

ОСОБЕННОСТИ МЕЖМИКРОБНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Антонян А.А., Горбунова Е.А.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г.Пермь, ул.Петропавловская, д.26) arturantonyan12@gmail.com

В природе организмы редко живут в изоляции. Они сосуществуют в сложных биотопах с различными симбиотическими отношениями. Эти отношения охватывают широкий диапазон, включая мутуализм, комменсализм, паразитизм, хищничество, аменсализм и конкуренция. Данные взаимодействия также широко распространены в микробных сообществах, где микробы могут обмениваться или конкурировать за питательные вещества, сигнальные молекулы или иммунные механизмы уклонения. Несмотря на то, что такие экологические взаимодействия в микробных сообществах были не так давно изучены, до сих пор не ясно, какой диапазон нормальных взаимодействий может быть между микробами, связанными с человеком, и как их возникновение в микробной популяции может влиять на здоровье или болезнь хозяина. В кишечном биоценозе происходит взаимодействие между различными видами микроорганизмов. Оно может быть синергидным, антагонистическими, нейтральным. При дисбиозе толстого кишечника часто выявляется высокое содержание условно патогенных микроорганизмов в составе микрофлоры, отмечается преобладание стафилококков и грибов рода *Candida*. При дисбиозе отмечается изменение антагонистической активности. В данном обзоре были рассмотрены основные виды межмикробных отношений микробиоты толстого кишечника.

Ключевые слова: межмикробные отношения, толстый кишечник, антагонизм.

FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MICROFLORA OF THE LARGE INTESTINE

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A.Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26), arturantonyan12@gmail.com

Antonyan A. A., Gorbunova E. A.

In nature, organisms rarely live in isolation. They coexist in the complex habitats with various symbiotic relationships. These relations cover a wide range, including mutualism, commensalism, parasitism, predation, and competition amensalism. These interactions are also widespread in the microbial communities, where microbes can exchange or compete for nutrients, signaling molecules, or immune evasion mechanisms. Despite the fact that such ecological interactions in the microbial communities was recently studied, it is yet not clear what the range of normal interactions between microbes associated with the might be, nor how their occurrence throughout a microbial population may influence the host health or disease. In dysbiosis of the large intestine there is often revealed high content of the conditionally pathogenic microorganisms of the intestinal microflora, there is a predominance of staphylococci and *Candida*. In dysbiosis there is a change of antagonistic activity. In this article we have described the main types of the interactions between microorganisms.

Keywords: microbial relationships, large intestine, antagonism.

С современных позиций микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества микробных сообществ, занимающих многочисленные биотопы на коже и слизистых оболочках всех открытых внешних полостей макроорганизма. В естественной среде человека

микроорганизмы находятся в сложных микробных ассоциациях, внутри которых складываются разные формы взаимоотношений. Представители нормальной микрофлоры слизистых оболочек и кожи человека относятся к условно патогенным видам, которые при определенных обстоятельствах могут вызвать заболевание. Микробная флора биоценоза слизистой оболочки дыхательных путей претерпевает изменения у лиц, страдающих различными заболеваниями. Анализ особенностей микрофлоры зева у детей в отделения интенсивной терапии показал, что у таких больных происходит замещение индигенной микрофлоры на энтерококки, грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии, которые не свойственны в норме. Наличие на слизистой оболочке миндалин человека ассоциаций возбудителя дифтерии с болезнетворными стафилококками и стрептококками приводит к тяжелой интоксикации организмы за счёт усиления действия дифтерического токсина ферментами кокков [3]. Экзометаболиты *C. albicans* обладают ингибирующим эффектом на активность каталазы штаммов *S. aureus* и *E. coli*, что приводит к увеличению повреждающего эффекта активных форм кислорода – это может влиять на выживание и численность микробной ассоциации. Увеличение среднесуточной активности каталазы и гемолитической активности *P. aeruginosa* под действием экзометаболитов *C. albicans*, может свидетельствовать о высоком персистентном и патогенном потенциале ассоциации *P. aeruginosa* с *C. albicans*. Действительно по данным Е.В. Шаталовой ассоциация *P. aeruginosa* и *C. albicans* зачастую встречается при наиболее тяжелых смешанных инфекциях ожоговой травмы [4].

В кишечном микробиоме, например, одной из причин дисбактериозов кишечника являются грибково-бактериальные ассоциации. Наиболее детально изучен кишечный микробиоценоз. В связи с этим в настоящем обзоре будут рассмотрены особенности межмикробных взаимоотношений в толстокишечной микробиоте.

