



МЕТАБИОТИКИ — НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Шендеров Б. А.¹, Ткаченко Е. И.², Лазебник Л. Б.³, Ардатская М. Д.⁴, Синица А. В.⁵, Захарченко М. М.⁵

¹ ФГБУ «ЦСП» Минздрава России (Москва, Россия)

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» (Санкт-Петербург, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Минздрава России (Москва, Россия)

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ» (Москва, Россия)

⁵ ООО «Крафт» (Санкт-Петербург, Россия)

METABIOTICS — NOVEL TECHNOLOGY OF PROTECTIVE AND TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH MICROECOLOGICAL IMBALANCE IN HUMAN BEING

Shenderov B. A.¹, Tkachenko E. I.², Lazebnik L. B.³, Ardatskaya M. D.⁴, Sinitsa A. V.⁵, Zakharchenko M. M.⁵

¹ Center for Strategic Planning Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

² SM Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

³ AI Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Ministry of Health (Moscow, Russia)

⁴ Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

⁵ Kraft LLC (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микроэкологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3): 83–92.

For citation: Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics — novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): 83–92.

Резюме

Взаимодействие между организмом и его симбиотической микробиотой связано с низкомолекулярными микробными соединениями, способными активировать, ингибировать, модифицировать процессы, функции и реакции различных органов и тканей. Дефицит или нарушение их состава приводит к дисбалансу митохондриальных, микробных и клеточных метаболитов, что может явиться фактором риска метаболических заболеваний. Наиболее распространенным приемом сохранения и восстановления микробиоценозов человека являются пробиотики и пребиотики. К сожалению, благоприятные эффекты пробиотиков, изготовленных на основе живых микроорганизмов, часто кратковременны, неопределенные или отсутствуют полностью; традиционные пробиотики могут также вызывать различные побочные эффекты при их применении. В последние годы в качестве новых приемов поддержания и восстановления микробной экологии человека начинают использовать метабиотики (М). М являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфические для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты. М могут выступать как самостоятельные средства, так и в качестве обогащающих добавок функциональных продуктов питания. Последующие генерации полусинтетических, синтетических и гибридных М могут стать аналогами или улучшенными копиями природных микробных низкомолекулярных соединений.

Ключевые слова: пробиотические микроорганизмы, низкомолекулярные биоактивные молекулы, микробные структурные компоненты, метаболиты, сигнальные молекулы, простые и сложные гибридные метабиотики

**Захарченко
Михаил Михайлович**
Zakharchenko Mikhail M.
m.zakharchenko@kkraft.ru
box@kkraft.ru

Summary

The human symbiotic microbiota produces various bio-active molecules having chemical and functional similarity to dietary nutrients and /or endogenous compounds. Various factors and agents cause the imbalance of host/microbial dialogue. Currently for conservation and restoration of human microbial community various probiotics and prebiotics are used. Unfortunately, probiotic effects are often short term or absent or uncertain; traditional probiotics may also have non-desirable side effects in the application. For these reasons, the search for microbial molecule modifiers of host/microbe axis is emerging, especially with regard to personal medicine. These compounds have been named metabiotics (*M*). *M* are structural components of known probiotic microorganisms and/or their metabolites and/or signaling molecules that can restoring shortages and disruption of the balance of mitochondrial, microbial or cellular LMW substances with increased health effectiveness. They have some advantages (certain chemical structure, well dosed, safety, long shelf-life) in optimizing host gene expression, epigenetic, energetic, metabolic, immune, informational, regulatory, transport, neuro-hormonal and/or behavioral responses associated with the symbiotic microbiota. *M* can act as independent means or as enriching additives in functional foods. Simple microbial molecules can also be used in constructing hybrid *M* containing multiple metabolites and structural components separately or in combination with herbal compounds. Special attention should be paid to the design of *M* with specific targets in the host. Further investigations will clarify what natural microbial or artificial (semi-synthetic, synthetic, hybolite) pan- or selective *M* may affect host functions, biochemical and signal processes.

Key words: microbe/host cross talk, probiotic microorganisms, bioactive molecules, microbial structural components, metabolites, signaling molecules, simple and complex hybrid metabiotics

Симбиотическая микробиота человека и ее функции

Организм человека – сложный «суперорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, включая архибактерии и вирусы. Метагеном этого суперорганизма состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиом), присутствующих в геномах микроорганизмов, колонизирующих его тело [1–4]. С химической точки зрения «суперорганизм» человека состоит из 2,5 миллионов различных молекул, включая около 1 миллиона различных белков, 300 тысяч различных липидов и сотен тысяч других простых и сложных соединений [5]. Человек в большей степени сообщество прокариотических, чем эукариотических клеток. Количество видов эукариотических клеток в тканях и органах человека не многим более 200; общее содержание этих клеток в пределах

5–10 триллионов. Видовое содержание бактерий, населяющих организм человека, достигает 10 тысяч, штаммов – до 50 тысяч; общее количество бактерий находится в пределах сотен триллионов, а с вирусами – превышает квадриллион (табл. 1). Количество генов в хромосомах человека по разным сведениям колеблется от 20500 до 25000; микрогеном бактерий включает до 10 миллионов генов. Замена всех эукариотических клеток требует не менее 20–25 лет; за это время все симбиотические микроорганизмы заменяются не менее пяти-шести раз. 80% всей энергии у человека образуется в митохондриях эукариотических клеток; 20% всей энергии дают кишечные микроорганизмы. 90% энергии, требуемой для функционирования клеток пищеварительного тракта, дают именно кишечные бактерии [3, 6–16].

