

# МЕДИЦИНСКАЯ БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

## МЕТАБИОТИКИ-НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИМ ДИСБАЛАНСОМ ЧЕЛОВЕКА

УДК 615

**Шендеров Б.А.**

*ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Группа компаний КРАФТ, Санкт-Петербург*

## METABIOTICS – NOVEL PROPHYLACTIC TECHNOLOGY OF DISEASES ASSOCIATED WITH MICROECOLOGICAL IMBALANCE OF HUMAN BEING

Shenderov B.A.

*Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology after  
G.N.Gabrishevsky KRAFT group of company, Sankt-Petersburg*

*«Ни гены микроорганизмов, ни их видовая принадлежность не могут быть ответственны за негативные и позитивные эффекты микроорганизмов; это делают различные продукты микробного происхождения»*

*Tore Midtvedt (2009)*

### **Введение**

Хронические метаболические заболевания и ускоренное старение представляют собой длительный многоэтапный процесс постепенного ухудшения здоровья, затрагивающий все молекулярно-генетические, антропометрические, нейропсихологические, физиологические и метаболические параметры организма человека [1-4]. Одним из ведущих стрессовых факторов, контролирующих состояние здоровья или риск метаболических заболеваний, является симбиотическая микробиота человека, участвующая в развитии и поддержания эпигенетического, метаболического, иммунного и нейрогуморального гомеостаза. Многостороннее участие этой микробиоты связано не только с живыми микроорганизмами, но и с мертвыми бактериальными клетками, а также с их фрагментами, метаболитами и сигнальными молекулами. Микробные биоактивные низкомолекулярные соединения часто являются аналогами или схожи по структуре и функциональной активности молекулам, синтезируемым клетками

человека или присутствующие в пищевых продуктах [2; 5-8]. Неблагоприятные биотические и/или абиотические факторы и стрессовые агенты и даже кратковременное изменение пищевого рациона способны индуцировать микроэкологические нарушения в организме человека, что в последние годы связывают с риском возникновения донозологических нарушений, а также многих патологических синдромов и заболеваний [6; 8; 9]. Для поддержания и восстановления микробной экологии человека используют различные микроэкологические лекарственные препараты, биологические пищевые добавки и продукты функционального питания [8; 10-15]. Среди них, пробиотики на основе специально подобранных живых микроорганизмов, рассматривают как наиболее эффективные и безопасные средства восстановления микробной экологии человека [12; 15]. Рынок используемых традиционных пробиотиков и пребиотиков в 2011 году оценивался в 27,9 млрд \$ США, в 2015 году - 30 млрд \$ США; в 2018 году предполагается он достигнет 44,9 млрд \$ США. К сожалению,

многoletний опыт использования традиционных пробиотиков на основе живых микроорганизмов показал, что их позитивный эффект на человека и животных часто кратковременный или отсутствует или является неопределенным; невозможно четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта, отсутствуют точные знания о механизмах и мишенях эффектов пробиотиков. Назначение пробиотиков на основе живых микроорганизмов может сопровождаться возникновением оппортунистических инфекций, аутоиммунных и аллергических осложнений. Доказано участие пробиотических микроорганизмов в переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности; они также могут активировать сигнальные пути, связанные с развитием рака и других хронических заболеваний, и вызывать другие побочные эффекты. Отмеченные позитивные профилактические и лечебные эффекты, также и указанные выше негативные их последствия применения позволяют рассматривать имеющиеся на российском и мировом рынке традиционные пробиотики, как первое поколение средств коррекции микрoэкологических нарушений. Недавно были предложены адресные безмикробные микрoэкологические средства, включающие в себя микробные низкомолекулярные структурные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы пробиотических штаммов, сохраняющие не меньшую лечебно-профилактическую эффективность пробиотиков первой генерации, но более безопасные по сравнению с традиционными пробиотиками [5; 6; 8; 10; 11; 13; 16-18].

#### **Симбиотические микроорганизмы пищеварительного тракта как источники субстратов, кофакторов, ферментов и других нутриентов**

Для построения и функционирования миллионов простых и сложных соединений человек нуждается в более 20 тысячах различных макро- и микронутриентов [19]. Они поступают в организм с пищевыми продуктами или образуются эндогенно различными клетками макроорганизма или в результате метаболической активности симбиотической (прежде всего кишечной) микробиоты. При недостатке поступления нутриентов с пищей их дефицит компенсируется за счет микробного образования в пищеварительном тракте биоактивных соединений из различных сырьевых источников пищевого, эндогенного и микробного происхождения (табл. 1).

Из табл.1 видно, что ежедневно микробной трансформации в пищеварительном тракте взрослых людей подвергается до 400-500 г эндогенных и поступающих с пищей субстратов. В результате микробной активности из пищи и эндогенных источников образуются не только многие макро- и микронутриенты, но и происходит превращение входящих в них химических элементов в атомиты (ту форму природных химических элементов, в которой они способны осуществлять все свои функции в живых организмах) [20]; происходят специфические окислительно-восстановительные реакции неорганических и органических соединений, их восстановление до элементного и/или газообразного состояния, осуществляется микробное фракционирование изомеров органических молекул, валентности и изотопов микро- и макроэлементов, формируются адаптационные резервы нутриентов, ко-субстратов и ко-факторов, регулируется их биоусвояемость, токсичность, а также транслокация через слизистую пищеварительного тракта [19-21].

**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, 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 <sup>11</sup> -10 <sup>12</sup> клеток (2,5-3 г)
Мертвые клетки симбиотической микробиоты пищеварительного тракта	50-150 г
Десквамированные клетки отмершего эпителия пищеварительного тракта	10-50х10 <sup>7</sup> 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

