

УДК616

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С МИКРОБНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ

Пигасова А. А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: pigasovalensk@mail.ru

Этиологическим фактором некоторых воспалительных заболеваний являются различные микробные ассоциации. Ассоциированные инфекции обладают рядом особенностей взаимодействий между микроорганизмами в сообществе. Микроорганизмы в ассоциации могут существенно влиять на формы и течение инфекционного процесса. Например, при изучении биологических свойств энтеробактерий в микробных ассоциациях они проявляли более высокую токсическую активность, чем их монокультуры. Клетки иммунной системы определенно действуют на отдельные микроорганизмы. В данной статье рассмотрен иммунный ответ на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Так, на первый – иммунный ответ проявляется в виде воспалительных процессов. Основную роль в защите от *Staphylococcus aureus* играют нейтрофилы. *Escherichia coli* – это один из микроорганизмов нормальной микрофлоры кишечника человека, но при атипичной локализации он может стать возбудителем заболевания. Также есть и патогенные штаммы *Escherichia coli*. Высокий уровень антител классов E или G к условно-патогенной микрофлоре (в том числе и *Escherichia coli*) будет приводить к развитию и поддержанию инфекционно-аллергического воспаления. Но как клетки иммунной системы взаимодействуют с микробными ассоциациями? Этому вопросу посвящена данная статья.

Ключевые слова: микробная ассоциация, иммунная система, золотистый стафилококк, кишечная палочка.

## INTERECTION OF CELLS OF IMMUNE SYSTEM WITH MICROBIAL ASSOCIATION

Pigasova A. A.

Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: pigasovalensk@mail.ru.

Etiological factor of some inflammatory diseases are various microbial associations. The associated infections have a number of features of interactions between microorganisms in community. Microorganisms in association can significantly influence forms and the course of infectious process. For example, when studying biological properties of *Enterobacteriaceae* in microbial associations they showed higher toxic activity, than their monocultures. Cells of immune system definitely affect separate microorganisms. In this article the immune response to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* is considered. So, on the first – the immune response is shown in the form of inflammatory processes. The main role in protection against *Staphylococcus aureus* is played by neutrophils. *Escherichia coli* are one of microorganisms of normal intestinal microflora of the person, but at atypical localization it can become the causative agent of a disease. There are also pathogenic strains of *Escherichia coli*. The high level of antibodies of classes of E or G to an opportunistic microflora (including *Escherichia coli*) will lead to development and maintaining of an infectious and allergic inflammation. But how cells of immune system interact with microbial associations? This article is devoted to this question.

Key words: microbial association, immune system, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

Микробные ассоциации – это естественные или искусственно созданные человеком сообщества микроорганизмов, которые основаны на симбиотических или метабиотических отношениях. Отдельные виды микроорганизмов, составляющих микробные ассоциации, обычно устойчивы к продуктам жизнедеятельности др. видов, участвующих в этой ассоциации, и используют эти продукты как источник энергии, углерода и азота или в качестве факторов роста [3].

Среди заболеваний, вызываемых микробными ассоциациями, можно выделить такие, как некоторые заболевания мочеполовой системы, перитониты [1], абсцессы и гангрены легких, острые пневмонии [12], тонзиллиты [2], ангина Симановского-Плаута-Венсана, заболевания верхних дыхательных путей [16] и др.

Приведем пример, по результатам одного из исследований микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара, было выявлено, что в ассоциациях преобладали следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Acinetobacter baumannii*. А такие виды, как *Enterobacter agglomerans* и *Proteus mirabilis*, у пациентов отделения раневой инфекции зарегистрированы только в составе ассоциаций [13].

Ассоциированные инфекции обладают рядом особенностей межмикробных взаимодействий, которые могут существенно влиять на формы и течение инфекционного процесса [8]. Механизмы отягощенного течения ассоциированных инфекций следующие:

- микробы-ассоцианты усиливают действие детерминант вирулентности основного возбудителя;
- условно-патогенные энтеробактерии в микробных ассоциациях обладают резко выраженной протеолитической активностью, особенно протей и сине-гнойная палочка;
- микробы-ассоцианты нередко обладают множественной лекарственной устойчивостью, которая связана с выработкой адаптивных ферментов, разрушающих данный антибиотик.

Вышеизложенные положения можно доказать исследованием, проведенным на кафедре микробиологии Башкирского медицинского университета. Проводилось изучение роли условно-патогенных энтеробактерий в различных микробных ассоциациях. При изучении биологических свойств энтеробактерий в микробных ассоциациях они проявляли более высокую токсическую активность, чем их монокультуры. Например, вирулентность монокультуры *Enterobacter* - 26,3%, а вирулентность микробной ассоциации *Enterobacter* и *Citrobacter* - 57,1% [5, 15].

