



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт  
общей генетики им. Н.И. Вавилова российской академии наук

## «Биобезопасность жизнедеятельности человека через призму микробиом кишечника».

д.б.н., проф. Даниленко Валерий Николаевич  
зав. отделом генетических основ биотехнологии

[valerid@vigg.ru](mailto:valerid@vigg.ru)

Первая международная научно-практическая конференция «Биобезопасность  
жизнедеятельности человека и охрана окружающей среды»

27 января 2022 г.  
Каспийский университет  
г. Алма-Ата, Казахстан

**Раздел 1. Человек и окружающий мир  
многофакторное взаимодействие, опосредованное  
микробиотой, важным компонентом суперорганизма.**

# **Глобальные вызовы для человечества в современную эпоху – место биомедицинской науки и смежных дисциплин в их решении.**

- Рост численности населения и глобализация.
- Ухудшающаяся экология.
- Изменение климата.
- Недостаточность запасов пищевых и водных ресурсов .
- Существующие и ожидаемые пандемии инфекционных заболеваний.
- Критическое для психики повышение фона стрессовых воздействий различной этиологии и как следствие увеличение невро-депрессивных состояний и других неврологических заболеваний.

## **Адекватные ответы на существующие вызовы. *Есть ли они у современной цивилизации?***

- Как минимум вызовы необходимо правильно оценивать (экспертным группам сообщества).
- Ставить и решать те проблемы, на которые можно дать ответ, исходя из современного состояния знаний, науки и общественно-социального сознания.
- Научно – технологический прогресс создал ряд из перечисленных проблем и наука обязана онлайн и превентивно решать существующие проблемы.
- Только совместное консолидированное действие государства, бизнеса при ведущей роли науки способно решить обозначенные проблемы .
- Что это за наука?

## Современная генетика – наука, интегрирующая взаимодействие в области культуры, истории, биомедицины и бизнеса.

- Социальная этно-генетика помогает укрепить культурные связи между близкими и не очень явно близкими этносами.
- Генеалогическая генетика позволяет установить родство с предками, жившими сотни лет назад, и установить чье захоронение было обнаружено.
- Медицинская генетика позволяет выявить у нас предрасположенность к определенным заболеваниям.
- Фармакомикробиомика позволяет персонализировать применение лекарства.
- Нутригеномика микробиом подобрать необходимую диету.

**Биологическая безопасность человека –  
законодательное обеспечение в РФ.  
№ 492-ФЗ от 30 декабря 2020 г. «О  
биологической безопасности в РФ».**

**Статья 1.12 Основные понятия, используемые в настоящем  
Федеральном законе**

Микробиота - совокупность сообществ микроорганизмов (симбиотических, условно-патогенных и (или) патогенных), населяющих различные участки живых организмов с однородными условиями существования.

**Статья 8.5 Основные биологические угрозы (опасности)**

Нарушение нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний.

