

Распознающие гликоконъюгаты белки мукозального иммунитета человека: лектиновые системы пробиотического компартмента биотопов слизистых открытых полостей организма

М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев

Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,
Российская Федерация, 127051, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лахтин Михаил Владимирович – старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского), кандидат биологических наук. Тел.: +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *ORCID:0000-0002-3311-0367*

Лахтин Владимир Михайлович – главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, доктор биологических наук, Тел.: +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *ORCID: 0000-0003-1737-0887*

Алёшкин Владимир Андрианович – научный руководитель МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Тел. +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *ORCID: 000-0001-6785-0016*

Афанасьев Станислав Степанович – главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Тел.: +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *ORCID:0000-0001-6497-1795*

РЕЗЮМЕ

На примерах пробиотических штаммов бактерий и их консорциума проведена оценка перспектив лектиновых систем пробиотических микроорганизмов микробиоценозов биотопов организма человека. Пробиотические лектины рассматриваются в качестве бесклеточных имитаторов пробиотиков, функционирующих как базисные поддерживающие скоординированные системные метаболомбиотики с действием «сеть-в-интерактомной сети» и «сеть-на-сеть условных патогенов», носители, доставщики, дозирующие и распределители гликоконъюгатных метабитиков (в том числе заместителей и антагонистов паттернов условных патогенов), пребиотиков, лекарств, антигенов, наборов поверхностноклеточных и внеклеточноматриксных декоров поддержки нормально функционирующих межклеточных коммуникаций и ландшафтов в слизистых полостях человека (направленных против инфекций и опухолей). Пробиотические лектины, взаимодействующие с синтетическими гликоконъюгатными имитаторами важных (в том числе ключевых) для организма соединений, перспективны для скрининга и отбора симбиотических и пробиотических штаммов и их консорциумов для конструирования мультиштаммовых биотоп/ткань/органзависимых про/сим/синбиотиков. Предлагаемые анаэробные (не содержащие оксидоредуктазных систем) антистрессовые, синергистические лектиновые препараты перспективны в качестве мультифункциональных вспомогательных систем защиты организма в анаэробных компартментах биотопов и в условиях стрессовой терапии.

Ключевые слова: гликоконъюгаты, лектиновые системы, пробиотики, синбиотики, мукозальный орган, мукозальный иммунитет, бифидобактерии, лактобациллы, дрожжеподобные грибы, грамположительные бактерии.

Для цитирования: Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. Распознающие гликоконъюгаты белки мукозального иммунитета человека: лектиновые системы пробиотического компартмента биотопов слизистых открытых полостей организма. *Фармация*, 2020; 69 (1): 10–16. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-01-02>

HUMAN MUCOSAL IMMUNITY PROTEINS RECOGNIZING GLYCOCONJUGATES: THE LECTIN SYSTEMS OF THE PROBIOTIC BIOTOPE COMPARTMENT IN THE BODY'S MUCOSAL OPEN CAVITIES

M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasyev

G.N. Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10, Admiral Makarov St., Moscow 127051, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lakhtin Mikhail V. – Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. N.G. Gabrichevsky (MSRIEM n.a. N.G. Gabrichevsky), PhD (Biol.). Tel: +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>*

Lakhtin Vladimir M. – Chief Research Associate MSRIEM n.a. N.G. Gabrichevsky, Doctor of Biological Sciences. Tel: +7 (495) 708-02-62. E-mail: info@gabrich.com. *Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>*

Aleshkin Vladimir A. – Director MSRIEM n.a. N.G. Gabrichevsky, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist. Tel: +7 (985) 998-01-22. E-mail: info@gabrich.com. *Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>*

Afanasyev Stanislav S. – Chief Research Associate MSRIEM n.a. N.G. Gabrichevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist. Tel: +7 (903) 667-20-68. E-mail: afanasyevss409.4@bk.ru. *Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>*