### Молекулярный язык симбиотических (пробиотических) микроорганизмов

Симбиотические кишечные микроорганизмы не только участвуют в процессах пищеварения и синтеза различных нутриентов (витамины, аминокислоты, олигосахариды, нуклеотиды, фосфолипиды, органические кислоты, антиоксиданты, ростовые факторы и другие нутриенты), но и являются важным источником множества низкомолекулярных биологически активных соединений (лактоны, феромоны, фураноны, АТФ, различные ферменты, полиамины, катехоламины, поверхностные и стресс-белки, полисахариды, пептидогликаны, гликопептиды, липополисахариды, лектины, биосурфактанты, пигменты, различные газовые молекулы и множество других) микробного происхождения, которые структурно и функционально являются аналогами или схожи с метаболическими, регуляторными и сигнальными молекулами, присутствующими в продуктах питания или образуемых клетками животного организма. Микробные аутоиндукторы локально или системно участвуют или регулируют нейро-гуморальные, иммунные и эпигенетические реакции, водно-солевой, энергетический, липидный, углеводный метаболизм, внутри- и межпопуляционный обмен информации микробных и эукариотических клеток и другие реакции и функции клеток, органов и тканей человека [2; 6-8; 17; 19; 22-25]. Исследованиями крови, мочи, спинномозговой жидкости, лимфы, экстрактов тканей и органов было установлено, что клеточные компоненты и метаболиты симбиотических микроорганизмов всегда присутствуют в значительных количествах в биологических жидкостях здорового и больного человека. Низкомолекулярные соединения микробного происхождения активируют, ингибируют или индифферентны в отношении различных животных клеток [4; 5; 18; 22]. Нарушение гомеостаза этих молекул в сыворотке крови рассматривают, как важнейший фактор риска различных заболеваний [26]. Не вызывает сомнения, что спектр обнаруживаемых микробных низкомолекулярных активных соединений в биологических жидкостях человека в ближайшие годы будет только увеличиваться [5; 17; 18]. Так, хромато-масс-спектрометрические исследования сыворотки крови пожилых людей или культуральных жидкостей (освобожденных от живых микроорганизмов) пробиотических бактерий кишечного происхождения позволили не только определять количественный и качественный состав нескольких десятков различных микробных липидных метаболитов (высших жирных кислот, гидрокси-кислот, спиртов, альдегидов, стероидов, липополисахаридов, плазмалогена), но и как они меняются в процессе роста микроорганизмов в различных условиях культивирования или в динамике развития заболеваний и назначения соответствующих пробиотических препаратов [26; 27].

Наиболее изученными эффектами низкомолекулярных соединений, образуемых различными пробиотическими (симбиотическими) микроорганизмами, являются их антимикробное действие и влияние на состояние иммунной системы человека [28]. Оказалось, что лактобациллы, бифидобактерии и другие бактерии, как в условиях *in vitro*, так и в животном организме продуцировали разнообразные антимикробные соединения (органические кислоты, бактериоцины, микроцины, бактериоцины-схожие антибиотики, дефензин-схожие пептиды, энзимы с антимикробными эффектами (лизозим), диацетил, антибиотики, перекись водорода, оксид азота, диоксид углерода, биосурфактанты, лектины и т.д.) в отношении широкого круга грамотрицательных и грамположительных бактерий [8; 19; 29]. Некоторые микробные биоактивные соеди-

нения модулировали вирулентные свойства различных бактерий, в том числе, путем ингибирования экспрессии генов вирулентности и снижения формирования биопленок [30]. Различные структурные компоненты клеток пробиотических (симбиотических) бактерий и их метаболиты (скелетоны, бактериальные липополисахариды, поверхностные полисахариды, пептидогликаны, флагеллин, липопейтолевые кислоты, мурамилдипептид, поверхностный А протеин, липопротеины и другие белки, пептиды и их комплексы с другими веществами, нуклеиновые кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), лектины и другие компоненты и вторичные метаболиты) способны выступать в качестве аутоиндукторов адаптивного и врожденного иммунитета человека [28; 31-35]. Эти микроб-ассоциируемые молекулярные паттерны пробиотических (симбиотических) бактерий взаимодействуют с поверхностными сенсорными рецепторами различных эпителиальных и иммунных клеток (TLR-, NOD-, GPR41, GPR43- и другие белковые рецепторы). Ключевыми из них являются TLR-рецепторы; они локализованы у макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток, эндотелиальных и других клеток. TLR1, TLR2, TLR6 распознают микробные липопротеины, TLR4-липополисахариды, TLR5-флагеллин, TLR7, TLR8-одноцепочечные РНК, TLR9- неметилированную ДНК. TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 участвуют в распознавании вирусной инфекции. TLR5 и, в меньшей степени, TLR2 и TLR4 играют ведущую роль в формировании структуры симбиотической микробиоты толстого кишечника [36]. Бесклеточные фильтраты культуральных жидкостей 17 штаммов молочнокислых бактерий, включая пробиотические культуры, также повышали секрецию IL-10 и снижали уровень образования IL-2, TNF- $\alpha$  и IL-4 интерлейкинов; в этих условиях образование IL-12, IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$  полностью останавливалось. Провоспалительные TNF- $\alpha$  на иммунные ответы связаны с воздействием поверхностных структур пробиотических лактобацилл на моноядерные клетки периферической крови, в то время как противовоспалительные иммунные эффекты обусловлены совместным действием микробных метаболитов и поверхностных компонентов бактерий [32; 34].

В последнее время усиленное внимание уделяют нейромодуляторным эффектам и мишеням низкомолекулярных ингредиентов микробного происхождения. Установлено, что микробный триметиламин, образуемый симбиотическими бактериями, регулирует социальную коммуникацию (привлекательный запах) у людей и животных; наличие повышенных количеств микробного фенола и его производных отмечается в пробах мочи у детей с аутизмом и больных с шизофренией, одновременно происходит ингибирование превращения дофамина в норадреналин. Микробный синтез витаминов B12, K, биотина, фолиевой, никотиновой и пантотеновой кислот, пиридоксина, рибофлавина, тиамина, выступающих в качестве ко-субстратов и ко-факторов синтеза нейромедиаментов, нейротрансмиттеров или нейро-психических реакций, благотворно влияет на психическое поведение и память. Серотонин, синтезируемый различными представителями кишечной микробиоты, участвует в формировании общего пула этого соединения в организме человека, в его психических и иммунных реакциях, в поддержании памяти. NO, CO, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, NH<sub>3</sub> и другие газы, образующиеся в организме за счет микробной трансформации различных соединений, оказывают свои эффекты через иммунологические, биохимические и нейроэндокринные каналы; эти газы участвуют в модуляции транскрипции, пост-трансляционной модификации белков, редокс-сиг-

нализации и функционировании ионных каналов и молекул-переносчиков [2; 25; 31; 37; 38].