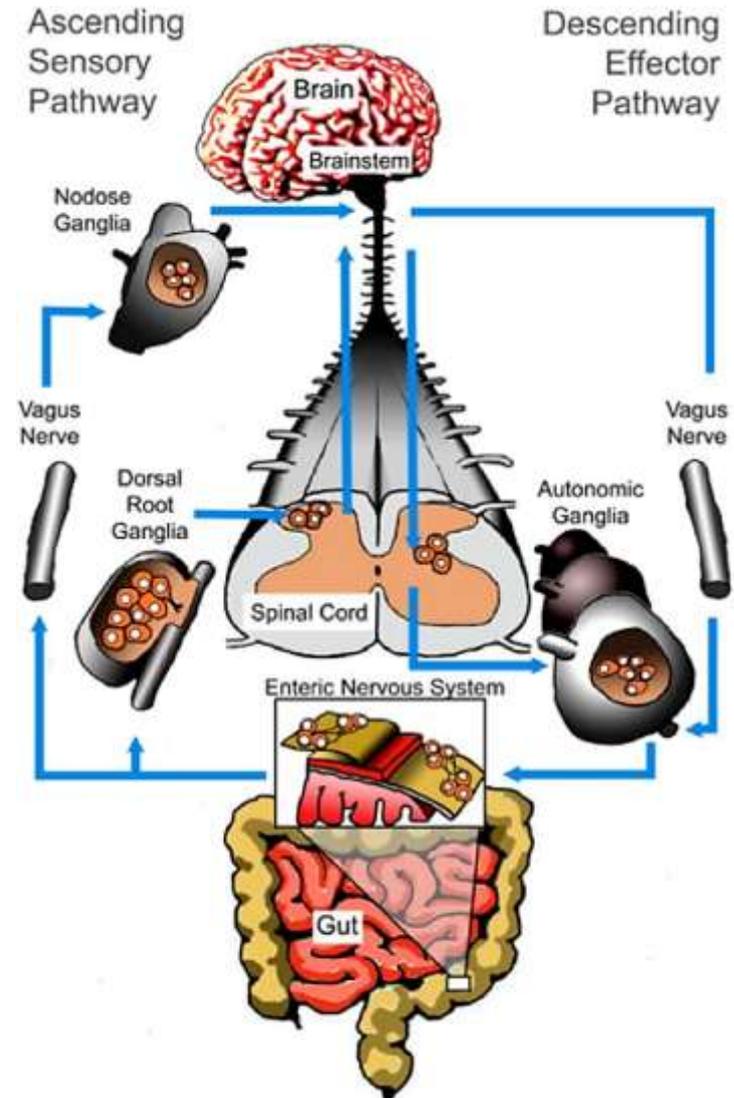
# Биологическое разнообразие микробиоты подлежит сохранению в целях

1. Обеспечения научных исследований микробиоты и ее влияния на состояние здоровья человека, сельскохозяйственных животных и растений;
2. Разработки средств и методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также средств и методов охраны окружающей среды;
3. Использование генетического и биохимического потенциалов микробиоты человека, животных и растений при разработке новых средств и биологических технологий, в том числе персонифицированных продуктов питания и лекарственных препаратов.

**Раздел 2. Микробиом – второй мозг человека, обеспечивающий взаимодействие с организмом хозяина, материальными и социальными элементами внешнего мира.**

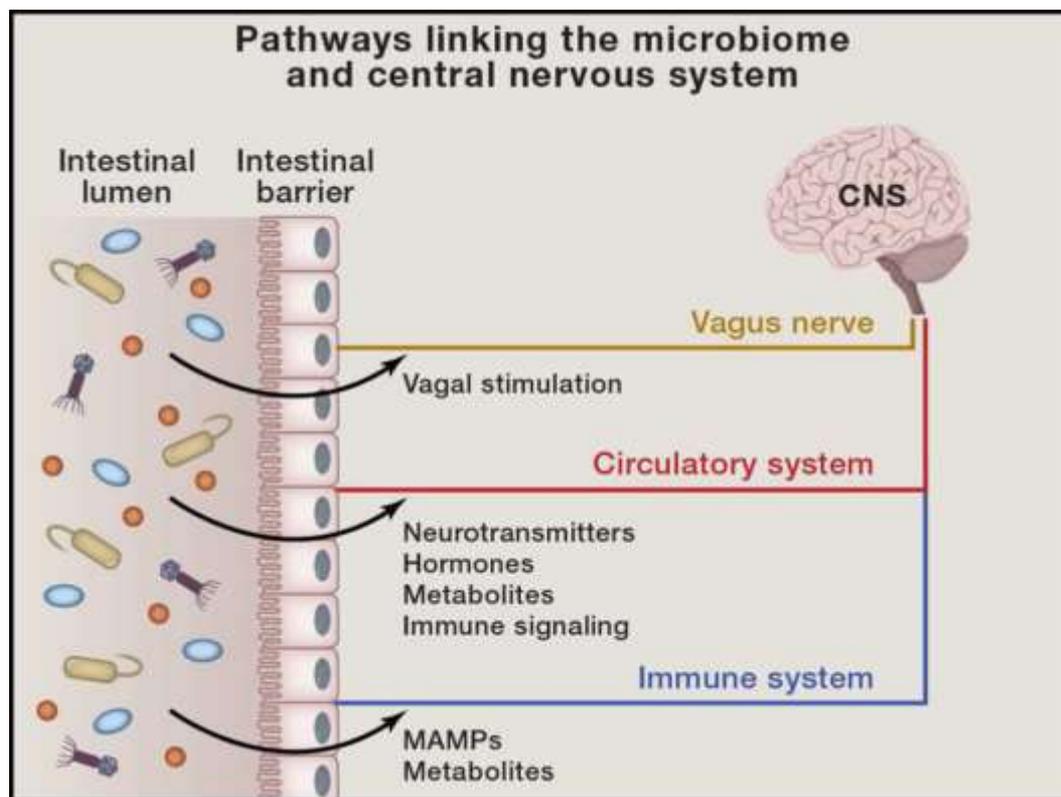
# Микробиота – новый эндокринный орган.