Для изучения вопроса о межмикробных взаимодействиях необходимо понять концепцию о микробиоценозах – открытых полимикробных сообществах, которые, взаимодействуя с организмом хозяина и между собой могут в значительной степени влиять на его функциональное состояние. Было обнаружено, что количество межмикробных отношений довольно невелико как в области здоровья, так и при заболеваниях. Однако заболевание проявляет значительно большее число различных взаимоотношений. В ходе исследований [1] было выяснено, что, во-первых, микрофлора просвета кишки существует в условиях избыточного количества питательного субстрата, что не является фактором саморегуляции, во-вторых, изменения в метаболических системах макроорганизма являются первичными при изученных заболеваниях, за развитие которых отвечает нормальная кишечная микрофлора [1]. Между различными видами микроорганизмов, заселяющих внутренние среды человека (в частности, кишечник) существует несколько типов взаимодействий: синергидное, антагонистическое, нейтральные [8].

Примером взаимодействия микроорганизмов может служить изменение антилизоцимной активности микросимбионтов [7]. Антагонистическое действие – ингибирование роста ряда штаммов при взаимодействии с бифидобактериями (особенно выражено действие на лактозопозитивные и гемолитические варианты *E. coli*, *E. faecium* и *S. aureus*). При эубиозе обнаруживается подавление «доминантными» видами микрофлоры условно патогенных организмов, что является одним из механизмов саморегуляции. Так, например, *E. coli* продуцирует бактериоцин, который непосредственно ингибирует рост соответствующей энтерогеморрагической *E. coli* (ЕНЕС) и конкурирует с ЕНЕС за органические кислоты, аминокислоты и другие питательные вещества [2,9]. Поглощая общие ограниченные ресурсы, кишечная микробиота по существу вызывает голод конкурирующих патогенов. В частности, вызывает интерес способность отдельных кислоторезистентных лактобактерий пролиферировать в желудке и конкурировать с *Helicobacter pylori* за органический субстрат, способствуя поддержанию его концентрации в норме [7,8]. Известно, что *E. faecium* способны подавлять биоопленкообразование и антилизоцимную активность грибов *C. albicans*, тогда как *E. faecalis* наоборот повышает их персистентные свойства [4,5]. *L. acidophilus* D75, выделяя бактериоцины, способствуют деструкции клеток в биопленках таких бактерий, как *P. mirabilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia* и дрожжей рода *Candida*, что может быть выявлено как *in vivo*, так и *in vitro* [6].

Антагонистическая активность напрямую связана с состоянием микрофлоры кишечника и организма в целом, а значит, изменяется при дисбиозе.

В симбиотической группе, существующей на основе мутуалистических взаимоотношений, устанавливается особое разделение метаболических функций между микроорганизмами, при котором формируется взаимный обмен. *Bifidobacterium* spp. и другие микроорганизмы, продуцирующие органические кислоты в биотопе, смещают рН среды в кислую сторону, создавая благоприятные условия для роста дрожжей рода *Candida*, которые обогащают среду обитания этой группы бактерий аминокислотами и витаминами [8]. Установлено, что сокультивирование штаммов *B. bifidum* и *B. lactis* приводит к увеличению их роста, а *Bacteroides thetaiotaomicron* стимулирует рост *B. hydrogenotrophica*. Кроме того, в ассоциации облигатно-анаэробных бактерий происходит обмен генетическим материалом, как это показано на примере *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp. [7]. Синергетическим взаимодействием можно считать усиление экспрессии факторов патогенности условно патогенной микрофлоры при взаимодействии с патогенной (повышение гемолитической и антилизоцимной активности) [7]. Подобные взаимодействия могут обуславливать развитие дисбиоза как осложнения, например, после гриппа.

При дисбиозе толстого кишечника часто выявляется высокое содержание условно патогенных микроорганизмов в составе микрофлоры, отмечается преобладание стафилококков и грибов рода *Candida*. Видовой состав условно патогенной микрофлоры варьируется в зависимости

от причины, вызвавшей дисбиоз: при нарушениях со стороны желчевыводящих путей увеличивается количество энтеробактерий (особенно лактозонегативных видов), при паразитарных инвазиях отмечен рост количества протеев [10, 11].

При панкреонекрозе у лабораторных мышей выявляется дисбиоз кишечника. В этих условиях отмечается значительное снижение *Saccharibacteria* и *Tenericutes*, но повышение *Escherichia-Shigella* и *Phascolarctobacterium*. При этом отмечается снижение антимикробных факторов в апикальнозернистых клетках Панета, что приводит к размножению и коллаборации определенных видов условно-патогенной микрофлоры. Возможно, этот факт лежит в патогенезе нарушений кишечного барьера при остром панкреатите [12, 15].

