

Л.В. Погорельская¹, С.Л. Белопухов², А.Е. Кудрявцев³, А.И. Григораш⁴

ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ МЕТАБОЛИТОВ МИЦЕЛИАЛЬНЫХ ГРИБОВ.

1. Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва;

2. ФГБУ ВПО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева

3. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

4. ООО «Гелла-Фарма», Москва.

В 2013 году была опубликована статья, в которой было представлено положение о биосинергетической взаимосвязанности экзокринных механизмов АПУД-системы тканей организма-хозяина и микробиоценоза¹. Полученные новые результаты исследований не только подтвердили высказанную идею, но и позволили нам расширить представление о механизме пептидного регулирования в системе организм-хозяина - микробиом. Говоря о пептидных биорегуляторах, обычно речь идет о низкомолекулярных белках, состоящих из цепочек аминокислот (до 30 аминокислотных остатков с пептидной связью [$—C(O)NH—$]). Как показали исследования, именно такого рода белковые молекулы ответственны за управление физиологическими процессами в организме человека.

Как показали исследования регуляторные пептиды (РП) принимают участие в регуляции **практически** всех физиологических реакций организма, поддерживая жизненно важное динамическое равновесие (гомеостаз) всех его систем. Регуляторные пептиды принимают участие в переносе информации между системами организма человека, его органами, тканями, группами клеток и отдельными клетками, регулируя их активность и интегрируя их деятельность в единое целое. Многочисленность РП и непрерывное их образование формирует разветвленную взаимосвязанную систему биорегуляции метаболических процессов в организме человека. Все клетки организма постоянно синтезируют и поддерживают функционально необходимый уровень РП, но в случае нарушения гомеостаза, их биосинтез либо усиливается, либо ослабевает.

В настоящее время известно более 9000 эндогенных регуляторных пептидов образующих взаимосвязанную и неразрывную совокупность (пептидный континуум). Впервые понятие о функциональном пептидном континууме было сформулировано акад. И.П. Ашмариным в 80-е годы XX века. С другой стороны становится все очевиднее влияние на пептидный континуум, представляемый ранее состоящим из эндогенных компонент, микробиоценозов неразрывно связанных с гомеостатическими системами организма человека. Таким образом, решение задачи коррекции и поддержание устойчивости гомеостатических систем в действительности осуществляется в условиях непрерывного обмена энергией, веществом и информацией характерных для открытых систем. При взаимодействии микрофлоры с организмом - хозяином, метаболические процессы, протекающие во всех компонентах биологического организма (клетки, ткани, органы и т.д.) являются, неравновесными и задача биорегулирования превращается в задачу поддержания динамической устойчивости неравновесных диссипативных систем. В этой связи необходимо остановиться подробнее на характере взаимодействия микрофлоры и тканей организма - хозяина.

Исследования биоценозов, населяющих организм человека, показали, что многие представители микрофлоры человека не высеваются *in vitro*, а существуют *in vivo*, образуя симбиоз с организмом-хозяином, и функционируя как единый орган, в котором микробные геномы служат важным «дополнением» геному *Homo sapiens*. Исследования последних лет показали, что если в геноме человека 22 тысячи генов, кодирующих белки для обслуживания нашего метаболизма, то геном «дополнения» существующего в симбиозе с организмом-хозяином и, функционируя как единый орган привносит уникальных кодирующих генов, на 2-

¹ Л.В. Погорельская, А.Е. Кудрявцев, В.Ф. Кузнецов, А.И. Григораш. «Биорегуляторы формирования микробио-иммунологической устойчивости». Ж. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, №5, 2013г..