Эпигенетические молекулярные механизмы активно участвуют в поддержании здоровья и при возникновении многих метаболических хронических заболеваниях [24; 39; 40]. Различные микробные соединения (органические кислоты, фенольные соединения, пептидогликаны, липотейхоевая кислота, витамины, аминокислоты, бетаин, холин, лектины, газообразные молекулы и другие), способны активировать или ингибировать эпигенетический сигналинг, вмешиваться в эпигенетическую регуляцию хромосомных и митохондриальных генов человека, могут специфически модифицировать активность метилтрансфераз, деметилаз, ацетилтрансфераз, киназ и других ферментов, участвующих в работе эпигенетических машин; они также нередко являются антагонистами рецептор-лигандных взаимоотношений (транс-изомеры жирных кислот, L- и D-изомеры углеводов и аминокислот), вызывающих деградацию эффекторов и рецепторов, вовлекаемых в эпигенетические процессы (лактоназы, ацилазы, серпины) и/или информационный обмен между многочисленными микроорганизмами и клетками хозяина [17; 18; 24; 40].

Риск доброкачественных и злокачественных новообразований в последние годы нередко связывают с дисбалансом микробной экологии кожи и различных слизистых человека. Микробиологические нарушения на коже и слизистых открытых полостей организма человека способствуют селекции штаммов микроорганизмов, синтезирующих токсины и ферменты, трансформирующие пищевые и/или эндогенные соединения в мутагены и канцерогены, индуцирующие в эпителиальных клетках геномные и эпигеномные нарушения, дисфункции митохондрий, хроническое воспаление, укорочение теломер, истощение стволовых клеток и другие проявления, ассоциированные с новообразованиями [2; 17; 41-43]. С другой стороны, появились наблюдения, что назначение больным с колоректальным раком некоторых традиционных пробиотических средств, вызывало позитивные эпигенетические, антимуtagenные, иммуномодулирующие, апоптотические и даже антиметастатические эффекты [17; 43; 44]. В условиях эксперимента на животных и на культурах различных клеток показано, что пробиотические микроорганизмы могли предотвращать трансформацию нормальных клеток в опухолевые клетки, оказывать антиоксидантные и антигенотоксические эффекты, модифицировали активность ферментов, участвующих в эпигенетических процессах различных клеток [17; 43; 45]. Некоторые биоактивные метаболиты, синтезируемые пробиотическими бактериями могли ингибировать снижение образования или активность нитроредуктаз,  $\beta$ -глюкуронидаз и  $\beta$ -глюкозидаз, участвующих в трансформации прокарциногенов в канцерогены [17]. Микробные КЦЖК увеличивали активность глутатионтрансферазы, синтез АТФ и снижали окислительный стресс в эпителиальных клетках толстой кишки; проявляли противовоспалительное и антиканцерогенное действие (бутират), регулировали деление эпителиальных клеток, изменяли кровоток в слизистой толстой кишки (ацетат), улучшали минеральный гомеостаз (ацетат и бутират) [7; 17; 46]. Безмикробные фильтраты различных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий и других симбиотических микроорганизмов, выращенных на молочной основе, сыворотке или соевом молоке, содержали некоторые пептиды, гликопротеины, ферменты, экзополисахариды, пептидогликаны, КЦЖК и другие низкомолекулярные метаболиты, инактивировавшие различные мутагены и карциногены, и предотвращающие метастазирование опухолевых клеток [17; 43].

Накапливается все больше данных, что низкомолекулярные структурные биоактивные компоненты симбиотических (пробиотических) бактерий или их вторичные метаболиты способны одновременно модифицировать несколько различных функций и биохимических реакций в организме млекопитающих. Примером таких полимодальных эффекторов в отношении различных клеток, тканей и органов человека являются микробные КЦЖК (бутират, ацетат, пропионовая кислота и другие). Представители этой группы микробных липидов в низких концентрациях одновременно могут подавлять или оптимизировать рост различных микроорганизмов в пищеварительном тракте, модифицировать дифференциацию, пролиферацию или апоптоз эпителиальных клеток кишечника, регулировать барьерную функцию эпителия кишечника, участвовать в углеводном, липидном энергетическом, в водно-солевом и электролитном обмене как отдельных клеток, так и всего организма; отдельные или комплекс этих жирных кислот могли вмешиваться в окислительно/восстановительный баланс, синтез LuxS протеинов и регуляцию кворум сенсинга, экспрессию генов и в другие клеточные процессы, как в опытах *in vitro*, на культурах тканей, так и на моделях конвенциональных и гнотобиотических животных. Бутират, синтезируемый симбиотическими (пробиотическими) бактериями, в физиологических концентрациях участвовал в энергетическом гомеостазе эпителиальных клеток кишечника и нейронов мозга, менял настроение и поведение. Ацетат является ведущим субстратом для синтеза ацетил-КоА, участвует в эпигенетических процессах ацетилирования гистонов, влияет на долговременную память, консолидацию и нейропротекцию/регенерацию клеток в тканях мозга. Пропионовая кислота микробного происхождения может регулировать социальное поведение человека, изменять фосфолипидный состав клеток, уровни нейрпептидов (серотонин, глутамат, дофамин) в сосудах головного мозга. Многие КЦЖК вмешиваются в метаболизм моноуглеродных соединений, ответственных за метилирование ДНК и гистонов нервных клеток [2; 24; 38; 40; 46].

Появилась информация, позволяющая объяснить, каким образом отдельные или группы микробных низкомолекулярных биоактивных молекул вызывают одновременно разнообразные эффекты у прокариотических и эукариотических клеток. Известно, что у бактерий и эукариотических организмов организационная структура клеток заметно различается. У эукариотических клеток органеллы (ядро, митохондрии, рибосомы, экзосомы и другие) отделены друг от друга собственными мембранными образованиями; интеграция, координация и регуляция работ этих органелл в цитоплазме таких клеток осуществляется за счет специальных информационных регуляторных сетевых структур, использующих множество сигнальных медиаторов (белки ионных каналов, различные киназы, транспортные белки и т.д.). Напротив у бактерий и археев нет дифференцированных клеточных органелл. Их роль у них функционально выполняют специальные образования (так называемые, гиперструктуры), которые представляют собой временные по составу сложные ансамбли различных молекул и макромолекул с различными специфическими функциями. Такие гиперструктуры у бактерий и археев обозначают как функционально зависимые структуры (ФЗС); в бактериальной клетке они существуют только до тех пор, пока в них имеется функциональная необходимость. В составе различных ФЗС могут присутствовать наборы различных низкомолекулярных субстратов, ко-факторов, белков, сигнальных молекул, которые

