эукариотических клеток хозяина. Благодаря аутоиндукторам микроорганизмы и клетки макроорганизма обмениваются информацией и координируют свою деятельность. Вот почему подобные сигнальные молекулы рассматривают в научной литературе как «слова» в информационном молекулярном «языке».

Многочисленные исследования последних двух десятилетий показали, что симбиотические (пробиотические) микроорганизмы синтезируют и распознают широкий спектр аутоиндукторов различной химической природы [5; 21; 22; 53; 126; 131; 141]. Среди них наиболее изученными являются летучие и другие органические кислоты, лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации «кворум сенсинг» феномена, белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях, различные белки, пептиды и аминокислоты, разнообразные простейшие метаболиты микробных клеток (CH_4, H_2S, NO, CO, H_2, H_2O_2 и т.д.), нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды, витамины (большинство из группы *В*, биотин, фолиевая и пантотеновая кислоты, витамин *К*), амины, полиамины, гормонсхожие субстанции, нейротрансмиттеры, полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, гликопептиды, липополисахариды, антимикробные соединения различной химической структуры, лектины, биосурфактаны, пигменты и т.д. Например, только антимикробных субстанций, образуемых

представителями симбиотических (пробиотических) бактерий, известно более десятка (молочная, уксусная, бензойная и другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, бактериоцинсхожие антибиотики, дефензин-схожие пептиды, энзимы с антимикробными эффектами (лизоцим), биосурфактаны, лектины и др.).

В отличие от симбиотической микробиоты и ее микробиома у некоторых этнических групп в популяции человека, метаболом последнего до настоящего времени слабо охарактеризован, что объясняется его чрезвычайным разнообразием [64]. С химической точки зрения, «суперорганизм» человека, как полагают, состоит не менее чем из 2,5 миллионов различных молекул, включая около 1 миллиона белков [150], 300 тысяч липидов [121] и сотен тысяч других простых и сложных соединений. Ранее считалось, что основными субстратами, ко-субстратами и ко-факторами для синтеза этих соединений являются только пищевые продукты. При этом сложные пищевые компоненты под влиянием ферментов пищеварительного тракта подвергаются деструкции; образующиеся простые по химической структуре соединения всасываются в желудочно-кишечном тракте и используются клетками для синтеза энергии и необходимых пластических и сигнальных компонентов.

Заслугой российского ученого академика А.М. Уголева было предоставление убедительных доказательств активного участия симбиотических микроорганизмов в метаболизации поступающих с пищей сложных соединений (полисахаридов, фенольных и других компонентов). В последние годы значимость пищеварительной функции симбиотических кишечных бактерий продолжает подтверждаться [138]. Появились доказательства, что ежедневно микробной метаболизации в пищеварительном тракте взрослых людей подвергается более 400–450 г эндогенных и поступающих с пищей субстратов, что составляет до трети общей массы потребляемых продуктов питания (табл. 1).

***Таблица 1*. Субстраты пищевого и эндогенного происхождения, ежедневно метаболизируемые кишечной микробиотой взрослого человека (расчетные данные)**

Субстраты	**Количество в сутки**
Мукозная жидкость (прежде всего, мукополисахариды слизистого слоя носоглотки и кишечника)	До 1000 мл (20–25 г сухих веществ)
Слюна	До 1,5 л (20–35 г сухих веществ)
Желудочный сок	До 2,5 л (20–25 г сухих веществ)
Желчь	0,5–1,0 л (20–25 г сухих веществ)
Панкреатический сок	До 1,0 л (10–15 г сухих веществ)
Сок тонкой кишки	До 2,5 л (30–40 г сухих веществ
Сок толстой кишки	50–70 мл (1,5–2 г сухих веществ)
Микроорганизмы, поступающие с пищей, водой, вдыхаемым воздухом	До $10^{11–12}$ клеток (2,5–3 г)
Мертвые клетки симбиотической микробиоты пищеварительного тракта	50–150 г
Десквамированные клетки отмершего эпителия пищеварительного тракта	10–50 х 10^7 клеток (до 10 г)
Количество эндогенных субстратов, метаболизируемых кишечными микроорганизмами	В среднем до 200–250 г
Количество неперевариваемых пищевых субстратов, метаболизируемых кишечными микроорганизмами	В среднем до 100–120 г
Общее количество пищевых и эндогенных субстратов, ежедневно подвергающихся микробной метаболизации	**До 400–450 г**

Пищеварительный тракт человека в своей дистальной части представляет собой природный биореактор, содержащий наибольшее количество симбиотических микроорганизмов. Неперевариваемые пищевые волокна

(устойчивые крахмалы, целлюлоза, полисахариды, олигосахариды, пектины и т.д.), азотсодержащие вещества (различные белки, мочевина, нитраты и т.д.), липиды, нуклеиновые кислоты, гликозиды, аминосахара, хитины, органические кислоты, эпителиальные и микробные клетки и другие компоненты, попадающие в этот отдел кишечника, подвергаются активной деструкции и метаболизации. Суточный энергетический вклад симбиотических микроорганизмов кишечника человека в его общую энергетику сопоставим с уровнем вклада суточного пищевого рациона за счет компонентов пищи, которые используются в настоящее время для расчета калорийности. Основными «энергозначимыми» метаболитами симбиотической микробиоты в пищеварительном тракте являются жирные кислоты (лактат, ацетат, пропионат, бутират, сукцинат), спирты и газы (водород, метан) [16]. В процессе сложной микробной трансформации, включая окисление, восстановление, формирование хелатных комплексов, разнообразных стереоизомерных форм, изотопных фракций, других физико-химических модификаций, из перечисленных пищевых и эндогенных субстратов, помимо синтеза энергии, формируется множество низкомолекулярных соединений в наиболее усвояемой клетками хозяина форме, которые абсорбируются и включаются в ферменты и другие физиологически активные субстанции.

Наиболее важный источник микробных метаболитов — микроорганизмы пищеварительного тракта, которые в процессе своей жизни выделяют различные конечные метаболиты и/или их промежуточные продукты [53; 64; 72; 103]. Некоторые микробные метаболиты являются результатом работы генов, которые микроорганизмы приобретают в процессе постоянно идущего в микробных популяциях пищеварительного тракта горизонтального или вертикального переноса генетического материала; другие формируются как следствие микробной трансформации субстратов, образуемых клетками организма хозяина. Наконец, микробная трансформация различных экзогенных субстанций, попадающих из окружающей среды (лекарственные препараты, другие органические соединения, включая пищевые красители, загустители, а также многие ксенобиотики бытовой химии), также может сопровождаться формированием и выходом в просвет кишечника продуктов их микробной метаболизации. В настоящее время уже идентифицированы сотни и даже тысячи низкомолекулярных соединений, формирующихся в результате метаболической активности кишечной микробиоты или являющихся низкомолекулярными компонентами микробных клеток. Многие соединения микробного происхождения присутствуют у здоровых и больных людей как в просвете кишечника, так и в биологических жидкостях вне его,

будучи субстратами, ко-субстратами, ферментами или ко-факторами метаболических реакций макроорганизма, молекулами, участвующими в регуляции внутри- и межпопуляционных взаимодействий прокариотических и эукариотических клеток, а также между хозяином и его микробиотой. Они активируют, ингибируют или могут быть индифферентны в отношении различных эукариотических и прокариотических клеток хозяина [25; 72; 103; 129; 138].

На различных моделях экспериментальных животных в условиях воздействия пробиотиков и без них путем исследования метаболома содержимого пищеварительного тракта, тканей печени, плазмы крови, мочи, экстрактов фекалий различными аналитическими методами было установлено, что те или иные эффекты симбиотических (пробиотических) микроорганизмов на живой организм связаны с воздействием скорее смеси различных микробных соединений, чем с каким-то одним низкомолекулярным микробным соединением [95; 143]. При этом химический диалог между микробами-симбионтами и клетками хозяина включает как обмен сигналами через низкомолекулярные метаболиты, белки и пептиды, так и опосредованно через иммунные и эпигенетические механизмы [63; 130].

Среди компонентов и метаболитов симбиотических микроорганизмов (прежде всего, лактобацилл, бифидобактерий, бактероидов, кишечных палочек, бацилл и некоторых других) наиболее изученными по своим потенциальным биологическим эффектам являются короткоцепочечные жирные и желчные кислоты, метаболиты холина, различные производные фенола, бензола и фенила, дериваты индола, витамины, полиамины, липиды, ферменты и другие белки, аминокислоты [31; 53; 103], катехоламины и другие нейромодуляторы [15; 63], газовые молекулы [27; 53] и некоторые другие [53; 103]. У здоровых людей главным источником этих микробных биоактивных молекул являются симбиотические микроорганизмы кишечника. Присутствие в пищеварительном тракте различных нутриентов, также как и различный состав кишечной симбиотической микробиоты, может существенно менять выраженность эффекта метаболитов пробиотических бактерий или даже полностью устранять их действие. Нарушение гомеостаза этих молекул нередко служит фактором риска различных заболеваний [26; 40]. Существует значительное химическое и функциональное сходство между многими метаболическими и сигнальными молекулами, синтезируемыми клетками млекопитающих, индигенными и пробиотическими микроорганизмами, а также микронутриентами пищевых продуктов. Эти низкомолекулярные соединения пищевого, эндогенного и микробного происхождения часто

являются регуляторами внутри- и межпопуляционного нервного, гуморального, иммунного, метаболического, информационного и эпигенетического взаимодействия всех клеток микроорганизма, а также между клетками хозяина и его симбиотической микробиотой. Неусвояемые или вредные субстанции пищевого и/или микробного происхождения либо детоксицируются эндогенными микробными ферментами, либо удаляются с фекалиями и мочой. Кишечная микробиота также способна аккумулировать различные макро- и микроэлементы в количествах, удовлетворяющих потребности человека в этих элементах на протяжении 3–50 дней (например, *B, Mg, Se, Zn*) и даже 25–190 дней (например, *Co, Cu, Mn, Si*) [21; 24; 103; 134; 138].

Микробные молекулы взаимодействуют с поверхностными, мембранными, цитоплазматическими, митохондриальными и ядерными рецепторами эпителиальных клеток вызывая в них индукцию различных генов, поддерживающих стабильность генома и микрогенома, модулирующих эпигеномную программу развития и реализации, обеспечивающих внутри- и межклеточный информационный обмен и взаимодействие между микроорганизмами и хозяином. Биоактивные молекулы, синтезируемые представителями индигенной микробиоты, вызывают как локальные, так и системные эффекты через нейроэндокринные, иммунные, метаболические и эпигенетические механизмы [15; 21; 53; 71; 72; 103; 115; 122; 129; 130; 134; 139].

Как уже отмечалось, микроорганизмы пищеварительного тракта активно метаболизируют сложные субстраты, поступающие извне (пищевые продукты) или имеющие эндогенное происхождение (компоненты слюны, пищеварительных соков, слущенный эпителий, мертвые микроорганизмы и т.д.). Микробная трансформация различных субстратов приводит к образованию в пищеварительном тракте многих сотен (возможно, тысяч) низкомолекулярных биологически активных функциональных ингредиентов [22; 53; 57; 128; 138].

Известно, что симбиотические микроорганизмы желудочно-кишечного тракта играют фундаментальную роль в функционировании иммунной системы млекопитающих. В свою очередь, иммунная система оказывает существенное влияние на формирование структуры симбиотической микробиоты, ее сукцессию с возрастом, а также на ее взаимовыгодные взаимоотношения с организмом хозяина. При оптимальной работе системы «симбиотическая микробиота — иммунитет человека» успешно противостоит патогенным микроорганизмам и поддерживает работу регуляторных механизмов, обеспечивающих толерантность к безвредным антигенам.

Микробные метаболиты, образующиеся в кишечнике, необходимы для поддержания иммунологического равновесия [67]. Детальное исследование механизмов микробной активации иммунной системы показало, что модуляция иммунологических реакций осуществляется не целыми клетками представителей нормальной микробиоты хозяина, а и их различными компонентами (скелетонами, бактериальными липополисахаридами, поверхностными полисахаридами и белками, нуклеиновыми кислотами, пептидами и их комплексами), а также различными микробными метаболитами.

Представители симбиотической микробиоты кишечника (клостридии, бактероиды, бифидобактерии, пропионобактерии, лактобациллы и др.), их компоненты и метаболиты взаимодействуют с иммунной системой человека через лиганд-рецептурную связь с *Toll- и Nod*-подобными семействами рецепторов клеток. В результате взаимодействия различных микробных лиганд с этими рецепторами индуцируются сигналы, принципиально важные для иммунного ответа на воспалительные эффекторы и активации работы клеточного и гуморального звеньев врожденного иммунитета [86; 114]. Низкомолекулярные пептиды, высвобождаемые из микробных клеток в процессе их жизнедеятельности, способны стимулировать развитие и функции лимфатических клеток с *T*-хелперным (индукторным) фенотипом [48]. Бактериальные флагеллины (белковый компонент микробных жгутиков), реагируя с *Toll*-подобным рецептором 5, участвуют в активации кишечного мукозного иммунитета, в хемотаксисе как патогенных, так и симбиотических бактерий. Дендритные клетки (ДК), локализованные в слизистом слое кишечника, отвечают на воздействие флагеллина бактерий адгезией к клеткам тканей хозяина и быстрой продукцией хемокининов, антимикробных пептидов и цитокинов, участвующих в инициации иммунных ответов. В ответ на воздействие флагеллина *CD*103+ ДК продуцируют *IL*-23 и частично индуцируют синтез врожденными лимфоидными клетками (*ILCs*) цитокина *IL*-22, что стимулирует защитные иммунные механизмы хозяина, связанные с эпителиальными клетками [83]. Взаимодействие бактериальных ДНК, содержащих неметиллированные цитозин фосфат гуаназин динуклеотиды (*CpG*) с *Toll*-R9, позволяет микробам-симбионтам выступать в качестве локального адъюванта иммунных ответов. Пептидогликаны симбиотических (пробиотических) бактерий, поступающие из просвета кишечника в значимых количествах в сыворотку крови, повышают иммунный ответ нейтрофилов костного мозга в отношении пневмококков и стафилококков. Присутствие в свободном состоянии полисахарида *A* (*PSA*) *Bacteroides fragilis* стимулировало дифференциацию *Treg*-клеток, продукцию *IL*-10 и защищало мышей против

экспериментального колита, вызываемого *Helicobacter hepaticus*; это было связано со способностью *PSA* увеличивать число *Treg*-клеток, продуцирующих этот интерлейкин. Скелетон *P-CWS* (структура скелета клеточной стенки, состоящая из пептидогликана, изопентадеканоевой кислоты и кислого полисахарида), выделенный из *Propionibacterium acnes*, обладал противоопухолевой активностью за счет активизации цитотоксических функций макрофагов. Липополисахариды (*LPS*) грамотрицательных симбиотических бактерий *in vitro* стимулировали синтез ДНК в *B*-клетках в отсутствии *T*-клеток и макрофагов. Среди метаболитов симбиотических бактерий, оказывающих многообразные эффекты, включая иммунные, на организм млекопитающих, наиболее изученными являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), формирующиеся при микробной ферментации неперевариваемых пищевых волокон. Микробные КЦЖК модулируют иммунные ответы через активацию хемоатракционных рецепторов *GPR*41 и *GPR*43, локализованных в различных иммунных клетках, и/или ингибирование активности внутриклеточных гистон-деацетилаз. В зависимости от типа и концентрации КЦЖК способны уменьшать адгезию и хемотаксис нейтрофилов, подавлять инфильтрацию иммунных клеток из кровяного русла в очаг воспаления. Эти кислоты также участвуют в регуляции продукции ряда лейкоцитарных цитокинов (*TNF-α, IL*-2*, IL*-6*, IL*-10), эйкозаноидов и хемокининов (*MCP*-1, *CINC*-2). Ацетат и бутират модифицируют активность нейтрофилов и макрофагов, вовлекаемых в процессы воспаления, через индукцию у эпителиальных и иммунных клеток киллеров соответствующих цитокинов, принимающих участие в клеточной миграции, хемотаксисе лейкоцитов и подавлении образования молекул адгезии. Эти КЦЖК ингибируют активность сиртуинов и *NF-κB*, которые вовлечены в ослабление иммунного ответа на воздействие *LPS* грамотрицательных бактерий [3; 11; 24; 50], подавляют пролиферацию и активацию *T*-клеток [96], снижают синтез и содержание антител в периферической крови [12; 65], вызывают апоптоз у лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [24].