Иммунный ответ на представителей разных видов будет, безусловно, неодинаков [7]. Для того, чтобы проанализировать взаимодействие клеток иммунной системы с микробными ассоциациями, рассмотрим ассоциацию *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Для начала обсудим защитные реакции макроорганизма на каждый вид отдельно.

*Staphylococcus aureus*. Патогенность золотистого стафилококка связана с тремя группами факторов: колонизацией и адгезией, при которых важную роль играет тейхоевая кислота клеточной стенки; персистенцией, происходящей за счет факторов, препятствующих фагоцитозу; а также выработкой токсинов различного механизма действия (гемолизин, лейкоцитин, энтеротоксины, эксфолиатины) и ферментов вирулентности (плазмокоагулазы, гиалуронидазы, фибринолизина, ДНК-азы, РНК-азы, лецитовителлазы,  $\beta$ -лактамазы и др.) [15].

TLR2 считается наиболее значимым для распознавания структур стафилококка – тейхоевые кислоты, пептидогликан, фенолрастворимые модулины и т.д. В распознавании также возможно участие Nod2 и TLR9. Рецепция инициирует в клетках макроорганизма синтез и секрецию провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8 (IL-8) и т.д. Помимо регуляции численности лейкоцитов, цитокины оказывают влияние на функциональное состояние фагоцитов: осуществляют прайминг нейтрофилов. Развивается воспалительная реакция.

Следует отметить, что основную роль в защите макроорганизма от стафилококковой инфекции играют нейтрофильные лейкоциты, первыми пребывающие в очаг воспаления. Главной их функцией является поглощение и уничтожение бактерий. Ключевая роль нейтрофилов в борьбе против *S. aureus* обусловлена фагоцитарной функцией этих клеток, которая заключается в поглощении и последующем уничтожении бактерий. Конечный результат достигается благодаря мощному по сравнению с другими фагоцитами бактерицидному потенциалу нейтрофилов. При поглощении патогена клетки вырабатывают активные формы кислорода непосредственно в полость фагосомы с помощью мембранного фермента NADPH-оксидазы. Многочисленные гранулы нейтрофилов содержат антибактериальные белки (дефензины, катепсины, лизоцим и т.д.). При слиянии мембран фагосомы и гранул нейтрофилов эти соединения оказывают своё бактерицидное действие на патоген.

Что касается гуморального иммунитета, то основная функция антител в защите макроорганизма от *S. aureus* – это опсонизация. Среди всех классов иммуноглобулинов основную долю сывороточных антистафилококковых антител составляют антитела класса G. Хотя IgA, взаимодействующие с поверхностными антигенами бактерии, также представлены в большом количестве.

В гнойных ранах, возбудителем инфекции в которых является *S. aureus*, концентрация IgG в 5 раз больше, чем в экссудате стерильных ран. Тогда как концентрации других иммуноглобулинов при наличии или отсутствии инфицирования раны остаются неизменными.

Не менее важной функцией антител представляется нейтрализация микробных токсинов. Токсины *S. aureus* индуцируют выработку антитоксических антител, что позволяет снизить остроту клинических проявлений стафилококковых инфекций [14].

*Escherichia coli* в норме является представителем микрофлоры желудочно-кишечного тракта [10]. Иммуномодулирующая функция осуществляется как по отношению к неспецифическим факторам защиты, так и собственно адаптивному иммунному ответу. За счет микробиоты происходит запуск и последующая активация синтеза неспецифических

факторов защиты как гуморальных (лизоцим, пропердин, комплемент), так и клеточных (фагоцитоз). Воздействие на иммунитет включает в себя стимуляцию созревания лимфоидного аппарата кишечника, активацию синтеза sIgA и стимуляцию продукции цитокинов и интерферонов колоноцитами [4]. Таким образом, современная концепция симбиоза микро- и макроорганизмов связана с индукцией последним толерантности к антигенам индигенной и условно-патогенной микрофлоры, а также с функцией индуцированных Т-регуляторных лимфоцитов (CD4+, CD25+, FOXP-3+), способных подавлять иммунный ответ на антигены этих бактерий [17].

Совсем иначе идут процессы взаимодействия клеток иммунной системы с *E. coli* в том случае, когда последняя оказывается в атипичном месте (или при попадании патогенных штаммов *E. coli*).

