Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности

Б. А. Шендеров, д.м.н., проф.¹, проф. кафедры междисциплинарной неврологии²

Е. И. Ткаченко, д.м.н., проф.³

М. М. Захарченко, к.м.н.⁴

А. В. Сеница, к.т.н.⁴

¹ПНИЛ «Конструирование и внедрение продуктов и рационов персонифицированного питания» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления имени К. Г. Разумовского», г. Москва

²ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины», г. Москва

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург

⁴ООО «Крафт», г. Санкт-Петербург

Metabiotics: prospects, challenges and opportunities

B. A. Shenderov, E. I. Tkachenko, M. M. Zakharchenko, A. V. Sinita

Moscow State University of Technology and Management n. a. K. G. Razumovsky Moscow; Institute for Interdisciplinary Medicine, Moscow; Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; Kraft Co. Saint Petersburg; Russia

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы современного состояния профилактики и лечения метаболических заболеваний, ассоциированных с микроэкологическим дисбалансом кишечной симбиотической микробиоты. Показано, что пробиотики и другие традиционные приемы восстановления состава и структуры кишечной микробиоты с использованием биологических активных пищевых продуктов и функциональных продуктов питания на основе живых пробиотических бактерий в настоящее время не отвечают по своей эффективности и безопасности требованиям современной медицины. На смену традиционным пробиотическим средствам все более активно приходят метабиотики, приготовленные на основе структурных компонентов, метаболитов и сигнальных молекул, образуемых живыми пробиотическими штаммами. Обсуждаются преимущества метабиотиков перед традиционными пробиотиками, рассматриваются перспективы этих новых микроэкологических средств в будущей персонифицированной медицине.

Ключевые слова: кишечная микробиота, функции и биохимические реакции, связанные с организмом хозяина и его микробиотой, пробиотики и метабиотики.

Summary

In this review authors discuss modern condition of treatment and prophylaxis of human metabolic diseases associated with microecological imbalance of intestinal symbiotic microbiota. Now the most frequently for these aims various probiotic nutrient additives and functional fermented foods prepared on the basis of living bacteria have been used. Unfortunately such probiotics have not possessed the real effectiveness and are not completely safe. Instead of traditional commercially available living probiotics the authors suggest to use novel microecological means (metabiotics) that are structural components of probiotic bacterial strains, and/or their metabolites and/or signaling molecules with known chemical structure. Metabiotics can optimize host-specific physiological, regulator, metabolic and/or hormone/behavior functions and reactions. Metabiotics possess some advantages in future personalized medicine because they have exact chemical structure, well dosed, safe and long shelf-life.

Key words: intestinal microbiota, functional and biochemical functions and reactions connected with host and its microbiota, probiotics and metabiotics.

Экологическая система «макроорганизм — его нормальная микробиота» способна противостоять по крайней мере в известных пределах резким колебаниям микробных популяций. К сожалению, многие биологические и абиотические факторы и агенты могут повреждать естественные симбиотические микробиоценозы и их взаимодействие с эукариотическими клетками тканей и органов. Согласно данным шведских исследователей, половина из 2 тыс. 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 [1].

Длительные изменения симбиотической микробиоты человека индуцируют риск многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных, нейродегенеративных, поведенческих и психических заболеваний, патологий опорно-двигательного аппарата, мочекаменной и желчно-каменной болезней, рака, нарушений менструального цикла, бесплодия, метаболического синдрома, оппортунистических эндо- и суперинфекций различной локализации и многих других [2–7].

В течение последних 50–75 лет для восстановления микробной экологии человека разработаны и используются многочисленные лекарственные препараты, биологически

активные добавки к пище, продукты функционального питания. Для их изготовления наиболее популярными являются специально подобранные штаммы живых лактобацилл, бифидобактерий и реже других микроорганизмов животного и человеческого происхождения (пробиотики), а также растворимые пищевые волокна (пребиотики), стимулирующих их рост. По последним данным, ряд комменсальных кишечных бактерий (*Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* spp. и др.), не относящихся к пробиотическим бактериям, также могут оказывать благоприятные эффекты на организм человека [7–9]. Традиционные микроэкологи-