SUMMARY

By using probiotic bacterial strains and their consortium as an example, the authors assessed the prospects of the lectin systems of probiotic microorganisms of human biotope microbiocenosis. Probiotic lectins are considered as acellular imitators of probiotics that function as basic supporting coordinated systemic metabolome biotics with network-in-interactive networking and network-on-networking activities of opportunistic pathogens, carriers, messengers, dosers, and dispensers of glycoconjugate metabiotics (including substituents and antagonists of patterns of opportunistic pathogens), prebiotics, medicaments, antigens, sets of surface cellular and extracellular matrix decors for support of normally functioning inter-niche communications and landscapes in the human mucosal cavity (directed against infections and tumors). The probiotic lectins interacting with synthetic glycoconjugate imitators of the body's important (including key) compounds show promise in screening and selecting symbiotic and probiotic strains and their consortia to design multi-strain tissue/organ-dependent/biotope pro/sym/synbiotics. The proposed anaerobic (containing no oxidoreductase systems) antistress, synergistic lectin preparations are promising as multifunctional auxiliary systems in protecting the body in the anaerobic biotope compartments and during stress therapy.

Key words: glycoconjugates, lectin systems, probiotics, synbiotics, mucosal organ, mucosal immunity, bifidobacteria, lactobacilli, yeast-like fungi, gram-positive bacteria.

For citation: Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S. Human mucosal immunity proteins recognizing glycoconjugates: the lectin systems of the probiotic biotope compartment in the body's mucosal open cavities. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2020; 69 (1): 10–16. *<https://doi.org/10/29296/25419218-2020-01-02>*

Вопросы распознавания являются основополагающими для понимания организации и функционирования всего живого. Одни из широко распространенных в природе распознающих реагентов – лектины [1–3]. К лектинам относятся белки и пептиды, в том числе в комплексах, взаимодействующие (распознающие и обратимо связывающие) с углеводами и гликоконъюгатами (ГК). Лектины – важная составляющая врожденного иммунитета [4], гликома организма [5, 6], ферментативного интерактома [7–9]. Как эволюционно древний класс белков, они служат функционально вспомогательными реагентами, базисными носителями для надстроечных эффекторов, участвуют в организации и функционировании клеток и их оргanelл, тканей, биотопов, а также органов [10–13].

Для лектинов характерно системное функционирование, функционирование лектиновых систем (ЛС), включающих множественные формы с различающимися биологическими и фармакологическими активностями. Между тем, ЛС пробиотических микроорганизмов (ЛСПМ), взаимодействующие с ГК, до сих пор недостаточно исследованы.

На основании результатов собственных многолетних исследований рассмотрим некоторые из

перспектив ЛСПМ. Работы проводились со штаммами лактобацилл и бифидобактерий из коллекции микроорганизмов нормофлоры человека при Институте эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, а также с пробиотиками «Бифидин» и «Ацилакт» – продуктами Института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Бактерии выращивали на содержащих гидролизат казеина и автолизат дрожжей питательных средах. ЛСПМ выделяли из белковых фракций 27–220 кД изоэлектрофокусированием в пластине полиакриламидного геля в градиенте pH 4–8, белки идентифицировали электроблоттингом на гидрофобную мембрану и окрашиванием флюоресцентным красителем SYPRO Ruby protein blot stain (Bio-Rad Lab.; www.probes.com/syprodyes), распределение ЛС среди белкового массива определяли биотинилированными (biot) ГК на основе полиакриламидного (РАА – polyacrylamide) ко́ра (www.lectinity.com), проявляемыми стрептавидин-пероксидазой в присутствии BioWest (Pierce, США; хемилюминесцентного субстрата пероксидазы с повышенной чувствительностью и стабильностью) в режиме живого изображения на дисплее компьютера системы Bio Chemi System (UVP, США).