Таблица 1.
Состав микробиома пищеварительного тракта здоровых людей

Phylum	Genera
Firmicutes	<i>Blautia, Butyrivibrio, Clostridium, Coprococcus, Dorea, Eubacterium, Faecalibacterium, Roseburia, Ruminococcus, Subdoligranulum; Bacillus, Lactobacillus, Streptococcus</i>
Bacteroides	<i>Bacteroides, Prevotella, Aliistipes</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium, Collinsella</i>
Fusobacteria	<i>Fusobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Desulfovibrio, Bilophila, Esherichia</i>
Verrucomicrobia	<i>Akkermansia</i>
Melainabacteria	<i>Cyanobacteria</i>
Euryarchaeota	<i>Methanobacteriales, Metanomassiliicoccales</i>
Fungi	<i>Saccharomyces, Candida, Cladosporum</i>
Viruses	<i>Eukaryotic viruses, Bacteriophages</i>

Более 95% прокариотических организмов – облигатные анаэробы; лишь представители 700–1000 видов бактерий могут быть культивированы на искусственных питательных средах. Доминируют представители филов *Bacteroides* и *Firmicutes*, за

которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archea*. Соотношение между этими филами меняется на протяжении жизни. Например, у детей первого года, взрослых и лиц старше 75 лет соотношение представителей *Firmicutes* к *Bacteroidetes*

составляет 0.4, 10.9 и 0.6 соответственно. Представители 14 родов кишечных микроорганизмов (*core microbiota*) обнаруживаются у большинства из 4000 обследованных жителей Западной и Восточной Европы; при этом представители 664 других родов слабо идентифицированы и выявляются с различной частотой встречаемостью у взрослых людей [12]. В кишечнике присутствует также более 1200 видов вирусов. Все большее внимания при исследовании микробиома человека в последние годы начинают уделять также грибам, простейшим и гельминтам [14]. Видовой состав у конкретного человека индивидуален на видовом и штаммовом уровнях (различия между штаммами могут достигать 25% и более их генома). Содержание бактерий (КОЕ/г) и количество видов в толстом кишечнике между отдельными индивидуумами может различаться в 12–2200 раз. По соотношению *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* большинство людей делят на три «энтеротипа». Фекальные бактерии по жизнеспособности различаются: 30% – мертвые; 50% – живые и 20% – поврежденные. Главные функции симбиотической микробиоты, схожие с таковыми взрослого человека, формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к 12–14 годам. Метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание микроорганизмов тех или иных видов. Симбиотическая микробиота человека участвует в его многочисленных функциях, биохимических и сигнальных реакциях (морфокинетическое действие, регулирует газовый состав полостей и водно-солевой обмен, в метаболизме белков, жиров и углеводов; обеспечивает клетки и ткани энергией, продуцирует низкомолекулярные соединения различной химической

природы, стабилизирует метагеном, регулирует запрограммированную гибель эукариотических клеток (апоптоз), репликацию и фенотипическую экспрессию генов, эпигеномные и пост-трансляционные реакции прокариотических и эукариотических клеток, рециркуляцию желчных кислот и других макромолекул, участвует в мутагенной/антимутагенной и окислительно/антиоксидантной активности, принимает участие в иммунной и детоксикационной функциях, в поведенческих реакциях, в обмене информации между прокариотическими и/или эукариотическими клетками хозяина, является хранилищем генетического материала, участвует в этиопатогенезе заболеваний и т.д.) [3, 5, 6–8, 11, 12, 15–17].

Согласно современным данным суточные потребности человека достигают 20000 макро- и микронутриентов. Современный пищевой рацион не может обеспечить поступление и половины этого количества. Кишечная микробиота перерабатывая эндогенные источники, возвращает все необходимые компоненты. Именно благодаря этой ежедневной рециркуляции частично или полностью покрывается хронический дефицит многих важнейших нутриентов. До 500 г пищевых и эндогенных субстратов ежедневно подвергаются микробной метаболизации в пищеварительном тракте человека. Кишечные бактерии способны расщеплять многие растительные компоненты, поступающие с пищей (полифенолы, полисахариды, олигосахариды и т.д.) до биологически активных молекул, которые активно участвуют в различных функциях и реакциях человека [8, 16]. Количество макро- и микроэлементов (мг/кг), присутствующих в сырой биомассе фекальных микроорганизмов взрослых людей, в 5–50 раз превышает суточную их потребность [18].

Биологическая роль низкомолекулярных микробных соединений при взаимодействии хозяина и его симбиотической микробиоты

Следует помнить, что ни гены микроорганизмов, ни их видовая принадлежность не отвечают за негативные и позитивные эффекты микроорганизмов; это делают различные низкомолекулярные продукты микробного происхождения. Симбиотические микроорганизмы, постоянно присутствующие в организме взрослых людей, образуют более 25 тысяч различных соединений с биологической и фармакологической активностью: антимикробные соединения, лактоны, пептидные феромоны, фураноны, белки, АТФ, короткоцепочечные и другие органические кислоты, различные белки, пептиды и аминокислоты, нейротрансмиттеры, полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды, лектины, биосурфактанты, пигменты, простейшие газовые микробные метаболиты (H_2 , CH_4 , H_2S , NO , CO , CO_2), нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды, витамины, амины, полиамины и многие другие. За миллионы лет эволюции человек отбирал из природы представителей таких видов симбиотических микроорганизмов, которые по своим физико-химическим и биологическим характеристикам (валентности, изотопному состоянию,