взаимодействуют друг с другом, нередко одновременно вовлекаясь в несколько определенных функций и метаболических реакциях. В процессе цикла развития бактериальной клетки, при ликвидации индуктора, ФЗС распадаются на отдельные молекулы, которые в последующем могут повторно включаться в те же или новые микробные гиперструктуры, ответственные за соответствующую функцию и/или метаболическую реакцию и выработку конечного метаболического продукта. У клеток бактерий и археев формируются, функционируют или распадаются одновременно множество ФЗС. К настоящему времени у бактерий и археев выявлены функционально зависимые структуры, отвечающие за выявление и транспорт пищевых субстратов и ко-факторов, синтез и функционирование клеточных мембран, формирование цитоскелета, синтез различных ферментов и сигнальных молекул, транскрипцию, трансляцию, и деградацию ДНК и РНК, за хромосомную сегрегацию, клеточное деление, метаболизм, синтез полифосфатов, вирулентность, синтез липополисахаридов, хемотаксис и другие функции и биохимические реакции микробных клеток [47; 48]. На примере кишечных палочек и бацилл установлено, что в составе их мембранных ФЗС одновременно могут входить множество различных молекул (например, только мембранных белков идентифицировано более 1000), участвующих и координирующих процессы, связанные с ростом и делением бактериальных клеток. При поступлении в питательную среду, например глюкозы, как источника энергии, у бактериальных клеток (*E.coli*), происходит транскрипция многих генов, вовлеченных в импорт и синтез полиаминов, неорганического фосфата и ионов магния, обеспечивающих функции мембранной гиперструктуры этих бактерий. При переходе бацилл в стационарную фазу в ФЗС бактериальных мембран уровни микронутриентов, вовлекаемых в утилизацию глицерина, рибозы, лактата, нуклеозида, сукцината, фумарата и цинка увеличивается; одновременно снижается количества белков-транспортёров малата, цитрата железа, гидроксамата железа и гидроксиметилтиамина/тиамина. При завершении этих процессов при делении бактериальной клетки мембрана разрушается и возникает новая мембранная ФЗС, состав которой может отличаться по составу входящих в нее молекул с учетом конкретных факторов среды обитания бактериальной клетки. Благодаря сродству молекул и ионов внутри и между гиперструктурами осуществляется координация и работа всех микробных ФЗС [49]. У прокариотических организмов могут формировать как простейшие гиперструктуры (иногда из двух-трех элементов), так и сложные ансамбли ФЗС, способные генерировать определенные метаболические сигналы [50]. Отдельные молекулы, их комплексы и даже целые микробные ФЗС могут передаваться между различными клетками как одного вида, так и между представителями других видов (например, между *B.subtilis*, *E.coli*, *S.aureus*). Межклеточный обмен молекулами идет через клеточные поры (*nanotubes*), что способствует формированию новых ассамблей ФЗС в различных бактериальных клетках, и даже в целых консорциумах симбиотических бактерий в той или иной экологической нише [48]. Бактериальные (иногда гигантские по размеру) ФЗС и составляющие их отдельные молекулярные компоненты и их комплексы, возникающие при комбинации десятков и тысяч простых молекул, в последующем могут передаваться и принимать участие в работе метаболических и сигнальных процессов в ФЗС у бактерий и археев, и, как полагают, в формировании и функционировании органоидов у клеток млекопитающих и растений [47; 48].

### **Метабиотики. Новый этап развития концепции пробиотиков**

В 90-х годах прошлого столетия [5; 6; 10; 11; 16] была предложена новая категория микробиологических средств (метабиотики) для поддержания и коррекции микробной экологии человека. Под этим термином понимают микробиологические средства, созданные на основе низкомолекулярных структурных компонентов, метаболитов и сигнальных молекул уже известных или потенциальных пробиотических штаммов микроорганизмов, а также синтетические (и/или полусинтетические) метабиотики, которые конструированы искусственно, как аналоги или улучшенные копии природных биологически активных соединений, образуемых симбиотическими микроорганизмами. Метабиотики имеют определенную (известную) химическую структуру и способны в фармацевтических концентрациях оптимизировать специфические для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты организма-хозяина. Метабиотики обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными пробиотиками, присутствующими на коммерческом рынке. Они имеют известные мишени и эффекты приложения, их проще дозировать, они обладают большей безопасностью, имеют длительный срок хранения; важно, что по своей лечебной и профилактической эффективности метабиотики могут быть равны или превышать эффективность традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов [5; 6; 16]. Помимо термина метабиотика, в научной литературе позднее таким микробиологическим средствам стали давать и другие названия (метаболитные пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармабиотики) [16-18]. Метабиотики как отдельно, так и в сочетании с пробиотиками, пребиотиками и синбиотиками, могут быть использованы как лекарственные препараты, биологически активные добавки или в качестве обогащающих компонентов продуктов функционального питания (жидкие, сухие средства, таблетки, капсулы, косметические пасты, мази) [8; 18]. В таблице 2 представлены некоторые наиболее известные метабиотики, присутствующие на рынках средств микробиологического назначения.

Известные и другие потенциальные метабиотики, включая метабиотики целевого назначения (табл. 3), революционизируют традиционную концепцию пробиотиков и создадут предпосылки включения в биотехнологию метабиотиков не только известные, апробированные в клинических условиях пробиотические штаммы (например, бифидобактерий, лактобацилл, кишечных палочек, энтерококков, бацилл), но также и десятки-сотни штаммов других симбиотических бактерий, принадлежащих к доминирующим и/или редким группам микроорганизмов, постоянно населяющих различные биотопы человека (бактероиды, фирмикуты, протеобактерии, актинобактерии, археи) [18].