- Симбиотическая связь с организмом хозяина
- Ось микробиота-кишечник-мозг
- Воздействует не только на клетки кишечного эпителия и энтеральную нервную систему, но и на функционирование различных органов и систем, включая центральную нервную систему (ЦНС).
- Микробиота представлена более 50 родами бактерий способными синтезировать вещества с иммуномодулирующей и нейромодулирующей активностью
- Микробиота – источник фармакологически активных ингредиентов.



# Пути связи микробиом с ЦНС.

- Недавнее открытие: экзосомы клеток человека и везикулы кишечных бактерий переносчики разнообразного биологического и генетического материала.



- Иммунная система за счет врожденного и адаптированного ответа определяет взаимодействие с патогенными и комменсальными бактериями микробиом

# Микробиота кишечника оказывает влияние на организм хозяина благодаря своей способности синтезировать различные биологически активные соединения.



- **Вся система функционирует, как единая сеть**
- **Нарушение в одном звене приводит к сбою всей системы**

# Микробиота: иммунный, антиоксидантный статус и предрасположенность к заболеваниям.

- Микробиом и конкретные его компоненты, в том числе лакто- и бифидобактерии, определяют становление и поддержание врожденного и приобретенного иммунитета, а также антиоксидантного потенциала.
- Нарушение композиции (сигнатуры) микробиоты – дисбиозис, приводит к повышенной чувствительности к инфекционным и неврологическим заболеваниям.
- Иммунный статус различных групп населения имеет различные показатели: в первую очередь больных диабетом II типа, аутоиммунные заболевания, СПИД и др.
- Стрессовые условия (социальные, физические, химические, изменение питания) всегда приводят к дисбиозу микробиоты и понижению иммунного гомеостаза
- Анализ состояния микробиоты – важный биомаркер состояния иммунной системы и восприимчивости к неврологическим и инфекционным заболеваниям (COVID-19).

1. *Nezametdinova, V.Z.; Yunes, R.A.; Dukhinova, M.S.; Alekseeva, M.G.; Danilenko, V.N. The Role of the PFNA Operon of Bifidobacteria in the Recognition of Host's Immune Signals: Prospects for the Use of the FN3 Protein in the Treatment of COVID-19. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9219.*
2. *Averina, O. V.; Poluektova, E.U.; Marsova, M.V.; Danilenko, V. N. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. Biomedicines 2021, 9, 1340*
3. *Poluektova, E., Yunes, R., Danilenko, V., 2021. The putative antidepressant mechanisms of probiotic bacteria: relevant genes and proteins. Nutrients. 13 (5), 1591.*

## Здоровый микробиом – нормально функционирующая иммунная и нейроэндокринная системы.

- **Метагеномная сигнатура** – совокупность важных родов бактерий таргетных генов, в них локализованных и кодируемых ими, ферментов
- Сигнатуры могут быть разными (иммуномодуляторов, антиоксидантов и т.д.)
- Изменения в таксономическом составе ⇔ изменения сигнатуры
- Изменения сигнатуры можно фиксировать
- Необходимо знать сигнатуру в норме
- Важно иметь параметры характеризующие микробиом в норме – иммуномодулирующие, Антиоксидантные, нейромодулирующие.



