

# СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО- ПРИКЛАДНЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСТРУИРОВАНИЮ КОРРЕКТОРОВ НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

**Борис Шендеров, профессор , д.м.н.  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского**

E-mail: [shenderof@yandex.ru](mailto:shenderof@yandex.ru)

**23 ноября 2012, Санкт-Петербург**

**ГАСТРОСЕССИЯ-2012**

Организм человека-сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий. «Метагеном» этого суперорганизма состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиом) , присутствующих в геномах микроорганизмов, колонизирующих его тело

J. Lederberg. Infectious history. Science 2000; 288: 287-9

# ОМИК-технологии позволяют обнаружить:

Метагеномика-идентифицировать 23000 генов в ДНК Человека и более 10 миллионов генов в его микробиоме

Транскриптомика-около 1000000 мРНК, ответственные за синтез клеточных белков

Протеомика-около 1000000 белков образуемых в клетках

Метаболомика- около 6000 низко молекулярных метаболитов, образуемых в клетках человека. Современные *robot/gene chip* технологии позволяют провести анализ до 100000 метаболических реакций в течение суток и выявлять эффекты разнообразных факторов на организм человека

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

- В организме присутствует около 100 триллионов бактерий и квадриллион вирусов, что в 10-100 раз превышает общее число соматических и зародышевых клеток человека. В ДНК человека идентифицировано 23000, в микробиоме - более 10 млн генов
- Количество видов, обнаруживаемых у человека колеблется от 10 до 30 тыс, штаммов до 70 тыс. Доминантные виды (160-300 видов) различаются по частоте обнаружения: лишь 18 видов обнаруживается у всех лиц, 75 - у 50%, 57 - у 90% лиц; видовой состав относительно стабилен у конкретного человека. Содержание бактерий (КОЕ/г) и количество видов у отдельных индивидуумов может различаться в 12 - 2200 раз.
- Более 99% прокариотических организмов облигатные анаэробы; лишь представители 700-1000 видов бактерий могут быть культивированы. Преобладают представители филов *Bacteroides* и *Firmicutes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, и *Archea*.
- По соотношению *Bacteroides*, *Prevotella* *Ruminococcus* большинство людей делят на три «энтеротипа»
- **Микробиота человека имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне. Внутривидовые различия среди штаммов достигают 25% и более их генома.**

## **Факторы, определяющие состав кишечной микробиоты человека**

- **Генетическая предрасположенность**
- **Эпигеномные модификации экспрессии генов, ответственных за микробную колонизацию кишечника**
- **Иммунная система**
- **Физико-химическая характеристика анатомической области кишечника**
- **Факторы окружающей среды, лекарственные препараты, хирургические вмешательства, различные острые и хронические заболевания, другие стрессовые воздействия и т.д.)**

# Питание-ведущий фактор, определяющий состав микробиоты кишечника

Особенности диеты на 57% определяют структурные изменения в составе кишечной микробиоты; генетическая предрасположенность ответственна не более, чем на 12% за подобные особенности микробиоты [Zhang C. et al. ISME J. 2010]

## ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО СРЕДОЙ И ТЕРРИТОРИЕЙ ПРОЖИВАНИЯ

- Питание коренного населения тропиков и субтропиков
- Питание жителей пустынь
- Питание жителей высокогорья
- Питание коренных северян
- Строгое вегетарианство
- «Вестеризированное» питание

# Функции кишечной микробиоты

С современных позиций метаболические, сигнальные, транспортные и иные функции индигенной микробиоты более важны, чем присутствие в кишечнике или других областях тела человека определенных бактериальных видов.

Основные функции симбиотической микрофлоры, схожие по направленности с таковыми взрослого человека, начинают проявляться со 2-го жизни, достигая полного своего развития к 10-14 годам.