ческие средства (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, вириобиотики, включая фагобиотики, генно-инженерные пробиотики), а также такой прием, как трансплантация микробиоты толстого кишечника, проявляют свои прямые или опосредованные эффекты как на местном, так и на системном уровнях в результате длительной и транзитной колонизации кожи и слизистых организма хозяина [5, 6, 8–10]. Мировой рынок традиционных микробиологических средств на основе живых симбиотических бактерий и пребиотиков в 2018 году достиг 45 млрд долл. США с ежегодным приростом в 2–5 % и к 2023 году приблизится к 53 млрд евро. Пробиотики, коммерчески присутствующие на современном рынке, являются лишь первой генерацией биотехнологических продуктов. Симбиотические микроорганизмы млекопитающих в настоящее время становятся основой новых более эффективных и безопасных средств, восстанавливающих или улучшающих микробиоту организма хозяина. С 2015 года число публикаций, связанных с пробиотиками и пребиотиками, в научной и клинической литературе уже достигло 12 тыс. и в ближайшие пять лет может возрасти в 2–3 раза [10]. Анализ опубликованных материалов, касающихся пробиотиков как средств, восстанавливающих микробиоту экологии человека, одновременно позволил обнаружить, что позитивные эффекты живых пробиотических микроорганизмов могут быть кратковременными, неопределенными и даже не наблюдаться при длительном применении. Хотя многолетний период использования подобных пробиотиков показал, что они являются достаточно безопасными лечебно-профилактическими средствами и продуктами питания, оказалось, что часть пробиотических живых бактерий представляет опасность, даже если они принадлежат к родам *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Появились доказательства, что они могут участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых

факторов патогенности (гемолиз, синтез D-галактозы, изменять активность ДНК-метилтрансфераз, сиртуинов, глюкоронидазы, приводить к дисфункции теломер, повреждать эпигенетическую целостность клеточных геномов, нести *rks*-гены, ответственные за новообразования) и другие функции [7, 11, 12].

В недавних проведенных исследованиях кишечного микробиома 786 людей, моно- и дизиготных близнецов преимущественно женского пола в возрасте 55–65 лет [13], в образцах крови и фекального содержимого было идентифицировано более 1116 метаболитов (аминокислоты, нуклеотиды, сахара, витамины, жирные кислоты, другие соединения и продукты их промежуточного метаболизма). Было обнаружено 469 схожих метаболитов одновременно как в образцах фекалий, так и пробах крови; 647 метаболитов были уникальны только для фекалий обследованных. Более 36 % всех соединений, обнаруженных в крови, происходили из микроорганизмов кишечного происхождения [14]. Схожие результаты были показаны и другими исследователями [15]. Установлено, что пик молекулярных микробных маркеров в сыворотке крови пропорционален биомассе специфических микроорганизмов. Основываясь на этом, российские исследователи [15] 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 или ингибируют активность различных клеток макроорганизма, либо индифферентны для него.

Низкомолекулярные микробные соединения могут выступать в качестве метаболитических молекул, предшественников или ко-факторов биоактивных соединений, сигнальных молекул, молекул, обладающих одновременно метаболитической и сигнальной активностью. Эффек-

ты этих низкомолекулярных микробных компонентов могут проявляться на молекулярном (ДНК и хроматин, РНК-интерференция; посттрансляционная модификация) и клеточном (на поверхности и мембранах клеток, в митохондриях и рибосомах) уровнях, внутри клеточной цитоплазмы, в межклеточном пространстве, в тканях, органах и целых физиологических системах [16]. Общее число потенциальных метаболитов кишечных бактерий до настоящего времени определить невозможно. Можно лишь предполагать, что существуют тысячи и миллионы метаболитов микробной природы либо образуемых в результате микробной трансформации субстратов и метаболитов другой природы. Многие метаболиты кишечных бактерий, в том числе образуемые пробиотическими штаммами, 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 могут выступать и как факторы поддержания здоровья, и как агенты, участвующие в патогенезе заболеваний [17, 19]. Среди низкомолекулярных соединений, связанных со структурой бактерий или образуемых представителями симбиотической микробиоты человека, наиболее изученными являются летучие и другие органические кислоты, лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации феномена *quorum sensing*, белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях, различные белки, пептиды и аминокислоты, разнообразные газовые 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), короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты, аминокислоты, амины, полиамины, гормон-схожие субстанции, нейротрансмиттеры, регуляторные