Предполагается, что некоторые КЦЖК (бутират, пропионат, но не ацетат) и другие метаболические продукты симбиотических микроорганизмов способны модифицировать баланс между про- и антивоспалительными иммунными механизмами за счет повышения выхода и активности внетимусных (кишечных) противовоспалительных регуляторных *Treg*-клеток и воздействия на ДК, вовлекаемые в процесс их образования. Воздействие КЦЖК на *Treg*-клетки связывают с изменением этими органическими кислотами эпигенетической регуляции генов в иммунных клетках [64; 65].

Поверхностные полисахаридные и белковые структуры пробиотических лактобацилл преимущественно вызывают провоспалительный *TNF-α* иммунный ответ у моноядерных клеток периферийной крови, в то время как антивоспалительные иммунные эффекты обусловлены совместным действием микробных метаболитов и поверхностных компонентов этих бактерий. *LPS* кишечных палочек в 100– 1000 раз эффективнее стимулировали синтез цитокинов (*TNF-α, IL*-6*, IL*-10) моноцитами периферийной крови, чем пептидогликаны; последние, в свою очередь, были в 10–100 раз эффективнее по сравнении с микробной липотейхоевой кислотой. Метаболиты и поверхностные структуры пробиотических бактерий проявляют свой противовоспалительный эффект через повышенную индукцию синтеза *IL*-10 [37]. Симбиотические (пробиотические) бактерии также продуцируют разнообразные бактериоцины, микроцины, другие антимикробные молекулы, способные опосредованно модулировать иммунные функции за счет подавления роста и вирулентного потенциала внедрившихся в макроорганизм патогенных и оппортунистических микроорганизмов [97]. Различные пробиотические микроорганизмы, их структурные компоненты (пептидогликаны, экзополисахариды, *LPS,* нуклеиновые кислоты, поверхностные *S*-белки и др.) и метаболиты (различные пептиды, КЦЖК, гомосериновые лактоны, допамин, серотонин, гистамин и др.) имеют специфические рецепторы и мишени в различных звеньях и клетках иммунной системы. Иммунологические эффекты пробиотиков и их низкомолекулярных эффекторов могут различаться у животных и у людей, в здоровом организме и у лиц с иммунологическими нарушениями и воспалительными проявлениями [64; 65; 86; 98].

Представители симбиотической кишечной микробиоты образуют также множество различных низкомолекулярных нейромедиаторов, способных модифицировать общий пул этих регуляторов функций нервной системы в организме человека (см. ниже).

Некоторые нейромедиаторы, образуемые представителями симбиотической микробиоты человека [15; 52; 58; 59; 111; 112; 122]

- Серотонин – лактококки, лактобациллы, стрептококки, кишечные палочки;
- С-дигидрооксифенилаланин (ДОПА) – лактобациллы;
- Допамин / Норадреналин – бациллы, лактобациллы, кишечные палочки;
- Ацетилхолин – лактобациллы;
- Гистамин – лактококки, лактобациллы, стрептококки;
- Триптамин – клостридии, руминококки;
- Тирамин – лактобациллы, энтерококки;
- Аспартат, глютамат, глицин, таурин, триптофан – лактобациллы;
- Бутират, ацетат, пропионат, ГАБА – лактобациллы, бактероиды, клостридии, бифидобактерии, розебурия, эубактерии.

Микробиота пищеварительного тракта, наряду с различными эукариотическими клетками человека, активно участвует также в формировании общего пула газовых нейротрансмиттеров (оксид азота, монооксид углерода, сероводород, аммиак, водород) [27; 104; 112], окситоцина, вазопрессина, нейропептидов, нейротропного фактора мозга и других гормонов и нейроактивных соединений в организме млекопитающих [59; 122].

В последнее время заметно увеличилось число идентифицированных микробных низкомолекулярных субстанций, способных модифицировать экспрессию генов как симбиотических бактерий, так и эукариотических клеток их хозяина [25; 130]. В течение многих десятилетий доминировало мнение, что здоровье, долголетие и риск заболеваний связаны с мутационными изменениями в линейной структуре ДНК. С современных позиций, генетическую систему следует дополнить эпигенетической системой, регулирующей включение и выключение генов микроорганизмов и эукариотических клеток в ответ на экзогенное или эндогенное воздействие разнообразных эффекторов. Эпигенетические изменения возникают в результате ковалентного присоединения/отсоединения различных химических групп (метильных, ацетильных, фосфатных и др.) к ДНК, гистонам и другим белкам. Эпигенетические мутации отмечаются в 100 раз чаще, чем традиционные. Эпигенетические изменения ДНК и хроматина обратимы, но могут сохраняться на протяжении нескольких клеточных генераций. Спектр

многих «работающих и молчащих генов» может меняться на протяжении жизни человека. Существует множество факторов и агентов, способных вмешиваться в эпигеномную регуляцию экспрессии генов и пост-трансляционную модификацию генных продуктов [80] (рис. 1).

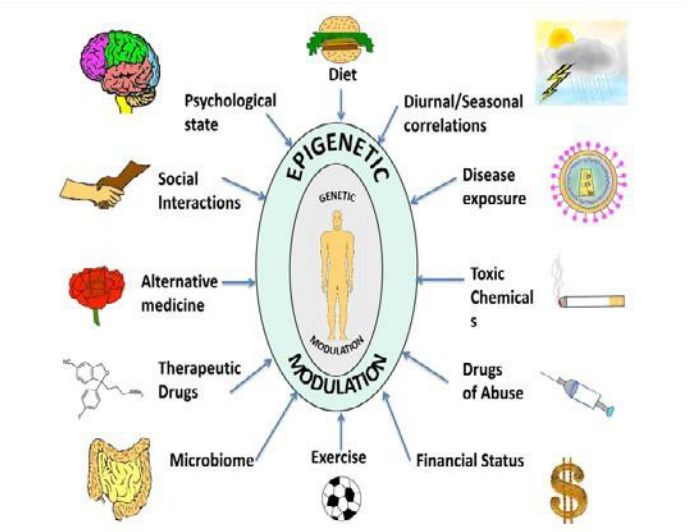


Рисунок 1. Экзогенные и эндогенные средовые факторы и агенты, способные вызвать эпигенетические модификации экспрессии генов [80]

Среди различных модуляторов эпигенетических механизмов, ответственных за экспрессию хромосомных, митохондриальных и микробных генов на протяжении всей жизни человека, важную роль играют его симбиотические микроорганизмы [25; 130]. Известно, что многие эпигенетические биохимические машины тесно связаны с энергетическими процессами организма. Согласно последним данным, митохондрии и мембраны симбиотических микроорганизмов следует рассматривать, как единый метаболически активный коллективный «орган», ответственный за синтез энергии в организме хозяина и продуцирование соединений, регулирующих экспрессию ядерных, митохондриальных и микробных генов. Энергетические и другие процессы в митохондриях и их функциональных аналогах (внутренние мембраны бактерий) требуют множества ферментов и их ко-факторов: витаминов (*B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, K1, K2*), не-

витаминовых субстратов (*NAD, NADH, NADP+, NADPH, ATF,* цитидин трифосфат, *S*-аденозил метионин, 3'фосфоаденозин-5'фосфосульфат, глютатион, коэнзим *B*, коэнзим *M*, коэнзим *Q*10, кофактор *F*-430, гем, альфа-липоевая кислота, метанофуран, молибдоптерин/молибден кофактор, пирролохинолин хинон, тетрагидробиоптерин, тетрагидрометаноптерин), минералов (*Ca, Cu, Fe++, Fe+++, Mg, Mn, Mo, Ni, Se, Zn*), аминокислот (аргинин, лизин, метионин, цистеин, β-аланин, серин, треонин, гистидин, триптофан, аспарагиновая кислота, карнитин), органических кислот, участников цикла Кребса, некоторых нуклеотидов (например, пиримидин), микроРНК и т.д., которые могут иметь микробное, пищевое или эндогенное происхождение [130; 134].

Продукты питания и симбиотические микроорганизмы оказывают свои эффекты на энергетический метаболизм, поведенческие, метаболические и сигнальные реакции человека за счет поставки организму пищевых субстратов, ко-факторов, а также через нейроэндокринные, метаболические, эпигенетические и иммунные механизмы. Нарушение функционирования оси бактерии-митохондрии-эпигенетика сопровождается недостаточным образованием АТФ и несвоевременной доставкой этого источника энергии в клетки и ткани, резким возрастанием в клетках высокореактивных свободных радикалов кислорода, азота и продуктов перекисного окисления, дефицитом и дефектом работы антиоксидантной защиты, нарушениями апоптоза и других циклов развития клеток, изменениями сигнальной трансдукции, укорочением теломер, дефектами протеостазиса, клеточным старением, истощением пула стволовых клеток, дефицитом и нарушением баланса образования соединений, участвующих в процессах регуляции экспрессии генов в митохондриальной, бактериальной и ядерной ДНК и в посттрансляционной модификации конечных продуктов этих генов. Из сказанного следует, что низкомолекулярные компоненты пищи и функциональные ингредиенты симбиотической микробиоты можно рассматривать как ведущих игроков в работе энергетических и эпигенетических биохимических машин [21; 28; 29; 63; 71; 122; 134; 139].

Эпигенетические изменения, возникающие в организме млекопитающих на протяжении всей жизни животных и человека, могут передаваться последующим поколениям, приводя к увеличению у них предрасположенности к дефектам стрессовых ответов и развитию множества хронических метаболических заболеваний [29; 130].

При обсуждении значимости симбиотических (пробиотических) микроорганизмов в формировании метаболома человека следует упомянуть, что в их микробиоме существуют кластеры генов, ответственные за синтез ряда специализированных микробных метаболитов (поликетдины, стеролы,

изопреноиды, нерибосомально синтезированные пептиды, другие природные продукты), функции которых в настоящее время изучены слабо; не вызывает сомнения, что такие микробные молекулы потенциально могут принимать участие в ряде важных иммунных, метаболических и регуляторных реакциях макроорганизма. Достаточно отметить, что такой специальный микробный метаболит, как рапамицин, в настоящее время проходит клинические испытания в качестве лечебно-профилактического средства при заболеваниях, связанных с нарушениями функций иммунной системы. Количество подобных микробных метаболитов со специфическими мишенями в перспективе несомненно будет только увеличиваться [64].

Поскольку многие из микробных соединений структурно и функционально являются аналогами или гомологами субстанций пищевого происхождения и/или продуцируемых эндогенно эукариотическими клетками хозяина, можно с уверенностью говорить, что низкомолекулярные микробные молекулы могут служить глобальными (универсальными) регуляторами внутри- и межпопуляционной информационной коммуникации любых живых организмов вне зависимости от уровня их эволюционной организации [89; 129; 131]. Метаболомный анализ плазмы крови безмикробных и конвенциональных мышей [151], а также сопоставление ко-метаболомов других животных и их микробиоты позволили выявить значительную связь метаболизма млекопитающих и их кишечной микробиоты [102]. Установлено, что пик молекулярных микробных маркеров в сыворотке крови пропорционален биомассе специфических микроорганизмов. Основываясь на этом, российские исследователи [40] предложили оригинальную для своего времени концепцию гомеостаза низкомолекулярных микробных молекул, согласно которой их содержание в биологических жидкостях является важнейшим регуляторным механизмом симбиотических взаимоотношений хозяина и его микробиоты; нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний. Они активируют, ингибируют активность различных клеток макроорганизма, но могут быть и индифферентными для него. Низкомолекулярные микробные соединения могут выступать в качестве метаболических молекул, предшественников или ко-факторов биоактивных соединений, сигнальных молекул, молекул, обладающих одновременно метаболической и сигнальной активностью. Их эффекты могут проявляться на молекулярном (структуры ДНК и хроматина; РНК- интерференция; посттрансляционная модификация генных продуктов) и клеточном (на поверхности и мембранах клеток, в митохондриях и рибосомах) уровнях, внутри клеточной цитоплазмы, в межклеточном пространстве, в тканях, органах, физиологических системах, а также на уровне

всего организма [53; 129]. Большинство метаболитов, обнаруживаемых в биологических жидкостях человека, по своему происхождению не связаны с метаболической активностью его собственных клеток. Биохимическая активность представителей симбиотической микробиоты в значительной степени ответственна за метаболомный состав человека. Общее число потенциальных метаболитов кишечных бактерий до настоящего времени определить невозможно; в их число входят молекулы пищевого, эндогенного и микробного происхождения. Можно лишь предполагать, что существуют тысячи и миллионы метаболитов микробной природы или образуемых в результате микробной трансформации субстратов и метаболитов другой природы. Многие микробные метаболиты структурно и функционально схожи у различных людей; но некоторые из них уникальны и могут обнаруживаться лишь у отдельных лиц. В любом случае при оценке метаболома человека следует иметь в виду, что микробные метаболиты, также как и микробно трансформируемые, могут выступать и как факторы поддержания здоровья, и как агенты, участвующие в патогенезе заболеваний [64].

Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотических микроорганизмов живых организмов

Микроорганизмы являются практически главными рабочими лошадками современной биотехнологии. Следует отметить, что значительную часть существующих в природе штаммов микроорганизмов, включая многих представителей анаэробных симбиотических бактерий кишечника человека, невозможно культивировать в обычных микробиологических лабораториях [47]. В 1 г почвы присутствует до 1000–10000 видов прокариотических микроорганизмов. Из 23000 известных в настоящее время микробных метаболитов (42% из них образуются грибами и 32% ленточными бактериями, актиномицетами) многие уже применяются в виде антибиотиков, противораковых средств, иммунодепрессантов, гипохолестеринемических, антивирусных, противогельминтных препаратов, нутрицевтиков, экзополисахаридов пищевого и промышленного назначения, сурфактантов, гербицидов, различных энзимов, аминокислот, витаминов, вакцин и т.д. Достаточно сказать, что уже известно более 15000 различных природных и созданных на их основе полусинтетических и синтетических антибиотиков, из которых 150 присутствуют на рынке. В настоящее время изолировано более 1000 только антимикробных пептидов, типичным примером которых являются бактериоцины. Только представители рода *Myxobacteria* образуют более 300 различных антимикробных соединений. Мировой рынок антибиотиков в настоящее время превышает 35 млрд долл. США [125].

Ежегодное производство глютаминовой кислоты с использованием микробных стартерных культур превышает 2,2 млн тонн, лизина — 1,3 млн тонн, треонина — 77000 тонн, фенилаланина — 16000 тонн, витамина *B*12 — 12 тонн. Выпуск полимолочной кислоты микробного происхождения по своим объемам не отличается от полипропилена и достигает 140000 тонн в год; важной особенностью полимолочной кислоты является способность к быстрой биодеградации.

Вторичные метаболиты микробного происхождения позволили в течение 50–75 последних лет практически удвоить среднюю продолжительность жизни человека. Базой для подавляющего большинства микробных биотехнологических продуктов, производимых в мире, при этом являлись преимущественно культуры микроорганизмов, изолированные из почв и водоемов. В последнее десятилетие для биотехнологических целей начинают использовать представителей симбиотической микробиоты растений, низших и высших животных, включая человека. Это стало революцией в современной биотехнологии. Так, оказалось, что симбиотические бактерии лишь у губок составляют до 40% их биомассы. Симбиотические бактерии этих простейших животных образуют до 400 различных вторичных метаболитов с выраженными фармакологическими и иными эффектами; на основе некоторых из них приготовлен ряд противоопухолевых препаратов, два из которых уже внедрены в клиническую практику.

Напомним, что на коже и слизистых взрослого человека присутствует до 2–3 кг симбиотических микроорганизмов, принадлежащих к более чем 1500 родам и включающих до 40–70 тысяч различных штаммов. Мировой рынок только пробиотиков и пробиотических кисломолочных продуктов на основе симбиотических кисломолочных бактерий животного происхождения сегодня достигает 30 млрд долл. США с ежегодным приростом в 2–5%. По нашему мнению, пробиотики на основе живых микроорганизмов, коммерчески присутствующие сейчас на современном рынке, следует рассматривать как первую генерацию биотехнологических продуктов, использующих симбиотические микроорганизмы млекопитающих (включая человека) в качестве стартерных культур для производства различных средств, направленных на коррекцию микроэкологических нарушений.

Знания молекулярного языка симбиотических (пробиотических) микроорганизмов позволяют более интенсивно и целенаправленно разрабатывать следующее поколение пробиотических лекарственных препаратов и продуктов функционального питания. Будущее развитие концепции традиционных пробиотиков, по нашему мнению, заключается в создании лекарственных средств, биологически активных пищевых добавок и

продуктов функционального питания, которые можно обозначить общим термином «метабиотики» [22; 33; 127–129; 131]. Под этим термином мы предлагаем понимать микроэкологические средства, направленные на сохранение и восстановление состава и функций симбиотической микробиоты человека, животных и растений, созданные на основе компонентов клеток, метаболитов и сигнальных молекул уже известных или потенциальных пробиотических штаммов микроорганизмов, а также синтетические (и/или полусинтетические) метабиотики, которые будут сконструированы искусственно как аналоги или улучшенные копии природных биологически активных соединений, образуемых симбиотическими микроорганизмами. Метабиотики имеют известную химическую структуру, и их применение позволяет оптимизировать специфические для организма физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с активностью индигенной микробиоты хозяина. Эта новая группа микроэкологических средств по своей лечебно-профилактической эффективности должна быть равной или превышать эффективность пробиотиков первой генерации, но быть более безопасной по сравнению с традиционными пробиотиками.

Следует отметить, что идея использования симбиотических (пробиотических) микроорганизмов в качестве стартерных культур для производства низкомолекулярных биоактивных соединений обсуждалась в научной литературе многими исследователями. Для таких микробных продуктов, помимо термина «метабиотики», предложенного нами более 10 лет назад, использовали термины «метаболитные пробиотики» [4; 5], «постбиотики» [101; 144], биологические лекарства [137], «фармабиотики» [54]. Известные и новые потенциальные штаммы симбиотических (пробиотических) микроорганизмов могут стать источником сотен (тысяч) низкомолекулярных биоактивных соединений (бактериоцины и другие антимикробные молекулы, короткоцепочечные и другие жирные кислоты, биосурфактанты, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, белки, включая ферменты и лектины, пептиды с различной функциональной активностью, аминокислоты, факторы роста и коагуляции, индукторы дефензин-схожих молекул, различные сигнальные и транспортные молекулы, плазмалогены, фенолсодержащие соединения, ко-факторы и т.д.) [31; 54; 76; 88; 89; 131; 137]. Различные штаммы симбиотических (пробиотических) микроорганизмов могут образовывать наборы низкомолекулярных соединений, кандидатов для конструирования метабиотиков общего или специфического назначения. Реальная эффективность и безопасность этих

микробных молекул и предлагаемых на их основе метабиотиков в значительной степени будет зависеть от физикохимических характеристик микробных биоактивных компонентов, их взаимоотношений друг с другом и другими компонентами в области их приложения, которые могут как усиливать, так и ингибировать их активность, конкуренцию в борьбе за специфические транспортные белки или место абсорбции. Физиологическое состояние потребителя или его заболевание, пищевой рацион, прием тех или иных лекарственных препаратов также могут существенно изменять эффективность и безопасность микробных биологически активных субстанций (метабиотиков). Некоторые группы микробных низкомолекулярных соединений, образуемые пробиотическими микроорганизмами (КЦЖК, другие органические кислоты, различные белки, пептиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, микробные полисахариды, пептидогликаны, витамины, антиоксиданты, различные ко-факторы — коэнзим *A*, коэнзим *Q*, различные транспортные и сигнальные молекулы, в том числе газовые и другие нейротрансмиттеры) уже находят применение в промышленном производстве метабиотиков [129; 131].

Для некоторых метаболитов, продуцируемых симбиотическими (пробиотическими) бактериями, установлены мишени и эффекты в прокариотических и эукариотических клетках. Низкомолекулярные микробные соединения, образуемые из эндогенных и экзогенных субстратов, либо свободно проходят через стенку и мембраны различных эукариотических и микробных клеток, либо для своего проникновения нуждаются в наличие у клеток специфических рецепторов и переносчиков. Они могут выступать в качестве субстратов, ко-субстратов, метаболитов в различных биохимических и сигнальных реакциях; некоторые из них обладают либо метаболической, либо только сигнальной активностью. В зависимости от места своего приложения эти биоактивные молекулы подразделяют на те, которые оказывают свои эффекты на молекулярном уровне (на репликацию и экспрессию генов, транскрипцию и трансляцию генетической информации; посттрансляционные эффекты), на клеточном (на поверхности, в мембранах клеток; биосинтез белка и энергии в митохондриях и рибосомах), внутри гиалоплазмы клеток (в местах расположения ядра, органелл и включений клеток), в межклеточном матриксе (в месте локализации капилляров, синапсов нервных окончаний, осуществления метаболических реакций, обмене межклеточной информацией и т.д.), в тканях, органах, физиологических системах и организме в целом [129]. Мишенями для микробных биоактивных соединений в организме млекопитающих могут быть метагеном и метаэпигеном эукариотических и

микробных клеток, эпигенетический контроль экспрессии конкретных генов и посттрансляционная модификация генных продуктов, внутри- и межклеточный обмен информацией среди микробных популяций и между хозяином и его симбиотической микробиотой, в том числе «кворум сенсинг» регуляция, метаболические и поведенческие реакции, рост и развитие суперорганизма и его здоровье в целом.

Наиболее известные метабиотики на рынке микроэкологических средств в нашей стране и за рубежом

Наиболее известные метабиотики, присутствующие на российском рынке

- Хилак-Форте (*Hylak Forte*);
- Бактистатин;
- Низин, сафилококцин, томицид (различные антимикробные препараты бактерицинового типа);
- Закофалк (*Zakofalk*, комбинация бутирата натрия и инулина);
- Хелинорм (инактивированные клетки пробиотических бактерий *L. reuteri*, специфически связываются с *H. pylori* и выводят эти бактерии из организма естественным путем; рекомендуется для профилактики гастрита, язвенной болезни и рака желудка);
- Актофлор-С (ауторегулятор роста и развития эукариотических и прокариотических клеток на основе ацетата, лактата, сукцината, формиата, лизина, глутаминовой и аспарагиновой кислот, валина, метионина, аланина, лейцина, глицина);
- Дайго (*Daigo*, смесь пептидов — биорегуляторов, которые экстрагируют из 16 штаммов различных видов лактобацилл *L. curvatus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. brevis*, *L. rhamnosus* после культивирования их в течение года на соевом молоке; нормализируют состав и функции кишечной микробиоты);
- Ацилпол (комбинированный препарат на основе живых лактобацилл *L. acidophilus*, обогащенный полисахаридами кефирных грибов).

В последнее десятилетие на рынки ряда стран, включая Российскую Федерацию, уже выведены некоторые метабиотики, при производстве которых использованы природные (либо искусственные) биоактивные молекулы, схожие или идентичные тем, которые продуцируются

представителями нормальной микробиоты человека. Они доказали свою лечебно-профилактическую эффективность при некоторых инфекционных и метаболических заболеваниях (см. выше).

Среди представленных метабиотиков наибольшим спросом у потребителей нашей страны пользуются Хилак-Форте и Бактистатин, ежегодные объемы продаж которых уже превышают миллионы упаковок каждого препарата. Хилак Форте (*Hylak Forte* — (*Ratiopharm/Merckle, Germany, Code EAN*: 4030096245166; *N P No*1497/01, 2009-05-14) представляет собой жидкий, не содержащий микробные клетки лекарственный препарат, предназначенный для орального применения. В его составе метаболические продукты *Escherichia coli DSM* 4087 (25 г), *Streptococcus faecalis DSM* 4086 (12,5 г), *Lactobacillus acidophilus DSM* 4149 (12,5 г) и *Lactobacillus helveticus DSM* 4183 (50 г). Положительные эффекты этого стерильного жидкого лекарственного средства объясняют присутствием в нем летучих жирных кислот, молочной кислоты и некоторых не идентифицированных низкомолекулярных микробных субстанций. Имеются указания, что положительное воздействие на здоровье детей и взрослых этого метабиотика связано с восстановлением состава и функций кишечной микробиоты, водно-солевого и кислотно-щелочного балансов, нормализацией уровней витаминов *В* и *К* в макроорганизме, обеспечением энергией энтероцитов и иммунных клеток кишечника [1].

Бактистатин — это российская биологически активная добавка, представляющая собой лиофильно высушенный безмикробный фильтрат культуральной жидкости *Bacillus subtilis* штамм № 3, содержащий липолитические и протеолитические ферменты, лизоцим, каталазу, полипептиды, пептидогликаны, полисахариды, аминокислоты, некоторые витамины группы *В*, соевые компоненты, сорбированные на цеолите. Оральный прием этой пищевой биологической добавки нормализует микробную экологию пищеварительного тракта, повышает переваривание жиров и белков в кишечнике, оказывает иммуномодулирующий и детоксикационный эффект
[6–9; 14].

На международном рынке присутствуют и другие метабиотики. Среди них следует отметить препараты, представляющие собой гликопротеин кишечных палочек с аноректической активностью [145]; микробный комплекс полисахарид/гликопептид из штамма *Lactobacillus casei* с гипотензивным эффектом [39; 124]; трипептиды (*Val-Pro-Pro* и *Ile-Pro-Pro*) из штаммов *Lactobacillus helveticus*, ингибирующие ангиотензинконвер- тирующий энзим и мягко снижающие кровяное давление [99; 100]. Следует ожидать, что в

ближайшее годы на рынке метабиотиков появятся лекарственные препараты, биологически активные пищевые добавки и/или обогащенные функциональные продукты питания, в состав которых будут входить белки, пептиды, адгезины [88; 89], биосурфактанты [13], лектины [32; 87], нуклеиновые кислоты, другие компоненты клеточных стенок [54], связанные с микробными клетками или продуцируемые в культуральные жидкости лактобацилл, бифидобактерий, энтерококков, а также других симбиотических (пробиотических) бактерий.

Производители метабиотиков, выводимых на рынок в качестве лекарственных средств, биологически активных добавок к пище либо как компонент продуктов функционального питания, должны получать разрешение от соответствующих национальных или международных организаций, контролирующих качество и безопасность лекарственных средств и пищевых продуктов. Для промышленного выпуска метабиотиков различного назначения на основе симбиотических (пробиотических) микроорганизмов человеческого происхождения, помимо изоляции, таксономической идентификации, исследования их позитивных целевых качеств и безопасности, важным моментом является обеспечение биотехнологических производств стандартными высококачественными и стабильными по своим биологическим и технологическим характеристикам стартерными культурами. Для этих целей следует создавать новые или использовать уже имеющиеся специальные центры, обеспечивающие биотехнологические предприятия так называемыми закваскамипрямого внесения (ЗПВ). Традиционные закваски требуют предварительного проращивания, а затем нескольких пересевов стартерных культур микроорганизмов на самих производствах для получения необходимого количества микробных клеток перед их внесением в производственные крупнотоннажные емкости. В результате многократных пересевов в исходной культуре появляется множество микробных клонов, которые по своим технологическим и целевым характеристикам могут значительно отличаться от исходного заявленного стартерного штамма. ЗПВ — это производственные закваски, изготовленные на специализированных предприятиях в виде сухой или замороженной биомассы штамма продуцента; после попадания на соответствующие биотехнологические заводы ЗПВ сразу же вносятся в производственные крупнотоннажные емкости.