# ФУНКЦИИ МИКРОФЛОРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

- *Морфокинетическое действие*
- *Регуляция газового состава полостей*
- *Участие в водно-солевом обмене*
- *Участие в метаболизме белков, жиров и углеводов*
- *Участие в обеспечении эукариотических клеток пищеварительного тракта энергией*
- *Участие в кишечно-печеночной рециркуляции желчных кислот и других макромолекул*
- *Иммуногенная роль, включая участие в формировании иммунологической толерантности к пищевым и микробным антигенам*
- *Участие в обеспечении колонизационной резистентности*
- *Детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций и соединений, в том числе модуляция функций цитохромов P 450 в печени и продукция P450-схожих цитохромов*
- *Мутагенная/антимутагенная активность; антиоксидантная активность*
- *Регуляция поведенческих реакций*
- *Хранилище микробного генетического материала*
- *Продукция низко-молекулярных соединений различной химической природы, обладающих широким спектром биологической, фармакологической активности и/или являющихся предшественниками, ко-факторами ферментов, гормонов, а также сигнальными молекулами*
- *Регуляция стабильности метагенома, репликации и фенотипической экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток*
- *Регуляция запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза)*
- *Участие в эпигеномных и пост-трансляционных реакциях организма хозяина, а также в обмене информации между прокариотическими и/или эукариотическими клетками хозяина*
- *Участие в этиопатогенезе заболеваний*



# Наиболее распространенные дефициты эссенциальных микроэлементов у человека

Микроэлемент (мг/сутки)	Количество людей с дефицитом микроэлемента (миллиарды)	Содержание микроэлементов (мг/кг) в содержимом толстой кишки
• Цинк 30.0	4,5	499,6 ±54,4
• Медь 2.0	3.6-3.8	46,9 ± 4,4
• Хром 0.15	3	1,44 ±0,15
• Железо 20.0	1	584,9 ±120,2
• Йод 0. 15	1	2,8 ±0,43
• Селен 0.1	1	1,73±0,17

**Микробные** низко-молекулярные соединения, участвующие в физиологических функциях, метаболических, сигнальных, поведенческих реакциях, межклеточном обмене информации, в поддержании стабильности метагенома, в эпигеномной регуляции экспрессии генов и пост-трансляционной модификации белков

- Лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы , участвующие в реализации кворум-сенсинг феномена
- Белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях
- Летучие жирные и другие органические кислоты
- Различные белки, пептиды и аминокислоты
- Разнообразные простейшие метаболиты микробных клеток ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , и т.д.)
- Нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды
- Витамины
- Амины, полиамины, гормон-схожие субстанции, нейротрансмиттеры
- Полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, гликопептиды, липополисахариды и другие
- Антимикробные соединения
- Лектины, биосурфактаны, пигменты и т.д.

**ПРИМЕРЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ,  
КОНТРОЛИРУЮЩИХ РЕАЛИЗАЦИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ИНФОРМАЦИИ, У ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ И ПРОКАРИОТИЧЕСКИХ  
ОРГАНИЗМОВ,**

- **МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ ДНК  
(метилирование, биотилирование)**
- **МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ (гистонов)  
ХРОМАТИНА (метилирование, ацетилирование,  
фосфорилирование, биотилирование,  
рибозилирование и т.д.)**
- **РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ**
- **ПОСТ-ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ  
ГЕННЫХ ПРОДУКТОВ (протеолитическое  
расщепление, гликозилирование, метилирование,  
ацетилирование, фосфорилирование,  
биотилирование и т.д.)**

**Эпигеномные модификации (спектр «работающих и неработающих» генов) могут происходить на протяжении всей индивидуальной жизни.**

**Возникшие в раннем онтогенезе эпигенетические изменения могут наследоваться и стать ключевыми в процессах, связанных со здоровьем, долголетием и хроническими заболеваниями.**

**Наиболее выраженное влияние на формирование эпигенома человека, фенотипическое проявление которого отмечается на протяжении всей его последующей жизни, оказывают питание, патогенная и индигенная микробиота в первые 1000 дней от начала беременности.**