молекулы различной химической природы, участвующие в *quorum sensing* — сигнализации, полисахариды, олигосахариды, различные поверхностные белки (пили, фимбрии, жгутики и др.), муцины, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, многочисленные биоактивные пептиды, гликопептиды, липополисахариды, плазмогены, пигменты и т. д. Представители комменсальной и симбиотической микробиоты продуцируют более двух десятков только различных антимикробных субстанций (молочная, уксусная, масляная, бензойная и другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, антибиотики, дефензин-схожие пептиды, лизоцим, биосурфактаны, лектины и др.). Наиболее важным источником микробных метаболитов являются микроорганизмы пищеварительного тракта [16–18; 20–25]. 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. Микробная трансформация экзогенных субстанций, попадающих из окружающей среды (лекарственные препараты, другие органические соединения, включая пищевые красители, загустители, многие ксенобиотики бытовой химии), также может сопровождаться формированием и выходом в просвет кишечника продуктов их микробной модификации. Они активируют, ингибируют или могут быть индифферентны в отношении различных эукариотических и прокариотических клеток хозяина [16, 20, 21]. Безмикробные фильтраты различных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий и других симбиотических микроорганизмов, содержащие разнообразные низкомолекулярные метаболиты, способны индуцировать или инак-

тивировать различные мутагены и карциногены, предотвращая или способствуя метастазированию опухолевых клеток [22–25].

Микробные соединения структурно и функционально нередко являются аналогами или гомологами субстанций пищевого происхождения и (или) продуцируемых эндогенно эукариотическими клетками хозяина. Можно с уверенностью говорить, что многие низкомолекулярные молекулы служат глобальными (универсальными) регуляторами внутри- и межпопуляционной информационной коммуникации любых живых организмов вне зависимости от уровня их эволюционной организации [16, 17, 26, 27].

Анализ собственных и других многочисленных исследований, выполненных в России и за рубежом в области изучения механизма позитивных эффектов пробиотиков, позволил нам в конце прошлого века сформулировать новое биотехнологическое направление в области микробиологической медицины — «Метабиотики» [16, 20, 27–29]. 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, а также хорошим профилем безопасности для человека. Эти микробные биоактивные соединения нашли применение в качестве нового биотехнологического сырья при промышленном производстве свободных от жизнеспособных микроорганизмов микробиологических 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. Для та-

ких микробных продуктов, помимо термина «метабиотики», предложенного нами более 20 лет назад, использовали термины «убитые нагреванием пробиотики», «метаболитные пробиотики», «постбиотики», «биологические лекарства», «парапробиотики» [20, 21].

В настоящее время на мировых рынках лекарственных препаратов, продуктов функционального питания, биологически активных пищевых добавок уже присутствует более двух десятков различных метаболитов, изготовленных на основе как микробных клеточных субстанций, так и различных низкомолекулярных метаболитных, регуляторных и сигнальных молекул. В качестве примера успешного выведения на российский рынок метаболитов служит биологически активная пищевая добавка Бактистатин. В период с 1994 по 2006 год с использованием *Bacillus subtilis* (штамм № 3) нами разработана технология получения биологически активной добавки, которая представляет собой безмикробный фильтрат культуральной жидкости этого штамма бацилл. В этой биодобавке нами были выявлены более 100 низкомолекулярных метаболитов, в том числе витамины группы В (В₅, В₂, В₁, В₆), витамины С и РР (никотиновая кислота), свободные аминокислоты (аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, валин, гидроксипролин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, изолейцин, лизин, метионин, лейцин, орнитин, пролин, серин, тирозин, треонин, триптофан, фенилаланин, цистин, цитрулин), короткоцепочечные (уксусная, масляная, пропионовая), свободные (16) и этерифицированные (20) жирные кислоты, метаболиты ароматической аминокислоты триптофана и полифенолов. В состав Бактистатина также входят 18 химических элементов (Na, Mg, K, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Se, Cr, Mo и др.). В нем также дополнительно были выявлены амикомацин А и В (производные дигидроизокумарина), обладающие противобактериальным, противогрибковым, противоопухолевым и противовирусным эффек-