структурной (α -, β -, γ -), стереоизомерной (*L*-, *D*-) форме молекулы, растворимости, дисперсности, состоянию окисления, периоду полувыведения, безопасности в определенной дозе, длительности применения и другим параметрам) наиболее соответствуют здоровому организму [3, 5–8, 11, 16, 17, 19, 20]. Недавние исследования метаболомного генома более 700 различных представителей кишечной микробиоты позволили выявить у них гены, кодирующие более 3200 уникальных химических реакций [16]. Микробные молекулы кишечника взаимодействуют с рецепторами эпителиальных клеток (на поверхности, на мембранах, в цитоплазме, митохондриях и в ядре), вызывают в них быструю и соответствующую реакцию через индукцию в них различных генов, поддерживают стабильность генома и микрогенома, модулируют эпигеномную программу развития и ее реализацию, регулируют экспрессию генов и пост-трансляционную модификацию белков, обеспечивают внутри- и межклеточный информационный обмен. Молекулы индигенной микробиоты вызывают как локальные, так и системные эффекты путем поставки организму пищевых субстратов, кофакторов, а также через нейроэндокринные, иммунные, метаболические

и эпигенетические механизмы [8, 19–27]. Существует значительное химическое и функциональное сходство между широким спектром низкомолекулярных соединений эндогенного, пищевого и микробного происхождения. Это позволяет рассматривать подобные соединения как субстраты, ко-субстраты и ферменты, участвующие в энергетических, пластических и транспортных процессах, как регуляторы эпигенетических, метаболических, иммунных, гормональных и нервных реакций; как сигнальные молекулы, обеспечивающие информационное взаимодействие прокариотических и эукариотических

клеток, а также между хозяином и его симбиотической микробиотой [3, 5, 21, 28, 29]. Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях здорового и больного человека; они активируют, ингибируют или индифферентны в отношении различных клеток. У здоровых людей главным источником этих микробных биоактивных молекул являются симбиотические микроорганизмы кишечника. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний, в том числе и преждевременного старения [7, 30].

Дисбаланс микробной экологии человека, хронические заболевания, связанные с ними и традиционные приемы коррекции микрoэкологических нарушений

Согласно последним данным вариabельность микробиома человека лишь на 10% связана с генетическими особенностями индивидуума; различия микробиома между отдельными лицами преимущественно связаны с воздействиями на него различных эндогенных и экзогенных факторов. Среди последних одним из наиболее существенных является диета человека [6, 12, 13, 15] (табл. 2). Из 69 исследованных факторов, наибольшую роль в модификации состава кишечной микробиоты оказывают различные лекарственные препараты (более 10% вариаций) [12]. Возникающий дисбаланс симбиотической микробиоты может явиться фактором риска мно-

гих метаболических заболеваний [3, 12, 14–16, 21, 31, 32] (табл. 3).

Для восстановления микрoэкологических нарушений на коже и слизистых человека были предложены и интенсивно используются многочисленные неспецифические и целевые приемы коррекции микробной экологии, прежде всего, направленные на поддержание и восстановление симбиотической микробиоты пищеварительного тракта. Среди неспецифических приемов коррекции микробной экологии пищеварительного тракта находят применение функциональные продукты питания, восстанавливающие нутритивный статус человека, оптимизация рН

Таблица 2.
Факторы и агенты, вызывающие дисбаланс микробной экологии человека

• Возраст старше 60–75 лет; • антибиотики и антисептические агенты; • лекарственные средства (<i>противоопухолевые, антигистаминные, антидепрессанты и др.</i>); • голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон; • соли тяжелых металлов, повышенное потребление алкоголя; • технологические пищевые добавки (<i>например, эмульгаторы карбометилцеллюлоза, полисорбат – 80</i>); • некоторые индустриальные загрязнители окружающей среды; • пестициды, радиация; • другие стрессовые ситуации (<i>космические полеты, длительная биоизоляция, смена географии местожительства, операционные вмешательства, бактериальные и вирусные инфекции и т.д.</i>).
--

Таблица 3.
Хронические заболевания, связанные с дисбалансом микробной экологии

• Нейродегенеративные заболевания (<i>болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Huntington’s, боковой амиотрофический склероз, Friedreich’s атаксия</i>); • метаболический синдром (<i>атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, подагра</i>); • аутоиммунные заболевания (<i>рассеянный склероз, диабет 1-го типа, systemic lupus erythematosus</i>); • поведенческие и психические заболевания (<i>аутизм, шизофрения, синдром хронической усталости</i>); • заболевания опорно-двигательного аппарата (<i>фибромиалгия, гипертрофия/атрофия скелетной мускулатуры</i>); • злокачественные новообразования; • хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта (<i>язвенный колит, болезнь Крона</i>); • оппортунистические инфекции; вагинозы; • преждевременное старение.

