ЖИВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ: МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОБИОТИКИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ

Базарбаев Муратали Ирисалиевич - к.ф-м.н., доцент
Сайфуллаева Дилбар Иззатиллаевна - старший преподаватель
Кадырбергенов Руслан Бердимуратович - студент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Современная медицина сталкивается с необходимостью создания более безопасных, эффективных и доступных систем доставки биологически активных веществ. В данной работе предложена концепция разработки модифицированных пробиотических бактерий, способных синтезировать витамины, иммуномодуляторы и терапевтические белки непосредственно в толстом кишечнике и аппендиксе человека. Принцип действия основан на программировании безопасных микроорганизмов для контролируемой продукции целевых молекул в ответ на физиологические сигналы организма. Такой подход обеспечивает локальное, длительное и регулируемое действие терапевтических соединений без необходимости применения таблеток и инъекционных препаратов, снижает стоимость лечения и исключает использование химических вспомогательных компонентов. Благодаря универсальности платформы технология может быть адаптирована для синтеза различных биологически активных веществ, что делает её перспективной для применения в медицине, ветеринарии, фармацевтике и космической биологии. Представленная концепция открывает новое направление в синтетической биологии, ориентированное на создание живых систем доставки и синтеза терапевтических веществ внутри организма.*

Ключевые слова: *генетически модифицированные пробиотики; синтетическая биология; живые терапевтические системы; адаптивная регуляция экспрессии; сенсорные микроорганизмы; кишечная микробиота; локальный синтез биологически активных веществ; терапевтические белки; иммуномодуляторы; витамины; биобезопасность; генетическая безопасность (биоконтейнмент).*

TIRIK TERAPEVTIK TIZIMLAR: AN’ANAVIY DORI-DARMONLARRIGA ALTERNATIV SIFATIDA MODIFIKATSIYALANGAN PROBIOTIKLAR

Bazarbayev Muratali Irisaliyevich - f-m.f.n., dotsent
Saifullaeva Dilbar Izzatillaevna - katta o‘qituvchi
Kadirbergenov Ruslan Berdimurat Uly - talaba
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotasiya. *Zamonaviy tibbiyot biologik faol moddalarni xavfsizroq, samaraliroq va arzonroq yetkazib berish tizimlarini yaratish zaruratiga duch kelmoqda. Ushbu maqolada vitaminlar, immunomodulyatorlar va terapevtik oqsillarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri inson yo‘g‘on ichak va appendiksda sintez qila oladigan modifikatsiyalangan probiotik bakteriyalarni ishlab chiqish konsepsiyasi taklif qilingan. Ta’sir qilish printsipi fiziologik signallarga javoban maqsadli molekulalarni nazorat ostida ishlab chiqarish uchun xavfsiz mikroorganizmlarni dasturlashga asoslangan. Ushbu yondashuv tabletkalar va in’ektsiyalarga ehtiyoj sezmasdan terapevtik birikmalarning mahalliy, uzoq muddatli va nazorat ostida ta’sirini ta’minlaydi, davolash xarajatlarini kamaytiradi va kimyoviy yordamchi moddalardan foydalanishni bartaraf etadi. Platformaning ko‘p qirraliligi tufayli texnologiya turli xil biologik faol moddalarni sintez qilish uchun moslashtirilishi mumkin, bu esa uni tibbiyot, veterinariya tibbiyoti, farmatsevtika va*

kosmik biologiyada qo'llash uchun istiqbolli qiladi. Taqdim etilgan konsepsiya sintetik biologiyada yangi yo'nalishni ochadi, bu organizm ichida terapevtik moddalarni yetkazib berish va sintez qilish uchun tirik tizimlarni yaratishga qaratilgan.

Kalit so'zlar: *genetik modifikatsiyalangan probiotiklar; sintetik biologiya; tirik terapevtik tizimlar; ifodani adaptiv tartibga solish; sezgir mikroorganizmlar; ichak mikrobiotasi; biologik faol moddalarning mahalliy sintezi; terapevtik oqsillar; immunomodulyatorlar; vitaminlar; bioxavfsizlik; genetik xavfsizlik (biokonteyment)*

LIVING THERAPEUTIC SYSTEMS: MODIFIED PROBIOTICS AS AN ALTERNATIVE TO TRADITIONAL DOSAGE FORMS

Bazarbaev Muratali Irisalievich - Ph.D., associate professor
Saifullaeva Dilbar Izzatillaevna - senior lecturer
Kadyrbergenov Ruslan Berdimuratovich - student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Modern medicine faces the need to create safer, more effective, and more affordable delivery systems for biologically active substances. This paper proposes a concept for developing modified probiotic bacteria capable of synthesizing vitamins, immunomodulators, and therapeutic proteins directly in the human colon and appendix. The principle of action is based on programming safe microorganisms for controlled production of target molecules in response to physiological signals. This approach ensures local, prolonged, and controlled action of therapeutic compounds without the need for tablets and injections, reduces treatment costs, and eliminates the use of chemical excipients. Due to the versatility of the platform, the technology can be adapted for the synthesis of various biologically active substances, making it promising for application in medicine, veterinary medicine, pharmaceuticals, and space biology. The presented concept opens a new direction in synthetic biology, focused on the creation of living systems for the delivery and synthesis of therapeutic substances within the body.*

Keywords: *genetically modified probiotics; synthetic biology; living therapeutic systems; adaptive regulation of expression; sensory microorganisms; intestinal microbiota; local synthesis of biologically active substances; therapeutic proteins; immunomodulators; vitamins; biosafety; genetic safety (biocontainment)*

Введение. Современная медицина и биотехнология сталкиваются с необходимостью разработки новых, более физиологичных подходов к доставке биологически активных веществ в организм человека. Традиционные лекарственные формы — таблетки, капсулы и инъекционные препараты — обладают рядом ограничений: они обеспечивают кратковременный терапевтический эффект, требуют регулярного приёма и нередко сопровождаются побочными реакциями. При длительном использовании такие формы терапии создают дополнительную нагрузку на печень и другие органы, что снижает их безопасность и эффективность [1].

В последние годы всё больше внимания уделяется созданию биоинтегрированных терапевтических систем, способных функционировать и обеспечивать длительное, контролируемое высвобождение активных соединений. Одним из наиболее перспективных направлений в этом контексте является использование пробиотических микроорганизмов как «живых фабрик» для синтеза необходимых веществ в толстой кишке и аппендиксе человека. Пробиотические бактерии, являясь естественной частью микробиоты, способны вырабатывать витамины, аминокислоты и другие метаболиты, играющие ключевую роль в поддержании гомеостаза [2].