**Раздел 3. От пробиотиков к фармабиотикам –  
требования медицины и правового регулирования.**

## От пробиотиков к фармабиотикам.

- **Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах (По определению рабочей группы ФАО/ВОЗ, 2001).
  - **Постбиотики** — это препараты неживых микроорганизмов и/или их компонентов, приносящих пользу здоровью хозяина (Salminen et al., 2021).
  - **\*Живые биотерапевтические препараты (LBP)** — Согласно FDA, препарат можно отнести к категории LBP если он 1) содержит живые организмы; 2) применим для профилактики и лечения конкретного заболевания или расстройства у людей; 3) не является вакциной (FDA, 2016).
  - **Фармабиотики** препараты на основе LBP и постбиотиков с установленными фармакологически активными ингредиентами и механизмом действия и применяемые в медицинской практике (*Danilenko et.al 2021*).
- \*LBP называют также фармабиотиками и они относятся к лекарственным средствам.

# Эволюция статуса пробиотиков за рубежом.

Предназначение	Здоровые люди	Больные люди
Нормативный статус	БАД	Лекарство
Исторические концепции	Пробиотик	Фармабиотик
Современное определение	Пищевая добавка	LBP

# Полезные бактерии из микробиом человека и животных, возможность их использования в качестве пробиотиков в терапии заболеваний различной этиологии.

## Источники лактобактерий



Каталаза  
 Глутатион пероксидаза  
 Супероксиддисмутаза  
 Тиоредоксин редуктаза  
 Короткоцеп. жирн. к-ты  
 Хелаторы Fe<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup>  
 Пробиотики и Постбиотики



Пероксиредоксин  
 Сульфиредоксин  
 Параоксоназа  
 Глутатион S трансфераза  
 Альдегид дегидрогеназа  
 Внеклеточные везикулы

## Болезни человека



**Раздел 4. Препараты фармабиотиков на основе штамма *L.fermentum* U-21. История успеха использования геномных и омиксных технологий.**

## Препарат «Супербакт» на основе штамма *Limosilactobacillus (Lactobacillus) fermentum* U-21.

- **Штамм** *L.fermentum* U-21 выделен в 2010 г из фекалий здорового мужчины, жителя центрально-европейской части РФ, космонавта.
- По биохимическим, морфологическим и генетическим признакам, включая секвенирование ДНК, определена видовая **штаммовая принадлежность**.
- **Фармакокинетика** - штамм обнаруживался в фекалиях получавших его животных (мышей)
- Штамм *L.fermentum* U-21 отобран на системе «***E.coli*-паракват**», по высокой способности нейтрализовать оксидативный стресс вызванный супероксид-анионом.
- На модели «**нематода *C.elegans* – паракват**», установлено, что препарат Супербакт увеличил медианную продолжительность жизни почвенной нематоды на 25%
- На стандартной модели «**Мыши линии C57BL6 – паракват**» показано, что препарат Супербакт:
  - в поведенческом тесте «спуск с шеста» полностью восстанавливает двигательную активность
  - оказывает протекторное действие в отношении допаминергических нейронов черной субстанции мозга мышей.
- С использованием омиксных технологий **установлены гены, белки и ферменты**, участвующие в рефолдинге нарушенных белков и понижении концентрации  $Fe^{2+}$ .