В России современные отечественные предприятия по производству ЗПВ различного профиля практически полностью отсутствуют. Существующие в настоящее время у нас в стране 5–10 небольших предприятий по производству заквасок (некоторых аналогов ЗПВ) обеспечивают не более 20% ежегодного

российского производства кисломолочной продукции. Остальные отечественные производители кисломолочной продукции используют ЗПВ зарубежного производства (Дания, Голландия, ФРГ, Италия, Франция). Следует заметить, что в Российских коллекциях микроорганизмов до настоящего времени сохранились еще многие отечественные стартерные культуры, которые при правильной организации работы с ними можно использовать для промышленного производства пробиотиков и пробиотических продуктов питания. Сохранена необходимая научно-технологическая документация, позволяющая достаточно быстро и экономически обоснованно организовать на российских предприятиях производство различных оригинальных биотехнологических продуктов; еще живы исследователи и специалисты, владеющими биотехнологическими навыками. Это обосновывает не только возможность, но и необходимость скорейшей организации в нашей стране промышленного производства метабиотиков с использованием в качестве стартерных культур оригинальных российских штаммов микроорганизмов. Последнее позволит в короткие сроки организовать в РФ новую биотехнологическую отрасль для производства разнообразных лекарственных препаратов, биологически активных добавок и функциональных продуктов, обогащенных этими микробными низкомолекулярными субстанциями.

Ниже представлены некоторые формы метабиотиков, которые могут найти применение в медицине, косметологии или в качестве различных биологически активных соединений и продуктов функционального питания или обогащающих добавок к последним.

Потенциальные формы метабиотиков

- Метапробиотики;
- Метапребиотики;
- Метасинбиотики;
- Метанутриобиотики;
- Полусинтетические и синтетические метабиотики:
  - Лекарственные препараты;
  - Биологически активные добавки или компоненты продуктов функционального питания;
  - Косметические средства различных видов (жидкие, сухие, пасты, мази и т.д.).

Перспективы в области создания пробиотиков и метабиотиков специального назначения

Анализ современной литературы свидетельствует, что разработка средств, направленных на оптимальное становление, сохранение и восстановление симбиотической микробиоты человека и их внедрение в практику, становится одним из наиболее важных направлений профилактической и восстановительной медицины. С одной стороны, у традиционных пробиотиков, изготовляемых на основе живых пробиотических штаммов, ведется поиск и детализация новых мишеней приложения, а с другой — изолируются и идентифицируются те биологически активные микробные молекулы или их комплексы, которые определяют мишени их приложения, эффективность и возможные негативные последствия применения этих пробиотиков. Селекцию новых потенциальных пробиотических штаммов, способных модифицировать микроэлементный, антиоксидантный, противовоспалительный, психический статусы, эпигенотип, «кворум сенсинг» сигнализацию, ведут как среди доминирующих видов микроорганизмов, так и среди тех видов, представители которых присутствуют на коже и слизистых в небольших количествах [26]. Знание спектра и концентраций низкомолекулярных биологически активных соединений, продуцируемых конкретными индустриально используемыми или потенциальными пробиотическими штаммами, как полагают, может помочь конструировать новые эффективные метабиотики, а также устанавливать оптимальную частоту, дозу и способ их назначения. Отобранные штаммы человеческого происхождения, обладающие оригинальной функциональной или биохимической активностью, могут стать перспективными стартерными культурами для крупномасштабного биотехнологического производства микробных биоактивных субстанций специфического назначения. Их использование в качестве самостоятельных метабиотиков или обогащающих добавок известных традиционных пробиотиков, биологически активных пищевых добавок и продуктов функционального питания позволит разрабатывать и внедрять в практику более эффективные микроэкологические средства для сохранения и восстановления симбиотической микробиоты у большинства населения, у специфических контингентов и отдельных лиц. Необходимо более интенсивно и детально исследовать геном, эпигеном и метаболом известных и потенциальных пробиотических штаммов с целью выявления генов, ассоциируемых с синтезом определенных биологически активных соединений. Это позволит разрабатывать улучшенные технологии производства микробных соединений с повышенной биологической и

фармакологической активностью, обладающих выраженной технологической финансово-экономической привлекательностью.

Внедрение концепции «Метабиотики» в практику позволит включить в биотехнологию не только штаммы, относящиеся к традиционным пробиотическим видам (бифидобактерии, лактобациллы, кишечные палочки, энтерококки, бациллы, дрожжи), но и десятки и сотни других штаммов, принадлежащих к другим видам доминирующих филов симбиотических микроорганизмов (*Bacteroides, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Archae*). Расширение спектра обнаруживаемых низкомолекулярных микробных компонентов и метаболитов (антимикробных агентов, регуляторов энергетического метаболизма в митохондриях хозяина, соединений, снижающих уровень триглицеридов, липопротеинов холестерина низкой плотности, модификаторов иммунных ответов, антидепрессантов, усилителей памяти и других) у симбиотических микроорганизмов, доминирующих в организме человека, создаст основу для резкого увеличения линейки выпускаемых метабиотиков. Они могут стать более эффективными и безопасными, чем те, которые уже созданы на основе биоактивных соединений, синтезируемых традиционными пробиотическими штаммами бифидобактерий, лактобацилл, кишечных палочек, бацилл и дрожжей [131; 137; 138; 151]. Формирование базы данных индивидуальных низкомолекулярных биологически и фармакологически активных соединений или группы их, образуемых представителями различных видов симбиотических микроорганизмов человека, может сыграть ключевую роль при создании метабиотиков целевого назначения, а в последующем — синтетических и полусинтетических метабиотиков. Увеличение наших знаний о микробных метаболитах и сигнальных молекулах, присутствующих в биологических жидкостях здоровых людей, принадлежащих к различным этническим группам, может иметь также большую диагностическую ценность и стать предпосылкой для конструирования экспрессных тест-систем для оценки метаболома здоровых и больных людей [40; 72; 76; 92; 102; 103; 131].

Ниже представлены некоторые новые мишени и подходы к созданию метабиотиков целевого назначения:

– модулирующие *Quorum sensing* регуляцию;

– поддерживающие стабильность генома и микробиома;

– модифицирующие антиоксидантный (*мета-антиоксибиотики*), психический (*мета-психобиотики*) статусы;

– вмешивающиеся в энергетический обмен в митохондриях (*метаэнергобиотики*);

– участвующие в эпигеномной регуляции фенотипической экспрессии генов и вызывающие посттрансляционные эффекты (*метаэпигенобиотики*);

– модулирующие внутриклеточный информационный обмен в популяциях прокариотических, эукариотических клеток, а также между бактериями и клетками хозяина (*мета-информобиотики*).

Поскольку продукция биоактивных молекул микробного и животного происхождения часто связана с пребиотик-стимулирующим вторичным метаболизмом [120; 137], вероятно, будет иметь смысл также конструировать комбинированные препараты («метабиотик/пребиотик»), которые можно будет выводить на рынок либо как самостоятельные биологически активные добавки, либо как новые группы продуктов функционального питания, обогащенные этими компонентами [131; 138].

Взаимоотношения между хозяином и его микробиотой регулируются через взаимный постоянно протекающий обмен сигнальной информацией [15; 38; 126], в том числе за счет продуцирования симбиотическими микроорганизмами КЦЖК, оксида азота, глутамата, бета-аланина, ГАБА, биотина, поверхностных белков, пептидов, полисахаридов, лектинов, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, гликопептидов, флагеллинов и их комплексов, липополисахаридов и других низкомолекулярных соединений, способных модифицировать рост, регенерацию и апоптоз кишечных эпителиальных и иммунных клеток, моторику, ферментативную активность и структуру слизистой кишечника, структуру *Toll*- и других рецепторов, индуцировать синтез регуляторных сигналов, антимикробных пептидов, усиливать или ингибировать васкулиризацию кишечника, активность рецепторов в кишечной нервной системе, предотвращать и восстанавливать повреждения слизистой, проницаемость кишечного барьера [57; 89; 94; 106; 129; 131].

В последние годы появилось значительное количество научных сообщений, свидетельствующих о способности определенных низкомолекулярных соединений, образуемых симбиотическими (пробиотическими) микроорганизмами, модифицировать поведенческие реакции человека, животных и насекомых. Накапливаемые в этом направлении сведения открывают перспективы эффективного использования микробных продуктов в виде мета-психобиотиков и мета-информобиотиков как в научных исследованиях, так и в медицинской и ветеринарной практике [15; 27; 112]. Для производства в ближайшем будущем мета-психобиотиков рекомендуется использовать штаммы симбиотических (пробиотических) бактерий, образующих низкомолекулярные субстанции с той или иной нейротрансмиттерной активностью или их комплексом (см. ниже).

Нейромодуляторные эффекты и мишени функциональных ингредиентов микробного происхождения [15; 63; 112]

- Триметиламин участвует в социальной коммуникации (привлекательный запах).
- Желчные кислоты. Дисбиозы, сопровождающиеся нарушением метаболизма желчных кислот кишечными микроорганизмами, нередко приводят к риску печеночной энцефалопатии.
- Фенол и фенольные производные. Их повышенные концентрации в пробах мочи обнаруживаются у детей с аутизмом и больных шизофренией. Они также участвуют в ингибировании превращения дофамина в норадреналин.
- Индол — микробный метаболит, образующийся из триптофана. Индол3-пропионовая кислота защищает нейроны от окислительного повреждения и гибели, вызываемых воздействием бета-амилоидных белков у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера.
- Триптамин — нейропептид, стимулирующий высвобождение серотонина. Низкий уровень триптамина обнаружен у пациентов с тяжелой депрессией.
- Витамины B12, K, биотин, кобаламин, фолаты, никотиновая и пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин — ко-факторы метаболических реакций участвующих в синтезе нейротрансмиттеров и реализации их функций.
- Короткоцепочечные жирные кислоты. Пропионат влияет на социальное поведение, меняет фосфолипидный состав клеток головного мозга, а также уровни нейропептидов (серотонин, глутамат, дофамин). Бутират влияет на энергетический гомеостаз, настроение, поведение. Ацетат — основной субстрат для синтеза ацетил-КоА, увеличивает ацетилирование гистонов, влияет на долговременную память, консолидацию и нейропротекцию/регенерацию. КЦЖК модифицируют количество доноров метильных групп, вмешиваясь в метаболизм моноуглеродных соединений, тем самым потенциально влияя на метилирование ДНК и гистонов.
- NO, CO, CO_2, H2S, H_2, CH_4, NH_3 оказывают свои эффекты по иммунологическим, биохимическим и нейроэндокринным каналам; модулируют транскрипцию, посттрансляционную модификацию белков, редокс-сигнализацию и регуляцию ионных каналов и молекул-переносчиков.
- Спермидин — полиамин, замедляющий возрастное ухудшение памяти.
- Гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин и другие стимулируют эпителиальные, энтероэндокринные клетки кишечника и синтез пептида YY, нейропептида Y, холецистокинина, глюкагоноподобного пептида-1,2 и вещества P.
- Метан. Кишечные микробы и их метаболиты могут изменять моторику кишечника. Например, запоры, нередко связанные с нарушенной микробной продукцией метана, часто предваряют развитие нейродегенеративных и раковых заболеваний.

Потенциальная обратимость эпигенетических изменений позволяет разрабатывать метабиотики, которые могут активировать или ингибировать соответствующие эпигенетические процессы (мета-эпигенобиотики) и сигнальную трансдукцию (мета-информобиотики) (см. ниже). Это повысит устойчивость человека к негативным средовым воздействиям и позволит эффективно бороться с патологиями, возникающими как результат эпигеномных или информационных нарушений (атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, рак, болезни Альцгеймера и Паркинсона, другие нейродегенеративные, метаболические и аутоиммунные хронические заболевания).

Модуляция эпигенетической регуляции — мишень для селекции новых эпигенометабиотиков

- Микробные субстраты, ко-факторы, вмешивающиеся в эпигенетическую регуляцию (ферменты, органические кислоты и аминокислоты, витамины, лектины, другие коэнзимы);
- Микробные ингибиторы и активаторы эпигенетического сигналинга общего назначения (короткоцепочечные жирные кислоты, газообразные молекулы, лектины);
- Микробные активаторы и ингибиторы, специфически воздействующие на конкретные ферменты, участвующие в работе эпигенетических машин — метилтрансфераз, демитилаз, ацетилтрансфераз, сиртуинов, рибозилтрансфераз, гидролаз, фосфотрансфераз, киназ, BirA лигаза, синтетаз, нуклеаз, ДНК- и РНК-лигаз (бутират, микробные дериваты растительных полифенолов);
- Микробные антагонисты рецептор-лиганд взаимоотношений (трансизомеры жирных кислот, L-изомеры углеводов, D-изомеры аминокислот, лектины);
- Микробные протеазы, деградирующие ферменты, эффекторы или рецепторы, вовлекаемые в эпигенетические процессы (ацилазы, лактоназы, серпины бифидобактерий);
- Полусинтетические и/или синтетические аналоги различных модификаторов эпигенетических механизмов.

Потенциальными кандидатами в метабиотики могут быть компоненты и метаболиты анаэробных бактерий и архибактерий, участвующие в синтезе и модуляции продукции микробными и эукариотическими клетками различных

газовых молекул (*NO, CO,* H_2S, H_2, CH_4, NH_3 и др.). Многие из этих газовых молекул являются древнейшими сигнальными молекулами. Они меняют редокс-сигнализацию, регулируют активность ионных каналов и ионных транспортеров в различных клетках, вмешиваясь практически во все физиологические функции, биохимические реакции и поведение, влияя на стабильность метагенома, эпигенома, фенотипическую экспрессию генов и посттрансляционную модификацию клеточных продуктов [27; 35; 104; 112; 123]. Например, предварительные исследования показали, что назначение больным и здоровым лицам молока или воды, обогащенных повышенными концентрациями молекулярного водорода, оказывало выраженный позитивный эффект при самых различных патологических состояниях (рис. 2) и повышенных физических нагрузках.