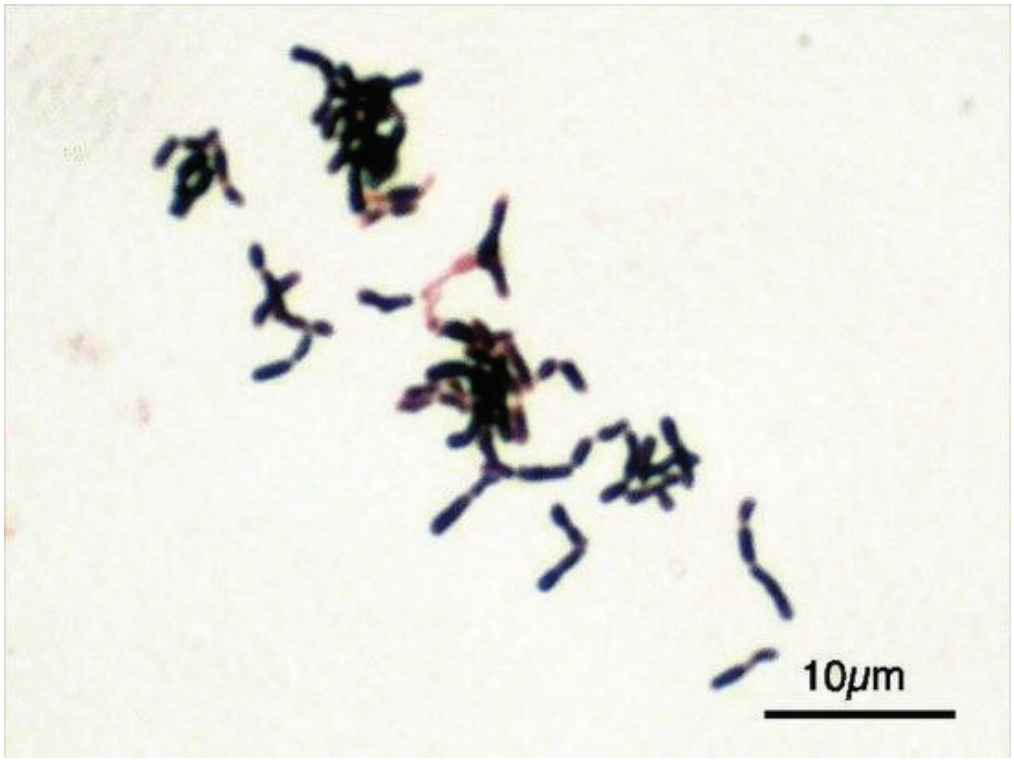


Рис. 1. **Бифидобактерии под микроскопом**

Развитие генной инженерии и синтетической биологии открывает возможность целенаправленного изменения метаболических путей пробиотических штаммов с целью придания им новых функций — например, способности синтезировать гормоны [3], ферменты, витамины, нейромедиаторы [4] или иммуномодулирующие белки [5]. Такие модифицированные микроорганизмы рассматриваются как перспективная альтернатива традиционным лекарственным средствам, поскольку способны обеспечивать локальный и устойчивый терапевтический эффект без необходимости постоянного медикаментозного вмешательства.

Однако существующие разработки преимущественно ориентированы на создание отдельных бактериальных штаммов с фиксированной активностью и не предусматривают адаптивного регулирования синтеза в зависимости от физиологического состояния организма. В то же время остаются нерешёнными вопросы биобезопасности, контроля жизненного цикла и предотвращения неконтролируемого распространения генетически модифицированных микроорганизмов.

В рамках данной работы предлагается концепция создания живой терапевтической платформы на основе пробиотических бактерий, способных синтезировать витамины, нейромедиаторы и терапевтические белки непосредственно в толстой кишке и аппендиксе человека. Ключевой особенностью подхода является совмещение ранее известных фактов в общую систему, где бактерия будет синтезировать биологически активные вещества, ориентируясь на внутренние сигналы организма, а также обеспечивая безопасность конструкции за счёт генов kill-switch. Такая система отличается от таблеток высокой эффективностью, отсутствием побочных эффектов, длительностью и стабильностью синтеза веществ, экономичностью, а также экологическим преимуществом.

И так, предлагаемая концепция представляет собой новый класс живых терапевтических систем, объединяющих принципы микробиологии, фармакологии и генной инженерии. Потенциальная область применения технологии включает не только клиническую медицину, но и ветеринарию, а также космическую медицину, где автономное поддержание здоровья человека имеет особую значимость.

В последние годы исследования в области инженерных пробиотиков (engineered probiotics) для терапевтических применений демонстрируют значительный прогресс, особенно в период 2023–2025 годов. Эти разработки фокусируются на использовании синтетической биологии для создания живых биотерапевтических продуктов (live biotherapeutic products, LBPs), способных модулировать микробиоту, доставлять терапевтические молекулы и лечить хронические заболевания. Согласно обзору в журнале "Current Research in Microbial Sciences" (2025), инженерные пробиотики предлагают инновационные стратегии для борьбы с антибиотикорезистентными патогенами, такими как Pseudomonas aeruginosa, путем создания антимикробных систем на основе бактерий [23]. Например, штаммы Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) были модифицированы для производства антимикробных пептидов и ферментов, разрушающих биопленки, что показало высокую эффективность в преклинических моделях.

В области лечения воспалительных заболеваний кишечника (IBD), включая язвенный колит и болезнь Крона, преклинические исследования демонстрируют, что инженерные пробиотики, такие как модифицированные Lactococcus lactis, секретирующие интерлейкин-10 (IL-10), значительно снижают воспаление и способствуют заживлению слизистой в моделях на мышах [24]. Механизмы включают targeted delivery антивоспалительных факторов, нейтрализацию реактивных форм кислорода (ROS) с помощью переэкспрессии каталазы и супероксиддисмутазы, а также восстановление барьерной функции кишечника через производство короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs). В статье в PMC (2025) подчеркивается, что такие системы превосходят традиционные терапии по биоэффективности, с высоким потенциалом для клинической трансляции, хотя вызовы включают риск горизонтального переноса генов и необходимость улучшения биоконтеймента [24].

Человеческие клинические испытания, обобщенные в "Clinical Microbiology Reviews" (2025), подтверждают эффективность пробиотиков в различных областях здоровья: от желудочно-кишечного тракта (например, штаммы Lactiplantibacillus plantarum для IBS) до печени (пробиотики для NAFLD/NASH), кожи (Lactobacillus reuteri для атопического дерматита), влагалища (Lactobacillus crispatus для бактериального вагиноза) и психического здоровья (Bifidobacterium breve для депрессии через триптофановый метаболизм) [25]. Метаанализы показывают улучшение симптомов, модуляцию микробиоты и качество жизни, с будущими перспективами в персонализированной терапии с использованием ИИ и органойдов.

В контексте биогибридных систем, как описано в "ACS Applied Bio Materials" (2025), пробиотики интегрируются с наночастицами для targeted drug delivery. Например, E. coli Nissle с магнитными наночастицами используются для фототермальной терапии рака, а OMVs (outer membrane vesicles) от EcN доставляют TRAIL для апоптоза в меланоме [26]. Преимущества включают биосовместимость, устойчивость к кислой среде и

естественную колонизацию, с преклиническими результатами, демонстрирующими регрессию опухолей.