- Распространение лекарственно-резистентных микроорганизмов
- Снижение эффективности химиотерапии и химиопрофилактики; увеличение стоимости лечения многих заболеваний
- Селекция штаммов микроорганизмов с атипическими биологическими характеристиками
- Формирование новых нетрадиционных микробных ассоциаций
- Изменение фармакокинетики и биотрансформации лекарственных препаратов и пищевых нутриентов
- Изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний
- Расширение спектра заболеваний, связанных с микробным фактором
- Увеличение числа лиц со сниженной резистентностью к инфекционным агентам
- Увеличение числа лиц с измененными поведенческими реакциями

Таблица 4.
Некоторые экологические и социальные последствия нарушений микробной экологии человека [3, 6]

- Невозможность четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта;
- отсутствие точных знаний о механизмах и всех мишенях эффекта пробиотиков;
- у большинства известных пробиотиков заявленный позитивный эффект кратковременен, отсутствует или не ясно выражен;
- не все пробиотики являются полностью безопасными для человека даже, если они принадлежат к *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* видам. Ситуация становится еще более сложной, если пробиотические штаммы принадлежат к *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Bacteroides* или другим родам. Пробиотические бактерии могут вызывать оппортунистические инфекции, аллергические осложнения, аутоиммунные нарушения, способствовать агрегации тромбоцитов, вызывать микрoэкологические нарушения в пищеварительном тракте, модифицировать экспрессию генов в симбиотических бактериях и эукариотических клетках, участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности (гемолиз, D-галактоза, ДНК-метилтрансферазы, сиртуины, глюкоронидаза, ацетальдегид, pks-гены и т.д.).

Таблица 5.
Некоторые недостатки традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов

и окислительно-восстановительного потенциала в пищеварительном тракте путем назначения сорбентов, антиоксидантов, детоксицирующих агентов, назначение иммуностимуляторов различного генеза, повышающих выработку секреторных иммуноглобулинов, улучшающие другие механизмы местного и общего иммунитета, введение антиадгезивных антител и лектинов, блокирующих способность потенциальных патогенных микроорганизмов к адгезии, использование селективной деконтаминации специально подобранными неабсорбирующими антибиотиками, бактериофагами, антимикробными пептидами и другими соединениями [5, 7, 11, 33]. Для сохранения и восстановления микробной экологии в медицинской практике также используются разнообразные по составу и механизму действия пробиотики, симбиотики, пребиотики, синбиотики, комбиотики, генно-инженерные пробиотики, трансплантация фекального содержимого [3, 5, 7, 11, 20, 33, 34]. В 2010 году мировой рынок таких микрoэкологических средств оценивался в 22,6 миллиардов \$США; в 2015 году – 28,8 миллиардов \$США; с перспективой увеличения к 2018 г до 45 миллиардов \$США [35]. К сожалению, благоприятные эффекты пробиотиков, изготовленных на основе живых микроорганизмов, часто кратковременны, неопределенные или отсутствуют полностью; традиционные пробиотики могут также вызывать различные побочные эффекты при их применении (табл. 4) [5, 8, 19, 28, 29].

В 2012 году, согласно *European Safety Authority (EFSA)* на этикетках продуктов, содержащих живые пробиотические микроорганизмы, не рекомендуется использовать обозначения о каких-либо позитивных медицинских эффектах от их применения; по мнению экспертов *EFSA* у традиционных пробиотиков отсутствуют реальные объективные доказательства их воздействия на здоровье и хорошее самочувствие, а также из-за роста числа наблюдений о наличии у таких пробиотиков побочных эффектов при их использовании [36]. Схожий запрет в 2014 году принят и *Food & Drug Administration* США [37].

В последние годы для поддержания и восстановления микробной экологии человека ускоренно начинают внедрять разнообразные низкомолекулярные соединения микробного происхождения, получившие в научной литературе название **метабиотики** [3, 6, 19, 20, 28, 29] или метаболитные пробиотики [38, 39], постбиотики [40], биологические лекарства [41], фармабиотики [42]. Метабиотики (М) представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, которые способны оптимизировать физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные, иммунные, нейрогормональные, и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической

Таблица 6.

Некоторые новые мишени и подходы к конструированию метаболитов целевого назначения

- Модуляторы *Quorum sensing* регуляции (QS-метаболитики);
- модуляторы иммунного (иммунно-метаболитики), антиоксидантного (антиокси-метаболитики), нейро-психического (психо-метаболитики) статусов;
- модуляторы энергетического обмена в митохондриях и кишечной микробиоте (энерго-метаболитики);
- модуляторы эпигеномной регуляции фенотипической экспрессии генов и пост-трансляционных эффектов (эпигено-метаболитики);
- модуляторы внутриклеточного информационного обмена, в популяциях прокариотических, эукариотических клеток и между бактериями и клетками хозяина (инфор-метаболитики);
- модуляторы, поддерживающие стабильность генома и микробиома, предотвращающие новообразования толстого кишечника и кожи и другие мишени.

Таблица 7.

Микробные низкомолекулярные соединения, способные регулировать *Quorum sensing* (QS), как основа потенциальных QS-метаболитов [19, 43, 44]

- Ингибиторы белкового синтеза (например, антибиотики, подавляющие синтез белка на рибосомальном уровне; различные микробные пептиды);
- антагонисты рецепторно-лигандных взаимоотношений (например, микробные трансизомеры жирных кислот; бактериоцины);
- ингибиторы Ацил-HL сигналинг (например, микробные галогенированные фураноны);
- ингибиторы гистидин-киназы;
- ферменты, деградирующие QS-аутоиндукторы (например, микробные ацилазы, лактоназы, специфические протеазы, схожие с серпинами бифидобактерий);
- синтетические аналоги микробных аутоиндукторов, имитирующих сигнальные молекулы;
- микронутриенты микробной, растительной или животной природы, интерферирующие регуляцию работы QS (например, пептиды, лактоны, лектины, полифенолы).