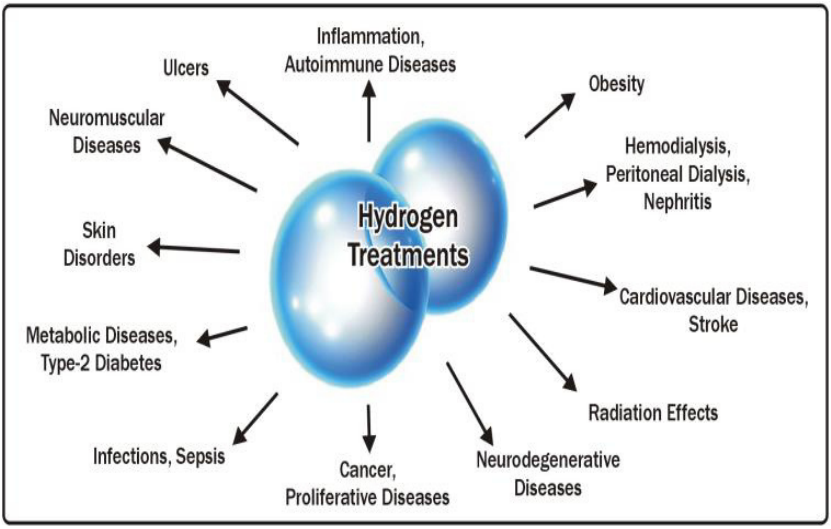


Рисунок 2. Патологические синдромы и заболевания, при которых функциональные жидкие продукты питания, обогащенные молекулярным водородом, проявляли оздоровительные эффекты [104]

Среди новых подходов и приемов коррекции симбиотической микробиоты следует назвать некоторые технологии, напрямую не связанные с концепцией метабиотиков. Среди них особое внимание уже более двадцати лет привлекают так называемые аутопробиотики, разработка которых требует организации в различных странах и регионах нашей планеты криогенных банков индивидуальных симбиотических микробиоценозов кишечного тракта

здоровых людей. Важность подобных банков определяется огромным этническим разнообразием человеческой популяции, выраженными особенностями пищевых рационов и состава симбиотической микробиоты у отдельных ее представителей, а также экологогеографическими особенностями их мест проживания. На базе симбиотических ассоциаций микроорганизмов, длительно сохраняющихся в неизменном состоянии при низких температурах (от –80 до –196°С), можно создавать аутопробиотики для индивидуального применения или осуществлять микроэкологическую инженерию [20; 128; 132; 140]. Коллекции природных индивидуальных микробиоценозов людей позволяют долговременно сохранять биоразнообразие микробиоты человеческой популяции, ныне проживающей на нашей планете, а также производить аутопробиотики с использованием аутоштаммов индигенной микробиоты, предназначенные для лиц, от которых изолировались эти микробиоценозы. При необходимости на базе сохраняющихся микробиоценозов можно готовить стартерные культуры для изготовления пробиотиков/метабиотиков специфического назначения для коррекции тех изменений метаболома конкретного человека, которые являются маркерами риска заболевания или уже развившегося патологического состояния.

Эпигенетическая программа человека формируется в первые тысячу дней его жизни; на процесс программирования оказывают влияние многие факторы и агенты — в первую очередь, соединения пищевого и микробного происхождения. В этой связи, несомненно, целесообразным становится искусственное формирование симбиотической микробиоты матери и ребенка (микроэкологическая инженерия) [127; 132]. Криогенно сохраняющиеся микробиоценозы могут использоваться для микроэкологической инженерии, в первую очередь, беременных и кормящих женщин, новорожденных и детей первых двух лет жизни для направленного формирования микробной экологии будущего человека. В случае невозможности или нецелесообразности назначения этим категориям лиц аутопробиотиков, их можно будет заменять индивидуальными метабиотиками специального назначения. Среди категорий людей, симбиотические микробиоценозы которых предполагается направлять на длительное сохранение в криобанки, в первую очередь, следует назвать всех здоровых детей в возрасте 2–6 лет, а также молодых (прежде всего, первородящих) женщин. Подобные криобанки следует создавать для лиц, работающих в экстремальных условиях в течение длительного времени (сотрудники силовых структур, летчики, подводники, космонавты, журналисты, водители общественного транспорта, бизнесмены и др.), а также для людей, живущих или работающих в неблагоприятных

экологических условиях (работники химических предприятий, атомных электростанций, участники полярных экспедиций и т.д.); практически все люди, желающие сохранить свою естественную микробиоту в течение длительного времени и при необходимости использовать ее для осуществления микробной аутотрансплантации, могли бы направлять свои природные микробиоценозы в подобные криобанки [20; 127; 128; 134].

В США и некоторых странах Западной Европы, в Японии и Австралии для лечения хронических воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (прежде всего, при терапии лиц, страдающих язвенным колитом, вызванном *Clostridium defficile*) находит применение технология трансплантации микробиоты толстого кишечника непосредственно у постели больного. Эта технология включает взятие фекального содержимого у здоровых людей и его введение через рот (используют специальный зонд) или интраректально (в виде клизм) больным с тяжелыми клиническими проявлениями колита. Обычно количество таких манипуляций не превышает 10 на протяжении двух-трех недель. Хотя подобные трансплантации в мире уже превысили 7000 случаев, их значимость в последнее время подвергают все большей критике из-за нередко возникающих осложнений после этих манипуляций [82]. Негативные последствия предлагаемой технологии трансплантации фекального содержимого достаточно предсказуемы, поскольку в подавляющем большинстве такие манипуляции с переносом разбавленных фекалий не учитывают строгую индивидуальность симбиотической микробиоты кишечника каждого человека [26]. Криогенные банки, создаваемые для сохранения микробиоценозов людей в раннем детском возрасте, и комплексные аутопробиотики — это те технологии, которые могли бы решить все проблемы, возникающие сегодня при традиционной трансплантации фекального содержимого.

В настоящее время у микроорганизмов, в том числе симбиотических, выявлено более 500 генов, детерминирующих синтез разнообразных токсинов и других факторов патогенности; известно также около двухсот генов, ответственных за резистентность к различным антимикробным соединениям, включая антибиотики и другие лекарственные средства с антимикробными эффектами (антигистаминные препараты, антидепрессанты и т.д.). В этой связи использование живых пробиотиков может быть важным условием, ответственным за распространение трансмиссивных генов вирулентности и антибиотикорезистентности среди человеческой популяции. В зарубежных научных кругах обсуждается возможность создания пробиотиков с использованием приемов синтетической биологии. Эта молекулярная технология подразумевает детальное исследование штаммов

представителей симбиотической микробиоты на наличие у потенциальных стартерных культур генов антибиотикорезистентности, патогенности или генов, отвечающих за малигнизацию соматических клеток, а также генов, ответственных за совместимость с индигенной микробитой и иммунологическую толерантность. После детального исследования геномов потенциальных стартерных культур с использованием соответствующих современных молекулярно-генетических технологий, предполагается конструировать синтетические пробиотические штаммы, лишенные генов, ответственных за синтез потенциально негативных для экологии и здоровья соединений. Одновременно в эти культуры возможно вводить гены, детерминирующие синтез потенциально благоприятных для здоровья человека биоактивных соединений. Речь фактически идет даже о разработке новых микробиологических структур, в том числе тех, которые ранее никогда не обнаруживались в природе [26].

Поиски новых типов локально действующих потенциальных антимикробных соединений (фагобиотики, бактериоцины, другие антимикробные пептиды, новые варианты антибиотиков и т.д.) следует рассматривать как еще одно направление коррекции дисбаланса микроэкологии пищеварительного тракта. Его реализация также может осуществляться на основе штаммов микроорганизмов, хранящихся в криогенных банках индивидуальных микробиоценозов здоровых людей [26; 125; 147].

Заключение

Человек по количественному содержанию клеток — больше прокариотический, чем эукариотический организм. Симбиотические (индигенные) микроорганизмы, населяющие его кожу и слизистые, являются источником разнообразных низкомолекулярных соединений, участвующих в распознавании окружающей среды, бактериальном информационном внутри- и межклеточном обмене, а также между ними и клетками хозяина, регуляции физиологических функций, биохимических и поведенческих реакций. Различные штаммы образуют специфический для них спектр подобных субстратов, ко-факторов, ферментов и регуляторных молекул, которые химически и функционально схожи с таковыми, продуцируемыми эукариотическими клетками хозяина и многими микронутриентами, присутствующими в продуктах питания. Состояние системы «хозяин — его микробиота» является одним из ведущих факторов, определяющих рост, развитие и здоровье человека. Это означает, что многие низкомолекулярные соединения микробного происхождения следует рассматривать как

универсальные низкомолекулярные субстраты и ко-факторы метаболических реакций, регуляторов и участников внутри- и межпопуляционной коммуникации бактерий и эукариотических клеток хозяина [26; 29; 72; 128; 129; 131]. К сожалению, в последние пятьдесят лет многочисленные биотические и абиотические экзогенные и эндогенные стрессовые факторы, воздействующие на организм, нарушили равновесие между симбиотическими, эукариотическими и прокариотическими клетками человека, индуцировали значительные модификации в составе и функциях его микробной симбиотической составляющей, что резко повысило риск многих хронических метаболических заболеваний. Вначале эти повреждающие агенты обычно вызывают транзиторные негативные изменения в функционировании экологической системы «хозяин — его микробиота», за которыми следуют метагеномные, метаэпигеномные и информационные нарушения. При достаточно длительном воздействии, превышающем компенсаторные возможности системы, возникают различные патологические синдромы и заболевания. Антропогенное негативное влияние на среду обитания в последние 50–100 лет, также как и несбалансированность питания современного человека, вошли в противоречие с его адаптационными возможностями. Поэтому именно эти два глобальных фактора в настоящее время рассматривают как главные причины прогрессирующего дисбаланса микроэкологического профиля у значительного числа представителей человеческой популяции.

Неадекватные стрессовые реакции, наблюдаемые на протяжении уже нескольких поколений, индуцировали разбалансировку тех функций питания и кишечного микробиома, которые обеспечивали сохранение пищевого, микроэкологического, метаболического, эпигенетического, нейрогормонального и иммунного гомеостаза человека, и повысили риск негативных эпигеномных модификаций, связанных с преждевременным старением и дегенеративными метаболическими заболеваниями [21; 29; 128; 129]. Для предотвращения и восстановления этих нарушений в последние десятилетия были предложены и внедрены в практику разнообразные микроэкологические приемы и технологии, а также конкретные пробиотические препараты и продукты питания. К сожалению, длительный опыт их использования показал, что традиционные микроэкологические средства имеют целый ряд недостатков, в первую очередь, связанных с их безопасностью при продолжительном применении.

Аккумулированные за многие годы знания, касающиеся природы человека, своеобразного суперорганизма, состоящего из множества симбиотических эукариотических и прокариотических клеток и вирусов, роли

и молекулярного языка симбиотических микроорганизмов в поддержании здоровья человека, а также клеточных и молекулярных механизмов современных метаболических заболеваний, позволили сформулировать новое биотехнологическое направление «МЕТАБИОТИКИ». Его сутью является использование метаболомного потенциала симбиотических (пробиотических) микроорганизмов для промышленного производства оригинальных лекарственных препаратов, биологически активных пищевых добавок и продуктов функционального питания на основе низкомолекулярных микробных субстанций известной химической структуры, обладающих разнообразной биологической и/или фармакологической общей и специфической активностью. Эти микробные биоактивные соединения могут быть использованы в качестве биотехнологического сырья при промышленном производстве свободных от микроорганизмов микроэкологических средств различного состава и форм применения для профилактики и лечения хронических заболеваний человека, а также восстановления возникающих дефицитов различных нутриентов у спортсменов и лиц пожилого возраста. В перспективе на основе метабиотиков можно будет создавать их полусинтетические и синтетические аналоги. Таким же путем шло в свое время развитие антибиотической промышленности [31; 129; 131]. Исключительную важность при реализации в жизнь концепции «МЕТАБИОТИКИ» приобретает детальное изучение метаболома всех известных и потенциальных пробиотических штаммов с целью возможности их последующего использования в качестве стартерных культур для промышленного производства микробных субстанций различного фармакологического или диетического назначения. В качестве метабиотиков в перспективе могут быть использованы десятки и сотни как известных, так и новых низкомолекулярных биоактивных соединений микробного происхождения [22; 31; 129; 131].

Метабиотики в сравнении с традиционными пробиотиками на основе живых организмов обладают рядом преимуществ: они имеют известную химическую структуру, четкие мишени приложения; их проще дозировать, контролировать их безопасность и фармако/биологическую активность. Они лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по тканям и органам, быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Наконец, они имеют более длительный период сохранности [113]. Биоактивные соединения, производимые представителями симбиотической микробиоты человека, также существенно отличаются в лучшую сторону при сравнении с химически схожими веществами пищевого или иного происхождения. В течение многих миллионов лет эволюции суперорганизм

человека селекционировал прокариотические и эукариотические микроорганизмы из окружающей среды, которые функционально и метаболически были наиболее оптимальны для его жизни и развития. Поэтому метабиотики, сконструированные на основе био- и фармакологически активных низкомолекулярных соединений симбиотических микроорганизмов человека, будут несомненно наиболее благоприятными, эффективными и безопасными для его здоровья. Уточнение количественного содержания в тканях и биологических жидкостях человека микробных соединений, обладающих специфической функциональной, метаболической или сигнальной активностью, будет также способствовать установлению причинной связи между определенным типом микроэкологического дисбаланса и конкретными патологическими синдромами и заболеваниями [64; 72; 129; 138]. Следующие генерации метабиотиков (полусинтетические, синтетические) еще в большей степени будут развивать концепцию пробиотиков, улучшат эффективность, специфичность эффектов и безопасность классических пробиотиков, а также уменьшат опасность используемых в настоящее время микроэкологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих [131].

Говоря о метабиотиках, а в последующем — также о синтетических/полусинтетических их аналогах или улучшенных копиях природных биологически и фармакологически активных соединений, образуемых симбиотическими микроорганизмами, следует помнить, что это научно-прикладное биотехнологическое направление находится на самом раннем этапе своего развития. Подавляющее большинство исследователей, технологов и клиницистов, работающих в этом направлении, имеют недостаточное представление о количестве и спектре микробных функциональных ингредиентов, в которых нуждается современный человек для обеспечения нормальной жизнедеятельности, их детальных физико-химических характеристиках, о макро- и микромолекулярных механизмах, посредством которых осуществляется реализация позитивных эффектов этих низкомолекулярных соединений, факторах и условиях, влияющих на проявление их активности, а также потенциальных негативных эффектах длительного применения метабиотиков или их комплексов, особенно используемых в неадекватных для здоровья концентрациях (см. ниже).