### **Заключение.**

Персонализированные подходы к конструированию рационов питания должны учитывать индивидуальные потребности человека в нутриентах пищевого и микробного происхождения. Многочисленные низкомолекулярные молекулы, производимые симбиотическими микроорганизмами, вносят огромный вклад в формирование алиментарного, метаболомного и информационного метаболизма организма хозяина. В представленном обзоре приведены современные данные о функциональной роли микробных биоактивных соединений и их использования в

**Таблица 2.** Наиболее известные метабиотики на рынках России и других стран

*Низин, стафилококцин, томицид (антимикробные препараты бактерицинового типа);
*Хилак-Форте (смесь ЛЖК, молочной кислоты, некоторых витаминов и других микробных продуктов кишечных палочек, стрептококков и лактобацилл)
*Бактистатин (смесь микробных протеаз, амилаз, лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, присутствующих в культуральной жидкости <i>Bacillus subtilis</i> , не содержащих живые бактерии, + сорбент цеолит)
*Хелинорм (инактивированные клетки пробиотических бактерий <i>Lactobacillus reuteri</i> , способные специфически связываться и выводить <i>Helicobacter pylori</i> естественным путём);
*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, изолированных из культуральных жидкостей 16 штаммов лактобацилл [ <i>L. curvatus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. rhamnosus</i> ]), выращенных в течение года на соевом молоке
* <i>Escherichia coli</i> гликопротеин с аноректической активностью
* <i>L. casei</i> полисахарид-гликопептид с гипотензивным эффектом
* <i>Lactobacillus helveticus</i> трипептид с гипотензивным эффектом
*Закофальк (комбинация бутирата натрия и инулина)
*Аципол (препарат на основе живых лактобацилл ( <i>L. acidophilus</i> ), обогащенный полисахаридами кефирных грибов)

качестве маркеров здоровья и риске инфекционных, метаболических и других заболеваний человека. Низкомолекулярные микробные структурные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы все чаще начинают использовать в профилактической и восстановительной медицине; они имеют преимущества по своей эффективности перед традиционными пробиотиками, в состав которых входят живые микроорганизмы, и одновременно не обладают присущими им негативные (побочные) последствия. Внедрение метабиотиков становится стимулом развития медицинской и /или пищевой биотехнологии и расширяет спектр стартерных микроорганизмов, используемых в биотехнологических процессах.

Десятилетний опыт внедрения в медицинскую практику метабиотиков выявил и некоторые технологические и медицинские проблемы, связанные с этой новой категорией микробиологических лекарственных средств и продуктов функционального питания. Оказалось, что количественное содержание и спектр микробных низкомолекулярных соединений в готовом метабиотическом продукте опреде-

ляется не только геномом стартерного пробиотического штамма, но и составом питательной среды, количеством бактерий в посевной дозе, временем культивирования, физико-химическими условиями технологического процесса и другими факторами. Эффективность профилактического и лечебного эффекта конкретного метабиотика может различаться у животных и у людей, в здоровом организме и у лиц с различными патологиями. Пищевые рационы, профессия, вредные привычки, экологические и географические условия проживания потребителей, также как и структура их микробиомов также вносят свой вклад в реакции организма на введение метабиотиков, в том числе и на их безопасность. Для установления молекулярных механизмов создаваемых метабиотиков и их использования в профилактической и восстановительной медицине следует внедрять в экспериментальные и клинические исследования современные ОМИКИ-технологии (геномика, эпигеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, феномика), а также различные безмикробные и гнотобиотические животные [17; 18; 22; 28]. На современном этапе

**Таблица 3.** Новые перспективные направления в области создания метабиотиков адресного назначения

– модуляторы Quorum sensing регуляции (мета-QS-биотики)
– поддерживающие стабильность генома и микробиома,
– модифицирующие антиоксидантный статус (мета-антиоксибиотики)
– регулирующие психическое поведение (мета-псиhoбиотики)
– стимулирующие врожденный и приобретенный иммунитет (мета-иммунобиотики)
– модуляторы энергетического обмена в митохондриях (мета-энергобиотики)
– модуляторы эпигеномной регуляции фенотипической экспрессии генов и пост-трансляционных эффектов (мета-эпигенобиотики)
– модуляторы внутриклеточного информационного обмена, в популяциях прокариотических, эукариотических клеток и между бактериями и клетками хозяина (мета-информобиотики)

нам представляется целесообразным при производстве метабитиков использовать в качестве стартерных культур только хорошо известные апробированные и безопасные штаммы пробиотических микроорганизмов [18; 23]. Последующее развитие микробиологических средств, включая и метабитиков, будет идти за счет биохимической и эволюционной инженерии [51]. Способность микроорганизмов адаптироваться к сублетальным стрессовым воздействиям позволяет для улучшения продуктивности стартерных штаммов в отношении синтеза целевых микробных биоактивных соединений использовать различные приемы. Например, при выборе стрессового агента (температура, pH, напряженность кислорода, освещенность, и другие технологические особенности) следует исходить, какой тип метаболизма предполагается изменить в пробиотических микроорганизмах (энергетический метаболизм, синтез аминокислот, компонентов клеточной стенки или мембраны, процессы транскрипции или трансляции и т.д.) при создании целевого метабитика. Технологию биотехнологической инженерии следует осуществлять индивидуально для конкретных стартерных культур с учетом требований к метаболическим показателям (продукции целевых субстанций) [6; 51].

Микробные низкомолекулярные молекулы, изолированные из безмикробных фильтратов/супернатантов стартерных пробиотических микроорганизмов, в последние годы стали использоваться в качестве основы при конструировании и производстве не только простых, но и более сложных гибридных метабитиков (гиболитов-hybolites) [47; 48]. Так, например, сконструирован гиболит на основе микробного кардиолипина (фосфолипид бактериальной мембраны) и бактериального транспортного белка (SecYEG), являющегося гомологом флотилина-1 (Flotillin-1), регули-

рующего работу мембранных канальцев эукариотических клеток. Ведутся работы по созданию гибридных метабитиков на основе смеси микробных D- изомеров лейцина, метионина, тирозина и триптофана, изолированных из *B. subtilis*, способных ингибировать формирование биопленок патогенных стафилококков и синегнойной палочки [48; 52]. При объединении микробных глицина и диацилглицерина (активатор определенных изоформ протеин киназы C) сконструирована молекула сложного гиболита, обладающего свойствами антиракового химиотерапевтического агента. Полагают, что комплексы серина, треонина, саркозина и фосфохолина микробного происхождения могут стать кандидатами для создания гиболитов с новыми потенциальными противораковыми эффектами [48; 53-55]. Для доставки в организм человека метабитиков и, в особенности сложных по составу, гибридных метабитиков рекомендуют использовать экзосомы, цитоплазматические везикулярные структуры эукариотических клетках, несущие на своей поверхности различные лиганды и рецепторы, которые легко транспортируются в различные клетки [48]. В качестве кандидатов транспортных структур для целевой доставки метабитиков и гиболитов в прокариотические и эукариотические клетки предлагают использовать катионные липидные комплексы (lipoplexes) [56].