Таблица 8.

Низкомолекулярные антимикробные соединения и эффекторные структурные компоненты, связанные с пробиотическими (симбиотическими) микроорганизмами, как основа потенциальных иммунно-метаболитов [13, 14, 45–48]

- Антимикробный эффект (молочная, уксусная, пропионовая, масляная, бензойная, другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, бактериоцин-схожие антибиотики, дефензин-схожие пептиды, ферменты с антимикробными эффектами (лизозим), биосурфактанты, полиамины, лектины и др.);
- структурные компоненты (поверхностные S-белки фимбрий, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, экзополисахариды, LPS, нуклеиновые кислоты и др.) и метаболиты (различные пептиды, белки, ДНК, богатые CpG локусами, КЦЖК, гомосериновые лактоны, допамин, серотонин, метаболиты гистамина и триптофана и др.) пробиотических микроорганизмов имеют специфические рецепторы и мишени в различных звеньях и клетках иммунной системы.

Таблица 9.

Модуляторы энергетического обмена в митохондриях и кишечной микробиоте, как основа потенциальных энерго-метаболитов [21, 49, 50]

- Энергетические процессы в митохондриях и их функциональных аналогах (внутренние мембраны) у бактерий нуждаются во множестве ферментов, кофакторов:
- витамины (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, K1, K2);
- не-витаминовые субстраты (NAD, NADH, NADP+, NADPH, ATP, цитидин трифосфат, S-аденозил метионин, 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат, глутатион, Коэнзим B, Коэнзим M, Коэнзим Q10, Кофактор F-430, гем, альфа-липоевая кислота, метанофуран, молибдонтерин/молибден кофактор, пирролохинолин хинон, тетрагидробиоптерин, тетрагидрометаноптерин);
- минералы (Ca, Cu, Fe++, Fe+++, Mg, Mn, Mo, Ni, Se, Zn);
- аминокислоты (аргинин, лизин, метионин, цистеин, β-аланин, серин, треонин, гистидин, триптофан, аспарагиновая кислота, карнитин);
- органические кислоты, участники цикла Кребса;
- некоторые нуклеотиды (например, пиримидин), микроРНК и т.д.;
- комбинации перечисленных низкомолекулярных микробных и растительных соединений.

- связывание ионов металлов, участвующих в окислительных реакциях хозяина (например, Fe^{2+} , Cu^{2+});
- микробные антиоксидантные энзимы (супероксидные дисмутазы-Fe-SOD, Mn-SOD; каталаза и другие);
- микробные структурные компоненты и метаболиты с антиоксидантным эффектом (протеины, пептиды, полисахариды, глутатион, масляная кислота, фолат, витамин B12, тиамин), снижающие окислительный стресс за счет прямого или косвенного увеличения синтеза антиоксидантных ферментов хозяина;
- микробные соединения, участвующие в регуляции сигнальных антиоксидантных путей хозяина (*Nrf2-Kear1-ARER*; *NFκB*, протеин киназы *MAPK*, *PKS*), вовлекаемые в поддержание редокс-потенциал организма;
- микробные компоненты, модулирующие регуляцию клетками хозяина синтез окислительных свободных радикалов;
- микробные соединения (например, органические кислоты, бактериоцины, биосурфактанты), восстанавливающие кишечную микробиоту хозяина и, напротив, ингибирующие пролиферацию патогенных и оппортунистических микроорганизмов и связанных с ними кишечную эндотоксинемию, метаболические нарушения и оксидативный стресс.

Таблица 10.

Антиоксидантная активность низкомолекулярных микробных соединений, как основа создания потенциальных антиокси-метабиотиков [51–55]

- Микробные гормоны и трансммиттеры (серотонин, С-Дигидрооксифенилаланин (ДОПА), допамин / норадреналин, ацетилхолин, гистамин, триптамин), участвующие в формировании пула этих соединений в организме человека;
- Аминокислоты (аспартат, глутамат, глицин, таурин, триптофан), Бутират, ацетат, пропионат, ГАБА, фенол и его производные, витамины B12, биотин, фолиевая, ниациновая, пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин, выступающие в качестве ко-субстратов и ко-факторов синтеза нейроморганов и нейротрансммиттеров или нейро-психических реакций;
- NO, CO, CO₂, H₂S, H₂, CH₄, NH₃ и другие образующиеся в организме за счет микробной трансформации различных соединений и оказывающие свои эффекты через нейроэндокринные, иммунологические и биохимические реакции и модуляцию пост-трансляционной модификации белков, редокс-сигнализации и функционирования ионных каналов и молекул переносчиков.

Таблица 11.