Микробиологические исследования почти 1000 образцов кала новорождённых показали, что высокое преобладание *Escherichia coli* было ассоциировано с дальнейшим развитием экземы, а повышение содержания *Clostridium difficile* сочеталось с высоким риском развития экземы, рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, аллергической сенсibilизации и атопического дерматита [9].

Кроме того, было показано наличие взаимосвязи между мукозальным и системным иммунным ответом и количеством видов микроорганизмов, вовлечённых в защиту или в развитие аллергических заболеваний. Sjögren и соавторы продемонстрировали, что разнообразие видов бифидобактерий ассоциировалось с ускоренным созреванием системы мукозального секреторного IgA, а высокое содержание *Bacteroides fragilis* на ранних этапах колонизации ЖКТ уменьшало активность иммунного ответа на липополисахарид [2,9].

Так же есть подозрения, что взаимодействия сообществ условно патогенных организмов при дисбиозе могут оказывать отрицательное влияние на кишечник, являясь фактором риска для развития таких заболеваний как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, но для утвердительного или отрицательного ответа на этот вопрос необходимо дальнейшее изучение микробиоты в различных условиях [13, 14].

Заключение

Таким образом, в кишечном биоценозе происходит взаимодействие между различными видами микроорганизмов. Оно может быть синергидным, антагонистическими, нейтральным. При дисбиозе толстого кишечника часто выявляется высокое содержание условно патогенных микроорганизмов в составе микрофлоры, отмечается преобладание стафилококков и грибов рода *Candida*. При дисбиозе отмечается изменение антагонистической активности.

Межмикробные взаимодействия влияют на численность видов нормальной микрофлоры человека и патогенных видов, на рост биопленок, а также способствуют развитию серьезных заболеваний.

Список использованной литературы

1. Азнабаева Л. М. «Микробные социумы» или жизнь микроорганизмов на слизистых оболочках // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2012. - №3. – С. 1-13.
2. 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.
3. 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.
4. Годовалов А.П., Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 6 (130). С. 109-113.
5. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ларин А.Э., Ларина П.М. Изменение микробиоценоза толстого кишечника при выделении *Candida sp* // Успехи медицинской микологии. 2015. Т. 14. № 14. С. 181-183.
6. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Шипилина Е.Д. Некоторые особенности лабораторной диагностики дисбиотических состояний полости рта // В мире научных открытий. 2010. № 4-14. С. 7-8.
7. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Характеристика *Candida spp.* в грибково-бактериальных ассоциациях при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 65.
8. Костерина В.В., Рябинина А.П., Леонов В.В., Варницына В.В., Николенко М. В., Паромова Я.И., Тимохина Т.Х. Изменение среднесуточной гемолитической и каталазной активности госпитальных штаммов ассоциативной микробиоты под действием экзометаболитов *Candida albicans* в эксперименте // Вестник Югорского Государственного Университета. - 2009. - №3 (14). – С. 58-61.
9. Пашина О.А., Сычева М.В., Карташова О.Л., Попова Л.П., Пашкова Т.М. Генетическая характеристика вирулентного потенциала энтерококков, выделенных из разных биотопов тела человека, и модификация факторов персистенции *Candida albicans* под их влиянием // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. - №4. – С. 1-10.
10. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Орлова О.Г. Ультраструктура биопленок при внутривидовом и межвидовом взаимодействии условно патогенных бактерий // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2014. - №1. – С. 1-11.
11. Салгина А.В., Иванова Е.В., Бондаренко Т.А., Перунова Н.Б. Антилизозимная активность в ассоциации облигатноанаэробных микросимбионтов кишечника человека // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2014. - №3. – С. 1-

12. Симонова Е.В., Пономарева О.А. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №8. – С. 20-25.
13. Шестопалов А.В., Шестопалова М.А., Дудникова Э.В., Колмакова Т.С., Чистяков В.А. Кишечная микрофлора и гигиеническая теория атопии // Медицинский вестник Юга России. – 2013. - №2. – С. 25-30.
14. Nesvizhski I.V., Vorobev A.A., Belonosov S.S., Lobanov V.E., Inozemtseva L.O., Gasparian S.A. Analysis of ordinary microbial relationships in human colonic dysbacteriosis // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. – 1997. - №3. – С. 23–26.
15. Nobuhiko Kamada, Grace Y. Chen, Naohiro Inohara, and Gabriel Núñez. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota // Nature Immunology. – 2013. - №14. – С. 685–690.