Ускоренное включение метабитиков и их различных разновидностей в современную медицину позволит снизить распространение и тяжесть многих инфекционных, метаболических и других заболеваний, ассоциированных с микробиологическим дисбалансом человека, и в целом снизит негативное воздействие антропогенных факторов и агентов на микробную экологию современного человека и его потомство [6; 16- 18; 48; 51].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lopez-Otin C, Blasco M, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hall marks of aging. *Cell* 2013; 153 (6): 1194-217
- Шендеров Б.А. Микробиологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия. *Вестник восстановительной медицины* 2016; №1: 21-8
- Bhatia-Dey N, Kanherkar RR, Stair SE, Makarev EO, Csoka AB. Cellular senescence as the causal nexus of aging. *Front Genet* 2016; 7:13. Doi: 10.3389/fgene.2016.00013
- Москалев АА. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины. *Вестник восстановительной медицины* 2017; №1: 18-29
- Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *ANAEROBE* 2011; 17 (6): 490-5
- Вахитов ТЯ, Ситкин СИ. Концепция суперорганизма в биологии и медицине. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2014; 107(7): 72-85
- Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Frank A, Kleerebezem M, Nauta A. et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutrition Research Reviews* 2015; 28: 42-66
- Шендеров БА. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы* 2014; №3: 72-80
- Korem T, Zeevi D, Suez J, Weinberger A, Avnit-Sagi T, Pompan-Lotan M, Matot E, Jona G, Harmelin A, Cohen N, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science* 2015; 349: 1101-6
- Шендеров БА, Манвелова МА, Степанчук ЮБ, Скиба НЭ. Пробиотики и функциональное питание. *Антибиотики и химиотерапия* 1997; 42 (7): 30-4
- Shenderov BA. PROBIOTICS AND FUNCTIONAL FOODS, in Food Engineering, [Eds. UNESCO-EOLSS Joint Committee], in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]. 2011; 33p.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, Morelli L. et al. The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-14. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
- Ардатская МД. Пробиотики, пребиотики и метабитики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский Совет* 2015; №3: 94-9
- Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 536: 56-64
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Published online 14 Jun 2017. Doi: 10.1038/nrgast6. 2017.75
- Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24: 20399-[http:// dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399](http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399).
- Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol* 7: 1940. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01940
- Шендеров БА, Сеница АВ, Захарченко ММ. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. Санкт-Петербург: ИнформМед, 2017. 79с
- Шендеров БА. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. Москва: Дели Принт; 2008. 319с.
- Сусликов ВЛ. Геохимическая экология болезней. Том 3. Атомовитозы. Москва: Гелиос АРВ, 2002. 546 с
- Шендеров БА, Хачатрян АВ. Микроэлементный и микробиологический гомеостаз как основа здоровья человека. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии* 2005; Том XV, N5, Приложение №25: 105-9
- Шендеров БА. «ОМИК» – технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. *Вестник восстановительной медицины* 2012; №3: 70-8
- Verbeke F, De Craemer S, Debunne N, Janssens Y, Wynendaele E, Van de Wiele C, Spiegeleer B. Peptides as Quorum Sensing molecules: measurement techniques and obtained levels in vitro and in vivo. *Front. Neuroscience* 12 April 2017. Doi: 10.3389/fnins.2017.00183

24. Mischke M, Plosch T. The gut microbiota and their metabolites: potential implications for the host epigenome. *Microbiota of the Human Body* (A. Schwartz, ed). Advances in Experimental Medicine and Biology 2016. 902. Springer Intern Publ Switzerland. 33-44. Doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3
25. Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS. Role of Neurochemicals in the Interaction between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. February 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9262-1
26. Beloborodova NV, Osipov GA. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 12e21.
27. Безродный СЛ, Шендеров БА. Кишечная микробиота как источник новых биомаркеров старения. *Вестник восстановительной медицины* 2015; №2: 40-7
28. Dorrestein PC, Mazmanian SK, Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity* 2014; 40: 824-32
29. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(11): 790-801
30. Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146(6): 1477-88
31. Oleskin AV, Shenderov BA. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 2016; 27: 30971 – <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v27.30971>
32. Ashraf R, Vasiljevic T, Smith SC, Donkor ON. 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. *J Daily Sci* 2014; 97(5): 2542-58
33. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27; 157(1): 121–141. Doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
34. Balejko E, Bogacka A, Balejko J, Kucharska E. Immunomodulation Effect of Metabolites from *Lactobacillus rhamnosus* GG on Interleukins Release in Vitro. *J Food Nutr Res* 2015; 3(5): 297-302
35. Correa RO, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology* 2016; 5, e73. Doi:10.1038/cti.2016.17
36. Pang IK, Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev* 2012; 245(1): 209-226
37. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *ClinTher* 2015; 37: 954-67
38. Олескин АВ, Эль-Регистан ГИ, Шендеров БА. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. *Микробиология* 2016; 85(1): 1-24
39. Kanherkar RR, Bhatia Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Develop Biol* 2014; 2. DOI: 10.3389/fcell.2014.00049
40. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, First Edition. Eds. Luigi Nibali and Brian Henderson. 2016 by John Wiley & Sons, Inc. 179-197
41. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annu Rev Microbiol* 2016; 70: 395–411
42. Sapienza C, Issa J-P. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 665–81
43. Dzutsev A, Badger JH, Perez-Chanone E, Roy S, Salcedo R, Smith CK, Trinchieri G. Microbes and Cancer. *Annu Rev Immunol* 2017; Jan 30. Doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052133
44. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 2013; 339: 286-291
45. Corpepe F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: focus on DNA methylation. *Cancer Lett* 2014; 342: 238-247
46. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных кислот. *Современная медицинская наука* 2013; №1-2: 21-50
47. Legent G, Norris V. Hybolites: novel therapeutic tools for targeting hyperstructure in bacteria. *Recent Pat on Antiinfect Drug Discov* 2009; 4 (2): 90-5
48. Norris V, Verrier C, Feuilloley M. Hybolites Revisited. *Recent Pat on Antiinfect Drug Discov* 2016; 11 (1): 1-13. Send Orders for Reprints to reprints@benyhamscience.ae
49. Matsumoto K, Hara H, Fishov I, Mileykovskaya E, NorisV. The membrane: transertion as an organizing principle in membrane heterogeneity. *Frontiers in Microbiology* 2015; 6:572. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00572
50. Thellier M, Legent G, Amar P, Norris V, Ripoll C. Steady-state kinetic behavior of functioning-fdmpc structures. *The FEBS journal* 2006; 273(18): 4287-99
51. Nguen H-T, Truong D-H, Kouhonde S, Ly S, Razafindralambo H, Delvigne F. Biochemical engineering approaches for increasing viability and functionality of probiotic bacteria. *Int J Mol Sci* 2016 Jun 2; 17(6). pii: E867. Doi: 10.3390/ijms17060867
52. Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, Clardy J, Kolter R, Losick R. D-Amino acids trigger biofilm disassembly. *Science* 2010; 328(5978): 627-9
53. Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(4): 281-94
54. Jain M, Nilsson R, Sharma S, Madhusudhan N, Kitami T, Souza AL. et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science* 2012; 336(6084): 1040-4
55. Khan AP, Rajendiran TM, Ateeq B, Asangani IA, Athanikar JN, Yocum AK. et al. The role of sarcosine metabolism in prostate cancer progression. *Neoplasia* 2013; 15(5): 491-501
56. Resina S, Prevot P, Thierry AR. Physico-chemical characteristics of lipoplexes influence cell uptake mechanisms and transfection efficacy. *PLoS One* 2009; 4(6): e6058