Нейромодуляторные эффекты ингредиентов микробного происхождения, схожие по функциональной активности с таковыми людей и животных, как основа потенциальных психо-метабиотиков [26, 27, 48, 56, 57]

(индигенной) микробиоты организма-хозяина. Метабиотики в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов имеют более длительный период сохранности, четкие мишени приложения, их лучше контролировать, их безопасность лучше контролировать, они лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Эффекты метабиотиков реализуются на различных уровнях макроорганизма: молекулярном (репликации генов и их экспрессии, транскрипции и трансляции генетической информации), клеточном (на поверхности и мембранах клеток, белковом и энергетическом биосинтезе в митохондриях и рибосомах), внутри гиалоплазмы клеток (месте локализации ядра, органов и включений), в межклеточном матриксе, в тканях, органах, физиологических системах и в целом организме [6, 19, 20, 28, 29]. Среди наиболее известных, клинически используемых в России и мире метабиотиков, следует

назвать Хилак-Форте, Бактистатин, Хелинорм, Актофлор С, Дайго (Daigo), Закофальк, *L. casei* полисахарид-гликопептид с гипотензивным эффектом, *L. helveticus* трипептид с гипотензивным эффектом, *E-coli*- гликопротеин с аноректической активностью и некоторые другие [5, 8, 28, 32, 33]. Новые перспективные направления в области создания метабиотиков адресного назначения представлены в табл. 6

В таблицах 7–10 приведены некоторые конкретные подходы к использованию низкомолекулярных микробных молекул для конструирования и производства принципиально новых метабиотиков в профилактике и лечении широко распространенных заболеваний, ассоциированных с микроэкологическим дисбалансом человека. Реализация этих подходов позволит максимально быстро и эффективно использовать биотехнологический потенциал основных представителей симбиотической микробиоты человека в создание адресных метабиотиков.

Заключение

В настоящее время накоплен огромный научный потенциал понимания роли микробиома в персонализированной медицине. Достигнуты большие успехи в характеристике микроорганизмов, населяющих организм человека, в деталях с применением последних молекулярных приемов

секвенирования исследованы все их генетические элементы, установлена важность микробиома в патогенезе, фенотипе, прогнозе многих заболеваний. Различные микроэкологические технологии поддержания и восстановления микробной экологии человека позволяют снижать риск развития

Таблица 12.

Модуляция эпигенетической регуляции экспрессии генов хозяина, как мишень для селекции потенциальных эпигено-метабиотиков [49, 58]

- Микробные субстраты, ко-факторы, вмешивающиеся в эпигенетическую регуляцию (*ферменты, органические кислоты и аминокислоты, витамины, лектины, другие ко-энзимы*);
- микробные ингибиторы и активаторы эпигенетического сигналинга общего назначения (*летучие жирные кислоты, газообразные молекулы, лектины*);
- микробные активаторы и ингибиторы специфически воздействующие на конкретных ферментных участников эпигенетических машин (*метилтрансфераз, деметилаз, ацетилтрансфераз, сиртуинов, рибозилтрансфераз, гидролаз, фосфотрансфераз, киназ, Bir A лигазы, синтетаз, нуклеаз, ДНК и РНК лигаз (бутират, микробные дериваты растительных полифенолов)*);
- микробные антагонисты рецептор-лиганд взаимоотношений (*транс-изомеры жирных кислот, L-изомеры углеводов, D-изомеры аминокислот, лектины*);
- микробные протеазы, деградирующие ферменты, эффекторы или рецепторы, вовлекаемые в эпигенетические процессы (*ацилазы, лактоназы, серпины бифидобактерий*);
- полу- или полностью синтетические аналоги различных модификаторов эпигенетических механизмов.

Таблица 13.

Примеры сложных гибридных метаболитов (гиболиты, *hibolites*) с целевыми эффектами на организм человека [8, 59, 60]

- Искусственно сконструированный гиболит на основе микробного кардиолипина (*фосфолипид бактериальной мембраны*) и бактериального транспортного белка (*флотилина-1*), регулирующий нормализацию работы мембранных каналов клеток человека;
- сложный гиболит на основе микробных D-изомеров лейцина, метионина, тирозина и триптофана, изолированных из *B. subtilis*, ингибирующий формирование биопленок стафилококков и синегнойной палочки;
- комплексный гиболит на основе серина, треонина, саркозина и фосфохолина бактериального происхождения, обладающий потенциальным противораковым эффектом.

Для целевой доставки сложных гибридных метаболитов в клетки человека рекомендуется использовать экзосомы бактериальных или животных клеток или катионные липидные комплексы (*lipoplexes*).

ускоренного старения и хронических соматических (метаболических) заболеваний [3, 61]. В перспективе развитие микрорэкологических приемов коррекции симбиотической микробиоты будет развиваться и совершенствоваться (будут создаваться метабиотики на основе микробных низкомолекулярных соединений отдельно и в сочетании с различными растительными биофлавоноидами; получат развитие национальные криогенные банки микробиоценозов человека для долговременного сохранения его индивидуальной микробиоты, конструирования аутопробиотиков для персонального применения и осуществления микрорэкологической инженерии; будут сконструированы пробиотики и метабиотики, изготовленные с использованием приемов синтетической биологии; возникнут и внедрятся новые типы локальнодействующих антимикробных соединений: фагобиотики, бактериоцины, другие антимикробные пептиды, новые варианты антибиотиков и т.д.). Последующие генерации простых, сложных, полусинтетических и синтетических метабиотиков (по аналогии с антибиотиками) будут аналогами или улучшенными копиями природных низкомолекулярных соединений пробиотических микроорганизмов. Они еще в большей степени улучшат специфичность, эффективность и безопасность микрорэкологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих. Эти метабиотики