# главные у настики некоторых основных эпигенетиеских процессов, обуславливающих изменения в экспрессии генов

Доноры эффекторных субстанций, взаимодействующих с мишенями в нуклеиновых кислотах и белках

<b>S-аденозил-метионин</b>	— метильная группа
<b>Ацетил-Коэнзим А</b>	— ацетильная группа
<b>Никотинамид аденин динуклеотид (НАД<sup>+</sup>)</b>	— рибозильная группа
<b>Аденозин трифосфат (АТФ)</b>	— фосфатная группа
<b>Биотин</b>	— биотин
<b>Двух- и одноцепочечные РНК</b>	— микроРНК

## Ферменты

- ДНК, РНК и гистон метилтрансферазы; деметилазы,
- Ацетилтрансферазы; деацетилазы
- Рибозилтрансферазы; гидролазы
- Фосфотрансферазы; киназы
- **Vir A** лигаза
- Синтетазы, нуклеазы, ДНК-лигазы и другие

Различные биологические и абиотические факторы и агенты способны стабильно или обратимо модифицировать микробную экологию организма человека. Это сопровождается нарушением структуры и функций метагенома, метаэпигенома, метаболизма, обмена передачи межклеточной информации и, как следствие, предрасполагает к риску многих хронических заболеваний и преждевременному старению

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОХРАНЕНИЮ И ВОССТАНОВЛЕНИЮ МИКРОБНОЙ ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

- Пробиотики
- **Аутопробиотики**
- Симбиотики
- *Генно-инженерные пробиотики*
- *Пробиотики, изготовленные с использованием приемов синтетической биологии*
- Пребиотики
- Синбиотики
- *Метабиотики*
- *Трансплантация фекального содержимого*
- *Микроэкологическая инженерия*

## **Пробиотики оказывают положительные эффекты на организм:**

- в результате как длительной, так и кратковременной колонизации;**
- путем оказания как местного, так и системного эффектов;**
- эти эффекты могут быть как прямые, так и опосредованные, специфические и неспецифические**



# Эффективность пробиотиков определяется их

**1. Адаптационным и**

**2. Пробиотическим  
потенциалами**

(Lebeer et al., 2008) .

# **Адаптационный потенциал включает :**

**-Устойчивость к физико-химическим стрессам (кислое значение рН, желчь, окислительный и осмотический стрессы)**

**-Выраженность адаптационного метаболизма (способность к утилизации углеводных и иных субстратов и т. д.)**

**-Способность к адгезии и ее выраженность (количество и типы поверхностных муцин- и фибронектин-связывающих белков, экзополисахаридов, липотейхоевой кислоты и т.д.)**

## **Пробиотический потенциал включает в себя:**

- 1. Элиминацию или подавление роста нежелательных микроорганизмов в пищеварительного тракта хозяина**
- 2. Взаимодействие с индигенной микробиотой**
- 3. Взаимодействие с эпителием кишечника и модуляцию местного иммунитета**
- 4. Взаимодействие с клетками организма хозяина и модуляцию метаболических и иных процессов , локализованных или протекающих вне желудочно-кишечного тракта**

# Опосредованные эффекты пробиотиков

- *Регуляция пищевого статуса человека*
- *Высвобождение или модификация растительных гликозидов, а также пищевых и эндогенных лектинов с различными эффектами на организм хозяина*
- *Влияние на число интактных, поврежденных и мертвых индигенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте*
- *Высвобождение различных микробных биоактивных молекул (например ЛПС) из патогенных и оппортунистических микроорганизмов с различными эффектами на макроорганизм*
- *Стимуляция Paneth- клетками секреции  $\beta$ -дефензинов*
- *Модификация стероидных соединений с формированием структур, обладающих измененной способностью индуцировать экспрессию генов эукариотических клеток*

# КРИТЕРИИ ДЛЯ СЕЛЕКЦИИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ

**В РФ разработаны МУ 2.3.2.2789 -10**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО САНИТАРНО-  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА**

**ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ  
ПРОИЗВОДСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

# Перспективы развития и применения традиционных пробиотиков

- Детализация механизма действия и поиски **новых мишеней** приложения известных и новых пробиотиков (антиоксидантная, противовоспалительная, антимуtagenная активности, влияние на психический статус, определенные проявления эпигенотипа, модуляция кворум-сенсинг )
- Поиски пробиотических штаммов **среди доминирующих анаэробных кишечных микроорганизмов** или видов, **постоянно** присутствующих, но **в небольших количествах**, в том числе **наиболее жизнестойких штаммов**
- Создание **симбиотических** пробиотиков на основе штаммов, участвующих одновременно в реализации определенной физиологической функции, биохимической или поведенческой реакции или их обогащение наночастицами низк. мол. соединений (**«функциональные» пробиотики**)
- Разработка пробиотиков для большинства человеческой популяции, для специфических контингентов, для персонального использования
- Детальное **исследование генома и метаболома** известных и потенциальных пробиотиков с целью выявления генов, ассоциируемых с определенными биологически активными соединениями
- Использование известных пробиотиков **в качестве стартерных культур** в биотехнологии **для промышленного производства субстанций** с биологической и/или фармакологической активностью

# Некоторые недостатки традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов

- невозможность четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта
- отсутствуют точных знания 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, вызывать аллергические осложнения, аутоиммунные нарушения, способствовать агрегации тромбоцитов, вызывать микробиологические нарушения в пищеварительном тракте, модифицировать экспрессию генов в индигенных бактериях и прокариотических клетках, участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности (гемолиз, D-галактоза, ДНК-метилтрансферазы, сиртуины, глюкоронидаза, ацетоальдегид, *pks* – гены и т.д.)

# **Пробиотики, создаваемые с использованием приемов синтетической биологии**

**Синтетическая биология - новое научное направление генной инженерии. Она объединяет научные и инженерные подходы для разработки новых биологических систем, многие из которых ранее никогда не обнаруживались в природе**

**В настоящее время в мире существует более 100 научных групп и лабораторий, работающих в различных областях синтетической биологии, в том числе и в области создания новых типов пробиотиков на основе живых микроорганизмов**



# Главные физиологические и пато-физиологические эффекты пребиотиков

**Пребиотики- пищевые ингредиенты, селективно стимулирующие рост и/или активность(и) одного или ограниченного количества представителей рода (ов)/ вида в кишечной микробиоте, которые оказывают позитивные эффекты на организм хозяина (*Roberfroid M et al., 2010*).**

- Улучшают или стабилизируют состав кишечной микробиоты и улучшают функции кишечника
- Увеличивают абсорбцию минералов и улучшают здоровье костей
- Модулируют продукцию пептидов в пищеварительном тракте, энергетический метаболизм и чувство насыщения
- Способствуют индукции (после рождения) и регуляции иммунных функций
- Улучшают барьерную функцию кишечника, уменьшают метаболическую эндотоксемию
- Снижают риск кишечных инфекций, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и других метаболических заболеваний
- Снижают риск воспалительных процессов и улучшают контроль за ними в кишечнике
- Снижают риск рака толстой кишки

# Основные виды пребиотических субстанций

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

# ФЛОРОЛАКТ- пребиотический комплекс

Включает в себя сбалансированные количества растворимых пищевых волокон, оказывающих синергидные эффекты на кишечную микрофлору на всем протяжении пищеварительного тракта:

- дисахарид лактитол
- фруктоолигосахариды
- полисахарид гуммиарабик,  
изолированный из акации

Восстанавливает микробиоту, нормализует метаболизм, морфологию и подвижность кишечника, оказывает профилактический и лечебный эффект при антибиотико-ассоциированной диарее, запорах, целеакии, способствует эрадикации геликобактера, улучшает микробную экологию лиц с теми или иными проявлениями метаболического синдрома