## Препарат «ЛАКТОВИРИН» (*L.fermentum* U-21), пример двойного назначения.

«Разработка препарата на основе штамма-фармабиотика *Limosilactobacillus (Lactobacillus) fermentum* U-21, синтезирующего комплекс веществ с антиоксидантной активностью, на паракват- индуцированных моделях, воспроизводящих деструкцию легких, индуцируемого вирусом Sars-Cov-2 (Covid-19)»

Требования к идеальному препарату для минимизации цитокинового «шторма» и оксидативного стресса, вызываемого COVID-19

- Комплексное воздействие на врожденную иммунную и антиоксидантную системы организма человека и антиоксидантную активность прямого действия;
- Быть природным и / или дополняющим компонентом микробиоты кишечника человека
- Обладать способностью «мягкой» мобилизации антиоксидантного потенциала целевых клеток организма хозяина;
- Обладать способностью регулировать концентрацию активных форм кислорода (АФК) в целевых органах организма, например, в легких.
- Обладать способностью детоксификации поврежденных АФК липидов, белков и других компонентов в клетках организма, в первую очередь – в митохондриях.
- Способствовать восстановлению кишечного и гематоэнцефалического барьеров, препятствующих проникновению токсинов в кровяное русло и головной мозг.
- Способствовать восстановлению микробиома кишечника, как значимого органа, определяющего иммуномодулирующий и антиоксидантный потенциал хозяина.

## Состояние внутренних органов опытных животных получивших паракват и антидот «Лактовирин».



А. Внутренние органы крыс, получавших паракват одновременно со штаммом *L.fermentum* U-21

**Выживаемость животных 70%**



В. Внутренние органы крыс, получавших только паракват

**Выживаемость животных 10%**

Токсическое действие параквата в первую очередь влияет на состояние легких и печени.

**А.** Внутренние органы в основном соответствуют физиологической норме: **печень** несколько увеличена в размерах, равномерной окраски, правильной формы, гладкая, края долей острые; **легкие, сердце** без признаков патологических изменений; **в брюшной полости** выпота нет.

**В.** **Печень** сильно увеличена и неоднородна, окраска неравномерная, поверхность с белесыми пятнами, края долей сглажены, закруглены;

**легкие** неправильной формы, со следами фиброзных изменений (бугристая поверхность, спавшиеся в размере, бурые пятна, следы кровоизлияний);

**сердце** несколько увеличено в размерах, **в брюшной полости** присутствует выпот.

## Предполагаемые механизмы протектинового и антиоксидантного действия «Лактоантиви́ра»

- Нейтрализацией радикалов и активных форм кислорода белками тиоредоксинового комплекса;
- Хелатированием токсичных ионов железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) и меди ( $\text{Cu}^{2+}$ );
- Регуляцией внутренних систем сигнальной трансдукции эукариотических клеток (Nrf2-Keap1-ARE, NFkB) и активацией транскрипции ферментов, нейтрализующих свободные радикалы;
- Восстановлением кишечного барьера, модуляцией состава кишечной микрофлоры и снижением системного воспаления;
- Рефолдингом деградированных белков, образовавшихся в результате оксидативного стресса.

*(Averina et.al 2021, Danilenko et.al 2021).*

**Раздел 5. Постковидный синдром – букет неврологических, кардиологических заболеваний; обострение хронических процессов. Как будем восстанавливать здоровье людей?**

# Пандемия COVID-19: вызовы и перспективы для биомедицинской науки.

- Проверена пригодность и состояние медицины в различных государствах противостоять эпидемии.
- Мобилизованы научные сообщества и государственные структуры на разработку вакцин и лекарственных препаратов, способных ее остановить.
- Многопрофильные и неожиданные последствия COVID-19 заставляют принимать экстренные меры для реабилитации десятков миллионов переболевших.
- Неврологические заболевания, включая депрессивные состояния и Паркинсонизм, всё заметнее проявляют себя на фоне COVID-19.
- Дисбактериоз микробиоты сопровождает протекание COVID-19 и является триггером многих заболеваний, включая неврологические.
- Установлены некоторые общие механизмы воспалительных деструктивных процессов при протекании COVID-19 и Паркинсонизме.
- Микробиом ЖКТ стал объектом таргетной терапии с использованием фармабиотиков при лечении Паркинсонизма, депрессивных состояний.