смогут выступать, как самостоятельные средства или в качестве обогащающих добавок в функциональных продуктах питания, как часть композиции метапробиотиков, метааутопробиотиков, метапробиотиков, метасинбиотиков, синтетических метабиотиков, а также как лекарственные препараты и косметические средства [5, 8, 28, 29]. К сожалению, в настоящее время массовое создание и применение метабиотиков различного назначения в РФ ограничено, что обусловлено рядом объективных причин. Среди важнейших из них можно назвать разнообразие биологических и фармакологических эффектов и мишеней многих известных низкомолекулярных молекул микробного происхождения, отсутствие экономически обоснованных приемов промышленного выделения и оценки физико-химической структуры потенциальных метабиотиков, а также взаимодействие входящих в них биологически и фармакологически активных микробных соединений с другими молекулами пищевого и эндогенного происхождения, недостаточное использование в нашей стране ОМИК-технологий и гнотобиологических моделей для оценки безопасности и эффективности этого нового класса биологически активных добавок и фармакологических средств микробного происхождения, дефицит биотехнологических предприятий и профессионально грамотного в этой области персонала, отсутствие достаточного количества музеев микроорганизмов и микробиоценозов человеческого происхождения

и сохраняющегося в них микробного материала. Мы полагаем, что в России настала необходимость создать междисциплинарную программу «МЕТАБИОТИКИ – НОВАЯ НУТРИТИВНАЯ И МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ» активного долголетия и профилактики хронических соматических (метаболических) заболеваний»,

реализация которой позволит резко снизить риск и прогрессирование основных «болезней цивилизации». Она могла бы стать полезной, плодотворной и консолидирующей программой, способной активно вовлечь в нее широкий спектр российских ученых, биотехнологов и клиницистов различного профиля.

Литература | Reference

1. Ugolev A. M. Teoriya adekvatnogo pitaniya i Trofologiya. L. Nauka, 1991. – 372 s.
2. Lederberg J. Infectious history. Science 2000; 288: 287–289.
3. Tkachenko E. I. Paradigma disbioza v sovremennoy gastroenterologii. Rol' mikrobioty v lechenii i profilaktike zabolevaniy v XXI veke. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 105(5):4–7.
4. Prescott SL. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. Human Microbiome Journal 2017; 4: 24–25.
5. Shenderov B. A., Sinita A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. Sankt-Peterburg. ООО "Kraft", 2017. – 80 s.
6. Shenderov B. A. Modern condition and prospective host microecology investigations. Microb Ecol Health Dis 2007; 19: 145–149.
7. Shenderov B. A. Mikrobnaya ekologiya cheloveka i yeye rol' v podderzhanii zdorov'ya. METAFORMOZY. 2014; № 5:72–80.
8. Shenderov B. A. Metabiotiki – novaya tekhnologiya profilaktiki zabolevaniy, svyazannykh s mikroekologicheskimi disbalansom cheloveka. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny 2017; № 4: 40–49.
9. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S. et al. An Integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol 2014; 32: 834–41.
10. Gaci N., mBorrel G., Tottey W., O'Toole PW, Brugere J-F. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. World Journal of Gastroenterology 2014; 20(43): 16062–16078.
11. Ardatskaya M. D., Bel'mer S. V., Dobritsa V. P., Zakharchenko S. M., Lazebnik L. B., Minushkin O. N., Oreshko L. S., Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Suvorov A. N., Khavkin A. I., Shenderov B. A. Disbioz (disbakterioz) kishchnika: sovremennoye sostoyaniye problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korraktsiya. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2015; 117 (5):13–50.
12. Falony G., Joossens M., Viera-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K., Kurilshikov A., Bonder M. J., Valles-Colomer M., Vandeputte D., Tito RY, Chaffron S., Rymenans L. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science 2016; 352 (6285): 560–564; DOI: 10.1126/science.aad3503.
13. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder M. J., Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science 2016; 352: 565–569.
14. Proal A. D., Lindseth I. A., Marshall T. G. Microbe-Microbe and Host- Microbe Interactions Drive Microbiome Dysbiosis and Inflammatory Processes. Discovery Medicine 2017; 23(124): 51–60.
15. Blum HE. The human microbiome. Advance in Medical Sciences 2017;62:414–20.http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.005.
16. Bik E. M., Ugalde J. A., Cousins J., Goddard A. D., Richman J., Apte Z. S. Microbial biotransformations in the human distal gut. British J Pharmacology 2017. DOI:10.1111/bph.14085.
17. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature 2016; 536: 56–64.
18. Badretdinova L. M., Batregdinova R. R., Shenderov B. A. Sanatorno-kurortnoye lecheniye osteoartroza. Sovremennoye sostoyaniye i perspektivy. Yekaterinburg.: Izdatel'stvo AMB, 2012. – S. 99–117.
19. Shenderov B. A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. Anaerobe 2011; 17: 490–495.
20. Shenderov BA. PROBIOTICS AND FUNCTIONAL FOODS, in Food Engineering, [Eds. UNESCO-EO-LSS 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.
21. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? Microbial ecology in Health & Disease 2014, 25: 24145 – http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145.
22. Stilling, R.M., Dinan, T.G., Cryan, J. F. Microbial genes, brain & behavior – epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014; 13 (1): 69–86. doi: 10.1111/gbb.12109.
23. Galand, L. The gut microbiome and the brain. J Med Food. – 2014. – Dec. – Vol. 17 (12): 1261–72. – doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
24. Sampson, T.R., Mazmanian, S. K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. Cell Host Microbe 2015; 17 (5): 565–576. doi: 0.1016/j.chom.2015.04.011.
25. Paul B., Barnes S., S. Demark-Wahnefried S, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollrffboll OT. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. Clinical Epigenetics 2015; 7:112. Doi:10.1186/s13148-015-0144-7.
26. Oleskin A. V., El'-Registan G. I., Shenderov B. A. Mezhi-mikrobnyye khimicheskiye vzaimodeystviya i dialog mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov. Mikrobiologiya 2016; 85(1): 1–24.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Beloborodova NV, Osipov GA. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in