В работе использовали 13 синтетических ГК – имитаторов природных веществ (в скобках): α -D-GalNAc-PAA-biot (муцины животных, Т-антигены), β -D-GalNAc-PAA-biot (муцины животных), β -D-GlcNAc-PAA-biot (хитины насекомых, хитозаны), β -D-Gal-PAA-biot (галактаны растений, животных), β -D-Gal-3-sulfate-PAA-biot (кислые галактаны животных), α -D-Man-PAA-biot (дрожжевые маннаны), α -D-Man-6P-PAA-biot (фосфоманнаны дрожжей), α -L-Fuc-PAA-biot (фуканы бурых водорослей), α -L-Rha-PAA-biotin (рамнаны грамотрицательных бактерий), MDP-PAA-biot (пептидогликаны бактерий), A_{di}-PAA-biot (вещество АII-группы крови GalNAc α 1-3Gal β 1-), Fs-PAA-biot (антиген Форсмана GalNAc α 1-3GalNAc β 1-), T_{aa}-PAA-biot (антиген бактерий Gal α 1-3GalNAc α 1-).

ЛСПМ – полезные для человека вещества, которые имитируют главные (защитные) свойства пробиотиков, являются комплексными представителями нового класса бактериоциноподобных деструкторов биопленок патогенов, кофункционируют с ферментами всех 6 классов, проявляющие антипатогенный синергизм в комбинациях: внутри- и межродовых; между лектинами пробиотиков и фитолектинами, ЛСПМ и антибиотиками, в том числе антимикотиками [7,14,15]. Они функционируют как метаболомбиотики, а именно регулируют метаболом по принципам «сеть-на-сеть патогенов» и «сеть-в-сети интерактома организма». Организация сети ЛСПМ предполагает события, когда лектин в результате процессов распознавания образует множественные формы (ЛС) со спектром физиологических активностей; при направленном каскадном связывании углеводов и ГК ЛС трансформируется в частично обратимую разветвленную сеть комплексов и надмолекулярных ансамблей, у которых спектр лектиновых специфичностей динамично меняется (может качественно и количественно изменяться как у формы, так и при оценке общего вектора специфичности ЛС). Результирующая сеть ЛСПМ регулирует сетевой метаболом биотопа, в котором участвуют углеводы и ГК (углеводсодержащие ферменты и факторы, рецепторы и др.) [16, 17], является частью метаболома, вовлекающейся в естественные биоритмические процессы в биотопах. Адаптационный характер функционирования ЛСПМ в биотопе зависит от своеобразия развитой в процессе совместной эволюции сформированной организмом-хозяином инфраструктуры, например мукозальных органов открытых полостей организма. При

этом создается адекватная биотопу сеть ЛСПМ, сориентированная на имеющийся и доставляемый извне соответствующий ранжированный по сродству к ЛСПМ, ряд биологически активных ГК, в том числе пребиотиков и лекарств. В результате в биотопе обеспечивается функционирование дежурной адаптационной устойчивой к колебаниям инфраструктуры обратимых взаимодействий в сети ЛСПМ-ГК. Комплексы и надмолекулярные ансамбли ЛСПМ-ГК функционируют как бесклеточные (безмикробные) имитаторы симбиотиков/(мульти)пробиотиков с направленными и предсказуемыми активностями. При этом могут проявляться новые полезные прогнозируемые свойства ЛСПМ. Их можно проверить, исходя из того, что ЛСПМ образуют функциональное суперсемейство пробиотических лектинов и других лектинов бактерий, члены нового класса деструкторов биопленок дрожжеподобных и грамположительных патогенов; участники *Quorum Sensing (QS)* и *Cross-Talking* (с развитыми/продвинутыми защитными системами хозяина) в биотопах; синергисты с другими антимикробными агентами [14,15, 18–20].