тами, фенгицины А, В и С (циклические липопептиды, с антимикробной активностью), метилбутановая, молочная, гидроксизокапроновая, щавелевая, фосфорная, фенилуксусная, гидрокориновая, фенилмолочная, 3-гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилмолочная кислоты, метакрилоил глицин, соединения фенольного ряда (фенол, катехол (1,2-дигидроксibenзол, пирокатехин, гидрохинон, 3-метилкатехол), пептиды (DL-Аланил-L-лейцин) и цикло(лейцилпролил) (L-Phe-D-Pro лактам), неидентифицированный циклический дипептид (3-бензиогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-1,4-дион (Цикло(D-фенилаланин-L-пролил) и другие три неидентифицированных циклических дипептида, некоторые идентифицированные азотистые соединения (капролактam, фенилэтиламин, фенилаланин, тимин, урацил, дигидроурацил, индол, тирамин, 5-гидрокси-1H-индол, 9H-пурин-6-ол, 13-докозенамид, амид эруковой кислоты), спирты и гликоли (этиленгликоль, пропиленгликоль, метиол, бензиловый спирт, гептаэтиленгликоль, нонаэтиленгликоль, декаэтиленгликоль). Перечисленные низкомолекулярные соединения, обнаруженные в составе Бактистатина, потенциально способны участвовать отдельно или в сочетании с другими нутриентами и микробными биоактивными молекулами в аэробном дыхании, в энергических и окислительно-восстановительных реакциях, встраиваться во множество биохимических природных соединений, в сложные комплексы липидов, белков и углеводов, в клеточные мембраны, митохондрии и другие субклеточные структуры. В ходе исследований на различных животных и у человека установлено, что оральный прием Бактистатина способствует перевариванию углеводов, жиров и белков в кишечнике, снижает диарейный синдром, оказывает иммуномодулирующий и детоксикационный эффекты. Назначение Бактистатина нормализует микробную экологию пищеварительного тракта, восстанавливает барьерную функцию кишечника, стимулирует

рост симбиотических лактобактерий и бифидобактерий, подавляет размножение патогенных и оппортунистических бактерий, грибов и отдельных вирусов. Бактистатин также восстанавливает многие другие клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта животных и человека, обусловленных кратковременным и (или) длительным воздействием биологических и химических факторов и агентов на симбиотическую кишечную микробиоту [21, 30–33]. Многочисленные низкомолекулярные соединения метабитика Бактистатин, не исключено, способны выступать как молекулы, нормализующие кислотно-щелочной баланс в клетках и тканях, как сигналы, remodelирующие мембраны, митохондрии и другие внутриклеточные органеллы, участвующие в метаболических процессах, развитии клеток мозга и диффузной регуляторной эндокринной APUD-системы, как регуляторы модуляции межклеточных ионных каналов, как эпигенетические компоненты, участвующие в реализации экспрессии генов в метагеноме и метаэпигеноме организма, посттрансляционной модификации белков и других не полностью в настоящее время установленных биохимических реакциях живых организмов [20, 21, 39]. В настоящее время ведется усовершенствование данного продукта в сторону создания комбинированных препаратов с добавлением активных ингредиентов адресного действия.

В дальнейшем на основе метабитиков можно будет создавать их полусинтетические и синтетические аналоги. Таким же путем шло в свое время развитие антибиотической промышленности [16, 29]. Исключительную важность при реализации в жизнь концепции «Метабитики» 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 на-

значения. В качестве метабитиков в перспективе могут быть использованы десятки и сотни как известных, так и новых низкомолекулярных биоактивных соединений микробного происхождения [5, 16, 20, 21, 29]. Метабитики по сравнению с традиционными пробиотиками на основе живых организмов обладают рядом преимуществ: 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 имеют более длительный период сохранности [26]. Биоактивные соединения, производимые представителями симбиотической микробиоты человека, также существенно отличаются в лучшую сторону при сравнении с химически схожими веществами пищевого или иного происхождения.

Авторы убеждены, что метабитики общего, специфического и персонифицированного назначения на основе микробных отдельных и гибридных низкомолекулярных соединений самостоятельно или в сочетании с различными растительными нутриентами, регуляторными и сигнальными молекулами в ближайшие годы в ближайшем будущем выйдут на рынки и войдут в арсенал персонифицированной медицины. Известно, что в настоящее время уже идентифицировано более 6 тыс. видов различных растительных фенолов, общее суточное поступление которых с пищей ежедневно может достигать 800 мг. Полифенольные соединения, поступающие с пищей в организм человека, принадлежат к флавоноидам, фенольным кислотам, стильбенам, лигнанам и другим группам. Важно заметить, что подавляющее количество этих растительных соединений поступает в полость толстого кишечника, минуя абсорбцию в тонкой кишке [34]. При гидролизе полифенолов микробными ферментами формирующиеся мономеры