В подобных случаях происходит активация факторов неспецифического иммунитета и выработки антител. Высокий уровень антител классов Е или G к условно-патогенной микрофлоре будет приводить к развитию и поддержанию инфекционно-аллергического воспаления либо по атопическому (I) типу, либо по антителзависимой клеточной цитотоксичности (V типу) [9]. Значит, нарушенная иммунная толерантность к данным микроорганизмам будет приводить к поддержанию воспалительного процесса, что клинически будет проявляться рецидивирующими заболеваниями [11].

Имеется очень мало исследований о том, как клетки иммунной системы взаимодействуют с микробными ассоциациями. Возможно, они из ассоциации выбирают «приоритетного» микроорганизма или действуют отдельно на каждый микроорганизм также как и в монокультуре.

Немногочисленные исследования в этой области открывают большие перспективы перед нами, т.к. изучение действий иммунной системы против микробных ассоциаций дает возможность разработки способов помощи в иммунном ответе, ведь у микробных ассоциаций повышается резистентность ко многим антибиотикам, и антибиотикотерапия становится безрезультатной.

### Список литературы

1. Айламяян Э. К. Акушерство: учебник для медицинских вузов. – 8-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2014. - С. 385 – 386.
2. Бабушкин С.А., Ивенских В.И., Мамаев А.В., Ожгибесов Г.П., Никулина Е.А., Шубина Н.В., Годовалов А.П. Эпидемиологические и микробиологические аспекты заболеваемости острыми фарингитами и тонзиллитами сотрудников МВД России по Пермскому краю // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 6. – С. 27-33.

3. Большая советская энциклопедия: в 30 т. / Гл. ред. А. М. Прохоров. - Т. 16: Мезия—Моршанск - М.: Сов. энциклопедия, 1974.
4. Булатова. Е. М., Богданова Н. М., Лобанова Е. А., Габруская Т. В. Кишечная микробиота: современные представления. / Педиатрия. —Т. 87, №3. - 2009. – С. 105-109.
5. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П. Изучение микробного пейзажа толстого кишечника при кандидозном носительстве // Медицинский вестник МВД. – 2016. – Т. 80, № 1 (80). – С. 41-43.
6. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П., Ларин А.Э., Ларина П.М. Выявление *Staphylococcus aureus* при изменении микробиоценоза толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 12 (136). – С. 36-38.
7. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Характеристика *Candida* spp. в грибково-бактериальных ассоциаций при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 65.
8. Годовалов А.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П., Быкова Л.П., Ларин А.Э., Ларина П.М. Изменение микробиоценоза толстого кишечника при воспалительных заболеваниях, вызванных *Staphylococcus aureus* // Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и при-кладные аспекты современной инфектологии». – 2016. – С. 70-73.
9. Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. и др. Дисрегуляция иммунного ответа на индигенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, №2. - С. 45-49.
10. Красникова Л. В., Гунькова П. И. Микробиологическая безопасность пищевого сырья и готовой продукции: Учеб.-метод.пособие. – СПб.: НИУ ИТМО; ИХиБТ, 2014. – С. 3.
11. Кутенкова Н.Е. Роль атопической сенсибилизации к условно-патогенной микрофлоре в патогенезе рецидивирующих респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста: Автореф. дисс....канд. мед. наук. - Кемерово, 2012. - 24 с.
12. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студ. Высш. Мед. Учеб. Заведений: перевод с укр. Издания / [Андрианова Т. В., Бобырь В. В., Виноград Н. А. и др.]; под ред. В. П. Широкова. – Винница: Нова Книга, 2015. – С. 691.
13. Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. №3 (27). URL:<http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobnyh-assotsiatsiy-prignoinosepticheskikh->

infektsiyah-v-otdelenii-ranevoy-infektsii-mnogoprofilnogo-statsionara (дата обращения: 28.04.2017).

14. Слободчикова С. В. Влияние антител и цитокинов на эффективность фагоцитоза *Staphylococcus aureus*: дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2014. С. 18 – 35.

15. Условно-патогенные грамотрицательные и грамположительные бактерии: уч. пос. для студентов /Сост.: З. Г. Габидуллин, Т. А.Савченко, Ю. З Габидуллин, М. М. Туйгунов, А. К. Булгаков, Г. К. Давлетшина, Р. С. Суфияров, И. Н. Усманова, Р. Ф. Хуснаризов. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014.- С. 41-43.

16. Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Годовалов А.П., Быкова Л.П. Опсонизация *Candida albicans* иммуноглобулином для внутривенного введения // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 434.

17. Ярилин А.А. Иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.