ГК с известной химической структурой (www.lectinity.com) как потенциальные метабитики могут использовать ЛСПМ в качестве носителей. Синтетические ГК лучше имитируют важные для антимикробного действия бактериальные (протеогликановые) и грибковые (маннанные и содержащие экспонированные остатки N-ацетилглюкозамина ГК) молекулярные структуры при сравнении с низкомолекулярными фрагментами, а ЛСПМ осуществляют доставку и депонирование антагонистических патогенов ГК с последующим их высвобождением как пребиотиков и терапевтических агентов. ЛСПМ участвуют в поддержании/восполнении нормального ГК-декора клеток тканей и органов, вовлекаются в надзор, препятствующий убыстрению развития появившихся или уже имеющихся клеточных аномалий, в том числе опухолевых. Системы ЛСПМ-ГК участвуют в разрушении и деградациии неблагоприятных/условнопатогенных для человека микробиоценозных массивов и биопленок, изолируют их и нейтрализуют остатки консервацией, что, в конечном счете, предотвращает раннее развитие болезней, их остроту, а в случаях хронических системных болезней способствуют улучшению качества жизни пациента [21].

Поиск, отбор и селекционное улучшение антимикробных и других свойств пробиотических

культур штаммов и консорциумов микроорганизмов кишечника человека, направленных на группы условнопатогенных микроорганизмов, является важной стратегической задачей профилактики заболеваемости, повышения общей резистентности организма и ускорения процессов реабилитации пациентов.

На основании собственных результатов нами предложен алгоритм поиска пробиотических микроорганизмов и их консорциумов с выраженными антимикробными ЛС для конструирования новых пробиотиков. Алгоритм включает: а) отбор синтетических ГК, имитирующих протеогликаны бактерий и (фосфо)маннаны дрожжей; б) идентификацию в белках 27–220 кД концентратов культуральных жидкостей ГК-связывающих ЛС в интервале рI 4–8; в) сравнение ГК-зависимых ЛС (общая интенсивность, широта распределения, мозаичность и асимметричность распределения форм, мажорные формы как доминирующие в выполнении антимикробных функций; минорные формы как экспрессирующиеся сигнальные регуляторы биораспознавания, дополнительные участники узнавания ГК); г) идентификацию уникальных компонентов ЛС; д) установление комбинационных наборов антимикробных форм ЛС. Алгоритм расширяет потенциал использования традиционных (мульти)пробиотиков, открывает возможности исследования функциональной роли других ЛС и их комбинаций, распознающих другие типы ГК, участвующих в интерактивной сети человека.

Из культур пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл человека нами были получены системные «анаэробные» препараты кислых и щелочных лектинов, относящиеся к ГК-распознающим белкам, не содержащие оксидоредуктаз/оксидаз окислительного стресса. Последние требуют присутствия кислорода, обладают деструктивным в отношении окружающей инфраструктурной среды действием, снижают (могут инактивировать) исходную эффективность биопрепаратов. В то же время слабокислые ЛСПМ (с рI 5–5,6) одних штаммовых ингредиентов пробиотических консорциумов (как в случае штамма NK1, который не содержит оксидоредуктазной системы в указанном интервале рI, мультилактобациллярного пробиотика – Ацилакта) кофункционалируют, в том числе в комплексных ассоциатах, со слабокислыми оксидоредуктазными системами других штаммовых ингредиентов пробиотических консор-

циумов (как в случае штаммов КЗШ24 и 100аш Ацилакта). Реализация такого рода кофункционалирования возможна в реакциях обесцвечивания пигментов, что может представлять интерес для косметологического «осветления» кожи (при использовании косметических кремов), предотвращения воспалительных хейлитов слизистой губ и возможного формирования кожных меланомоподобных пигментированных образований, а также для защиты от солнечной радиации [22].