и агликоны в последующем подвергаются декарбоксилированию и расщеплению фенольного кольца с формированием разнообразных низкомолекулярных компонентов с высокой биологической и фармакологической активностью. У различных бактерий метаболизм фенольных соединений, также как и адсорбции и экскреции промежуточных и конечных метаболитических продуктов, существенно различаются [34]. Микробные низкомолекулярные соединения, образуемые из различных полифенольных соединений, позволяют создать широчайший спектр метабитиков, целенаправленно поддерживающих здоровье практически любых конкретных систем организма

Следующие генерации метабитиков (полусинтетические, синтетические) еще в большей степени будут развивать концепцию метабитиков, улучшат их эффективность, специфичность эффектов и безопасность, а также уменьшат опасность используемых в настоящее время традиционных микробиологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих [29].

Говоря о метабитах, следует помнить, что это научно-прикладное биотехнологическое направление находится на самом раннем этапе своего развития. До настоящего времени спектр кишечных микроорганизмов, способных образовывать колонии на искусственных питательных средах, едва превышает 1 500 видов [35]. Многие сотни и тысячи видов других микробов, колонизирующих кишечный тракт человека, еще предстоит изолировать. Даже такие симбиотические микроорганизмы, как лактобациллы, сегодня таксономически полностью не охарактеризованы (уже идентифицировано более 230 видов *Lactobacillus*; ежегодно выявляются около 10 новых видов) [М. Е. Sanders, исполнительный директор ISAPP, октябрь 2018]. Многие исследователи, технологи и клиницисты имеют недостаточное представление о количестве

и спектре вновь обнаруживаемых микробных низкомолекулярных биоактивных соединений, их детальных физико-химических характеристиках, мишенях и молекулярных механизмах действия, факторах и условиях, влияющих на проявление их позитивной активности и побочного действия на макроорганизм, особенно при использовании потенциальных метабитиков в неадекватных концентрациях. Вероятно, при обсуждении метабитиков, этих новых форм лекарственных препаратов, функциональных продуктов питания или биологически активных пищевых добавок следует помнить о необходимости создания новых адекватных модельных систем, высокочувствительных к низким концентрациям этих микробных соединений и их комплексов. Мы полагаем, что для этих целей можно использовать уже имеющиеся международные банки различных линий эукариотических клеток, полученных от конвенциональных и безмикробных животных, а также создавать новые модельные субклеточные структуры (мембраны, митохондрии, рибосомы, экзосомы, ионные каналы), включая и те, которые будут созданы с использованием приемов синтетической биологии [20, 21]. Это позволит на молекулярном уровне выявлять эффекты низких концентраций метабитиков на энергетический, белковый, жировой и углеводный метаболизм клеток, работу их мембран, митохондрий, ионных каналов и т. д. Получаемые на этих моделях результаты окажутся еще более информативны, если создаваемые метабитики будут содержать низкомолекулярные микробные соединения, несущие в своей структуре меченые изотопы.

Использование разнообразных приемов ОМИК-технологий, безмикробных и гнотобиотических животных различного уровня организации, а также новых и синтетических моделей клеточных культур и изолированных из них органелл позволит специалистам, исследующим и конструирующим метабитики целевого назначения, добиться

еще больших успехов в реализации этого направления в практическую медицину и нутрициологию [36, 37]. Россия — одна из первых стран в мире, оценивших биотехнологическую перспективность и значимость создания метабитиков 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.

Нет пищевых продуктов, лекарственных препаратов, физиологически активных функциональных ингредиентов, которые абсолютно одинаково воздействуют на всех. Правильно организованный рацион питания, учитывающий индивидуальные потребности человека, позволяет восстанавливать экспрессию тех полиморфных генов, которые неблагоприятны для здоровья, и, напротив, оптимизировать эпигенетический 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. Понимание этого еще в большей степени улучшает специфичность, эффективность и безопасность микробиологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих [25, 29].