3 порядка больше, чем собственно человеческих. Таким образом, такое обилие микробов обеспечивает жизнедеятельность человека значительно, большим количеством генов, чем может предоставить сам по себе человеческий организм. Большая часть белков, липидов и углеводов нашего рациона расщепляется ферментами до питательных веществ, способных всасываться кишечником, которые продуцируются микробами обитающими в кишечнике. Более того, микробы производят полезные вещества вроде витаминов и противовоспалительных соединений, синтез которых наш геном обеспечить не может. Исследование «совокупного генома» кишечной флоры показали повышенное процентное содержание генов, связанных с синтезом незаменимых аминокислот и витаминов. Кроме того, кишечная флора продуцирует большой арсенал ферментов для обезвреживания токсичных веществ, присутствующих в нашей повседневной пище, особенно растительной. Микробиоценозы, или более кратко микробиом, подвергающийся непрерывным атакам ксенобиотиков, экзотоксинов, бактериальных и вирусных инфекций, обладает значительным запасом устойчивости. Способен в значительной мере нейтрализовать (и/или снизить) негативное действие, образуя первый «рубеж обороны» организма-хозяина. Однако, непрерывная «полезная работа» микроорганизмов микробиома всегда протекает с теми или иными отклонениями, которые, в свою очередь, вызывают нарушения метаболических процессов приводящие к образованию эндотоксинов ослабляющих защитные способности микрофлоры

Полученные результаты исследований пептидного континуума позволили по новому взглянуть на принципы гуморальной регуляции. Если раньше понимание этой регуляции основывалось на представлении о существовании небольшого количества эндокринных желез, «дирижировавших» внутренней средой организма, то имеющиеся сведения о системе регуляторных пептидов позволяют рассматривать в качестве такой железы практически каждый орган. А межклеточные и межорганые взаимодействия характеризовать как постоянно ведущийся «диалог». Совокупность эндокринных клеток (эндокриноцитов), поодиночке или мелкими группами распределенных по различным органам получила название диффузная нейроэндокринная система (современное название - АПУД-система). Возвращаясь к взаимодействию организма-хозяина и микробиома можно утверждать, что эндокриноциты, широко представленные в эпителии ЖКТ выполняют и экзокринную функцию. Наряду с эндокринными железами ЖКТ, эндокриноциты являются активными участниками взаимодействия с микрофлорой, посредством экзокринных механизмов, выступая биорегуляторами метаболических процессов микробиоценоза. Таким образом, микробиом, эндокриноциты и эндокринные железы ЖКТ, образуют взаимосвязанную систему, в которой формируется синергетическое взаимодействие, продуцирование и слаженная работа ферментов, закодированных как в геноме организма-хозяина, так и в геномах тысяч видов симбиотических микробов

Клинические испытания биологически активных субстанций полученных на основе вторичных метаболитов мицелиального гриба *Fusarium Sambucinum* Fuckel F-3051D (далее ВМГ), показали наличие дополнительных положительных эффектов. Например, при терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наряду с восстановлением ткани отмечалось повышение тонуса желчного пузыря и уменьшение обсеменения Хеликобактер Пилори. При терапии гепатита С, наряду с гепатопротекторным эффектом, отчетливо наблюдался иммуномодулирующий эффект и т.д. При выпаивании недоразвитых щенков норок, соболей, поросят, телят отмечено быстрое восстановление физиологических показателей развития. Исследования по выявлению адьювантных свойств собственно ВМГ (ВМГ+антиген), а также выделенной низкомолекулярной (до 10 кДа) фракции ВМГ+антиген повышают иммунный ответ. С другой стороны, результаты последних экспериментов показывают, что пептиды ВМГ оказывают регулирующее воздействие на метаболизм микробиома. В результате, формируется новый устойчивый уровень обменных процессов адекватный запросам гомеостатических систем организма - хозяина. В частности, культивирование лактобактерий и бифидобактерий в присутствии пептидов ВМГ (*in vitro*) приводит к улучшению кооперативного взаимодействия микробной популяции и количество выращиваемых

бактерий в 1-м мл, возрастает на 2 порядка. Аналогичные результаты были получены при выпаивании цыплят водным раствором пептидов ВМГ (in vivo) с первых часов жизни и формирования ЖКТ. В этом эксперименте, при относительном увеличении (на 2-3 порядка) полезной микрофлоры, отмечается улучшение развития органов иммунной системы и состояния печени. Исследование гепатопротекторных характеристик ВМГ при поступлении токсинов (раствор четыреххлористого углерода инъекции или, этанол перорально), а в питьевую воду опытной группы водный раствор пептидов ВМГ показало выраженный положительный эффект.