Использованные синтетические ГК проявляли антиоксидантные свойства, защищая ЛС от дегградации. Кроме того, они могут быть полезны как в случае биосурфактантов (катионных природных экзополимерных соединений не белковой природы), взаимодействующих с белками и пептидами [23]. Кислые и щелочные анаэробные ЛС бифидобактерий и лактобацилл оказывали антипатогенное действие (самостоятельное и перекрывающееся – синергистическое; в отношении «коммуникативных тел» – массивов и биопленок – дрожжеподобных грибов и грамположительных бактерий); характеризовались собственными механизмами антимикробного действия при сравнении с механизмами действия других антимикробных систем (антибиотиков, бактериоцинов, нетоксичных фитолектинов, субзотипов изотипов С4В и С4А компонента С4 комплемента человека) [15, 20]. ЛС культур пробиотических бактерий человека способны при сборках каскадно «запускать»/заменять/переключать распознавание ГК разных типов (в том числе имитаторов маннанов, муцинов, бактериальных пептидогликанов; антигенов Форсмана, АII-группы крови и Tn) одним и тем же исходным пулом лектиновых форм мультиштаммового пробиотика. Присутствие катионов рутения Ru^{2+} (ингредиента SYPRO) резко повышало обособленность/дискретность и число форм кислых лектинов – носителей и доставщиков ГК. Наблюдалась стабильность мозаичных асимметричных картин комплексов ЛС-ГК, (мульти)пробиотикзависимых, поддерживающих в биотопах баланс распознавания и обратимого удерживания/депонирования ГК (терапевтических, маркерных и др.). Комбинации «анаэробных» препаратов лектиносодержащих белков проявляли себя в отношении дрожжеподобных и грамположительных патогенных мишеней как более селективные к выбору территории массива патогена, времени эффективного воздействия на массив патоген-

на, достижению более однородного результата в области эффекта (отсутствие или минимизация остаточных резистентных к ЛС колоний патогена в пределах подверженной деградации территории кандид, особенно в системе «ЛС кишечных бифидобактерий и лактобацилл – кишечные *S. albicans*»), эффективные и предсказуемые (направленные на групповые мишени, соответствующие микроэкологическим нишам распределения патогенов) по сравнению с действием лектинов трав медицинского значения. Антимикробная активность ЛСПМ также могла осуществляться не только напрямую, но и через влияние (совместно с ГК) на миграцию макрофагов и проявляться в реакции индуцирования стимуляции синтеза лимфоцитами крови цитокинов (например, фактора- α некроза опухолей). Результаты указывают на перспективность анаэробных ЛС как вспомогательных ингредиентов лекарственных форм.

Технологические перспективы пробиотических лектинов

Аналитический биореактор синбиотического соответствия систем лектинов пробиотиков и гликополимерных сорбентов. ЛСПМ представляют собой мультифункциональные системные высокомолекулярные (>27 кД) метаболиты культур микробиоты человека, консорциумов индигенных микроорганизмов микробиоценозов нормофлоры человека, моно-, би- и мультиштаммовых пробиотиков. ЛСПМ кофункционалируют с природными ГК и имитирующими их синтетическими ГК. На основании собственных результатов была предложена система для скрининга пребиотических и терапевтических ГК в стерильных инсулиновых гепаринизированных шприцах объемом 1 мл [24]. В ходе исследования получены следующие результаты:

- ЛСПМ-содержащая фракция стимулировала увеличение общей и адгезирующей биомассы бифидобактерий. *LiCl* дозозависимо увеличивала число адгезированных колоний.
- При доступе воздуха ЛСПМ и оксидоредуктазосодержащая фракция стимулировала окислительный метаболизм лактобацилл.
- Развивающиеся в присутствии эндогенной содержащей ЛСПМ фракции колонии бифидобактерий располагались в средней части биореактора, защищенной от доступа воздуха (проявляли свойства биосенсора кислорода).

- Лактобациллярные и бифидобактериальные ЛСПМ (рI 4–4,5) характеризовались как надмолекулярные сборочные наночастицы со сродством к анионным ГК (с экспонированными остатками сульфатированных галактозидов и менее выраженным сродством в кислой области в отношении остатков маннозо-6-фосфата). Сульфатированные гликозаминогликаны вместе с катионами лития Li^+ и лектиновыми носителями катионов Li^+ участвовали в функционировании модельного минисинбиотопа (повышалась выживаемость пробиотической микробиоты).