Факторы, влияющие на функциональные свойства и биоусвояемость физиологически активных ингредиентов микробного происхождения, входящих в состав метабиотиков

1. Физико-химические характеристики ингредиента:
   а. Молекулярная структура (L- или D-формы, α-, β-, γ- или иные формы молекулы; валентность и изотопное состояние химических элементов, входящих в структуру функционального ингредиента и т.д.).
   б. Растворимость, дисперсность, связи с лигандами макро- и микронутриентов.
   в. Состояние окисления.
   г. Взаимодействие с другими компонентами (усилителями и ингибиторами эффекта ингредиента).
   д. Конкуренция за специфические транспортные белки или места абсорбции.
2. Физиологические условия, связанные с организмом хозяина:
   а. Кислотность в желудке.
   б. pH и редокс-потенциал в просвете кишечника.
   в. Метаболическая активность кишечных соков.
   г. Перистальтика кишечника.
   д. Пищеварительный и физиологический статус (возраст, пол, беременность, лактация и т.д.).
   е. Различные стрессовые факторы.
   ж. Наследственные дефекты.
3. Состояние симбиотической микробиоты пищеварительного тракта.
4. Технологии получения функционально активного микробного соединения.
5. Другие факторы.

При конструировании различного состава и назначения метабиотиков требуется, прежде всего, иметь современную аналитическую базу, которая позволит экспрессно и с достаточно высокой точностью оценивать сырье, из которого будут выделять микробные ингредиенты, конечные метаболические продукты, содержание в них соответствующих функциональных ингредиентов, их физико-химические характеристики, влияющие на биоусвояемость и конечные специфические эффекты. Важно знать, какие

мишени и функциональные ингредиенты пищевого и эндогенного (клеточного и микробного) происхождения и при каких условиях способны оказывать на организм человека наиболее отчетливые благоприятные (или негативные) эффекты.

Россия — одна из первых стран в мире, оценивших перспективность и значимость биотехнологического направления по созданию метабиотиков различного назначения, способных предупреждать, восстанавливать и регулировать физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции, сигнальную внутри- и межклеточную коммуникацию, эпигенетическую регуляцию экспрессии генов и посттрансляционную модификацию их конечных продуктов. К сожалению, объемы и спектр производимых в нашей стране метабиотиков явно не соответствует значимости этих микроэкологических средств поддержания и сохранения здоровья людей, животных и растений. Сложность массового создания и применения метабиотиков различного назначения в РФ обусловлена рядом причин:

– *разнообразие биологических и фармакологических эффектов и мишеней многих известных низкомолекулярных соединений микробного происхождения;*

– *отсутствие экономически обоснованных приемов промышленного выделения и оценки физико-химической структуры потенциальных метабиотиков, а также взаимодействие входящих в них биологически и фармакологически активных микробных соединений с другими низкомолекулярными соединениями пищевого и эндогенного происхождения;*

– *недостаточное использование в нашей стране ОМИК-технологий и гнотобиологических моделей для оценки безопасности и эффективности этого нового класса биологически активных добавок и фармакологических средств микробного происхождения;*

– *дефицит биотехнологических предприятий и профессионально грамотного в этой области персонала;*

– *отсутствие достаточного количества музеев микроорганизмов и микробиоценозов человеческого происхождения и сохраняющегося в них микробного материала.*

Иллюстрацией некоторых из представленных выше положений могут быть следующие данные. Например, хорошо известно, что симбиотические микроорганизмы, постоянно присутствующие в пищеварительном тракте, в

процессе ферментации углеводов, поли- и олигосахаридов, белков и жиров образуют значительные количества КЦЖК. Помимо участия в энергетическом метаболизме, эти жирные кислоты в пищеварительном тракте и вне его вызывают и другие биологические эффекты (подавляют рост патогенных и оппортунистических бактерий, регулируют барьерную функцию кишечника, дифференциацию клеток, их пролиферацию, апоптоз и обмен мукозного слоя, оптимизируют рост и развитие пробиотических и симбиотических бактерий, участвуют в углеводном и липидном метаболизме, в водносолевом обмене, в продуцировании и регуляции активности гормонов и нейротрансмиттеров, оказывают иммунные эффекты, элиминируют поврежденные клетки, предотвращают трансформацию нормальных клеток в опухолевые, участвуют в синтезе *LuxS* протеина, в эпигеномной регуляции экспрессии генов, «кворум сенсинг» регуляции) [11; 24; 53]. Естественно, что их использование в качестве метабиотиков потребует от производителя и врача знаний, касающихся конкретных мишеней, в отношении которых собираются применять эти микробные КЦЖК, концентрации, формы и длительности их приема и т.д.

В настоящее время в мире существуют более 600 различных коллекций микроорганизмов. Однако лишь около 20 из них представлен статус международно признанных коллекций микроорганизмов, поскольку именно они способны осуществлять те функции, которые сегодня необходимы для организационных структур подобного типа. Их поддержание требует вложения от государств достаточно значительных финансовых средств. В качестве примера можно указать Немецкую коллекцию микроорганизмов (DSMZ). Секция прокариотов, грибов и дрожжей в DSMZ поддерживает 26 тыс. культур при занятости 6 научных работников и 18 человек обслуживающего персонала. В 2011 г. стоимость содержания этой коллекции составила порядка 3 миллионов евро; она распространяет в год около 20000 штаммов (40% внутри страны и 60% за рубеж). Для поддержания коллекции и научных исследований используют около 1500 различных питательных сред. В РФ первый низкотемпературный банк для хранения чистых культур микроорганизмов был создан в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов РАН на базе Всесоюзной коллекции микроорганизмов. К сожалению, надо отметить, что хотя эта российская коллекция зарегистрирована в Международном регистре коллекций микроорганизмов, она не входит в число тех коллекций, которые соответствуют международным требованиям [30].

Особо следует сказать о криогенных банках природных микробиоценозов человека, животных, растений, открытых водоемов и почв. Криогенные банки позволяют сохранять в неизменном виде (в

жизнеспособном состоянии) эволюционно сложившиеся симбиотические микробиоценозы почв, водоемов, любых клеточных эукариотических организмов в течение длительного времени (практически вечно) при низких температурах. Хранящиеся в криобанках микробиоценозы и/или входящие в них микроорганизмы могут найти применение в изготовлении персонифицированных продуктов питания, лекарственных препаратов, в поддержании и восстановлении микробиоценозов лиц опасных профессий, в производстве целевых для каждого вида растений микробных удобрений, в сохранении или восстановлении редких или вымерших диких животных и растений, в создании деструкторов специфических загрязнителей, в ремедиации почв и водоемов, в реализации других современных направлений биотехнологии, использующих генетический и биохимический потенциалы представителей симбиотической микробиоты различных организмов. Первый подобный криобанк природных микробиоценозов в мире был создан в 1995–1996 гг. на базе лаборатории криоконсервации генетических ресурсов ИБК РАН (Пущино на Оке, Россия). Он был предназначен для длительного сохранения микробиоценозов толстого кишечника человека. Сотрудники этой лаборатории совместно с исследователями Научно-инновационного центра ОАО «Русский йогурт», а затем и МНИИЭМ им. Габричевского осуществили подбор оптимальных криоконсервантов, выработали приемы оценки жизнеспособности сохраняющихся комплексов микроорганизмов, разработали структуру подобного криобанка, подобрали необходимое оборудование, сделали полное технико-экономическое обоснование создания криохранилища 20000 образцов кишечного содержимого. На длительное хранение был помещен биоматериал, взятый от детей сотрудников лаборатории криоконсервации генетических ресурсов ИБК РАН. Многолетние исследования криоконсервированного биоматериала показали, что созданная технология хранения природных микробиоценозов кишечника человека полностью соответствует требованиям, предъявляемым к криоконсервации живых организмов [20; 132]. В настоящее время криобанк природных микробиоценозов человека, содержащий десятки тысяч образцов биоматериала, создан и функционирует во Франции.

Учитывая все возрастающую значимость симбиотической микробиоты для сохранения биоразнообразия нашей планеты, для поддержания здоровья и снижения риска так называемых «болезней цивилизации», становится понятным то большое внимание, которое уделяется в мире конструированию новых эффективных и экономически обоснованных микроэкологических

стратегий. Мы полагаем, что в ближайшие годы получат развитие следующие приемы поддержания и восстановления нормальной микробиоты человека:

- *Метабиотики на основе микробных низкомолекулярных соединений отдельно и в сочетании с различными растительными биофлавоноидами.*
- *Криогеные банки микробиоценозов человека для долговременного сохранения его индивидуальной микробиоты, конструирования аутопробиотиков для персонального применения и осуществления микроэкологической инженерии.*
- *Пробиотики, изготовленные с использованием приемов синтетической биологии.*
- *Новые типы локально действующих антимикробных соединений микробного происхождения (фагобиотики, бактериоцины, другие антимикробные пептиды, новые варианты антибиотиков и т.д.).*

Настало время создать в России междисциплинарную программу «МЕТАБИОТИКИ — НОВАЯ НУТРИТИВНАЯ И МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», реализация которой позволит резко снизить риск и прогрессирование основных «болезней цивилизации». Для лучшего понимания взаимодействия человека с его микробиомом и низкомолекулярными биоактивными соединениями микробного происхождения в экспериментальные и клинические исследования следует шире внедрять современные «мультиОМИК-технологии» (геномика и ее разновидности — патогеномика, пробиогеномика; транскриптомика и ее разновидность — РНКомика; протеомика и ее разновидность — интерактомика; метаболомика и ее разновидность — флуксомика; эпигеномика; феномика), а также различные экспериментальные модели (безмикробные животные и гнотобиоты различного рода, в том числе инокулированные симбиотическими микроорганизмами и их комплексами, взятыми от людей различного возраста, пола, расы и т.д.) [26; 64; 95]. В ближайшем десятилетии мы будем лучше понимать молекулярные и клеточные механизмы взаимодействия человека с его симбиотической микробиотой у здоровых и больных людей. При этом следует всегда помнить, что каждый человек уникален на генетическом уровне. У каждого отдельного индивидуума симбиотическая микробиота также индивидуальна. Превентивная медицина для конкретного человека должна основываться на знаниях особенностей его генома и микробиома, понимании молекулярных механизмов коммуникации между ними и роли факторов окружающей среды

в становлении, сохранении и эпигенетической модификации функций генов. Нет пищевых продуктов, лекарственных препаратов, физиологически активных функциональных ингредиентов, которые абсолютно одинаково воздействуют на всех. Персонифицированные подходы к конструированию рационов питания с учетом потребностей человека и его симбиотической микробиоты позволят компенсировать последствия экспрессии полиморфных генов, неблагоприятных для здоровья, и, напротив, оптимизировать молекулярный информационный обмен между всеми клетками организма человека, эпигеномный контроль и реализацию тех аллельных генов, которые обеспечивают лучшую адаптацию человеческого «суперорганизма» и гармоничную работу его симбиотических составляющих в обычных условиях, при нагрузках и в экстремальных состояниях. Накопленные знания, касающиеся молекулярного языка симбиотических микроорганизмов, позволят конструировать более эффективные и адресные микроэкологические средства (лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, функциональные и персональные продукты питания) для профилактики и лечения многих метаболических заболеваний, ассоциированных с микроэкологическими нарушениями, изменениями эпигенетического ремоделирования хроматина, ДНК и белков.

Сегодня мы находимся только в начале новой эры молекулярной персональной биотерапии и питания. Однако не вызывает сомнения, что вскоре станет возможным целенаправленно и успешно манипулировать как человеком, так и его микробиотой в результате интерференции в их информационное взаимодействие, стабильность и эпигеномную регуляцию экспрессии генов путем использования различных типов низкомолекулярных соединений эукариотического, прокариотического и пищевого происхождения [129]. Уже нынешний уровень наших знаний структуры и функций симбиотической микробиоты человека во все периоды его жизни и развития требует революционных изменений в подготовке будущих специалистов в области медицины с переносом акцентов с парадигмы «человек — это сообщество эукариотических клеток» на парадигму «человек — это суперорганизм, сообщество эукариотических, прокариотических клеток и вирусов»; при этом в обучающих программах следует подчеркивать, что ведущим фактором здоровья человека является именно состояние его симбиотической микробиоты.

Список литературы

1. Возможности микробных метаболитных препаратов при восстановлении кишечной микробиоты / Е.Ф. Белоусова, Ю.И. Никитина, Н. Мишуровская, А.Р. Златкина // Consilium Medicum. – 2005. – № 7. – С. 9–13.

2. Безродный, С.Л., Шендеров, Б.А. Кишечная микробиота как источник новых биомаркеров старения / С.Л. Безродный, Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 2 (66). – С. 40–47.

3. Белобородова, Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиоты при критических состоянифях / Н.В. Белобородова // Общая реаниматология. – 2012. – № VIII (4). – С. 42–54.

4. Вахитов, Т.Я., Ситкин, С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине / Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 107 (7). – С. 72–85.

5. Вахитов, Т.Ю., Петров, Л.Н., Бондаренко, В.М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты / Т.Ю. Вахитов, Л.Н. Петров, В.М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2005. – № 5. – С. 108–114.

6. Волков, М.Ю. Токсикологические исследования нового пробиотика на основе метаболитов бацилл и природного цеолита / М.Ю. Волков // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2008. – С. 23–26.

7. Новые продукты функционального питания на основе биотехнологий / М.Ю. Волков, М.М. Захарченко, А.В. Синица, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // Военно-медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 69–70.

8. Метаболиты Bacilus subtilis как новые обещающие пробиотические препараты / М.Ю. Волков, Е.И. Ткаченко, Е.В. Воробейчиков, А.В. Синица // ЖМЭИ. – 2007. – № 2. – С. 75–80.

9. Иммунотропные эффекты пробиотического комплекса Бактистатин на фоне применения антибиотиков / Е.В. Воробейчиков, А.В. Степанов, М.Ю. Волков, А.Ж. Василенко, В.М. Пономаренко, А.В. Синица // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 53 (1). – С. 3–9.

10. Глушанова, Н.А., Шендеров, Б.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл при совместном культивировании in vitro / Н.А. Глушанова, Б.А. Шендеров // ЖМЭИ. – 2005. – № 2. – С. 75–9.

11. Головенко, О.В., Халиф, А.О., Головенко, А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки / О.В. Головенко, А.О. Халиф, А.О. Головенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 20–29.

12. Ерофеев, Н.П., Радченко, В.Г., Селиверстов, П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии / Н.П. Ерофеев, В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. – СПб.: Форте Принт, 2012. – 56 с.

13. Высокомолекулярные биосурфактанты грамположительных бактерий человека / В.М. Лахтин, М.В. Лахтин, Ю.В. Черепанова, В.В. Поспелова, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин // Клин. лаб. диагн. – 2010. – № 9. – С. 37–38.