При рассмотрении механизма действия необходимо учитывать мицелиальную природу используемых пептидов. Биотехнология производства субстанции на основе, которой приготавливаются препараты, предполагает биосинергетическую взаимообусловленность широкого состава и направленности действия регуляторных пептидов, задачей которых является сохранение и регулирование взаимовыгодной среды обитания. Как и для любой живой системы это задачи аналогичны задаче регулирования гомеостатических систем а, следовательно, биосинтеза необходимых ферментов, гормонов, ингибиторов, витаминов, и т.д. и т.п., регулируя как метаболизм внутри собственной популяции (собственные эндопептиды культивируемых грибов), так и, в качестве экзопептидов, активизируя обменные процессы организма-хозяина и симбиотической микрофлоры. Это показывают и эксперименты по обработке семян и растений льна, ячменя, люпина и т.д. Таким образом, пептиды ВМГ, в качестве экзопептидов-индукторов активизируют тканеспецифические адаптационные механизмы микробиома и организма-хозяина в целом.

Для анализа взаимодействия экзопептидов биорегулятора и системы организм-хозяина – микробиом представляется целесообразным пептиды, продуцируемые микроорганизмами микробиома, и определяющие их взаимоотношения, выделить в класс микробиоценогенных регуляторных пептидов (мРП). Тогда схему механизма действия можно представить, как показано на рисунке.

Экзопептиды биорегулятора и, активизируемые ими мРП микробиома совместно активизируют неспецифическую реакцию эндокриноцитов АПУД-системы эпителия и также



Рис. Структурная схема органов мишеней для экзопептидов биорегулятора.

попадают в биологические жидкости межклеточного пространства организма и активизируют апудоциты внутренних органов и тканей. Таким образом, экзопептиды биорегулятора способствуют:

- активизации образования эндогенных РП в организме-хозяине экзогенными РП биорегулятора, проникающими через эпителиальные ткани в биологические жидкости организма и взаимодействующими с апудоцитами тканей;
- активизации образования мРП микроорганизмами микробиома экзогенными РП биорегулятора, сохраняя/повышая как устойчивость микробиома, так и

биосинергетическое взаимодействия микробиома с апудоцитами тканей ЖКТ и гомеостатическими системами организма-хозяина и т.д.

Для характеристики механизма действия экзогенных РП биорегулятора полученных на основе вторичных метаболитов мицелиального гриба *Fusarium Sambucinum* Fuckel F-3051D уместно воспользоваться описанием механизма адаптации организма данного П.Горизонтовым² «...Выраженность специфической реакции организма определяется выраженностью специфических качеств воздействия и уровня неспецифических реакций организма в ответ на данное воздействие, то есть неспецифическое звено адаптационной реакции обуславливает величину специфического ответа организма на какое-либо воздействие». И далее «...Именно комплекс неспецифического и специфического звеньев действующего фактора обуславливает функциональные, а при многократном его действии и структурные адаптационные изменения в организме и его системах».

Таким образом, можно с определенной уверенностью утверждать, что процесс биосинергетического взаимодействия микроорганизмов микробиома и клеток тканей организма-хозяина осуществляется продуцируемыми в этой системе микробиогенными регуляторными пептидами.

Как показали исследования, эффективным биорегулятором этих процессов являются экзогенные РП продуцируемые мицелиальным грибом *Fusarium Sambucinum* Fuckel F-3051D. Исследования показали, что подобный механизм биорегулирования характерен не только для организма человека, но и для сельскохозяйственных животных, растений и отражает фундаментальное явление характерное для живых систем.

Полученные результаты еще раз убеждают в необходимости по новому подойти к вопросам профилактики здоровья, методологии коррекции нарушений метаболизма и связанных с ними заболеваниями.

² Горизонтов Пётр Дмитриевич (1902-1987гг) - выдающийся советский учёный-патолог, лауреат Ленинской премии, академик АМН СССР.