Разработанная система перспективна для скрининга пребиотических ГК, поддержанных посредством ЛСПМ и катионами Li^+ , а также для оценки влияния терапевтических ГК на выживаемость симбиотической микробиоты. Очевидно, что биореактор позволяет исследовать также влияние различных микроэлементов на синбиоз при использовании выбранных типов ЛСПМ и ГК.

Предложены *мембранные технологии* для применения функционально активных, пространственно ориентированных, препаратов ЛСПМ человека, а также лекарственных систем – ЛС рекомбинантных белковых гормонов человека и ЛС лекарственных растений в профилактических и лекарственных формах для сопроводительной терапии, диагностико-прогностико-скринингового микроанализа, в том числе в области дерматологии, косметологии, гастроэнтерологии, коррекции урогенитальных патологий [21, 22]:

- Технологии использования аффинных пористых гидрофобных мембран с предсказуемо распределенными двумерными мозаиками высокоочищенных (достигается значительная дополнительная очистка сорбированных на мембранах ЛС на фоне появления и усиления биологических активностей) полифункциональных наборов ЛСПМ. Перспективы – антигрибковые/ антигрибково-бактериальные покрытия пролонгированного действия, сочетающие комбинации с выборочными наборами антимикотиков; кофункционализирующие в режиме реального времени хемилюминесцентные системы сверхчувствительной визуализации для медицинской и промышленной биотехнологии и бионанотехнологий, в частности «Слабокислые лактобациллярные ЛС – Слабокислые лактобациллярные оксидоредуктазы», «Щелочные бифидобактери-

альные ЛС – Щелочные бифидобактериальные экзополимерные соединения», «Околонеитральные лактобациллярные/бифидобактериальные ЛС – Околонеитральные лактобациллярные/бифидобактериальные биосурфактанты», «ЛС – Сильнокислые серилиальные фитооксидоредуктазы/фито[глико]оксидазы», «Эритропоэтиновые ЛС – Иммунный сэндвич/ моноклональные антитела/синтетические ГК с имитирующими муцины и антигены свойствами».

- Мембранные технологии использования разделенных групп белков/ олигопептидов и их комплексов (расширяющих потенциал распознавания гликомишеней, служащих естественными твердофазными сборочными инфоузлами каскадно-сетевого действия лектиновых сборок) с собственными и привнесенными флюоресцентными свойствами (окрашивание или мечение посредством SYPRO) с регистрацией свечения в живом изображении. Достигаются: определение границ белковых массивов, в которых могут идентифицироваться ЛСПМ и выбираться сочетания ЛС с прочими биологически и физиологически активными белками, экспресс-ранжирование групп белков и ЛС по массе в высокомолекулярных фракциях культуральных жидкостей для стандартизации и типирования штаммов и оценки питательных сред, межштаммовый синергизм (распределение функций между штаммами как критерии селекции пробиотических консорциумов, отбора кандидатов в пробиотики) систем протеаз или систем оксидоредуктаз мультиштаммовых пробиотиков и консорциумов, идентификация мозаики комплексных кислых и щелочных флюорохромов (как носителей энергии и способности к сигнальному обмену энергией с окружающей инфраструктурной средой, для мониторинга надмолекулярных сборок и их перестройки, в том числе для визуализации гликодекоров и гликостатуса слизевых и поверхностноклеточных ландшафтов биотопов).

Заключение

ЛСПМ и соответствующие им ранжированные по специфичности, доступности и средству наборы ГК способствуют сбалансированному функционированию в организме созданных в процессе эволюции органоподобных областей взаимного интереса человека и биотопных микробиоценозов. В связи с этим системы ЛСПМ-ГК являются важными перспективными элементами интерактома человека, проявляющими себя