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 эпигенетическую регуляцию экспрессии генов путем использования различных типов низкомолекулярных соединений эукариотического, прокариотического и пищевого происхождения [16, 24]. 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. Falony G., Joossens M., Viera-Silva S., Wang J., Darzi Y. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352 (6285): 560–564.
2. Шендеров Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы*. 2014; 5: 72–80.
3. Carding S., Verbeke K., Vipond D. T., Corfe B. M., Owen L. J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 26191. doi.org/10.3402/mehd.v26.26191.
4. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J., Morton J., Garg N. et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016; 535: 94–103.
5. Maguire M., Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019; 30 (2): 179–201. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0024.
6. Sonnenburg J. L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56–64.
7. Heeney DD, Gareau MG, Marco ML. Intestinal *Lactobacillus* in health and disease, a driver or just along for the ride? *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 140–147. Doi:10.1016/j.cpbio.2017.08.004.
8. Venema K., do Carmo A. P. Probiotic and Prebiotics: Current Research and Future Trends. Wageningen: Caizer Academic Press. 2015: 560 p.
9. Engevik M. A., Versalovic J. Biochemical feature of beneficial microbes: foundation for therapeutic microbiology. *Microbial Spectr*. 2017; 5 (5). DOI: 10.1128/microbiol-spec.BAD-0012-2016.
10. Hutkins R. W. 2019. *Microbiology and Technology of Fermented Foods*, 2nd ed.; Hoboken, N.J., Ed.; Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ, USA.
11. Sommer M. O., Church G. M., Dantas G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. *Virulence*. 2010; 1: 299–303.
12. Van Reenen C. A., Dicks L. M. T. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? A review. *Arch Microbiol*. 2011; 193: 157–68.
13. Zierer J., Jackson M. A., Kastenmuller G., Maqngino M., Long T., Telenti A. et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nature genetics*. 2018. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0135-7.
14. Hood L. Tackling the microbiome. *Science*. 2012; 336 (6086): 1209. DOI: 10.1126/science.1225475.
15. Beloborodova N. V., Osipov G. A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *MicrobEcol Health Dis*. 2000; 12: 12–21.
16. Shenderov B. A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011; 17: 490–495.
17. Leeber S., Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren J-P, Matherway M O'C et al. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 217–223. DOI: 10.1016/j.cpbio.2017.10.007.
18. Червинец Ю. В., Червинец В. М., Шендеров Б. А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018; 17 (1): 19–26.
19. Dorrestein P. C., Mazmanian S. K., Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity*. 2014; 40: 824–832.
20. Шендеров Б. А. Метабиотики-новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 4: 40–49.
21. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Сеница А. В., Захарченко М. М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92.
22. Aguilar-Toalá J. E., Garcia-Varela R., Garcia H. S., Mata-Harod V., González-Córdova A. F. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018; 75: 105–114.
23. Shaikh A. M., Sreeja V. Metabiotics and their Health Benefits. *Intl. J. Food. Ferment*. 2017; 6 (1): 11–23.
24. Shenderov B. A. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. Eds. Luigi Nibali, Brian Henderson. 2016. London. John Wiley & Sons, Inc. 179–197.
25. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities — Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advan Biosci Biotechnol*. 2018; 9: 147–189. DOI: http://www.scrip.org/journal/abb.
26. Aguilar-Toalá J. E., Garcia-Varela R., Garcia H. S., Mata-Harod V., González-Córdova A. F. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018; 75: 105–114.
27. Sharma M., Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front. Microbiol*. 2016; 7: 1940. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01940.
28. Shenderov BA. Modern condition and prospective host microecology investigations. *Microbial Ecology in Health & Diseases*. 2007; 19:3, 145–149. DOI:10.1080/08910600701520933.
29. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2013; 24: 20399. doi.org/10.3402/mehd.v24iO.20399.
30. Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский Совет*, 2015; 3: 94–99.
31. Волков М. Ю., Захарченко М. М., Сеница А. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Новые продукты функционального питания на основе биотехнологий. *Военно-медицинский журнал*. 2006; 5: 69–70.
32. Волков М. Ю., Ткаченко Е. И., Воробейчиков Е. В., Сеница А. В. Метаболиты *Bacillus subtilis* как новые обещающие пробиотические препараты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2007; 2: 75–80.
33. Минущин О. Н., Ардацкая М. Д., Сергеев А. В., Волков М. Ю., Сеница А. В. Опыт применения пробиотика «Бактистин» в терапии хронического панкреатита. *Фармация*. 2006; 3: 39–43.
34. Yadav M., Verma M. K., Chauhan N. S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol*. 2018; 200: 203–219.
35. Rajlic-Stojanovic M., de Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014; 38: 996–1047.
36. Шендеров Б. А. Направления развития гнобиологии: теоретические и практические аспекты. *Лечение и профилактика*. 2014; 1: 80–84.
37. Ткаченко Е. И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 105 (5): 4–7.

Для цитирования. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Захарченко М. М., Сеница А. В. Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 43–48.