Next-generation probiotics (NGPs), такие как Akkermansia muciniphila и Faecalibacterium prausnitzii, показывают терапевтический потенциал в хронических заболеваниях, включая рак, ожирение и нейропсихические расстройства, путем производства SCFAs и иммунной модуляции [27]. Исследования в "Microorganisms" (2024) подчеркивают их преимущества над традиционными пробиотиками: большую специфичность, генетическую модификацию (CRISPR-Cas9) и комбинацию с пребиотиками.

Для кожных приложений, в "npj Biofilms and Microbiomes" (2023) описаны eLBPs, такие как Lactobacillus reuteri, экспрессирующие CXCL12 для заживления ран, с фазой 1 клинических испытаний, показывающих ускорение заживления на 6–10 дней [28]. Вызовы включают регуляторные барьеры, стабильность и биобезопасность, решаемые kill-switches и ауксотрофией.

Общий обзор литературы указывает на переход от статических систем к динамическим, адаптивным платформам, с акцентом на безопасность и персонализацию, что дополняет предлагаемую концепцию живых терапевтических систем.

Современные подходы к доставке биологически активных веществ. Современная медицина располагает широким спектром методов доставки биологически активных веществ, включая пероральные, парентеральные и ингаляционные формы, а также различные системы контролируемого высвобождения.

Наиболее распространёнными являются традиционные лекарственные формы — таблетки, капсулы и инъекционные препараты, обеспечивающие системное действие активных соединений. Однако эти подходы имеют ряд ограничений, связанных с кратковременностью эффекта, необходимостью регулярного приёма и вероятностью побочных реакций. При пероральном приёме значительная часть действующих веществ подвергается разрушению в кислой среде желудка и при прохождении через печень, что снижает их биодоступность [6]. Инъекционные формы обеспечивают более точную доставку, но требуют стерильности, медицинского персонала и вызывают стресс у пациента. Кроме того, системное введение препаратов может приводить к нагрузке на печень, почки и иммунную систему, особенно при длительном лечении хронических заболеваний [1]. В ответ на эти ограничения активно развиваются технологии направленной и контролируемой доставки лекарственных средств.

Создаются наночастицы, липосомальные комплексы, полимерные капсулы и биосовместимые гидрогели, способные продлевать время действия препарата и уменьшать токсичность. Несмотря на значительные достижения, такие системы часто остаются дорогостоящими, сложными в производстве и не всегда демонстрируют стабильность при длительном применении. Кроме того, ни один из существующих подходов не способен полностью имитировать естественные механизмы регуляции физиологических процессов в организме.

Именно поэтому всё больше внимания уделяется разработке биотехнологических систем, способных не просто доставлять активные вещества, а самостоятельно синтезировать их внутри организма в ответ на реальные биохимические сигналы. Такие решения открывают путь к созданию живых терапевтических платформ, которые могут функционировать синхронно с организмом, обеспечивая более точное, безопасное и

продолжительное действие без необходимости регулярного медикаментозного вмешательства.

Пробиотики как носители терапевтических функций. Пробиотические микроорганизмы представляют собой живые бактериальные культуры, которые естественным образом обитают в кишечнике человека и играют ключевую роль в поддержании физиологического и метаболического равновесия организма. Они участвуют в синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот и ферментов, способствуют регуляции иммунного ответа, формируют барьер против патогенной микрофлоры и влияют на работу нервной системы [2]. Благодаря этим свойствам пробиотики рассматриваются как естественные регуляторы внутренней среды, способные мягко и физиологично модулировать функции организма. В последние годы растёт интерес к использованию пробиотических бактерий не только как пищевых добавок, но и как платформ для синтетической биологии. Их высокая биосовместимость, устойчивость в кишечной среде и предсказуемость поведения делают их удобной основой для создания живых терапевтических систем. Путём генной модификации пробиотические штаммы могут быть наделены новыми функциями — например, способностью синтезировать витамины, гормоны, ферменты, нейромедиаторы или иммуномодуляторы.

Исследования последних лет показали, что такие модифицированные пробиотики способны оказывать выраженное лечебное действие при широком спектре патологий. Например, бактерии Lactococcus lactis применялись для секреции противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-10, что снижало выраженность воспаления при заболеваниях кишечника [7]. Штаммы Bifidobacterium longum и Escherichia coli Nissle 1917 изучались как живые носители для доставки интерферонов и других белков, регулирующих иммунный ответ [5]. Эти результаты демонстрируют реальную возможность создания бактериальных систем, способных выполнять функции миниатюрных «внутренних фабрик» по производству терапевтических молекул.

Основным преимуществом пробиотических систем перед традиционными лекарственными формами является локальность и управляемость действия. Тогда как таблетки и инъекции обеспечивают системное распределение вещества по всему организму, бактерии способны действовать непосредственно в кишечнике — в месте, где сосредоточено до 70% клеток иммунной системы. Это обеспечивает более точный физиологический эффект, снижает риск побочных реакций и минимизирует нагрузку на печень и почки. Кроме того, колонизировав кишечник, бактерии способны длительно поддерживать синтез целевых веществ, обеспечивая устойчивое терапевтическое воздействие без необходимости частого приёма препаратов.

Такой подход открывает возможность для персонализированной терапии — когда состав и активность бактерий можно адаптировать под конкретные физиологические потребности пациента. Тем не менее, несмотря на высокий потенциал, применение пробиотиков в качестве живых терапевтических агентов остаётся технологически сложной задачей. Необходимо обеспечить генетическую стабильность модифицированных штаммов, их безопасность и предсказуемое поведение в организме человека. Особое внимание уделяется разработке систем биоконтеймента, предотвращающих неконтролируемое распространение ГМО, а также созданию адаптивных регуляторных схем, способных изменять активность бактерий в ответ на внутренние сигналы организма.

Развитие синтетической биологии и генной инженерии позволило человеку целенаправленно проектировать биосистемы, способные выполнять запрограммированные функции внутри живого организма. Одним из ключевых направлений этого развития является создание регуляторных схем экспрессии, которые позволяют клетке изменять уровень синтеза определённых веществ в ответ на внешние или внутренние сигналы. Такие механизмы обеспечивают точный контроль метаболической активности микроорганизмов и открывают возможность формирования адаптивных терапевтических систем. В основе управления экспрессией лежит использование сенсорных промоторов и регуляторных элементов, реагирующих на конкретные молекулярные сигналы. Эти сигналы могут включать изменение pH, концентрацию глюкозы, наличие лактозы, кислорода, воспалительных цитокинов или гормонов. Таким образом, генетически модифицированная бактерия может «чувствовать» физиологическое состояние организма и активировать продукцию терапевтического соединения только тогда, когда это действительно необходимо [8]. Например, при повышенном уровне воспалительных медиаторов бактерия может запускать синтез противовоспалительных белков или интерферонов, обеспечивая направленное и своевременное воздействие.

Для создания таких адаптивных систем широко используются индуцируемые промоторы, активируемые определёнными веществами (например, арабинозой, тетрациклином или лактозой) [9]. В более сложных конструкциях применяются синтетические транскрипционные регуляторы, основанные на белках, которые изменяют конформацию под действием целевых метаболитов, что позволяет более точно контролировать экспрессию нужных генов [10]. Дополнительную гибкость обеспечивают двухкомпонентные сигнальные системы, включающие сенсорную киназу и регуляторный белок, что позволяет бактериям адаптироваться к множеству физиологических факторов [11]. Современные достижения в области CRISPR/Cas-технологий сделали возможным создание логических генетических схем, имитирующих работу электронных контуров — с элементами «включения», «выключения» и «обратной связи» [12]. Это позволяет программировать бактериальные клетки на выполнение сложных последовательностей действий, например: определение патологического состояния → активация синтеза → остановка после достижения терапевтического эффекта. Такие подходы обеспечивают высокий уровень точности, предотвращают гиперпродукцию активных веществ и минимизируют риск метаболических перегрузок бактерии.

Отдельное направление исследований связано с разработкой саморегулирующихся систем, где уровень синтеза вещества поддерживается в пределах физиологической нормы. Это достигается за счёт включения обратной связи — когда избыточная концентрация продукта ингибирует собственный синтез. Подобные механизмы делают бактериальную терапию не только эффективной, но и безопасной для организма, поскольку исключают возможность передозировки и избыточной активности. Таким образом, использование генетических регуляторных систем позволяет перейти от статических терапевтических подходов к динамическим и адаптивным стратегиям, при которых микроорганизм становится частью саморегулирующейся биологической сети организма. Это создаёт основу для разработки новых поколений пробиотических систем, способных обеспечивать целенаправленный и контролируемый синтез

биологически активных веществ в зависимости от потребностей человека.

Системы биобезопасности и kill-switch. Безопасность является одним из фундаментальных требований при разработке живых терапевтических систем. Поскольку генетически модифицированные микроорганизмы способны сохраняться и размножаться в биологических средах, критически важно обеспечить контроль над их жизненным циклом и исключить возможность неконтролируемого распространения за пределы организма хозяина. Для решения этой задачи в синтетической биологии активно разрабатываются системы биоконтеймента, основанные на управляемом ограничении жизнеспособности бактерий вне специфических условий. Одним из наиболее эффективных инструментов обеспечения биобезопасности являются системы kill-switch — генетические «предохранители», которые запускают гибель или инактивацию клетки при утрате заданных условий существования [13]. Такие механизмы позволяют сделать генетически модифицированный организм зависимым от среды, в которой он функционирует, и тем самым предотвратить его выживание за её пределами [14].

В основе конструкций kill-switch лежит принцип условного существования: бактерия способна жить и выполнять терапевтические функции только при наличии определённого сигнала, характерного для кишечной экосистемы. При исчезновении этого сигнала активируется экспрессия летального гена или белка, вызывающего лизис клетки [15]. На сегодняшний день разработано несколько классов систем биоконтеймента. Индукционные kill-switch активируются при изменении концентрации специфических метаболитов или нутриентов, например кислорода, триптофана, ксилозы или ионов железа. Температурно-зависимые системы обеспечивают гибель клеток при отклонении от температуры тела хозяина, что исключает возможность выживания вне организма. Более продвинутые решения основаны на логических схемах регуляции, имитирующих цифровые сигналы — такие, как конструкции Deadman switch или Passcode switch [15]. Эти системы активируются только при сочетании нескольких условий, что существенно снижает вероятность случайного срабатывания и повышает надёжность.

Дополнительный уровень безопасности обеспечивается за счёт сочетания kill-switch с другими стратегиями биоконтеймента. Одним из наиболее надёжных подходов является ауксотрофия — искусственное лишение бактерии способности синтезировать жизненно необходимые молекулы (например, аминокислоты или кофакторы). В этом случае микроорганизм может существовать лишь при поступлении соответствующего соединения из внешней среды, что делает его зависимым от условий внутри кишечника и полностью неспособным к длительному выживанию вне него [16]. Современные исследования направлены на создание интеллектуальных систем контроля, которые объединяют биоконтеймент и адаптивное управление экспрессией. В таких конструкциях бактерия не только регулирует синтез терапевтических веществ в ответ на физиологические сигналы организма, но и «осознаёт» собственные пределы существования, активируя механизмы самоуничтожения при нарушении заданных параметров среды. Подобные решения позволяют достичь высокой степени безопасности, воспроизводимости и предсказуемости при клиническом применении живых терапевтических систем.

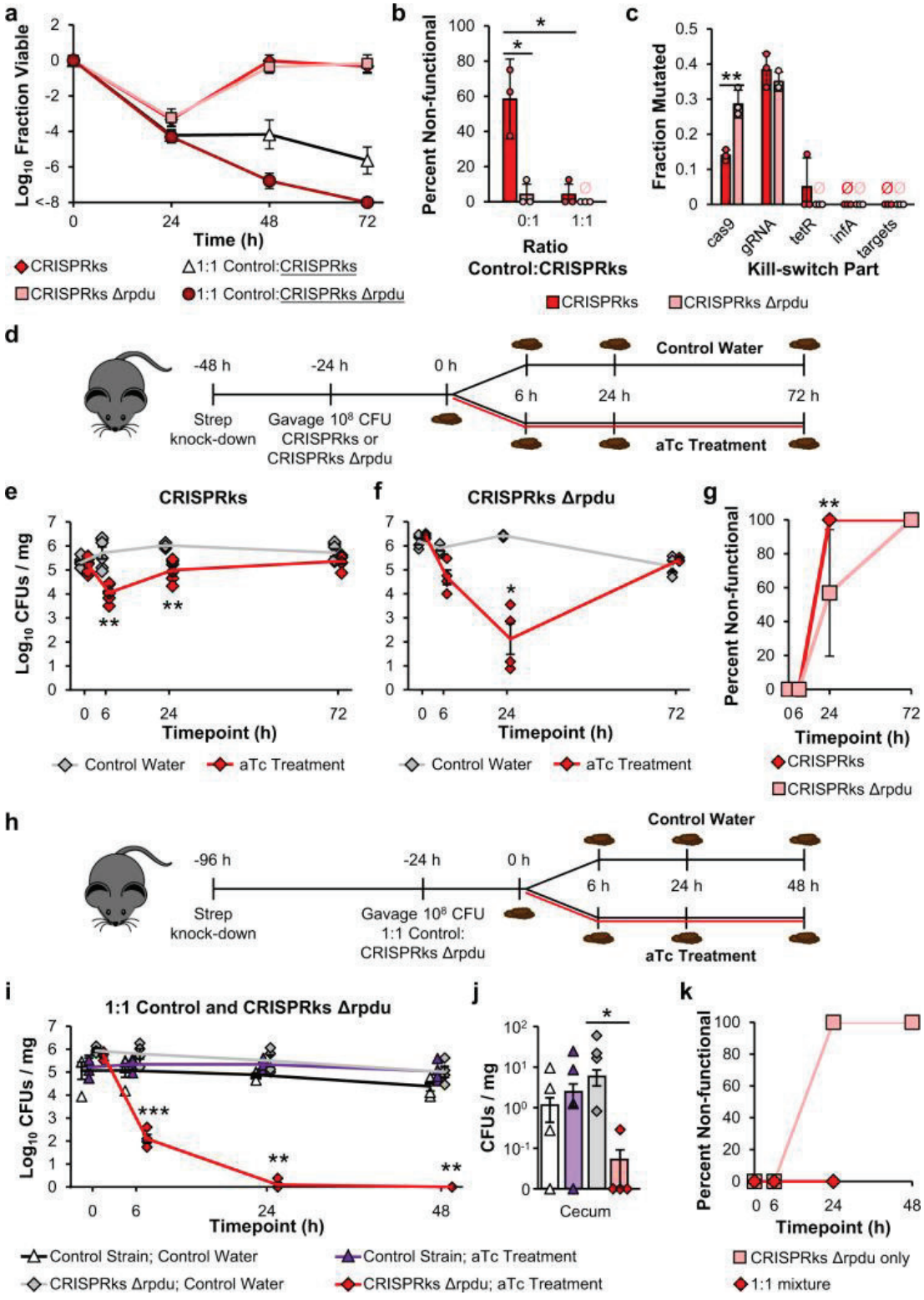


Рис. 2. **Пример системы kill-switch**

Таким образом, внедрение многоуровневых систем биобезопасности является ключевым этапом в создании генетически инженерных пробиотиков нового поколения. Они обеспечивают полную управляемость, предотвращают экологические риски и позволяют использовать такие микроорганизмы в медицинских и фармацевтических целях без угрозы для пациента и окружающей среды.

Научная новизна и оригинальность идеи в том, что современные подходы к доставке биологически активных веществ в организм человека преимущественно основаны на внешнем производстве терапевтических соединений бактериями в лабораториях с последующим введением их в виде таблеток, капсул или инъекций. Несмотря на эффективность таких методов, они обладают рядом ограничений: проблемы с дозировкой, кратковременное действие, сложности стерилизации и очистки, постоянные приёмы и лишний стресс у пациента (при введении в виде инъекций).

В последние годы предпринимаются попытки использовать живые микроорганизмы в качестве биологических фабрик для синтеза терапевтических соединений. Известны примеры генетически модифицированных пробиотиков, секретирующих противовоспалительные цитокины, ферменты и витамины при введении в модельные организмы (обычно мыши). Однако большинство подобных систем характеризуется отсутствием адаптивной регуляции экспрессии генов и механизмов kill-switch, что очень опасно. Они функционируют в постоянном режиме, не реагируя на физиологические сигналы хозяина, что создаёт риски метаболического дисбаланса, горизонтального переноса генов, неконтролируемого распространения бактерий вне целевой среды и мутаций (как в организме, так и вне).

Предлагаемая концепция преодолевает эти ограничения посредством разработки интеллектуальной живой терапевтической системы, основанной на сенсорных пробиотических бактериях. Такие микроорганизмы способны распознавать эндогенные сигналы организма — изменения pH, концентрацию цитокинов, метаболитов и других биомаркеров — и запускать синтез целевых веществ исключительно при необходимости. Это обеспечивает динамическое, саморегулируемое поддержание физиологического равновесия и предотвращает избыточную стимуляцию метаболических путей.

В конструкцию бактериальной платформы будут интегрированы сразу несколько видов систем биологической безопасности (гены kill-switch), а также другие инновационные инструменты генной инженерии. Такая архитектура исключает возможность неконтролируемого распространения микроорганизмов и повышает предсказуемость их поведения.

Таким образом, предложенная идея объединяет три ранее изолированных направления — сенсорную регуляцию, адаптивный биосинтез и генетическую биобезопасность. Эти конструкции способны действовать изнутри организма, синхронно с его физиологическими процессами, что открывает перспективы создания нового направления персонализированных пробиотических препаратов.

Разработка интеллектуальных живых терапевтических систем на основе генетически модифицированных пробиотиков знаменует собой качественный сдвиг от привычных химических лекарственных форм к биологически управляемым решениям. Путём интеграции сенсорных генетических схем такие «умные» пробиотики способны обнаруживать эндогенные сигналы (изменения pH, маркеры воспаления, метаболиты и др.) и запускать точечную выработку необходимых биологически активных веществ. В отличие от традиционных препаратов, такие микробные платформы программируются так, что обеспечивают ранее невиданный уровень точности и адаптивности воздействия.

Классические лекарственные формы (таблетки, инъекции) часто дают лишь кратковременный эффект, требуют повторного введения и сопровождаются побочными реакциями. Использование модифицированных пробиотиков позволяет преодолеть эти ограничения за счёт непрерывного локального

синтеза активных соединений в организме. Такой подход обеспечивает поддержание физиологического действия терапии без дополнительной нагрузки на печень и почки, а также снижает затраты на производство и доставку лекарств благодаря встроенной «био»-персонификации терапии.

Применимые области нового направления включают:

Медицина и персонализированная терапия. Сенсорные пробиотики могут обеспечивать длительный и регулируемый синтез гормонов, нейромедиаторов, противовоспалительных цитокинов и других биомолекул прямо в кишечнике, что открывает новые возможности в лечении метаболических, воспалительных, неврологических и онкологических заболеваний.

Иммунология и борьба с инфекциями. Генетически модифицированные штаммы способны продуцировать интерфероны и антимикробные пептиды в ответ на патогенные факторы, усиливая местный иммунный ответ и снижая потребность в традиционных антибиотиках и противовирусных препаратах.

Ветеринария и сельское хозяйство. Пробиотические биофермы могут заменить антибиотики и гормональные стимуляторы у сельскохозяйственных животных, делая производство продуктов питания более безопасным и устойчивым.

Биотехнологическое производство. Живые биофермы используются для синтеза витаминов, ферментов и сложных белков прямо в месте их применения. Это снижает зависимость от централизованных химических заводов, уменьшает экологический след фармацевтики и удешевляет производство биопрепаратов.

Космическая и экстремальная биология. В условиях ограниченных ресурсов (длительные космические полёты, изолированные биосистемы) адаптивные пробиотики могут выступать автономными источниками жизненно важных соединений (витаминов, иммуномодуляторов, антимикробных агентов), поддерживая здоровье человека при дефиците традиционных медикаментов.

Практические примеры подтверждают перспективность живых терапевтических систем. Модифицированные бактерии Lactococcus lactis, запрограммированные на секрецию интерлейкина-10, значительно смягчали симптомы воспаления кишечника в модельных исследованиях. Аналогично, пробиотический штамм Escherichia coli Nissle 1917, трансформированный для продуцирования интерферона λ1 (IFN-λ1) в ответ на воспалительный сигнал, показал заметное снижение уровня провоспалительных цитокинов в клеточных моделях воспалительного заболевания кишечника. Эти примеры иллюстрируют реальную возможность создания «живых биоферм», эффективно модулирующих иммунитет и метаболизм хозяина.

Таким образом, концепция генетически модифицированных пробиотиков как универсальной живой платформы открывает новое направление прикладной синтетической биологии. Эти технологии способны изменить фундаментальные принципы производства и применения лекарств, сделав терапию более естественной, адаптивной и устойчивой, а также совместимой с физиологией человека. Важнейшая научная задача следующего поколения состоит уже не в вопросе «можно ли реализовать подобные живые терапии», а в том, «как обеспечить их управляемость и безопасность».

В последующих подразделах рассмотрены конкретные сценарии реализации концепции — от клинических до космических условий.

Потенциал предложенной технологии охватывает широкий спектр медицинских направлений — от профилактики и лечения до поддерживающей терапии различных патологий. Примене-

ние модифицированных пробиотических бактерий открывает возможности для создания новых терапевтических решений, сочетающих эффективность, безопасность и физиологичность действия.

Лечение инфекций;

Лечение некоторых эндокринных заболеваний;

Поддержка иммунитета;

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний кишечника;

Безопасная альтернатива генной терапии;

Коррекция авитаминозов;

Антиканцерогенный эффект;

Неврологическая поддержка;

Метаболическая регуляция;

Поддержка при хронических заболеваниях;

Снижение аллергических и аутоиммунных реакций.

И это ещё не всё: синтезируемых веществ и генов очень много, что делает эту концепцию прорывной. Теперь можно лечить сахарный диабет 2 типа, ожирение, депрессию, тревожные расстройства, карликовость, авитаминоз, гепатит С (посредством интерферона), инфекции и другие болезни.

Предлагаемая технология обладает значительным потенциалом для применения в сельском хозяйстве и ветеринарии, где здоровье животных напрямую влияет на продуктивность и качество продукции. Использование модифицированных пробиотических бактерий в составе кормовых добавок способно обеспечить следующие преимущества:

Улучшение здоровья животных;

Рост продуктивности;

Повышение качества продукции;

Снижение затрат на ветеринарные препараты;

Экологическая польза;

Профилактика эпидемий в популяциях животных.

В своей работе узбекский академик Хамидов получил трансгенных кроликов с помощью гормона роста (соматотропина). Теперь с современной синтетической биологией можно целенаправленно изменить рост и массу животных. В добавок, теперь можно улучшать качество производимых ими продуктов.

В космической сфере и экстремальной медицины в условиях длительных космических миссий, полярных экспедиций или подводных операций человеческий организм подвергается серьёзным физиологическим нагрузкам, связанным с ограниченным доступом к питательным веществам, воздействием радиации и хроническим стрессом. В таких ситуациях применение модифицированных пробиотических систем может стать ключевым элементом автономного поддержания здоровья экипажа: поддержка космонавтов в долгосрочных миссиях; автономное производство нутриентов; иммунная защита при стрессе и депрессии.

Таким образом, предложенная технология может стать основой биорегуляторных систем жизнеобеспечения человека в космосе и экстремальных условиях, обеспечивая автономное поддержание здоровья, иммунной устойчивости и обменных процессов.

Разработка живых терапевтических систем на основе модифицированных пробиотиков обладает значительным потенциалом для использования в странах и регионах с ограниченными ресурсами, где доступ к современной медицинской помощи и фармакологическим средствам остаётся затруднённым.

Такие системы могут обеспечить автономный синтез витаминов, аминокислот, иммуномодуляторов и других жизненно важных соединений непосредственно в организме человека, тем самым компенсируя последствия дефицита питания и ограничений медицинской инфраструктуры.

Потенциальные направления применения включают:

Борьбу с авитаминозами и белково-энергетической недостаточностью, особенно среди детей и беременных женщин;

Профилактику инфекционных заболеваний за счёт локальной иммуномодуляции и противомикробной активности пробиотических штаммов;

Долговременную нутритивную поддержку населения в условиях гуманитарных кризисов, голода, природных катастроф и военных конфликтов;

Снижение зависимости от поставок медикаментов и вакцин, что особенно важно при разрушенной логистике и недостатке холодовых цепей хранения;

Возможность массового производства и транспортировки препаратов при минимальных затратах.

Таким образом, живая терапевтическая платформа может стать частью международных программ по поддержанию здоровья населения в кризисных и развивающихся странах, обеспечивая биотехнологическую основу для устойчивых решений в области глобального здравоохранения.

Социально-экономическое значение и коммерческая реализация предлагаемой технологии сочетает научную новизну с высоким социально-экономическим потенциалом. Массовое внедрение живых терапевтических систем способно снизить затраты на здравоохранение за счёт профилактики хронических заболеваний, уменьшения потребления антибиотиков и сокращения необходимости длительной медикаментозной терапии.

С точки зрения экономики и общественного здоровья, технология способствует:

Снижению бремени хронических и инфекционных заболеваний, особенно в странах со слабой медицинской системой;

Повышению доступности терапии для социально уязвимых слоёв населения;

Развитию национальной биотехнологической промышленности через создание новых направлений — от пробиотических препаратов до живых лекарственных форм;

Формированию международного рынка инновационных биомедицинских продуктов, включая персонализированные пробиотики, функциональные продукты питания и терапевтические микробные системы.

В долгосрочной перспективе подобные технологии могут стать частью глобальной стратегии «здоровья будущего», объединяющей синтетическую биологию, микробиологию и социальную медицину.

Концепция сенсорных пробиотиков полностью реализуема на текущем уровне науки. Разработаны многочисленные генетические инструменты и части для перепрограммирования пробиотиков: биосенсоры позволяют микробам «ощущать» сигналы организма и управляемо отвечать на них [17]. Мы покажем, что каждый ключевой элемент предлагаемой системы — от сенсорных промоторов до систем биоконтроля — уже экспериментально подтверждён, а современные методы сборки гарантируют их надёжную интеграцию.

В основе сенсорных пробиотиков — промоторы и регуляторы, чувствительные к биологическим сигналам. Так, Xia и соавторы идентифицировали в штамме E. coli Nissle 1917 промотор (pykgM), активируемый кальпротектином — стандартным маркером воспаления кишечника [18]. В опытах на мышах этот промотор давал отчётливый сигнал in vivo при воспалении, а в анализе образцов кала позволял надёжно различать активную болезнь и ремиссию. Обзорные работы подчёркивают, что биосенсоры могут регистрировать широкий спектр эндогенных сигналов (химических метаболитов, pH, патогенов и т.д.) и транслировать их в регулируемую экспрессию генов [17]. В дополнение, адап-

тивная регуляция осуществима с помощью индуцибельных систем: замкнутые схемы «sense-and-respond» обнаруживают биомаркер и автоматически корректируют синтез терапевтического белка, обеспечивая гомеостатический контроль [19]. Так, закрытые («closed-loop») схемы позволяют связывать выпуск биопрепаратов непосредственно с уровнем сигнала болезни, что подтверждается концепциями саморегулирующихся систем [19]. Таким образом, сенсорные регуляторы и переключатели экспрессии полностью реализуемы с помощью уже известных индуктивных промоторов и обратных связей.

Не менее отработан механизм ограничения жизнеспособности конструкции: «kill-switch» и ауксотрофия. Установлено, что у инженерных штаммов EcN часто встраивают гены самоубийства — индуцибельные «суицидные гены», вызывающие гибель клетки при заданных условиях [20]. В частности, Rottinghaus с коллегами разработали CRISPR-ориентированные kill-switch в EcN: при адекватном сигнале цепочка CRISPR-Cas активирует лизис клеток, что в экспериментах на мышах приводило к полному уничтожению бактерий в кишечнике и при выделении их наружу [14]. Ауксотрофия реализуется через удаление критического гена метаболического пути, из-за чего бактерия выживает лишь при наличии «дополнительного» вещества (например, незаменимой аминокислоты). У инженерных EcN выявлены именно такие ауксотрофные мутации — штамм способен выживать только при введении добавки, отсутствующей в рационе хозяина, что надёжно ограничивает его распространение [20]. Оба подхода — гибель по сигналу и питание-зависимость — показали высокую эффективность и стабильность в экспериментах, создавая надёжные системы биоконтеймента.

Ключевая особенность концепции — модульность и воспроизводимость сборки. Современные технологии редактирования и сборки ДНК позволяют объединить все компоненты в единую конструкцию. Например, системы CRISPR/Cas9 обеспечивают высокоэффективное и точное изменение генома пробиотического штамма [21]. С помощью таких инструментов можно вставлять гены сенсоров и терапевтических эффекторов непосредственно в хромосомные «приёмные площадки» для гарантированной стабильности [20–21]. Индуцируемые регуляторы (тетрациклиновые, арабинозные, краситель-чувствительные и др.) давно стандартизированы и позволяют точно настраивать уровни экспрессии. Существуют методики создания «убежищ» (insulated landing pads) и сильных терминаторов, минимизирующие кросс-регуляцию и обеспечивающие повторяемость результатов. В качестве «процессорного» модуля могут быть использованы генетические логические схемы: Boolean-логика (AND/OR-ворота) уже демонстрировалась в EcN и других препаратах для интеграции множественных сигналов и условного контроля выходов. При таком подходе различные сенсоры и регуляторы строятся как сборка масштабируемых совместимых модулей, а последовательная интеграция на хромосоме обеспечивает устойчивость конструкции и воспроизводимость клонирования.

Эти выводы подтверждаются реальными экспериментами. Так, Riglar и соавторы (2017) сконструировали кишечную E. coli с памятью, регистрирующую тетратионат (продукт воспаления). Устойчивая работа этой системы была показана при долгосрочном колонизировании кишечника мышей (не менее 6 месяцев) — сигнальные гены сохраняли работоспособность и функционировали согласно проекту [22]. Rottinghaus с коллегами (2022) наглядно продемонстрировали работоспособность CRISPR-kill-switch в EcN: при оральной инфекции мышей штамм с выключателем надёжно

уничтожался при выходе из дозволенной среды, что доказывает эффективность контроля и контеймента [14]. Xia и соавторы (2023) выделили промотор EcN, активируемый кальпротектином: при интродукции такого сенсора в модель воспалительного заболевания получали чёткую активацию отчёта in vivo, а в анализе стула пациентов удавалось диагностировать активную болезнь по уровню сигнала [18]. Аналогично, другие примеры демонстрируют устойчивую экспрессию терапевтических белков in vivo (например, L. lactis с IL-10 облегчала колит у мышей). В совокупности эти примеры показывают, что отдельные модули — сенсор, логика, kill-switch, ауксотрофия — уже функционируют в живых системах.

План реализации системы может состоять из следующих этапов:

In vitro: сборка и проверка модулей (сенсоров, регуляторов и kill-switch) в стандартных культурах (микробные среды, клеточные линии), отладка параметров экспрессии и чувствительности;

In situ: тестирование в смоделированных условиях (например, кишечных органоидах, микрофлюидных чипах, биореакторах, приближённых к условиям ЖКТ), чтобы оценить поведение конструкции в комплексном биологическом окружении;

In vivo: введение кандидата-штамма в животные модели (грызуны), изучение колонизации, стабильности встроенных схем, реакции на сигналы хозяина и эффективности биоконтеймента (например, через маркеры гибели при срабатывании kill-switch);

Предклиническая стадия: масштабирование производства (GMP-процессы), выполнение GLP-исследований безопасности и токсичности, подтверждение воспроизводимости результатов и подготовка к клиническим испытаниям.

Таким образом, на текущем этапе синтетической биологии созданы все необходимые средства для реализации концепции. Современные подходы обеспечивают точное редактирование генома пробиотиков, проектирование среды с сенсорами и интеграцию сложных логических схем.



Рис. 3. **Схема работы концепции**

В совокупности имеющаяся база данных и технологические решения подтверждают, что задача сводится к инженерной интеграции проверенных элементов в единую платформу сенсорного пробиотика.

Заключении можем сказать, что представленная работа формирует новое направление в синтетической биологии — концепцию живых терапевтических систем, основанных на генетически модифицированных пробиотиках, способных к адаптивному синтезу биологически активных веществ внутри организма человека.

В отличие от существующих моделей, ориентированных на статическую экспрессию отдельных белков, предложенный подход основан на создании саморегулирующихся бактериальных платформ, которые реагируют на физио-

логические сигналы организма, обеспечивая точную и контролируемую продукцию целевых соединений.

Инновационность концепции заключается в интеграции сенсорных регуляторных модулей, адаптивных генетических схем и многоуровневых систем биобезопасности (включая kill-switch и ауксотрофию) в единую архитектуру. Такое сочетание обеспечивает динамическую управляемость метаболической активности бактерий, высокую степень предсказуемости и экологическую безопасность при терапевтическом применении.

Впервые предложена системная модель, в которой пробиотик рассматривается не как пассивный носитель активных веществ, а как интеллектуальный биологический элемент, способный взаимодействовать с организмом человека на уровне обмена сигналами и регуляции гомеостаза.

Развитие данной концепции открывает путь к формированию нового класса лекарственных средств — живых биотерапевтиков, совмещающих свойства пробиотика, сенсорной системы и микрофабрики биологически активных молекул. Такой подход способен радикально изменить принципы фармакотерапии, обеспечивая длительный, локализованный и физиологически согласованный эффект без необходимости постоянного медикаментозного вмешательства.

Предложенная идея представляет собой инновационное и оригинальное решение, отличающееся от известных аналогов своей адаптивностью, многоуровневой безопасностью и функциональной комплексностью. Она объединяет достижения микробиологии, фармакологии, синтетической биологии и инженерии, формируя основу для будущих саморегулирующихся биомедицинских систем, способных обеспечить новое качество профилактики, лечения и поддержания здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee WM, Fontana RJ, Seeff LB, Björnsson ES, Thompson CM, Talwalkar JA, et al. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. Mayo Clin Proc. 2014;89(1):95-106. doi:10.1016/ j.mayocp.2013.09.016

2. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and their health-promoting effects. Microbiol Spectr. 2017;5(3).

3. Ahmad M, Hirz M, Pichler H, Schwab H. Optimization of production of recombinant human growth hormone. Biotechnol Adv. 2012;30(5):1123-34.

4. Mavros CF, Bongers M, Neergaard FBF, Cusimano F, Sun Y, Kaufman A, et al. Bacteria engineered to produce serotonin modulate host intestinal physiology. ACS Synth Biol. 2024;13(12):4002-14. doi:10.1021/acssynbio.4c00453

5. Beliavskaia VA, Cherdyntseva NV, Bondarenko VM, Litviakov NV. [Biological effects of interferon produced by recombinant bacteria of the probiotic preparation subalin]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2003;(2):102-9. Russian.

6. Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. Advances in oral drug delivery. Front Pharmacol. 2021; 12:618411. doi:10.3389/fphar.2021.618411

7. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science. 2000; 289 (5483):1352-5. doi:10.1126/science.289.5483.1352

8. Liu Y, Zhu Z, Jiang L. Programming therapeutic probiotics by self-tunable sense-and-respond genetic circuits. Trends Microbiol. 2023;31(11):1099-101. doi: 10.1016/j.tim.2023.08.001

9. Zhang Y, Shang X, Lai S, Zhang G, Liang Y, Wen T. Development and application of an arabinose-inducible expression system by facilitating inducer uptake in Corynebacterium glutamicum. Appl Environ Microbiol. 2012;78(16):5831-8. doi: 10.1128/AEM.01147-12

10. Beckett D. Regulating transcription regulators via allostery and flexibility. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(52): 22035-6. doi:10.1073/pnas.0912300107

11. Ravikumar S, Baylon MG, Park SJ, Choi JI. Engineered microbial biosensors based on bacterial two-component systems as synthetic biotechnology platforms in bioremediation and biorefinery. Microb Cell Fact. 2017;16(1):62. doi:10.1186/s12934-017-0675-z

12. Zhang J-Z, Li Y-Z, Xi Z-N, Zhang Y, Liu Z-Y, Ma X-Q, et al. Inducible promoters of bacterial microcompartments improve the CRISPR/Cas9 tools for efficient metabolic engineering of Clostridium ljungdahlii. Appl Environ Microbiol. 2025;91(4): e02 18324. doi:10.1128/aem.02183-24

13. Stirling F, Bitzan L, O'Keefe S, Redfield E, Oliver JWK, Way J, et al. Rational design of evolutionarily stable microbial kill switches. Mol Cell. 2017;68(4):686-97.e3. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.033. Erratum in: Mol Cell. 2018;72(2):395. doi: 10.10 16/j.molcel.2018.10.002

14. Rottinghaus AG, Ferreiro A, Fishbein SRS, Dantas G, Moon TS. Genetically stable CRISPR-based kill switches for engineered microbes. Nat Commun. 2022 ;13(1):672. doi:10.1038/s41467-022-2816 3-5

15. Chan CT, Lee JW, Cameron DE, Bashor CJ, Collins JJ. 'Deadman' and 'Passcode' microbial kill switches for bacterial containment. Nat Chem Biol. 2016;12(2):82-6. doi:10.1038/nchembio.1979

16. Jawalagatti V, Kirthika P, Lee JH. Targeting primary and metastatic tumor growth in an aggressive breast cancer by engineered tryptophan auxotrophic Salmonella Typhimurium. Mol Ther Oncolytics. 2022; 25:350-63. doi: 10.1016/j.omto.20 22.05.004

17. Rottinghaus AG, Amrofell MB, Moon TS. Biosensing in smart engineered probiotics. Biotechnol J. 2020;15(10): e190 0319. doi:10.1002/biot.201900319

18. Xia JY, Hepler C, Tran P, Waldeck NJ, Bass J, Prindle A. Engineered calprotectin-sensing probiotics for IBD surveillance in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023; 120(32): e2221121120. doi:10.1073/pnas. 2221121120

19. Armstrong A, Isalan M. Engineering bacterial theranostics: from logic gates to in vivo applications. Front Bioeng Biotechnol. 2024; 12:1437301. doi:10. 3389/ fbioe.2024.1437301

20. Sadhu S, Paul T, Yadav N. Therapeutic engineering of the gut microbiome using synthetic biology and metabolic tools: a comprehensive review with E. coli Nissle 1917 as a model case study. Arch Microbiol. 2025;207(9):213. doi:10.1007/s00203-025 -04417-w

21. Liu L, Helal SE, Peng N. CRISPR-Cas-based engineering of probiotics. Biodes Res. 2023; 5:0017. doi:10.34133/bdr.0017

22. Riglar DT, Giessen TW, Baym M, Kerns SJ, Niederhuber MJ, Bronson RT, et al. Engineered bacteria can function in the mammalian gut long-term as live diagnostics of inflammation. Nat Biotechnol. 2017; 35(7):653-8. doi:10.1038/nbt.3879.

23. Recent advances of engineered probiotics for therapeutic applications. Current Research in Microbial Sciences. 2025; 6: 100240. Doi: 10.1016/ j.crmicr.2024.100 240.

24. Engineered probiotics: a new era in treating inflammatory bowel disease. Frontiers in Microbiology. 2025; 16: 1449 580. Doi: 10.3389/fmicb.2025.1449580.

25. Recent advances in therapeutic probiotics: insights from human trials. Clinical Microbiology Reviews. 2025; e00240-24. Doi: 10.1128/cmr.00240-24.

26. Probiotic Bacteria as Therapeutics and Biohybrid Drug Carriers: Advances, Design Strategies, and Future Outlook. ACS Applied Bio Materials. 2025; 8(12): 7880-7897. Doi: 10.1021/acsabm.5c00959.

27. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. Microorganisms. 2024; 12(3): 430. Doi: 10.3390/microorganisms12030430.

28. Recent advances in single-cell engineered live biotherapeutic products research for skin repair and disease treatment. npj Biofilms and Microbiomes. 2023; 9: 88. Doi: 10.1038/s41522-023-00463-8.