**Метабиотики** – это структурные компоненты пробиотических (симбиотических) микроорганизмов и/или их метаболиты и/или сигнальные молекулы способные оптимизировать физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции через модификацию активности индигенной микрофлоры или эукариотических клеток хозяина

**Метабиотики на основе низко-молекулярных соединений микробного происхождения могут выступать в качестве**

- Метаболических молекул (предшественников или ко-факторов биоактивных соединений)**
- Сигнальных молекул**
- Транспортных молекул**
- Молекул, обладающих одновременно метаболической , транспортной и/или сигнальной активностью**

**Их эффекты могут проявляться на различных уровнях:**

- Молекулярном (структуры ДНК и хроматина; РНК-интерференция; пост-трансляционная модификация генных продуктов)**
- Клеточном (на поверхности и мембранах клеток, в митохондриях и рибосомах)**
  - Внутри клеточной цитоплазмы**
- В межклеточном пространстве**
  - В тканях, органах, физиологических системах**
- На уровне всего организма**

**Некоторые геномные и эпигеномные мишени в эукариотических и прокариотических клетках, на которые потенциально могут воздействовать различные метаболиты**

- Поддерживать стабильность структуры ДНК, РНК, хроматина, гистонов и участвовать в их эпигеномной модификации
- Восстанавливать точечные нуклеотидные нарушения в хромосомах, митохондриях и плаزمиде
- Регулировать процессы транскрипции и трансляции, РНК-интерференции
- Участвовать в пост-трансляционной модификации генных продуктов (активации или ингибировании процессов протеолитического расщепления, ацетилирования, метилирования, гликозилирования, фосфорилирования и др.)

## **Некоторые группы микробных низкомолекулярных соединений, которые нашли или могут найти применение в промышленном производстве метаболитов**

- **Коротко-цепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты**
- **Различные белки, пептиды, аминокислоты,**
- **Нуклеиновые кислоты, нуклеотиды**
- **Полисахариды, пептидогликаны**
- **Плазмалогены, витамины, антиоксиданты, различные кофакторы (Коэзим А, коэнзим Q и другие)**
- **Различные транспортные и сигнальные молекулы**

**Современные требования к физико-химической и биологической характеристике физиологически активных функциональных ингредиентов пищевого и микробного происхождения**

- а) валентность и изотопное состояние химических элементов в молекуле ингредиента**
- б) структурная ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ ) или стереоизомерная ( $L$ -,  $D$ -), формы молекулы ингредиента**
- в) растворимость, дисперсность, связи с лигандами функциональных макро- и микронутриентов**
- г) состояние окисления**
- д) взаимодействие с другими компонентами продукта (конкуренция за транспортные белки, места абсорбции, наличие усилителей или ингибиторов эффекта ингредиента)**
- е) период полувыведения из организма и факторы, влияющие на этот процесс**
- ж) безопасность в рекомендуемой дозе и длительности применения**



Потенциальная обратимость эпигенетических изменений позволяет разрабатывать **пробиотики/метабиотики**, которые, могут активировать или ингибировать соответствующие **эпигенетические процессы**. Это повысит устойчивость человека к негативным средовым воздействиям, и позволит эффективно бороться с патологиями, возникающими, как результат эпигеномных нарушений.

## Природные биоактивные соединения пищевого или микробного происхождения, активно участвующие в эпигеномных процессах

(Li, Tollefsbol, 2010; Shenderov, 2011; 2012; Шендеров, 2012)