14. Опыт применения пробиотика «Бактистатин» в терапии хронического панкреатита / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардацкая, А.В. Сергеев, М.Ю. Волков, А.В. Синица // Фармация. – 2006. – № 3. – С. 39–43.

15. Олескин, А.В., Эль-Регистан, Г.И., Шендеров, Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота – хозяин: роль нейромедиаторов / А.В. Олескин, Г.И. Эль-Регистан, Б.А. Шендеров // Микробиология. – 2016. – № 85 (1). – С. 1–24.

16. Панюшин, С.К. Участие симбиотической микрофлоры в обеспечении энергетических потребностей человека. – Режим доступа: www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p273.htm.

17. Ситкин, С.И., Ткаченко, Е.И., Вахитов, Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко., Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12–34.

18. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – Т. 1. – 287 с.

19. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 2001. – Т. 3. – 288 с.

20. Шендеров, Б.А. Функциональное питание, криогенные банки микробиоценозов и их роль в сохранении и восстановлении здоровья / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2003. – № 31. – С. 29–31.

21. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. – М.: ДеЛипринт, 2008. – 319 с.

22. Шендеров, Б.А. Молекулярный язык пробиотических микроорганизмов / Б.А. Шендеров // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. – 2009. – № 1. – С. 47–48.

23. Шендеров, Б.А. ОМИК-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 3 (49). – С. 70–78.

24. Шендеров, Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот / Б.А. Шендеров // Современная медицинская наука. – 2013. – № 1–2. – С. 21–50.

25. Шендеров, Б.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – Январь, Спец. выпуск. – С. 102–107.

26. Шендеров, Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья / Б.А. Шендеров // МЕТАМОРФОЗЫ. – 2014. – № 5. – С. 72–80.

27. Шендеров, Б.А. Роль эндогенных и микробных газовых молекул в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 5. – С. 58–65.

28. Шендеров, Б.А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний / Б.А. Шендеров // Вопросы диетологии. – 2015. – № 5 (1). – С. 22–23.

29. Шендеров, Б.А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – № 1. – С. 21–28.

30. Международная конференция «Криоконсервация генетических ресурсов. Современное состояние, проблемы и перспективы». Криобанки природных симбиотических микробиоценозов и их значение в медицине и биотехнологии / Б.А. Шендеров, Э.Н. Гахова, С.А. Каурова, В.К. Утешев, Н.В. Шишова // Биофизика живой клетки. – 2014. – № 10. – С. 221–223.

31. Шендеров, Б.А., Иванова, Я.В., Сорокина, И.М. Комплексный обогатитель пищевого продукта. – Патент РФ 2397246 С1: 1-10. – 2010.

32. Шендеров, Б.А., Лахтин, М.В. Лектины как новая потенциальная категория физиологически активных функциональных пищевых ингредиентов / Б.А. Шендеров, М.В. Лахтин // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 1. – С. 33–38.

33. Пробиотики и функциональное питание / Б.А. Шендеров, М.А. Манвелова, Ю.Б. Степанчук, Н.Э. Скиба // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – № 42 (7). – С. 30–34.

34. Уголев, А.М. Теория адекватного питания и трофология / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1991. – 372 с.

35. Probiotics: properties, examples, and specific applications / M. Althaus, J. Behnsen, E. Deriu, M. Sassone-Corci, M. Raffatellu // Cold Spring Perspect Med. – 2013. – Vol. 3. – P. a0110074.

36. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota / J.C. Arthur, E. Perez-Xhanona, M. Muhlbauer, S. Tomkovich, J.M. Uronis, T.J. Fan et al. // Science. – 2012. – Vol. 338. – P. 120–123.

37. Effect of cell-surface components and metabolites of lactic acid bacteria and probiotic organisms on cytokine production and induction of CD25 expression in human peripheral mononuclear cells / R. Ashraf, T. Vasiljevic, S.C. Smith, O.N. Donkor // J Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97 (5). – P. 2542–2558.

38. Atkinson, S., William, P. Quorum sensing and social networking in the microbial world / S. Atkinson, P. William // J Royal Soc Interface. – 2009. – Vol. 6 (40). – P. 959–978.

39. Beider, C., Flambard, B. Dairy for heart health / C. Beider, B. Flambard // World Food Ingredients. – 2003. – P. 24–26.

40. Beloborodova, N.V., Osipov, G.A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship / N.V. Beloborodova, G.A. Osipov // Microb Ecol Health Dis. – 2000. – Vol. 12. – P. 12–21.

41. Bengmark, S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora / S. Bengmark // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 2–7.

42. Bengmark, S. Nutrition and Resistance to Disease / S. Bengmark // Intestinal translocation / eds. P.J. Heidt et al. – Germany: Old Herborn University Seminar Germany, 2001. – P. 117–132.

43. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination / K. Berer, M. Mues, M. Koutrolos, Z.A. Rasbi, M. Boziki, C. Johner et al. // Nature. – 2011. – Vol. 479. – P. 538–541.

44. The role of probiotics and natural bioactive compounds in modulation of the common molecular pathways in pathogenesis of aterosclerosis and cancer / A. Bomba, A. Branderburova, J. Ricanyova, l. Strojny, A. Chmelarova, V. Szabadosova et al. // Biologia. – 2012. – Vol. 67. – P. 1–13.

45. Safety Demonstration of Microbial Food Cultures in Fermented Food Products / F. Bourdichon, B. Berger, S. Casaregola, C. Farrokh, J.C. Frisvad, M.L. Gerds et al. // Bulletin of the International Dairy Federation. – 2012. – № 455. – P. 7–8.

46. Identification of Lactobacillus plantarum genes that are induced in the gastrointestinal tract of mice / P.A. Bron, C. Grangette, A. Mercenier, W.M. de Vos, M. Kleerebezem // J. Bacteriol. – 2004. – Vol. 186. – P. 5721–5729.

47. Culturing of «unculturable» human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation / H.P. Browne, S.C. Forster, B.O. Anonye, N. Kumar, B.A. Neville, M.D. Stares, D. Goulding, T.D. Lawley // Nature. – 2016. – Vol. 353. – P. 543-546.

48. Buffie, C.G., Pamer, E.G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens / C.G. Buffie, E.G. Pamer // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13 (11). – P. 790–801.

49. Cani, P.D., Delzenne, N.M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis / P.D. Cani, N.M. Delzenne // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2007. – Vol. 10 (6). – P. 729–734.

50. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases / R.B. Canani, M. di Costanzo, L. Leone, M. Pedata, R. Meli, A. Calignano // World J. Gastroenterol – 2011. – Vol. 17 (12). – P. 1519–1528.

51. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases / J.P. Cannon, T.A. Lee, J.T. Balanos, L.N. Sanziger // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2005. – № 24. – P. 31–40.

52. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M.A. Maselli, C. Severi // Ann Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 203–209.

53. Dysbiosis of the gut microbiota in disease / S. Carding, K. Verbeke, D.T. Vipond, B.M. Corfe, L.J. Owen // Microb Ecol Health Dis. – 2015. – Vol. 26. – http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26191.

54. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics / M. Casselli, G. Vaira, G. Calo, F. Papini, J. Holton, D. Vaira // Adv Nutr. – 2011. – Vol. 2. – P. 372–376.

55. A microbial perspective of human developmental biology / M.R. Charbonneau, L.V. Blanton, D.B. di Giulio, D.A. Relan, C.B. Lebrilla, D.A. Mills, J.I. Gordon // Nature. – 2016. – Vol. 535. – P. 48–55. – doi: 10.1038/nature18845.

56. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism / T.A. Clayton, D. Baker, J.C. Lindon, J.R. Everett, J.K. Nicholson // Proc Natl Acad Sci. – USA. – 2009. – Vol. 106. – P. 14728–14733.

57. Corthesy, B., Gaskins, H.R., Marcenier, A. Cross-Talk between Probiotic Bacteria and the Host Immune System / B. Corthesy, H.R. Gaskins, A. Marcenier // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 781–790.

58. Cryan, J.F., Dinan, T.G. More than a Gut Feeling: the Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior / J.F. Cryan, T.G. Dinan // Neuropsychopharmacology Reviews. – 2015. – Vol. 40. – P. 241–242. – doi: 10.1038/npp.2014.224.

59. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience / J.A. Foster, M. Lyte, E. Meyer, J.F. Cryan // Int J Neuropsychopharmacol. – 2016. – Vol. 19 (5). – P. 1–7.

60. Effects of Lactobacillus GG on gene expression pattern in small bowel mucosa / S. di Caro, H. Tao, A. Grillo, C. Elia, G. Gasbarrini, A.R. Sepulveda et al. // Dig Liver Dis. – 2005. – Vol. 37. – P. 320–329.

61. Dietert, R.R., Dietert, J.M. The microbiome and sustainable healthcare / R.R. Dietert, J.M. Dietert // Healthcare. – 2015. – Vol. 3. – P. 100–129.

62. Hot topics in gut microbiota / J. Dore, M. Simren, L. Buttle, F. Guarner // United European Gastroenterology Journal. – 2013. – Vol. 1 (5). – P. 311–318.

63. Microbiome to Brain: Unravelling the multidirectional axes of communication. Chapter 15 / S. El Aidy, R.M. Stilling, T.G. Dinan, J.T. Cryan // M. Lyte (ed). Microbial Endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health. Advances in Experimental Medicine and Biology 874. – Springer International Publishing AG, 2016. – P. 301–336.

64. Dorrestein, P.C., Mazmanian, S.K., Knight, R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host / P.C. Dorrestein, S.K. Mazmanian, R. Knight // Immunity. – 2014. – Vol. 40. – P. 824–832.

65. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice / J.J. Faith, P.P. Ahern, V.K. Ridaura, J. Cheng, J.I. Gordon // Sci Transl Med. – 2014. – Vol. 6 (220). – p. 220ra211.

66. The long-term stability of the human gut microbiota / J.J. Faith, J.L. Guruge, M. Charbonneau, S. Subramanian, H. Seedorf, A.L. Goodman et al. // Science. – 2013. – Vol. 341. – P. 1237439.

67. Forbes, J.D., Van Domselaar, G., Bernstein, C.N. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases / J.D. Forbes, G. van Domselaar, C.N. Bernstein // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 1081.

68. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes / E.A. Franzosa, K. Huang, J.F. Neadow, D. Gevers, K.P. Lemon, B.J.M. Bohannan et al. // Proc Natl Acad Sci. – 2015. – Vol. 112. – P. 2930–2938.

69. Host-pathogens cross-talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game / M. Freitas, E. Tavan, C. Cayuela et al. // Biol Cell. – 2003. – Vol. 95. – P. 503–506.

70. Freter, R., Nader de Macias, M.E. Factors affecting the colonization of the gut by lactobacilli and other bacteria / R. Freter, M.E. Nader de Macias // Probiotics. Prospects of use in opportunistic infections / eds. R. Fuller et al. – Old Herborn University Seminar, Germany. – 1995. – № 8. – P. 19–34.

71. Galland, L. The gut microbiome and the brain / L. Galland // J Med Food. – 2014. – Vol. 17 (12). – P. 1261–1272.

72. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease / J.A. Gilbert, R.A. Quinn, J. Debelius, J. Morton, N. Garg, J.K. Jansson, P.C. Dorrestein, R. Knight // Nature. – 2016. – Vol. 535. – P. 94–103.

73. Guilherme, L., Kallil, J., Cunningham, M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease / L. Guilherme, J. Kallil, M. Cunningham // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – P. 31–39.

74. Hanahan, D., Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144 (5). – P. 646–674.

75. High concentration of carcinogenic acetaldehyde in fermented dairy products with and without probiotics / A. Helminen, K. Nummi, M. Salaspuro, S. Vakevainen // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 19. – P. 349–359.

76. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease / E. Holmes, J.V. Li, T. Athanasiou, H. Ashrafian, J.K. Nicholson // Trends Microbiol. –2011. – Vol. 19. – P. 349–359.

77. Huyckel, M.M., Abrams, V., Moore, D.R. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damage colonic epithelial cell DNA / M.M. Huyckel, V. Abrams, D.R. Moore // Carcinogenesis. – 2003. – Vol. 23. – P. 529–536.

78. Cleavage of a model DNA replication fork by a methyl-specific endonuclease / K. Ishikawa, N. Handa, L. Sears, E.A. Raleigh, I. Kobayashi // Nucl Acids Res. – 2011. – Vol. 39. – P. 5489–5498.

79. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice / D. Jurk, C. Wilson, J.F. Passos, F. Oakley, C. Correia-Melo, L. Greaves, G. Saretzki, C. Fox, C. Lawless, R. Anderson, G. Hewitt, S.L. Pender, N. Fullard, G. Nelson, J. Mann, B. van de Sluis, D.A. Mann, T. von Zglinick // Nat Commun. – 2014. – Vol. 2. – P. 4172.

80. Cellular reprogramming for understanding and treating human disease / R.R. Kanherkar, N. Bhatia-Dey, E. Makarev, A.B. Csoka // Frontiers in Cell and Development Biology. – 2014. – Vol. 2. – article 67.

81. Katan, M.B. Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims or probiotics / M.B. Katan // Benefitial Microbes. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 85–89.

82. Optimal screening and donor management in a public stool bank / A. Kazerouni, J. Burgess, L.J. Burns, L.M. Wein // Microbiome. – 2015. – Vol. 3. – P. 75.

83. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense / M.A. Kinnebrew, C.G. Buffie, G.E. Diehl, L.A. Zenewicz, I. Leiner, T.M. Hohl, R.A. Flavell, D.R. Littman, E.G. Pamer // Immunity. – 2012. – Vol. 36. – P. 276–287.

84. The role of components of bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases / E.P. Kiseleva, K.I. Mikhailopulo, O.V. Svitidov, G.I. Novik, Y.A. Knirel, E.S. Dey // Benef Microbes. – 2011. – Vol. 2. – P. 139–154.

85. Human gut microbiota: repertoire and variations / J.C. Lagier, N.M. Millio, P. Hugon, F. Armougom, D. Raoult // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2012. – Vol. 2. – P. 136.

86. Immunoregulatory effects triggered by lactic acid bacteria exopolysaccharides: new insights into molecular interaction with host cells / J. Laino, J. Villena, P. Kanmani, H. Kitazawa // Microorganisms. – 2016. – Vol. 4. – P. 27.

87. Lectins of lactobacilli and bifidobacteria. II Probiotic lectins of lactobacilli and bifidobacteria as possible signal molecules regulating inter- and intrapopulation relationships between bacteria and between bacteria and the host / V. Lakhtin, M.V. Lakhtin, V.V. Pospelova, B.A. Shenderov // Microb Ecol Health Dis. – 2007. – Vol. 19. – P. 153–157.