Что же предлагает биомедицинская наука для решения проблем в клинической медицине?

# Covid-19, постковидный синдром и фармабиотики для его купирования.

- Пандемия COVID-19 представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья, и не только из-за смертей, исчисляемых сотнями тысяч, но и из-за состояний после COVID-19, которые осложнили жизнь миллионов людей после заражения.
- Осложнения COVID-19 включают аутоиммунные, кардиологические, онкологические, неврологические и хронические воспалительные заболевания.
- Перед системами здравоохранения во всем мире стоит сложная задача реабилитации сотен миллионов людей, пораженных COVID-19.
- Антиоксидантные свойства пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий остаются недооцененными в этой области.
- Например, было показано, что белок FN3, полученный из *B. longum* GT15, избирательно связывается с фактором некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ).
- Появляются новые перспективы использования компонентов лактобацилл и бифидобактерий, вместо использования живых культур. Сегодня они известны как постбиотики, которые определяются как метаболиты и компоненты клеток, приносящие пользу здоровью.

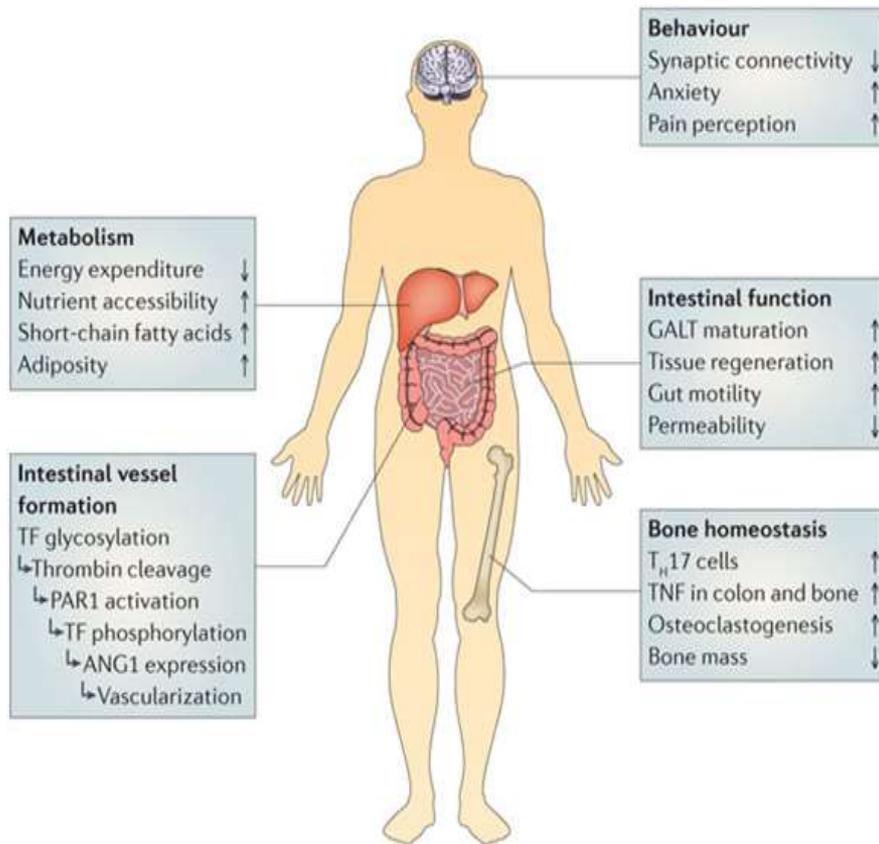
# Нутригеномика микробиома – основа создания фармакологически активных ингредиентов для реабилитации населения в постковидную эру.