- Моно-, ди-, олиго- и полисахариды,
- ДНК, РНК, аденин, цитозин, гуанин, никотинамид, АТФ
- Пищевые полифенолы и каротиноиды (эпикатехины, генестеин, кверцитин, гесперетин, лутеолин, гарцинол, изоцианаты, куркумин, резвератрол, кумарин)
- Убихинон (Ко-энзим Q-10);
- Альфа-лиipoлевая кислота, мелатонин
- Ацетальдегид
- Селен, магний, калий, цинк, йод, кобальт, железо, кальций, марганец, медь
- Пируват, цитрат, лактат,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукцинат
- Спермедин
- Фолат, В1, В2, В12, В6; С, Е, D-3, биотин, пантотеонат, никотиновая, оротовая кислоты, холин
- Белки, пептиды, аргинин, лизин, метионин, цистеин,  $\beta$ -аланин, валин, лейцин, серин, треонин, гистидин, триптофан, аспарагиновая кислота, ацетил-L-карнитин, карнозин
- Фосфолипиды, ЕРА, ДНА
- Глюкозамин
- Бутират, пропионат, ацетат, каприловая кислота
- Сульфорафен цистеины крестоцветных овощей,
- Бетаин
- Аллил-меркаптаны чеснока

## Модуляция *Quorum sensing* регуляции –новая мишень для селекции пробиотиков и метабитиков

- Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом
- Антагонисты рецептор-лиганд взаимоотношений (например, трансизомеры жирных кислот, изомеры органических кислот, лектины)
- Ингибиторы Acyl-HL сигнальной системы (например, микробные галогенные фураноны)
- Ингибиторы гистин-киназ
- Ферменты, деградирующие QS-аутоиндукторы (например, микробные ацилазы, лактоназы, специфические протеазы типа серпинов бифидобактерий)
- Природные или синтетические аналоги различных аутоиндукторов, имитирующих сигнальные молекулы
- Низкомолекулярные соединения, способные активировать или ингибировать QS регуляция прерывая ее на отдельных участках (например, микробные лактоны, лектины, микробные метаболиты полифенольных растительных соединений и т.д.)

**Трансплантация фекального  
содержимого**

**Микроэкологическая инженерия**

**Создание криогенных музеев  
микробиоценозов человек с целью  
сохранения биоразнообразия его  
микробиоты**

**Аутопробиотики**

# Структура криобанка для длительного хранения микробиоценозов человека

- \* Отделение оценки клинического и иммунно-микрoэкологического состояния здоровья человека
- \* Отделение взятия биоматериала и изучения жизнеспособности присутствующих в нем микроорганизмов до и после криоконсервации
- \* Отделение криоконсервирования и размораживания биоматериала
- \* Помещение для резервуаров с жидким азотом (-196град.) для длительного сохранения природных микробиоценозов
- \* Отделение по компьютерному обеспечению работы криобанка микробиоценозов человека
- \* *Вспомогательные службы (специальный транспорт, оборудование для получения и хранения жидкого азота, виварий с безмикробными и гнотобиологическими животными и т.д.)*

# Категории людей, чьи микробиоценозы следует помещать в криобанки

- Дети 2-6 лет
- Беременные женщины
- Лица, работающие в экстремальных условиях в течение длительного времени (сотрудники силовых структур, летчики, подводники, космонавты, журналисты, водители общественного транспорта, бизнесмены и т.д.)
- Лица, живущие или работающие в экологически неблагоприятных условиях (работники химических предприятий, атомных электростанций, участники полярных экспедиций и т.д.)
- Все здоровые люди, желающие сохранить свою естественную микробиоту в течение длительного времени и при необходимости использовать ее для осуществления аутотрансплантации

**Постоянно обновляющиеся сайты в Интернете, касающиеся проблемы «Пробиотики и пребиотики»**

<http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>

(Сайт, созданный компанией Данон)

<http://www.uspprobiotics.org>

(Сайт Американского Колледжа Гастроэнтерологии)

<http://www.isapp.net>

(Сайт Международной Научной Ассоциации Пробиотиков и пребиотиков)

[http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro\\_probiotics\\_en.asp](http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp)

(Сайт Федерального Агентства США по безопасности и эффективности пробиотиков)

<http://www.nestlefoundation.org>

(Сайт, созданный компаний Нестле)



**Спасибо за  
внимание**