## REFERENCES

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hall marks of aging. *Cell* 2013. 153(6): 1194-217
2. Shenderov BA. Microecological epigenetics of stress, diseases, health and longevity. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2016; N1: 21-8
3. Bhatia-Dey N, Kanherkar RR, Stair SE, Makarev EO, Csoka AB. Cellular senescence as the causal nexus of aging. *Front. Genet* 2016; 7: 13. Doi: 10.3389/fgene.2016.00013
4. Moskalev AA. Molecular biomarkers of aging for preventive medicine. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2017; N1: 18-29
5. Shenderov B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *ANAEROBE* 2011; 17 (6): 490-5
6. Vahitov T, Sitkin SI. Conception of superorganism in biology and medicine. *Experimental and clinical gastroenterology* 2014; 107(7): 72-85
7. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Frank A, Kleerebezem M, Nauta A. et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of probiotics. *Nutrition Research Reviews* 2015; 28: 42-66
8. Shenderov BA. Microbial ecology and its role in human health preservation. *Metamorfozy* 2014, N5: 72–80
9. Korem T, Zeevi D, Suez J, Weinberger A, Avnit-Sagi T, Pompan-Lotan M, Matot E, Jona G, Harmelin A, Cohen N. et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science* 2015; 349: 1101–6
10. Shenderov BA, Manvelova MA, Stepanchuk JuB, Skiba NE. Probiotics and Functional Nutrition. *Antibiotics and Chemotherapy* 1997; 42 (7): 30–4
11. Shenderov BA. PROBIOTICS AND FUNCTIONAL FOODS, in Food Engineering, [Eds. UNESCO-EOLSS Joint Committee], in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eols.net]. 2011; 33p.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, Morelli L. et al. The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
13. Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of intestinal microecological dysbalance. *Medical Soviet* 2015; №3: 94-9
14. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 536: 56-64
15. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, SalminenSJ. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Published online 14 Jun 2017. Doi: 10.1038/nrgast6ro. 2017.75
16. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24: 20399-[http:// dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399](http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399).
17. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front. Microbiol* 7:1940. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01940
18. Shenderov BA, Sinitza AV, Zaharchenko MM. Metabiotics: yesterday, today, tomorrow. Sankt-Petersburg: InformMed. 2017.79p
19. Shenderov BA. Functional foods in metabolic Syndrome Prophylaxis. Moscow: DeLi Print, 2008. 319 p
20. Suslikov VL. Geochemical ecology of diseases. Vol 3. Atomovitoses. Moscow: Gelios APB, 2002.546 p
21. Shenderov BA, Hachatryan AB. Microelemental and microecological homeostasis in the human health. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2005; XV (5): Suppl №25: 105-9
22. Shenderov BA. «OMIC» – technology and its role in modern prophylactic and restorative medicine. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2012; №3:70-8
23. Verbeke F, De Craemer S., Debunne N, Janssens Y, Wynendaele E, Van de Wiele C, Spiegeleer B. Peptides as Quorum Sensing molecules: measurement techniques and obtained levels in vitro and in vivo. *Front. Neuroscience* 12 April 2017. Doi: 10.3389/fnins.2017.00183