88. Lebeer, S., Vanderleyden, J., de Keersmaeker, S.C.J. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens / S. Lebeer, J. Vanderleyden, S.C.J. de Keersmaeker // Natl Rev Microbiol. – 2010. – Vol. 8. – C. 171–184.

89. Lebeer, S., Vanderleyden, J., de Keersmaeker, S.C.J. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action / S. Lebeer, J. Vanderleyden, S.C.J. de Keersmaeker // Microbiol Mol Biol Rev. – 2008. – Vol. 72. – C. 728–764.

90. Lederberg, J. Infectious history / J. Lederberg // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 287–293.

91. Probiotic and probiotic influence beyond the intestinal tract / I. Lenoir-Wijnkoop, M.E. Sanders, M.D. Cabana, J. van Loo, P.M. Sherman, N. Rayes et al. // Nutr Rev. – 2007. – Vol. 65. – P. 469–489.

92. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes / M. Li, B. Wang, M. Zhang, M. Rantalainen, S. Wang, H. Zhou et al. // ProcNatlAvadSci USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 2117–2122.

93. The hallmarks of aging / C.I. López-Otín, M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, G. Kroemer // Cell. – 2013. – Vol. 153 (6). – P. 1194–1217.

94. Marco, M.L., Pavan, S., Kleerebezem, M. Towards understanding molecular modes of probiotic action / M.L. Marco, S. Pavan, M. Kleerebezem // Curr Opin Biotechnol. – 2006. – Vol. 17. – P. 204–210.

95. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model / F-P.J. Martin, Y. Wang, N. Sprenger, I.K.S. Yap, T. Lundstedt, P. Lek, S. Rezzi et al. // Molecular Systems Biology. – 2008. – Vol. 4. – P. 157. – DOI: 10.1038/msb4100190.

96. Meijer, K., de Vos, P., Priebe, M. G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance foe health / K. Meijer, P. de Vos, M.G. Priebe // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2010. – Vol. 13 (6). – P. 715–721.

97. Mimee, M., Citorik, R.J., Lu, T.K. Microbiome therapeutics — Advances and challenges / M. Mimee, R.J. Citorik, T.K. Lu // Adv Drug Deliv Rev. – 2006. – Vol. 105. – P. 44–54.

98. Nakagawa, H., Miyazaki, T. Anti-aging effects of Lactobacilli / H. Nakagawa, T. Miyazaki // Integr Mol Med. – 2016. – Vol. 3 (3). – P. 680–681.

99. Nakamura, Y. Studies on anti-hypertensive peptides in milk fermented with Lactobacillus helveticus / Y. Nakamura // Biosci Microflora. – 2004. – Vol. 23. – P. 131–138.

100. Studies of toxicological potential of tripeptides. IV. Assessment of the repeated-dose toxicological potential of synthesized L-valyl-L-prolyl-L-proline in male and female rats and dogs / Y. Nakamura, I. Bando, J.Y. Mennear, B.K. Bernard // Int J Toxicol. – 2005. –Vol. 24. – P. 25–39.

101. Neish, A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease / A.S. Neish // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 65–80.

102. Nicholson, J.K., Holmes, E., Wilson, I.D. Gut microorganisms mammalian metabolism and personalized health care / J.K. Nicholson, E. Holmes, I.D. Wilson // Nat Rev Microbiol. – 2005. – Vol. 3. – P. 431–438.

103. Host-Gut microbiota metabolic interections / J.K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross, G. Gibson, W. Jia, S. Pettersson // Science. – 2012. – Vol. 336. – P. 1262–1267.

104. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine / G.L. Nicolson, G.F. Mattos de, R. Settineri, C. Costa, R. Ellithorpe, S. Rosenblatt, J. la Valle, A. Jimenez, S. Ohta // Intern J Clin Medicine. – 2016. – Vol. 7. – P. 32–76.

105. Animal and Human Diseases to Exercise // International Journal of Clinical Medicine. – 2016. – Vol. 7. – P. 32–76.

106. Mechanism of action on probiotics: recent advances / S.C. Ng, A.L. Harf, M.A. Kamm, A.J. Stagg, S.C. Knight // Inflamm Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 300–310.

107. Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells / J.P. Nougayrede, S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, et al. // Science. – 2006. – Vol. 313 (5788). – P. 848–851.

108. Ethanol concentration of probiotic and basic dairy products — a potential risk for upper digestive tract cancer / K.P. Nummi, P.A. Helminen, M. Salaspuro, S. Vakevainen // Proceeding of the International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, Kosice, Slovakia, 14–16 June 2011. – P. 107–108.

109. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele / A. Ohishi, S. Takahashi, Y. Ito, Y. Ohishi, K. Tsukamoto, Y. Nanba, et al. // J. Pediatrics. – 2010. – Vol. 156. – P. 679–681.

110. O'Flaherty, S., Klaenhammer, T.R. The impact of OMIC technologies on the study of food microbes / S. O'Flaherty, T.R. Klaenhammer // Annu Rev Food SciTechnol. – 2011. –Vol. 2. – P. 353–371.

111. Lactic-Acid Bacteria Supplement Fermented Dairy Products with Human Behavior-Modifying Neuroactive Compounds / A.V. Oleskin, O.G. Zhilenkova, B.A. Shenderov, M. Adelaide, A.M. Amerhanova, V.S. Kudrin, P.M. Klodt // Jour Pharm NutrSci. – 2014. – Vol. 4. – P. 199–206.

112. Oleskin, A.V., Shenderov, B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota / A.V. Oleskin, B.A. Shenderov // Microbial Ecology in Health & Disease. – 2016. – Vol. 27. – P. 30971.

113. Osipov, G.A., Verkhovtseva, N.V. Study of human microecology by massspectrometry of microbial markers / G.A. Osipov, N.V. Verkhovtseva // Benefic Microb. – 2011. –Vol. 2 (1). – P. 63–78.

114. Pang, I.K., Iwasaki, A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome / I.K. Pang, A. Iwasaki // Immunol Rev. – 2012. – Vol. (1). – P. 209–226.

115. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases / B. Paul, S. Barnes, W. Demark-Wahnefried, C. Morrow, C. Salvador, C. Skibola, O.T. Tollefsboll // Clinical Epigenetics. – 2015. – Vol. 7. – P. 112.

116. Pflughoeft, K.J., Versalovich, J. Human microbiome in health and disease / K.J. Pflughoeft, J. Versalovich // Ann Rev Pathol Mech Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 99–122.

117. Antigenic proteins of lactobacillus acidophilus that are recognized by serum IgG antibodies in children with type I diabetes and celiac diseases / A.L. Prangli, M. Utt, I. Talja, E. Sepp, M. Mikelsaar, T. Rajasalu et al. // Pediatr Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 21. – P. 772–779.

118. Reading, N.C., Sperandio, V. Quorum sensing: the many languages of bacteria / N.C. Reading, V. Sperandio // FEMS Microbiol Let. – 2006. – Vol. 254 (1). – P. 1–11.

119. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities / G. Reid, J.A. Younes, H.C. Mei Van der, G.B. Gloor et al. // Nat Rev Microbiol. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 27–38.

120. Prebiotic effects: metabolic and health benefits / M. Roberfroid, G.R. Gibson, L. Hoyles, A.L. McCartney et al. // Br J Nutr. – 2010. – Vol. 104, Suppl. 2. – P. 1–63.

121. Sampath, H., Ntambi, J.V. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism / H. Sampath, J.V. Ntambi // Ann Rev Nutr. – 2005. – Vol. 25. – P. 317–340.

122. Sampson, T.R., Mazmanitan, S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome / T.R. Sampson, S.K. Mazmanitan // Cell Host Microbe. – 2015. – Vol. 13. 17 (5). – P. 565–576.

123. Savidge, T.C. Epigenetic Regulation of Enteric Neurotransmission by Gut Bacteria / T.C. Savidge // Front Cell Neurosci. – 2015. – № 9. – P. 503.

124. Purification and characterization of an antihypertensive compound from Lactobacillus casei / H. Sawada, M. Furushiro, K. Hirai, M. Motoike, T. Watanabe, T. Yokokura // Agric Biol Chem. – 1990. – Vol. 54. – P. 3211–3219.

125. Sanshez, S, Demain, A.L. Antibiotics: Current Innovations and Future Trends / S. Sanshez, A.L. Demain. – Caister Academic Press, 2015. – 430 p.

126. Schauder, S., Bassler, B.L. The languages of bacteria / S. Schauder, B.L. Bassler // Genes Development. – 2001. – Vol. 15. – P. 1468–1480.

127. Shenderov, B.A. Modern Condition and Prospective Host Microecology Investigations / B.A. Shenderov // Microb Ecol Heath Dis. – 2007. – Vol. 19 (3). – P. 145–149.

128. Shenderov, B.A. Probiotics and Functional Foods / B.A. Shenderov // Food Engineering, Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS). — Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK. — 2011.

129. Shenderov, B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages / B.A. Shenderov // Anaerobe. – 2011. – Vol. 17. – P. 490–495.

130. Shenderov, B.A. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. / B.A. Shenderov // The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology / Eds. L. Nibali, B. Henderson. London: John Willey & Sons, Inc., 2016. – P. 179–197.

131. Shenderov, B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probioric conception / B.A. Shenderov // Microbial Ecology in Health & Disease. – 2013. – Vol. 24. — doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.

132. Functional food and cryobanks of microbiocenoses-practical applications of gnotobiology in the 21st century / B.A. Shenderov, M.A. Manvelova, E.N. Gahova, D.A. Piorunski // Germfree life and its ramifications / K. Hashimoto et al., eds. – Japan: Shiozawa, 1996. – P. 533–536.

133. Shenderov, B.A., Glushanova, N.A. Experimental substantiation of new approaches to intestinal microbial ecology correction by means of probiotics / B.A. Shenderov, N.A. Glushanova // Microb Ecol Health Dis. – 2006. – Vol. 18. – P. 93–94.

134. Shenderov, B.A., Midtvedt, T. Epigenomic programing: a future way to health? / B.A. Shenderov, T. Midtvedt // Microbial Ecology in Health & Disease. – 2014. – Vol. 25. – P. 24145.

135. Sommer, M.O., Church, G.M., Dantas, G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes / M.O. Sommer, G.M. Church, G. Dantas // Virulence. – 2010. – Vol. 1. – P. 299–303.

136. Society for General Microbiology. Cancer-causing gut bacteria exposed. – Science Daily, September 22, 2008. – http://www.sciencedaily.com/releases/2008/09/080921201716.htm

137. Sonnenburg, J.L., Fischbach, M.A. Community health care: therapeutic opportunities in the human microbiome / J.L. Sonnenburg, M.A. Fischbach // Sci Transl Med. – 2011. – Apr 13. – Vol. 3 (78). – P. 78ps12.

138. Sonnenburg, J.L., Backhed, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism / J.L. Sonnenburg, F. Backhed // Nature. – 2016. – Vol. 535. – P. 56–64.

139. Stilling, R.M., Dinan, T.G., Cryan, J.F. Microbial genes, brain &behavior — epigenetic regulation of the gut-brain axis / R.M. Stilling, T.G. Dinan, J.F. Cryan // Genes Brain Behav. – 2014. – Vol. 13 (1). – P. 69–86.

140. Suvorov, A. Gut microbiota, probiotics, and human health / A. Suvorov // Bioscience of Microbiota, Food and Health. – 2013. – Vol. 32 (3). – P. 81–91.

141. Taga, M.E., Bassler, B.L. Chemical communication among bacteria / M.E. Taga, B.L. Bassler // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol. 100 (Suppl. 2). – P. 14549–14554.

142. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – Vol. 486. – P. 207–214.

143. Trugnan, G., Freitas, M., Sapin, C. Molecular basis for the cross talk between pathogens, intestinal cells, and gut microflora / G. Trugnan, M. Freitas, C. Sapin // Old Herborn University Seminar / eds. T. Midtvedt et al. Germany. – 2002. – Vol. 15. – P. 15–23.

144. Tsilingiri, K., Rescigno, M. Postbiotics: what else? / K. Tsilingiri, M. Rescigno // Beneficial Microbes. – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 101–107.

145. Regulation of appetite and gastrointestinal microflora / T. Tsuda, M. Tsuda, V. Yamamura, N. Ohnishi // J Germfree Life Gnotobiol. – 1992. – Vol. 22. – P. 23–25.

146. Van Reenen, C.A., Dicks, L.M.T. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? / C.A. Reenen Van, L.M.T. Dicks // A review. Arch Microbiol. – 2011. – Vol. 193. – P. 157–168.

147. Venema, K., do Carmo, A.P. Probiotic and Prebiotics: Current Research and Future Trends / K. Venema, A.P. do Carmo. – Wageningen: Caister Academic Press, 2015. — 560 p.

148. Voreades, N., Kozil, A., Weir, T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome / N. Voreades, A. Kozil, T.L. Weir // Front Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 19.

149. Vyas, U., Ranganathan, N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond / U. Vyas, N. Ranganathan // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – Article ID 872716. – doi: 10.1155/2012/872716.

150. Proteomics and its role in nutritional research / J. Wang, D. Li, L.J. Dangott, G. Wu // J Nutr. – 2006. – Vol. 136 (7). – P. 1759–1762.

151. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites / W.R. Wikoff, A.T. Anfora, J. Liu, P.G. Schultz, S.A. Lesley, E.C. Peters et al. // ProcNatlAcadSci USA. – 2009. – Vol. 106 (10). – P. 3698–703.

152. The use of probiotics for critically ill patients in hospitals / S.P. Yazdankhah, T. Midtvedt, J.A. Narvhus, A. Berstad, J. Lassen, R. Halvorsen // Microb Ecol Health Dis. – 2009. – Vol. 21. – P. 114–121.

153. Siamak Yazdankhah, Tore Midtvedt, Judith Narvhus, Arnold Berstad, Jørgen Lassen, Ragnhild Halvorsen. The use of probiotics for critically ill patients in hospitals // Microb Ecology Health Dis. – 2009. – Vol. 21. – P. 114–154.

154. Analysis of host-inducing proteome changes in Bifidobacteriumlongum NCC2705 grown in vivo / J. Yuan, B. Wang, Z. Sun, X. Bo, X. Yuan, X. He et al. // J Proteome Res. – 2008. – Vol. 7. – P. 375–385.

Борис Аркадьевич Шендеров
Александр Владимирович Синица
Михаил Михайлович Захарченко
МЕТАБИОТИКИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА