

ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

УДК 579.262.+616.9

СИМБИОЗ — БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИНФЕКЦИИ

О.В. Бухарин

(Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург;
e-mail: ikvs@esoo.ru)

Симбиоз рассмотрен в качестве биологической основы инфекционного процесса. Обращено внимание на смену парадигмы в симбиологии и появление нового термина — “ассоциативный симбиоз”. Оценены основные структурно-функциональные элементы ассоциативного симбиоза и выделены 3 вектора инфекционного процесса: 1) хозяин—нормофлора, 2) хозяин—ассоцианты, 3) ассоцианты—индигенная микрофлора (микросимбиоз). Рассмотрены функции микросимбионтов, определяющие колонизационную резистентность хозяина, формирование дисбиозов и патобиоценозов. Защищенность биотопов организма от микробов связана с субстратами, преодоление которых осуществляют ассоцианты с персистентным потенциалом. Основу взаимодействий симбионтов составляют антагонизм и изменение персистентного потенциала как самого возбудителя инфекции, так и комменсальных микроорганизмов. Приведен материал, характеризующий роль межклеточных взаимодействий симбионтов на уровне пропрокариот, проэукариот в условиях инфекционной патологии.

Ключевые слова: ассоциативный симбиоз, инфекция, персистенция, колонизационная резистентность, межклеточные взаимодействия.

Практически все живущие на планете организмы существуют в тесной связи друг с другом, находясь в симбиотических отношениях. Симбиоз (“живущие вместе”) — понятие, не содержащее никаких дополнительных оттенков (хорошо или плохо, польза или вред и т.д.). Заселение любой экологической ниши каким-либо биообъектом, совместное освоение разными организмами территориального пространства для жизни или просто соседское существование — все это разновидности симбиоза, приобретающего различный смысл в зависимости от устремлений и позиций симбионтов.

Первоначальное определение термина “симбиоз”, данное А.А. де Бари, было введено в обращение в 1879 г.: “Симбиоз — это продолжающееся тесное совместное существование различных организмов. Паразитизм является наиболее известной и очевидной формой симбиоза” [1]. Этому созвучно и определение Л. Маргелис [2], рассматривающей симбиоз как “ассоциацию между особями разных видов, сохраняющуюся в течение значительной части жизненного цикла”. Если к этому присовокупить, что “среди клеточных включений встречаются бактерии и что внутриклеточный симбиоз с бактериями есть всеобщая особенность растений и животных” [3], а универсальный биологический характер взаимоотношений симбионтов расширил круг хозяев, включив и самого человека, то становится понятно такое тесное единство “хозяина” с окружающим микробным миром и различными его исходами. Эти взаимоотношения хорошо описаны:

мутуализм—симбиоз, полезный для обоих партнеров; комменсализм—безвредный для симбионтов и, наконец, антагонизм—вариант вредных последствий для одного из партнеров, где “паразитизм является наиболее известной и очевидной формой симбиоза”. Именно это определение симбиоза А.А. де Бари послужило побудительным мотивом рассмотрения симбиоза в качестве биологической основы инфекционного процесса.

1. Ассоциативный симбиоз

Изучение структурных особенностей симбиотической системы выявило ее многокомпонентность: макропартнер — хозяин (человек, животные, растения, микроорганизмы), своеобразный центр формирования специализированных сообществ организмов; стабильные доминантные микросимбионты с их мутуалистической направленностью в отношении хозяина и, наконец, ассоциативные микросимбионты, поддерживающие или разрушающие симбиоз.

Изменение парадигмы симбиоза на современном этапе способствовало появлению нового термина “ассоциативный симбиоз”.

Ассоциативный симбиоз — это многокомпонентная интегральная система, включающая хозяина в качестве макропартнера, стабильный доминантный микросимбионт (нормальная, индигенная микрофлора) и минорные ассоциированные микросимбионты (патогенные, условно-патогенные и др. микроорганизмы) с разнонаправленными воздействиями, опре-



Рис. 1. Ассоциативный симбиоз

деляющими формирование, стабильность существования и продуктивность симбиоза в целом [4].

При рассмотрении инфекции как результата паразит-хозяинных отношений нетрудно видеть, что инфекционный процесс — это модельная система ассоциативного симбиоза. В качестве дополнительного аргумента этого положения можно рассматривать и наличие 3 функциональных векторов взаимодействия симбионтов: 1) хозяин—доминантный партнер; 2) хозяин—ассоциативные микроорганизмы; 3) доминантная микрофлора—ассоциативные микроорганизмы (микросимбиоценоз) (рис. 1). Как же складываются эти взаимодействия симбионтов и каков их механизм при инфекции с учетом обозначенных векторов?

2. Взаимоотношения хозяина и доминантной микрофлоры

Симбиотическое сообщество человека и бактерий нередко рассматривают как комплексную регуляторную систему, которая держит под контролем потенциально патогенные эндогенные и экзогенно проникающие возбудители. Это удастся хозяину за счет колонизационной резистентности, поддерживаемой индигенной микрофлорой. Если учесть, что сообщество организма человека и бактерий — жизненно важное функциональное поле, то становится понятно, что колонизационную резистентность хозяина следует рассматривать как общебиологический феномен, направленный на поддержание микроразнообразия гомеостаза в результате симбиотических взаимодействий организма и его автохтонной микрофлоры. Сам автор термина “колонизационная резистентность” Van der Vaaij [5] дает следующее его определение: это «резистентность, с которой сталкиваются потенциально-патогенные микроорганизмы при попытке колонизировать “места обитания” на слизистой оболочке одного из трех трактов, имеющих открытое сообщение с внешним миром: дыхательного, мочеполового и пищеварительного». Формирование инициального инфекционного очага осуществляется именно за счет подавле-

ния нормофлоры биотопа и захвата (колонизации) возбудителем новой территории.

Независимо от биотопа организма, как правило, хозяин (макросимбионт) имеет стабильную доминантную микрофлору, выполняющую важнейшую хелперную функцию для формирования колонизационной резистентности организма. Эта доминантная микрофлора прекрасно адаптирована к конкретному биотопу человека (животных), и ее видовой состав определяют экологические условия, “разрешающие прописку” нормофлоре.

Синергидные функции доминантных микросимбионтов для партнера-хозяина включают ряд физиологически важных моментов. Это метаболизм нормофлоры за счет ферментного набора, “дорасщепляющего” углеводы, жиры и белки пищи хозяина, т.е. повышение коэффициента полезного действия собственных ферментных систем хозяина с увеличением энергетической “емкости” пищи. Не менее важен и синтез витаминов группы В, особенно В₁₂, где нормофлора выполняет роль “биофабрики” витаминов. Индигенная (автохтонная) микрофлора обладает выраженным прямым антагонизмом в отношении ассоциативной (аллохтонной) микрофлоры. Если к этому добавить иммуномодулирующий эффект представителей нормофлоры в отношении хозяина и детоксицирующее действие анаэробных бактерий (выполняющих роль “второй печени”), то трудно переоценить эти защитные функции микросимбионтов для хозяина. Практически — это микробные слагаемые колонизационной резистентности организма.

К этому, вероятно, следует добавить, что индигенная микрофлора оказывает двоякое действие при инфекционной патологии — иммуномодулирующее в отношении хозяина и антимикробное (антиперсистентное) по отношению к ассоциативным патогенам, что в конечном счете оказывается существенным при инфекции.

Несмотря на разнообразие биотопов организма, есть общие моменты, заслуживающие внимания. Для каждого биотопа существует свой “ключевой” (основной) вид(ы) нормальной микрофлоры, обладающей универсальным набором характеристик микробного антагонизма в защите этого биотопа. Это подтверждается многочисленными примерами. Для кишечной автохтонной микрофлоры не отрицается роль бифидобактерий, лактобацилл и типичных эшерихий; для женского репродуктивного тракта лактобациллы существенны при устранении любых микроразнообразных нарушений; для полости носа — это коринеформные бактерии и стафилококки; для зева — стрептококки [6, 7].

Важно отметить, что формирование нормальной микрофлоры в биотопе во многом зависит от специфики участка, степени его защищенности от микробов. В разных биотопах эту функцию защиты хозяина осуществляют различные субстраты. В полости носа — это дипептид карнозин, в женском

репродуктивном тракте — лактоферрин, в зеве — лизоцим, в желудочно-кишечном тракте с учетом анатомических особенностей отделов эти субстраты различны — лизоцим, секреторные иммуноглобулины А и др. В связи с этим логично предположить, что нормальная микрофлора, равно как и патогены, должна уметь преодолевать основной физиологический барьер (субстрат) биотопа, чтобы закрепиться и выжить. И мы действительно отмечаем, что для стафилококков, выделяемых от бактерионосителей из полости носа, типична антикарнозиновая активность [8]; для микроорганизмов, выделяемых из женского репродуктивного тракта, характерен антилактоферриновый признак [9]; флора желудочно-кишечного тракта (в зависимости от его отделов) имеет антилизосимную и антииммуноглобулиновую активности [10]; бактерии, выделяемые из зева, пре-красно инактивируют лизоцим [6].

При рассмотрении колонизационной резистентности организма — этого важнейшего патогенетического звена хозяина, предопределяющего исход инфекции, реализуется принцип экологической детерминированности персистирующих микроорганизмов, включая нормальную индигенную флору, где роль экологического фактора (в первую очередь субстрата биотопа) весьма существенна.

В то же время известно, что комплексная система “человек—микроорганизмы” может дать “сбой”, принимая форму синдрома нарушения колонизационной резистентности, где провоцирующими факторами могут выступать экстремальные воздействия и различного рода измененные условия обитания организма, под влиянием которых происходят выраженные сдвиги в нормофлоре — снижение количества бифидобактерий и лактобацилл. Степень выраженности дисбиотической перестройки микробной флоры определяется исходным состоянием микро-экологического статуса [11].

3. Взаимоотношения хозяина и ассоциативной микробной флоры

Включение в ассоциативный симбиоз бактерий-ассоциантов может иметь разные последствия для гомеостаза хозяина. В одном случае — это возможное усиление его нормофлоры, а следовательно, защита организма. В другом — антагонизм ассоциантов и последующая интерференция (вытеснение) доминантного микросимбионта с формированием дисбиоза, крайне нежелательного для хозяина, с вытекающими отсюда последствиями.

При этом роль бактерий-ассоциантов, включающих как условно-патогенные, так и патогенные микроорганизмы, трудно переоценить в исходе симбиоза, так как их воздействие распространяется как на хозяина, так и на его доминантную микрофлору. Вот почему решение вопроса — “быть или не быть” инфекции — будет во многом зависеть как от по-

ведения этих микробных ассоциантов, так и самого хозяина.

Организм хозяина — это своеобразная “платформа”, центр, вокруг которого реализуются симбиотические “амбиции” микроорганизмов. Естественно, в одном случае хозяин “разрушает” симбиоз, в другом — нет. Это зависит от его способности, умения отличать “свое” от “чужого”, т.е. основополагающей функции иммунной защиты. Ведь именно основная функция иммунной системы заключается в распознавании и ликвидации инфекционных агентов, выделяемых ими продуктов и уменьшении причиняемого вреда [12]. Иммунная защита включает: распознавание (рекогносцировку) возбудителя и развертывание цепи реакций, направленных на его устранение. Наличие двух типов иммунной защиты организма — врожденного (естественного, конститутивного) и приобретенного (адаптивного) иммунитета имеет основное различие в механизмах распознавания “своего” и “чужого” материала. Приобретенный иммунитет — это определение структурных особенностей молекул инфекта (антигенных детерминант) с признаками генетической чужеродности [13]. Распознающие же механизмы врожденного иммунитета — это определение стереотипных и консервативных в эволюции молекул микроорганизмов, присущих большим систематическим группам микробов. Это так называемые “патогенассоциированные молекулярные паттерны” (ПАМП), а распознающие их структуры хозяина — “паттерн-распознающие рецепторы” (молекулы) (ПРР) [14, 15]. Механизмы врожденного иммунитета считают возникшими и прошедшими отбор в процессе эволюции, для них характерно распознавание при помощи ПРР молекулярных структур микробов-ПАМП, включающих: липид А липополисахаридов, пептидогликан клеточной стенки микроорганизмов, липотейхоевые кислоты грамположительных микробов, флагеллин и др. фрагменты бактерий. ПРР хозяина, обеспечивающие прицельное включение механизмов врожденного иммунитета, представлены как гуморальными (маннан-связывающий лектин, комплемент, антибиотические пептиды и белки и др.), так и клеточно-связанными молекулами (макрофагальный маннозный рецептор, Толл-подобные рецепторы, НОД-белки, интегрины и др.). Отмечено, что именно ПРР осуществляют прицельную избирательную дискриминацию инфекционного “чужого” от неинфекционного “своего”. Считают, что эта система врожденной защиты хозяина является не менее эффективной, чем распознавание антигенов рецепторами Т и В-лимфоцитов хозяина [15].

Следует признать, что практически все биотопы хозяина имеют защиту от патогенных микроорганизмов в соответствии с известным тезисом — “все живое должно быть защищено”. Эту защиту определяют конкретные субстраты биотопов хозяина: лизоцим, лактоферрин, карнозин, интерферон, иммуноглобулины, комплемент и др., что, однако,

Антилизосимная активность	Антигистоновая активность
Антикомплементарная активность	Антикарнозиновая активность
"Антиинтерфероновая" активность	Антииммуноглобулиновая активность
Антидефенсиновая активность	Антилактоферриновая активность

Рис. 2. Секретируемые факторы персистенции бактерий

не помешало патогенам (ассоциантам) в процессе эволюции выработать собственные антифакторы — секреторные протеазы (антилизосим, антилактоферрин, антикарнозин и др.), способствующие выживанию (персистированию) микроорганизмов в условиях инфицированного организма (рис. 2). Способность макроорганизма мобилизовать свои естественные врожденные механизмы резистентности при инфекции — это чрезвычайно важно, но недостаточно, так как несмотря на поддержку индигенной микрофлоры эта устойчивость может быть “пробита” патогеном.

Ассоциативные микроорганизмы наряду с блокированием эффекторных механизмов защиты хозяина в ряде случаев способствуют усилению патогенного потенциала таких же ассоциантов при инфекции.

Недавние исследования по изучению антагонистической активности бактерий при межмикробных взаимодействиях показали, что бактериальный антагонизм подвержен активной регуляции со стороны микроорганизмов различных таксонов. Была обнаружена способность пептидогликана бактерий регулировать межвидовые отношения в системе “прокариот—прокариот”. Показано, что регуляция антагонистической активности бактерий осуществлялась и за счет продукции антимикробных веществ, в частности литических ферментов [16].

Однако наряду с антагонизмом как инструментом взаимодействия прокариот не остались инертными и персистентные характеристики ассоциантов в условиях инфекционной патологии.

4. Регуляторные взаимоотношения симбионтов в микросимбиозе

Значительное внимание исследователей в последнее время уделено изучению взаимодействия симбионтов в микросимбиозе (доминирующая—ассоциативная микрофлора) при инфекции. Изучение межбактериальных взаимодействий симбионтов в ассоциативном сим-

биозе при инфекции выявило два существенных момента: 1) подавление факторов персистенции патогенов под действием анаэробной индигенной микрофлоры; 2) повышение персистентного потенциала патогенов и условно-патогенных микроорганизмов под действием ассоциантов-симбионтов при формировании патобиоценозов и бактерионосительства. Исследование состава кишечной микрофлоры и модификации ее персистентных свойств у больных сальмонеллезной инфекцией показало, что экзометаболиты индигенной анаэробной микрофлоры (бифидобактерий) способствовали снижению антилизосимного признака у сальмонелл, тогда как условно-патогенные факультативно-анаэробные микроорганизмы (энтеробактерии, стафилококки) оказывали преимущественно стимулирующий эффект в отношении этого персистентного признака возбудителя [17].

При инфекции, как известно, меняется персистентный потенциал микроорганизмов, а это существенно для развития инфекционного процесса. Оказалось, что под воздействием метаболитов грибов *Candida* spp. имело место резкое усиление антилизосимного фактора у анаэробных кокков, золотистых стафилококков, клебсиелл, кишечных палочек (как гемолитических, так и лактозонегативных), что объясняло персистенцию этих условно-патогенных ассоциантов в организме хозяина. С другой стороны, метаболиты *Candida* spp. не позволяли “зацепиться” за хозяина бифидобактериям, превотеллам, бактероидам, снижая антилизосимную активность этих микроорганизмов, способствуя формированию дисбиоза (рис. 3).

В то же время бактерии-ассоцианты усиливали персистентные признаки (антикомплементарную активность) у грибов *Candida* spp. Это удавалось анаэробным коккам, кишечным палочкам (лактозонегативным и гемолитическим), тогда как анаэробы — бактероиды, превотеллы, бифидобактерии, —

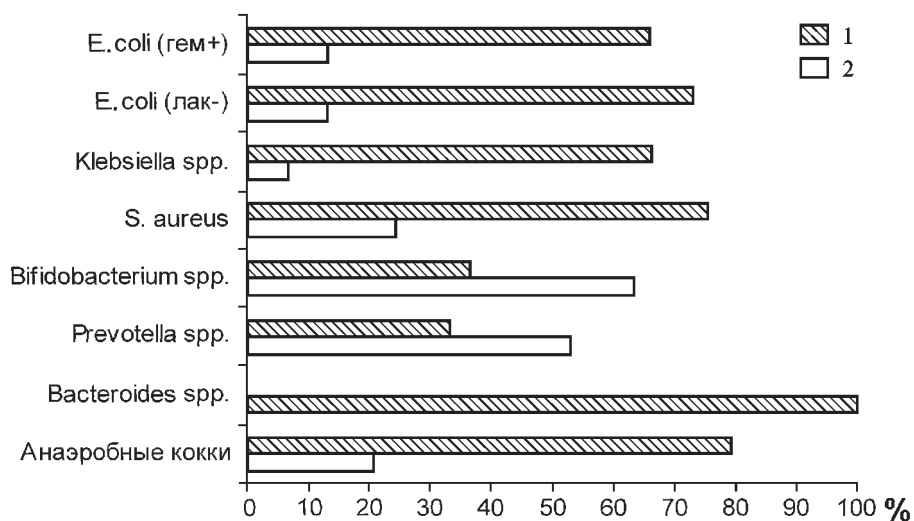


Рис. 3. Изменение антилизосимной активности (АЛ) бактерий под действием метаболитов грибов: 1 — повышение АЛ; 2 — снижение АЛ

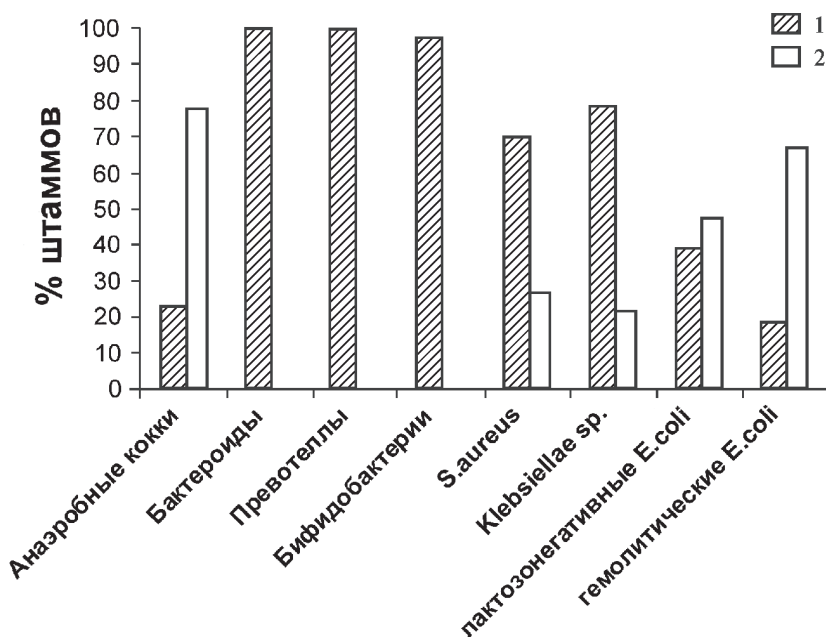


Рис. 4. Изменение антикомплемментарной активности (АКА) грибов при со-
культивировании с бактериями: 1 — снижение АКА; 2 — увеличение АКА

напротив, защищая хозяина, снижали антикомплемментарную активность грибов (рис. 4).

В рамках концепции ассоциативного симбиоза удалось расшифровать механизм колонизационной резистентности хозяина на модели репродуктивного тракта женщин, где антагонизм перекисьпродуцирующих лактобацилл, связанный с окислительным антибактериальным действием по отношению к патогенам, реализуется на фоне подавления активности их антиокислительных ферментов. И несмотря на то что патогены защищаются от гидроксильных радикалов пероксидазы лактобацилл с помощью каталазы, этот фермент ассоциативной микрофлоры блокируется при помощи ингибитора каталазы лактобацилл. Обработка бактериальных клеток гидроксильными радикалами приводила к заметному снижению гидрофобности патогенов, уменьшению их способности сорбировать на своей поверхности белки (лизоцим и гемоглобин), увеличению доли R-диссоциантов в бактериальных популяциях [18].

Таким образом, наличие в микробных биотопах человека активных форм кислорода, как продуцируемых клетками иммунной системы хозяина или представителями нормофлоры, не ограничивается прямым повреждающим действием на патогены. Активные формы кислорода в сублетальных концентрациях, модифицируя поверхностные структуры бактерий, регулируют взаимодействие микроорганизмов друг с другом и хозяином, определяя его колонизационную резистентность.

Изучение межмикробных взаимоотношений симбионтов — участников инфекции не позволяет игнорировать и выявление ранее неизвест-

ного механизма выживания патогенов и условно-патогенных бактерий в условиях окислительного стресса. Обнаружена протективная способность кишечной палочки от токсического действия гидроксильных радикалов, образующихся в реакции Фентона. Оказалось, что недостаток Fe^{2+} в среде культивирования повышал устойчивость бактерий к гидроксильным радикалам, но не к пероксиду водорода, что в условиях инфекции может быть реализовано ассоциативными микроорганизмами в качестве механизма их выживания (рис. 5).

Описанные факты выявления супрессивного эффекта экзометаболических индигенной микрофлоры (бифидобактерий) на персистентные свойства патогенов подтверждают роль анаэробных микроорганизмов в формировании и поддержании колонизационной резистентности хозяина, тогда как стимулирующее действие ассоциативной микрофлоры в отноше-

нии персистентного потенциала возбудителя инфекции, вероятно, может служить ключевым моментом формирования реконвалесцентного бактерионосительства.

Определенный интерес представляет изучение взаимоотношений бактериально-грибкового сообщества в условиях микросимбиоза человека, где были выявлены разнонаправленные эффекты микросимбионтов в отношении механизмов формирования ассоциативного симбиоза [19]. Увеличение пролиферации грибов происходило при снижении колонизационной резистентности биотопа: уменьшении численности бифидобактерий, лактобацилл и при наличии в биоценозе условно-патогенных бактерий (золотистых стафилококков, клебсиелл, лактозонегативных гемолитических кишечных палочек). Увеличение значений персистентных характеристик грибов и бактерий соответствовало нарастанию глубины микрoэкологических нарушений в кишечнике. Был расшифрован механизм защитно-

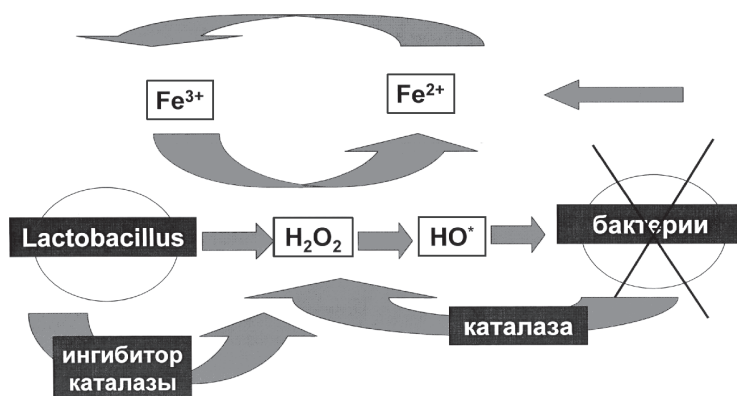


Рис. 5. Протективное действие патогенов в эффекте Фентона в условиях ассоциативного симбиоза

го действия дрожжевого грибка *Saccharomyces boulardii*, входящего в состав пробиотика “Энтерол”. Оказалось, что под действием грибка имело место снижение антилизосимного признака, усиление продукции колицинов лактозопозитивных кишечных палочек и восстановление нормального микробиоценоза кишечника. К тому же повышалась чувствительность энтеробактерий к цефалоспорином в ответ на действие сахаромикетов, что открывало новые возможности при выборе рациональной комбинации пробиотика с антибиотиками при лечении дисбиозов.

В последнее время появились работы, в которых обсуждаются механизмы взаимодействия ассоциативных симбионтов при вирусно-бактериальных инфекциях [20], где вирусно-бактериальные ассоциации рассматриваются как одна из форм ассоциативного симбиоза, формирующегося при вирусных инфекциях. Механизмы взаимного влияния вирусов и бактерий могут осуществляться как при непосредственном контакте вириона и бактериальной клетки, так и опосредованно через клетку хозяина, в которой паразитирует вирус, что в значительной степени усложняет работу исследователей.

Разнонаправленные результаты взаимодействия вирусов и бактерий (синергизм, антагонизм) определяются таксономией ассоциантов, условиями симбиоза (внутри либо вне клетки) и факторами, принимающими участие во взаимном влиянии ассоциантов (ферменты, адгезины, токсины и т.д.). Функционирование вирусно-бактериального ассоциативного симбиоза может иметь разные последствия для гомеостаза хозяина, определяя особенности течения и исход инфекционного процесса.

Не менее интересна работа Ю.Ю. Красноперовой [21], изучившей изменения патогенного потенциала микроорганизмов — симбионтов в протозойно-бактериальных ассоциациях кишечника. На модели протозооза, обусловленного *Blastocystis hominis*, был раскрыт механизм формирования патобиоценоза кишечника человека. Оказалось, что в процессе взаимoadaptации при совместном культивировании эшерихий с бластоцистами различной степени вирулентности в популяциях взаимодействующих микроорганизмов активируются механизмы группового отбора. Усиление вирулентности кишечных бактерий было сопряжено с изменением патогенного потенциала *B. hominis*. В результате взаимодействия *B. hominis* и *E. coli* в условиях *in vitro* у кишечных палочек было отмечено увеличение частоты встречаемости генетических детерминант факторов патогенности, обеспечивающих адгезию и токсинообразование. Была выявлена селекция и накопление генотипов *E. coli* с качественно новыми возможностями. По мнению автора, полученные материалы свидетельствовали об изменении экологических возможностей бактерий под влиянием ассоциантов бластоцист, приводящим к селекции и накоплению вирулентных вариантов в гетерогенной бактериальной

популяции, как механизма взаимодействия и выживания в протозойно-бактериальных ассоциациях.

5. Перспективы симбиотического подхода к инфекции

Единство хозяина с микробным миром — вполне закономерное явление, не вызывающее сомнений. Остается лишь понять суть этого биологического феномена и, следовательно, оценить открывающиеся для нас перспективы.

Итак, описанный при инфекции треугольник — хозяин—нормофлора—ассоцианты — основная платформа сосуществования симбиоза. Хозяин должен быть защищен от патогенов — это аксиома. Такую защиту представляет его иммунитет, как врожденный (конституциональный), так и приобретенный (адаптивный). Естественно, первую линию обороны составляют его “паттернраспознающие рецепторы”, осуществляющие избирательное распознавание “чужого” (инфекционного) от “своего” (неинфекционного). Но ведь именно этот ключевой вопрос “свой — чужой” ставит природа перед организмом при реализации симбиотических отношений. Существенную помощь в решении этой проблемы хозяину оказывают представители микробного мира — доминантная (индигенная) микрофлора, занявшая основные биотопы организма с учетом экологических возможностей “проживания”. Именно нормофлора оказывает прямой антагонистический эффект в отношении ассоциативных патогенов за счет раздражающего эффекта пептидогликана самих же ассоциантов. Но в этом, вероятно, и заключается двойственная функция пептидогликана как фактора агрессии (патогенности) для возбудителя и фактора включения иммунитета — защиты для хозяина. Распознавание бактериального пептидогликана осуществляют механизмы врожденного иммунитета организма [22].

Кроме понимания механизмов взаимодействия хозяина и патогена (ассоцианта) при инфекции к прикладным аспектам проблемы можно отнести и результаты экспериментальных исследований по изучению механизмов стимуляции антагонизма при межмикробных взаимодействиях, позволивших разработать критерии отбора пробиотических штаммов и предложить на этой основе модель создания новых поликомпонентных пробиотиков [16].

В настоящее время идет активный поиск новых методических ключей структурно-функциональной оценки биоценозов человека. Изучение межмикробных взаимоотношений в биоценозах слизистой оболочки миндалин у здоровых, бактерионосителей и больных по числу и направленности команд (усиление/подавление) функциональной активности факторов патогенности (персистенции) микросимбионтов позволило на основе кластерного анализа построить уравнения, позволяющие осуществлять раннюю ди-

агностику (прогнозирование) исхода взаимоотношений симбионтов [23].

Межклеточные взаимоотношения симбионтов, включая хозяина, в условиях инфекции помогают понять патогенетические особенности формирования эндогенных инфекций и дисбиозов различных биотопов организма. Удалось выявить связь кишечного дисбиоза с неспецифическими инфекциями мочевыделительной системы и представить схему патогенеза эндогенных инфекций этой системы с выделением основных этапов (преморбидный, транслкации, колонизации, альтерации, санации или персистенции) развития данной патологии [24].

Другим перспективным направлением в инфекционной патологии следует считать “выбивание” ассоциантов из биотопа путем подавления (снижения) персистентного потенциала патогенов. При этом осуществлять эту стратегию можно, опираясь как на банк препаратов с антиперсистентным эффектом, так и путем использования новых “ключевых” представителей нормофлоры, создавая для их расселения благоприятные экологические условия.

При обсуждении вопроса перспективных стратегий для борьбы с инфекцией следует обратить внимание на то, что изучать: модуляцию персистентных характеристик автономных бактерий или микробной популяции? Многоклеточная популяция в отличие от обособленной микробной клетки ведет себя иначе. Популяционно-коммуникативное направление достаточно перспективно в изучении инфекционной патологии. Существенную поддержку этому подходу принесли новые факты по этологии (поведению) бактерий, кворум сенсинг (QS — ощущение кворума), представления о межклеточном матриксе и другие материалы, определяющие целостность и гомеостаз популяции, использующей сигнальные молекулы — алкилоксибензолы (АОБ), на уровне которых подаются команды межклеточного общения и регулируется собственная плотность бактериальной популяции.

Спектр сигнальных молекул, участвующих в межклеточном общении, не ограничивается АОБ и, вероятно, может быть дополнен лектинами лакто- и бифидумбактерий, а это существенно для понимания механизмов микробной терапии инфекции.

При этом следует четко разделить исследования *in vitro* и *in vivo*, поскольку они имеют разные мишени. В условиях *in vitro* (в пробирке) изучается влияние воздействия, где мишенью являются отдельные (автономные) микробные клетки, чувствительность которых к воздействию и определяется. В условиях *in vivo* (в организме) при применении препаратов мы реально сталкиваемся с бактериальной популяцией. Именно по микробной популяции оценивается эффективность исследуемых препаратов. Контролируя динамику факторов персистенции микроорганизмов, можно получить препараты, снижающие персистентный потенциал микроорганизмов, что в конечном счете будет способствовать элиминации бактерий из организма.

Экспериментальное изучение влияния метилрезорцина (С-7 АОБ) и гексилрезорцина (С-12 АОБ) из группы алкилоксибензолов достаточно четко продемонстрировало переход части клонов популяции с высоким персистентным потенциалом в группу клонов с более низким уровнем признака [25, 26]. Если удастся использовать АОБ (аутоиндукторы) либо какие-то сходные препараты по сценарию изменения структуры популяции бактерий (смена вирулентных на авирулентные клоны), это может способствовать не только выяснению механизмов ассоциативного симбиоза при инфекции, но и откроет новые перспективы в лечении и профилактике инфекционных болезней. Это направление сейчас находит все больше сторонников [27].

Подводя итог обсуждаемой проблемы, следует отметить, что инфекция — это модельная система ассоциативного симбиоза, в структурно-функциональном отношении которого выделены 3 вектора: хозяин—нормофлора, хозяин—ассоцианты и микросимбиоз. Функции симбионтов определяют колонизационную резистентность хозяина, формирование дисбиозов и патобиоценозов. Антимикробная устойчивость биотопов организма связана с субстратами, инактивацию которых осуществляют микросимбионты с персистентными характеристиками. В основе взаимодействия симбионтов при инфекции — изменение их персистентного потенциала и антагонизм как возбудителя, так и комменсальных партнеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *de Bari A.A.* 1879 (цит. по: Руш К., Руш Ф.) Микробиологическая терапия. М.: Арнебия, 2003. С. 22.
2. *Маргелис Л.* Роль симбиоза в эволюции клетки. М.: Мир, 1983. 352 с.
3. *Lange R.* Bacterial symbiosis with plants // *Symbiosis*. Vol. 1 / Ed. S.M. Henry. New York: Academic Press, 1966. P. 99—170.
4. *Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В.* Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264 с.
5. *Van der Vaaij.* Colonial resistance of the digestive tract. Mechanism and clinical consequences // *Nahrung*. 1987. Vol. 31. N 5/6. P. 507—517.
6. *Усвядов Б.Я., Карташова О.Л.* Микрофлора верхних дыхательных путей человека // *Экология микроорганизмов человека*. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. С. 103—166.
7. *Tannock G.W.* Role of the indigenous microbiota in health and disease // *Therapeutic Microbiology* / Ed. J. Versalovic, M. Wilson. Washington, D.C.: ASM Press, 2008. P. 9—18.

8. Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Стадников А.А. и др. Антикарнозиновая активность стафилококков как критерий оценки их персистентного потенциала // Журн. микробиол. 2006. № 4. С. 13—16.
9. Вальшева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2005. 22 с.
10. Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. Микробная экология пищеварительного тракта человека // Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. С. 167—290.
11. Ильин В.К., Воложин А.И., Виха Г.В. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания. М.: Наука, 2005. С. 274.
12. Ройт А., Бристофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., 2000. 582 с.
13. Петров Р.В. Иммунология. М., 1982. 368 с.
14. Janeway C.A., Medzhitov R. 2002. Innate immune recognition // Ann. Rev. Immunol. 1982. Vol. 20. P. 197—216.
15. Кокряков В.Н. Очерки врожденного иммунитета. СПб.: Наука, 2006. 262 с.
16. Семенов А.В. Характеристика антагонистической активности бактерий при межмикробных взаимодействиях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2009. 22 с.
17. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Иванова Е.В. и др. Взаимодействие возбудителя с ассоциативными бактериями при сальмонеллезной инфекции // Журн. микробиол. 2008. № 3. С. 3—6.
18. Сгибнев А.В. Механизмы выживания бактерий в условиях окислительного стресса и дефицита ионов железа // Журн. микробиол. 2006. № 4. С. 20—22.
19. Перунова Н.Б. Характеристика биологических свойств микроорганизмов в бактериально-грибковых ассоциациях кишечника человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2003. 27 с.
20. Усвятцов Б.Я., Паньков А.С., Бухарин О.В. Механизмы взаимодействия ассоциативных симбионтов при вирусно-бактериальных инфекциях // Журн. микробиол. 2009. № 2. С. 117—121.
21. Красноперева Ю.Ю. Характеристика изменений патогенного потенциала микроорганизмов — симбионтов в протозойно-бактериальных ассоциациях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. 2009. 40 с.
22. Dziarski R. Peptidoglycan recognition in innate immunity // J. Endotoxin Res. 2005. Vol. 11. P. 304—310.
23. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Хлопко Ю.А. Структурно-функциональная характеристика микросимбиотоза человека // Журн. микробиол. 2009. № 4. С. 4—8.
24. Гриценко В.А. Микроэкологические аспекты инфекции мочевыделительной системы // Экология микроорганизмов человека. 2006. С. 389—470.
25. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Эль-Регистан Г.И. и др. Влияние химического аналога внеклеточных микробных ауторегуляторов на антилизоцимную активность бактерий // Журн. микробиол. 2007. № 6. С. 3—6.
26. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Явнова С.В. Изменение популяционной структуры бактерий по антилизоцимному признаку под влиянием гексилрезорцина // Журн. микробиол. 2008. № 6. С. 7—10.
27. Хмель И.А. Quorum sensing: регуляция и коммуникация у бактерий // Бюл. МОИП. Отд. биол. Приложение. 2009. Т. 114. Вып. 2. С. 17—18.

Поступила в редакцию
23.12.09

SYMBIOSIS AS A BIOLOGICAL BASIS OF INFECTION

O.V. Bukharin

Symbiosis has been considered as a biological basis of infectious process. Particular attention was paid to the change of paradigm in symbiology and the appearance of a novel term — associative symbiosis. Principal structural-and-functional elements of associative symbiosis were estimated, and 3 vectors of infectious process such as 1) host — normaflora, 2) host — associants, 3) associants — indigous microflora (microsymbiocenosis) were isolated. Functions of microsymbionts that determine colonization resistance of the host, and the formation of dysbioses and pathobiocenoses were reviewed. Defensibility of biotopes of an organism against microbes is connected with substrates overcoming of which, associants with persistent potential carry out. Basis of interaction of symbionts makes up the change of persistent potential and antagonism both of an infectious causative agent and of commensal microorganisms. Material was presented to characterize the role of intercellular interactions of symbionts at the level of prokaryotes, pro-eukaryotes under conditions of infectious pathology.

Key words: *associative symbiosis, infection, persistence, colonizing resistance, intercellular interactions.*

Сведения об авторе

Бухарин Олег Валерьевич — чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, директор Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Тел.: (353) 277-27-07; e-mail: ikvs@esoo.ru