- microbes-host relationship. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12:12e21.
31. Nicolson G. L., Mattos de G. F., Settineri R., Costa C., Ellithorpe R., Rosenblatt S., Valle La J., Jimenez A., Ohta S. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. *Intern J Clin Medicine* 2016; 7: 32–76. doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005.
 32. Lazebnik L. B., Konev Yu. V. Mikrobiota tolstoy kishki i sostavlyayushchiye metabolicheskogo sindroma // *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – 2014. – № 5. – S. 33–39.
 33. Ardatskaya M. D. Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy kishhechnika. *Meditsinskiy Sovet* 2015; № 3: 94–9.
 34. 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/nrgast6ro. 2017.75.
 35. 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.
 36. Katan A. Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims or probiotics. *Beneficial Microbes*; 2012. 3(2): 85–89.
 37. 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(8): 506–514. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 38. Vakhitov T. Ya., Sitkin S. I. Kontseptsiya superorganizma v biologii i meditsine. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2014; № 107 (7): 72–85.
 39. Vakhitov T. Yu., Petrov L. N., Bondarenko V. M. Kontseptsiya probioticheskogo preparata, sodержashchego original'nyye mikrobynye metabolity ZHMEI 2005; № 5: 108–114.
 40. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65–80.
 41. Sonnenburg JL, Fischbach MA. Community Health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. *Sci Transl Med* 2011 Apr 13; 3(78): 78ps12. doi: 10.1126/scitranslmed.3001626.
 42. Caselli M, Vaira G, Calo G, Papini F, Holton J, Vaira D. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. *Adv Nutr* 2011; 2: 372–376.
 43. Thompson J. A., Oliveira R. A., Djukovic A., Ubeda C., Xavier K. B. Manipulation of the Quorum-Sensing Signal AI-2 Affects the Antibiotic-Treated Gut Microbiota. *Cell Reports* 2015; 10.
 44. Verbeke F, De Craemer S, Debonne N, Janssens Y, Wynendaele E, Van de Wiele C, De Spiegeleer B. Peptides as Quorum Sensing Molecules: Measurement Techniques and Obtained Levels In vitro and In vivo. *Front. Neurosci.* 2017; 11:183. doi: 10.3389/fnins.2017.00183.
 45. Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146(6): 1477–88.
 46. Karczewski J, Poniedzialek B, Adamski Z, Rzymiski P. The effects of the microbiota on the host immune system. *Autoimmunity* 2014. DOI: 10.3109/08916934.2014.938322.
 47. Blander J. M., Longman R. S., Iliev I. D., Sonnenberg G. F., Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nature Immunology* 2017; 18(6): 851–860.
 48. Lebeer S., Bron P. A., Marco ML., Van Pijkeren J-P., O'Connell Motherway M., Hill C., Pot B., Roos S., Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Current Opinion in Biotechnology* 2018; 49: 217–223.
 49. Wallace DC. The epigenome and the mitochondrion: bioenergetics and the environment. *Gen Dev* 2010; 24:1571–1573.
 50. Wallace B. D., Redinbo MT. The Human Microbiome is a Source of Therapeutic Drug Targets. *Curr Opin Chem Biol* 2013; 17(3):379–384. Doi:10.1016/j.cbpa.2013.04.011.
 51. Gao D., Gao Z., Zhu G. Antioxidant effects of *Lactobacillus plantarum* via activation of transcription factor Nrf2. *Food Funct* 2013; 4:982–989.
 52. Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Pranjapati J. Probiotics as potential antioxidants: A systematic review. *J. Agric Food Chem.* 2015; 63: 3615–3626.
 53. Prosekov A., Dyshlyuk L., Milentyeva I, Sukhish S, Babich O, Ivanova S, Pavskiy V., Shishin M., Matskova L. Antioxidant, antimicrobial and antitumor activity of bacteria of the genus *bifidobacterium*, selected from the gastrointestinal tract of human. *Integr Mol Med* 2015; 2(5): 295–303.
 54. Jones RM., Neish A. S. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radical Biology and Medicine* 2017; 105: 41–47 <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495>.
 55. Wang Y., Wu Y., Wang Y., Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients* 2017; 9:521; doi: 10.3390/nu9050521.
 56. Shenderov B. A. Mikroekologicheskaya epigenetika stressa, zaboлевaniy, zdorov'ya i dolgoletiya. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny* 2016; № 1: 21–8.
 57. El Aidy S, Stilling R. M. Dinan T. G., Cryan J. T. Microbiome to Brain: Unravelling the multidirectional axes of communication. *Microbial Endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health*. M. Lyte (ed). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Chapter 15. Springer International Publishing AG 2016: 301–336. Doi: 10.1007/978-3-319-20215_15.
 58. Shenderov BA (2016) The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: Nibali L, Henderson B (eds) *The human microbiota and chronic disease: dysbiosis as a cause of human pathology*. 1st ed, J. Wiley & Sons, pp.179–197.
 59. Legent G, Norris V. Hybolites: novel therapeutic tools for targeting hyperstructure in bacteria. *Recent Pat on Antiinfect Drug Discov* 2009; 4 (2): 90–5.
 60. 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.
 61. Kashyap P. C., Chia N., Nelson H., Segal E., Elinav E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(12): 1855–1864. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.004>.