С уверенностью можно говорить о формировании нового направления науки – «Нутригеномика микробиома». Импульсом к формированию и последующему развитию направления нутригеномика микробиома послужили следующие результаты:

- ✓ Конкретизированы биологически активные ингредиенты микробиома человека, как объекта исследований и компоненты персонализированных продуктов: пребиотики, парабиотики, постбиотики и аутопробиотики (фармабиотики). Сложилось их классификационное разделение на основе функциональных свойств – иммуномодулирующие, нейромодулирующие и антиоксидантные. Установлено влияние биологически активных ингредиентов на транскрипционную, протеомную и метаболомную активность определенных групп генов микробиомом.
- ✓ Выявлены глобальные регуляторные гены, значимые регуляторные системы клеток организма человека, воспринимающие иммуномодулирующую, нейромодулирующую и антиоксидантную активность конкретных биологически активных ингредиентов.
- ✓ Получены данные, указывающие на значимую роль фармабиотиков в коррекции состава микробиомом и сигнатуры композиции определенных генов и штаммов бактерий их содержащих.
- ✓ Разрабатываются препараты фармабиотиков с заданными характеристиками: психобиотики, иммунобиотики, антиоксибиотики, которые найдут применение при лечении неврологических заболеваний и реабилитации в постковидную эру.

**Успехов новой науке и ее трансляции в практическую медицину.**

# Микробиом (микробиота) ЖКТ человека как таргет при разработке функциональных продуктов питания нового поколения.



- Микробиоту ЖКТ сегодня рассматривают как эндокринный орган, играющий ключевую роль в развитии и поддержании иммунной системы, гомеостаза и формировании поведения
- Композиция кишечной микробиоты является индикатором его состояния
- Кишечные бактерии способны продуцировать нейротрансмиттеры: гамма-аминомасляную кислоту, серотонин, дофамин и другие
- Кишечные бактерии могут реагировать на присутствие нейрорегуляторов и отправить ответный сигнал в головной мозг через иммунную систему, периферическую систему и блуждающий нерв;
- Ось кишечник-мозг является двунаправленной коммуникационной системой, обеспечивающая функционирование ЦНС и ЖКТ;

**Функциональные продукты питания существенно влияют на состояние микробиоты и организм человека; микробиота ЖКТ является таргетом для воздействия активных компонентов ФПП;**

# Заключение и перспективы 1

- Микробиом человека, животных и растений является важнейшим компонентом микроэкосистемы, обеспечивающим их эффективную жизнедеятельность и сохранение в быстро глобализирующемся мире.
- Микробиом является источником фармакологически и биологически активных ингредиентов для создания фармпрепаратов, функциональных и лечебных продуктов питания.
- Микробиом может быть резервуаром генов лекарственные устойчивостью и патогенности, источником различных вирусных и бактериальных инфекций.
- Необходимо объединение международного научного сообщества, в первую очередь стран ЕАЭС (России, Казахстана, Белоруссии) для подготовки и реализации совместных программ и проектов в области безопасности жизнедеятельности человека.

## Заключение и перспективы 2

- Рождения и быстрое развитие на стыке наук новых научных направлений, в обсуждаемых областях, требует подготовку в профильных университетах, соответствующих кадров: экологов, биотехнологов, фармакологов, способных на практике реализовать разработки и технологии, предлагаемыми учёными.
- Для быстрой реализации стоящих задач необходимо наполнение существующих и создание новых, технопарков способных развивать новые направления с участием бизнеса, научного сообщества, профильных институтов и университетов при поддержке государства.

Предполагаю обсудить возможность создания на площадке Каспийского общественного Университета Научно-технологического образовательного центра (НТОЦ) для реализации некоторых из перечисленных задач.



**Благодарю за внимание!**