как инфраструктурные (мажорные ЛС), сигнальные, антимикробные, антивирусные, влияющие на чувство кворума микроорганизмов в условиях сбалансированного биотопного микробиоценоза, вспомогательные для кофункционирования с продвинутыми защитными системами человека путем перекрестных коммуникативных переговоров.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Лахтин В.М. Итоги науки и техники. Серия «Биотехнология». Том 2. Лектины в исследовании белков и углеводов. Под ред. А.А. Клесова. М.: ВИНТИ, 1987: 288 с. [Lakhtin V. Lectins for investigation of proteins and carbohydrates. In: Klyosov A, editor. Achievements in science and technique, seria biotechnology, Vol. 2. Moscow: VINITI, 1987. 288 pp. (in Russian)].
2. Sharon N., Lis H. Lectins. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003. 450 pp.
3. Lakhtin V., Lakhtin M., Alyoshkin V. Lectins of living organisms. The overview. Anaerobe. 2011; 17 (6): 452–5. <http://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.06.004>.
4. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Миронов А.Ю. Лектины и гликоконъюгаты в презентации антигенов и защите от патогенов. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 619–25. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625> [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Mironov A.Yu. Lectins and glycoconjugates in presentation of antigens and protection against pathogens (the review of literature). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2018; 63 (10): 619-25. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625> (in Russian)].
5. Cummings R.D. Stuck on sugars - how carbohydrates regulate cell adhesion, recognition, and signaling. Glycoconj. J. 2019; 36 (4): 241–57. <http://doi.org/10.1007/s10719-019-09876-0>.
6. Gabius H.J. The sugar code: Why glycans are so important. Biosystems. 2018; 164: 102–11. <http://doi.org/10.1016/j.biosystems.2017.07.003>.
7. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Алешкин А.В. Лектины и ферменты в биологии и медицине. М.: Издательство «Династия»; 2010: 496 с. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Aleshkin A.V. Lectins and enzymes in biology and medicine. Moscow: Dynasty Press; 2010. 496 pp. (in Russian)].
8. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Alyoshkin V.A. Lectin and enzyme relationships in microbiology. International Journal of Molecular and Clinical Microbiology. 2011; 1 (1): 9–14.
9. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Лектиновые ферменты – регуляторы метаболизма. Проблемы научной мысли. 2017; 1 (11): 71–90. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A. Lectin enzymes – regulators of metabolism. Problemi nauchnoy misli. 2017; 1 (11): 71–90 (in Russian)].

10. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Лектины: перспективы в иммунологии, микробиологии и биотехнологии. Уральский научный вестник. 2017; 3 (12): 25–47. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A. Lectins: Prospects in immunology, microbiology and biotechnology. Uralskiy nauchnyy vestnik. 2017; 3 (12): 25–47 (in Russian)].
11. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin A., Bajrakova A., Afanasiev S., Aleshkin V. Lectin systems imitating probiotics: potential for biotechnology and medical microbiology. In: «Probiotics 2012», E.C. Rigobelo, ed. New York: InTech; 2012. pp. 417 – 32. ISBN 978-953-51-0776-7. [http://dx.Doi.org/10/5772/3444](http://dx.doi.org/10/5772/3444).
12. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Караулов А.В., Афанасьев М.С., Алешкин В.А. Мобильный синбиотопный микробиоценоз против патогенов. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016; 3 (часть 2): 168–73. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Bajrakova A.L., Karaulov A.V., Afanasiev M.S., Aleshkin V.A. Mobile synbiotope microbiocenosis against pathogens. Bulletin Vostochno-Sibirskovo nauchnovo tcentra. 2016; No 3 (Part 2): 168–73 (in Russian)].
13. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A. Mucosal Open Cavities as the Organ of Increased Resistance and Effectiveness. Journal Advances Biology Biotechnology. 2016; 10 (3): 1–10. <http://dx.Doi.org/10.9734/jabb>.
14. Lakhtin M., Alyoshkin V., Lakhtin V., Afanasyev S., Pozhalostina L., Pospelova V. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors. Probiotics Antimicrobial Proteins. 2010; 2 (3): 186–96. <http://doi.org/10.1007/s12602-010-9046-3>.
15. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Bajrakova A.L., Afanasiev M.S., Aleshkin V.A. Mucosal *Candida* species microecology, sensitivity to antifungals, antifungal strategies considering probiotic pressure. News Science Education. 2019; 5 (3): 3–21.
16. Lakhtin M., Lakhtin V., Afanasiev S., Bajrakova A., Aleshkin V., Afanasiev M.S., Karaulov A.V., Korsun V. Human Healthy Status Supported by Probiotic Systems Recognizing Glycoconjugates: One more Strategy of Supporting Healthy Biotope. European Science and Technology [Text]: materials of the IX international research and practice conference, Munich, December 24th–25th, 2014 / publishing office Vela Verlag Waldkraiburg – Munich – Germany, 2014: 414–22. ISBN 978-3-941352-42-1. Ninth edition 2014
17. Lakhtin M., Lakhtin V., Afanasiev S., Aleshkin V. Mucosal innate immunity involves system «Lectins of probiotics – Glycopolymers» against pathogens. In: Microbiology Book Series #5: «The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs». A. Méndez-Vilas (Ed.). Formatex Research Center. Vol. 2 ISBN (13): 978-84-942134-7-2, December 2015: 668–77. [Publisher: Formatex Research Center. Volume 2 ISBN (13): 978-84-942134-7-2.
- ISBN-13 Vol. 2: 978-84-942134-7-2 ISBN-13 Collection: 978-84-942134-5-8; Publication date: December 2015].
18. Lakhtin M., Lakhtin V., Alyoshkin V., Afanasyev S. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily. Beneficial Microbes. 2011; 2 (2): 155–65. <http://dx.doi.org/10.3920/BM2010.0014>.
19. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. Metabolite Multiprobiotic Formulas for Microbial Health. In: «Microbial Health – Role of Prebiotics and Probiotics», 2019. London: InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86449>.
20. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Алешкин В.А. Лектиновая защита суперорганизма. Уральский научный вестник. 2019; 3 (10): 6–28. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A. Lectin protection of superorganism. Uralskiy nauchnyy vestnik. 2019; 3 (10): 6–28 (in Russian)].
21. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Пробиотические лектины для инноваций. News Science Education. 2018; 3 (10): 117–29. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. Probiotic lectins for innovations. News Science Education. 2018; 3 (10): 117–29 (in Russian)].
22. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Миронов А.Ю., Афанасьев С.С., Давыдкин В.Ю., Алешкин В.А., Давыдкин И.Ю., Комбарова С.Ю. Системы врожденного иммунитета, распознающие гликоконъюгаты: пути для инноваций в поддержку слизистой и кожи. News Science Education. 2019; 8 (10): 3–12. [Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Mironov A.Yu., Afanasiev S.S., Davydkin V.Yu., Aleshkin V.A., Davydkin I.Yu., Kombarova S.Yu. Innate immunity systems recognizing glycoconjugates: The ways for innovations supporting mucosa and skin. News Science Education. 2019; 8 (10): 3–12 (in Russian)].
23. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А. Имэджевый флюоресцентный анализ электрофоретически разделенных ассоциатных экзополимеров в двумерном фенотипировании грамположительных бактерий. Уральский научный вестник. 2019; 4 (11): 6–18. [Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A. Image fluorescent analysis of separated associated exopolymers using electrophoresis in two dimension phenotyping Gram positive bacteria. Uralskiy nauchnyy vestnik. 2019; 4 (11): 6–18 (in Russian)].
24. Lakhtin V.M., Lakhtin M., Aleshkin V. Synbiotic minibio-reactor regulating by probiotic lectins, metal cations and glycoconjugates. In: Proceedings of the 19th Eurocarb (2-6 July 2017, Barcelona). Scientific program and Abstract book. Page 591 (Poster 320).

Поступила 21 января 2019 г.

Received January 21 2019

Принята к публикации 16 октября 2019 г.

Accepted October 16 2019