24. Mischke M, Plosch T. The gut microbiota and their metabolites: potential implications for the host epigenome. *Microbiota of the Human Body* (A. Schwiertz, ed). *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016. 902. Springer Intern Publ Switzerland. 33-44; doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3
25. Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS. Role of Neurochemicals in the Interaction between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. February 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9262-1
26. Beloborodova NV, Osipov GA. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 12e21
27. Bezrodny SL, Shenderov BA. Intestinal Microbiota as a source of novel biomarkers of aging. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2015; №2: 40-7
28. Dorrestein PC, Mazmanian SK, Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity* 2014; 40: 824-32
29. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(11): 790-801
30. Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146(6): 1477-88
31. Oleskin AV, Shenderov BA. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 2016; 27: 30971 – <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v27.30971>
32. Ashraf R, Vasiljevic T, Smith SC, Donkor ON. 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. *J Daily Sci* 2014; 97(5): 2542-58
33. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* 2014 Mar 27; 157(1): 121–141. Doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
34. Balejko E, Bogacka A, Balejko J, Kucharska E. Immunomodulation Effect of Metabolites from *Lactobacillus rhamnosus* GG on Interleukins Release in Vitro. *J Food Nutr Res* 2015; 3(5): 297-302
35. Correa RO, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology* 2016; 5, e73. Doi: 10.1038/cti.2016.17
36. Pang IK, Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev* 2012; 245(1): 209-26
37. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *ClinTher* 2015; 37: 954-67
38. Oleskin AV, El' Registan G I, Shenderov B A. Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota-Host Dialogue. *Microbiology* 2016; 85 (1): 1–24
39. Kanherkar RR, Bhatia Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Develop Biol* 2014; 2. DOI: 10.3389/fcell.2014.00049
40. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, First Edition. Eds. Luigi Nibali and Brian Henderson. 2016 by John Wiley & Sons, Inc. 179-197
41. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annu Rev Microbiol* 2016; 70: 395–411
42. Sapienza C, Issa J-P. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 665–81
43. Dzutsev A, Badger JH, Perez-Chanone E, Roy S, Salcedo R, Smith CK, Trinchieri G. Microbes and Cancer. *Annu Rev Immunol* 2017; Jan 30, Doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052133
44. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 2013; 339: 286-91
45. Coppede F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: focus on DNA methylation. *Cancer Lett* 2014; 342: 238-47
46. Shenderov BA. Targets and effects of short chain fatty acids. *J Mod Med Sci* 2013; N1-2: 21-50
47. Legent G, Norris V. Hybolites: novel therapeutic tools for targeting hyperstructure in bacteria. *Recent Pat on Antiinfect Drug Discov* 2009; 4 (2): 90-5
48. Norris V, Verrier C, Feuilloley M. Hybolites Revisited. *Recent Pat on Antiinfect Drug Discov* 2016; 11 (1): 1-13. Send Orders for Reprints to [reprints@benyhamscience.ae](mailto:reprints@benyhamscience.ae)
49. Matsumoto K, Hara H, Fishov I, Mileykovskaya E, Noris V. The membrane: transertion as an organizing principle in membrane heterogeneity. *Front Microbiology* 2015; 6:572. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00572
50. Thellier M, Legent G, Amar P, Norris V, Ripoll C. Steady-state kinetic behavior of functioning-dependent structures. *The FEBS Journal* 2006; 273(18): 4287-99
51. Nguen H-T, Truong D-H, Kouhonde S, Ly S, Razafindralambo H, Delvigne F. Biochemical engineering approaches for increasing viability and functionality of probiotic bacteria. *Int J Mol Sci* 2016 Jun 2; 17(6). pii: E867. Doi: 10.3390/ijms17060867
52. Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, Clardy J, Kolter R, Losick R. D-Amino acids trigger biofilm disassembly. *Science* 2010; 328(5978): 627-9
53. Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(4): 281-94
54. Jain M, Nilsson R, Sharma S, Madhusudhan N, Kitami T, Souza AL. et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science* 2012; 336(6084): 1040-4
55. Khan AP, Rajendiran TM, Ateeq B, Asangani IA, Athanikar JN, Yocum AK, et al. The role of sarcosine metabolism in prostate cancer progression. *Neoplasia* 2013; 15(5): 491-501
56. Resina S, Prevot P, Thierry AR. Physico-chemical characteristics of lipoplexes influence cell uptake mechanisms and transfection efficacy. *PLoS One* 2009; 4(6): e6058

## РЕЗЮМЕ

Низкомолекулярные биоактивные структурные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы, синтезируемые пробиотическими штаммами микроорганизмов, предлагается внедрять в профилактическую и восстановительную медицину в качестве новой категории микроэкологических лекарственных средств и продуктов функционального питания целевого назначения (**метабиотики-М**). **М** имеют известную химическую структуру, хорошо дозируются, для них легче устанавливать границы доз для их безопасного применения, они имеют длительный срок хранения. Создание **М** позволяет включать в биотехнологические процессы десятки и сотни культур симбиотических микроорганизмов, принадлежащих к доминирующим и редким группам микроорганизмов, постоянно населяющих различные биотопы человека. Отдельные простые биоактивные молекулы и их комплексы, изолированные из фильтратов/супернатантов безмикробных стартерных пробиотических микроорганизмов, могут также быть использованы для конструирования сложных гибридных **М**, включающих в себя одновременно несколько метаболитов и структурных компонентов микробного происхождения. Для целевой доставки **М** и, в особенности гибридных **М**, в организм человека предлагается использовать экзосомы и катионные липидные комплексы. Последующее развитие **М**, по аналогии с антибиотиками, будет идти за счет технологий биохимической и эволюционной инженерии, а также создания синтетических (полусинтетических) **М**. Для оценки молекулярных механизмов **М** следует внедрять в экспериментальные и клинические исследования современные ОМИКИ-технологии, а также различные безмикробные и гнотобиотические животные. Ускоренное включение **М** и их различных разновидностей в современную восстановительную медицину позволит снизить распространение и тяжесть многих инфекционных, метаболических и других заболеваний, ассоциированных с микроэкологическим дисбалансом человека, и в целом будет предотвращать негативное воздействие антропогенных факторов и агентов на микробную экологию современного человека и его потомство.

**Ключевые слова:** микробная метаболомика; низкомолекулярные микробные биоактивные молекулы; простые и сложные гибридные метабиотики; биохимическая и эволюционная инженерия; мета-психобиотики; мета-энергобиотики; мета-эпигенобиотики, мета-информобиотики; полу- и синтетические метабиотики

**ABSTRACT**

Bioactive low molecular weight structural components, metabolites and signal molecules produced by probiotic strains of microorganisms, it is proposed to introduce preventive and regenerative medicine as new categories of microecological drugs and functional food products the target destination (**metabiotics-M**). **M** have a known chemical structure, well dosed, easier for them to set the boundaries of the dosages for their safe use, they have a long shelf life. The broad introduction of **M** can become a stimulus for the development of the medical and/or food biotechnology and will permit to include hundreds of known and novel strains of symbiotic microorganisms permanently inhabiting different human biotopes in the biotechnological processes. Simple bioactive molecules isolated from germ-free filtrates/supernatants can also be used to construct a complex hybrid **M** containing multiple separate metabolites and structural components of microbial origin. For targeted delivery of **M** (especially hybrid **M**) to the human body exosomes and cationic lipid complexes may be used. The subsequent development of **M**, by analogy with antibiotics, will go through biochemical technology and evolutionary engineering, as well as creating synthetic (or semisynthetic) **M** that will be analogies or improved copies of natural bioactives produced by symbiotic microorganisms. To assess the molecular mechanisms of **M** should be introduced in experimental and clinical studies modern OMIC-technologies, as well as various germ-free and gnotobiotic animal models. Accelerated inclusion of **M** and their various varieties in modern regenerative medicine will reduce the spread and severity of many infectious, metabolic and other diseases associated with microecological imbalance of the person, and to prevent negative influence of anthropogenic factors and agents on the microbial ecology of the modern man and his offspring.

**Keywords:** microbial metabolomics; molecular microbial bioactive molecules; simple and complex hybrid metabiotics; biochemical and evolutionary engineering; semi- and synthetic metabiotics

**Контакты:**

**Шендеров Б. А.** E-mail: shenderof@yandex.ru