

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lycaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© И.В. Гладышева, С.В. Черкасов, 2019

УДК 579.61

И.В. Гладышева, С.В. Черкасов

КОРИНЕБАКТЕРИИ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ ИЛИ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОБИОТИКИ?

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

Род *Corynebacterium* содержит более 100 видов, подавляющее большинство которых было выделено от человека. Обычный подход к рассмотрению данной группы микроорганизмов в качестве возбудителей инфекции у людей в последнее время утратил свою актуальность. Внимание исследователей все больше привлекают недифтерийные или непатогенные коринебактерии – основные представители нормальной флора кожи и слизистых оболочек человека. В этом обзоре мы суммировали литературные данные и результаты наших собственных исследований биологических свойств недифтерийных коринебактерий, выделенных из женского репродуктивного тракта. Мы полагаем, что *non-diphtheriae corynebacterium*, присутствующие в женском репродуктивном тракте, обладают высоким адаптационным потенциалом. Благодаря уникальным биологическим свойствам, эти микроорганизмы взаимодействуют с организмом хозяина и другими представителями микробиоты влагалища, что позволяет им существовать как у женщин с вагинальным эубиозом, так и у женщин с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища. Способность *non-diphtheriae corynebacterium* продуцировать органические кислоты, снижая таким образом pH, способность стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов, усиливать антагонистическую активность пероксид-продуцирующих лактобацилл в отношении условно-патогенных микроорганизмов, а также способность разрушать биопленки патогенных микроорганизмов указывает на важную роль *non-diphtheriae corynebacterium* в формировании эубиоза и, вероятно, определяет ключевую роль недифтерийных коринебактерий в защите влагалищного биотопа от инфекции у тех женщин, у которых нет лактобацилл. Полученные данные открывают перспективы для будущих фундаментальных медицинских исследований по изучению отдельных штаммов *non-diphtheriae corynebacterium* как перспективных пробиотических микроорганизмов.

Ключевые слова: *Corynebacterium* spp., вагинальный микробиом, адгезия, межмикробные взаимодействия, пробиотики.

I.V. Gladysheva, S.V. Cherkasov

CORINEBACTERIA OF VAGINAL MICROBIOM – POTENTIAL PATHOGENS OR PERSPECTIVE PROBIOTCS?

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

The genus *Corynebacterium* contains more than 100 species, the vast majority of which have been isolated from human. The usual approach to consider this group of microorganisms alone as the causative agents of infection in humans has recently lost its relevance. The attention of researchers has been shifted to non-diphtheriae or non-pathogenic *corynebacteria*, whose major components are the normal flora of human skin and mucous membranes. In this review, we summarized the literature data and the results of our own research on the biological properties of the *corynebacteria* isolated from the female genital tract. We believe, that the non-diphtheriae *corynebacterium* present in the female genital tract has a high adaptive potential. Due to the

unique biological properties, these microorganisms interact with the host organism and other representatives of the vaginal microbiota, which allow them to exist both in women with vaginal eubiosis and in women with nonspecific infectious diseases of the vagina. The ability of non-diphtheriae *Corynebacterium* to produce organic acids, thereby reducing pH, stimulate the production of antiinflammatory cytokines, enhance the antagonistic activity of lactobacilli producing hydrogen peroxide against opportunistic microorganisms, as well as the ability to destroy biofilms of pathogenic microorganisms points to the important role of these microorganisms in the formation of eubiosis and, probably, determines the key role of non-diphtheriae *Corynebacteria* in protecting the vaginal biotope from infection in those women who do not have *Lactobacilli*. The data opens prospects for future fundamental medical research to study individual strains of non-diphtheriae *Corynebacterium* as promising probiotic microorganisms.

Key words: *Corynebacterium* spp., vaginal microbiome, adhesion, microbial interactions, probiotics.

Введение

Вагинальный микробиоценоз – открытая сложная многокомпонентная система, находящаяся в состоянии динамического равновесия. Основой данной системы служит феномен колонизационной резистентности, который реализуется благодаря эволюционно сложившимся относительно устойчивым симбиотическим взаимодействиям между хозяином (макроорганизмом) и доминантными микроорганизмами – лактобациллами.

Лактобактерии, продуцируют пероксид водорода, лактат, органические кислоты, лизоцим и ряд других антагонистически активных веществ, тем самым подавляют рост и препятствуют размножению облигатных анаэробов, условно-патогенных микроорганизмов [1-3].

В то же время, используя культурально-независимые методы, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что у значительной доли (7-33%) здоровых женщин во влагалище отсутствуют лактобациллы [4, 5]. Вагинальная микробиота представлена другими молочно-кислыми бактериями – *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* species, *Leptotrichia* species и *Corynebacterium* species, за счет которых поддерживается колонизационная резистентность [6]. Хотя структура сообществ микроорганизмов в разных популяциях может различаться, здоровье женщины может поддерживать при условии, что функция этих сообществ, то есть производство молочной кислоты, сохраняется. Следовательно, отсутствие лактобацилл или присутствие некоторых микроорганизмов, таких как *G. vaginalis*, или различных видов *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и/или

Corynebacterium, не является патологическим состоянием [5, 7]. В таком случае, вероятно, именно эти микроорганизмы играют роль в защите влагалищного биотопа от патогенных микроорганизмов.

В данном обзоре мы обобщили литературные данные и результаты собственных исследований относительно биологических свойств микроорганизмов рода *Corynebacterium*, выделенных из репродуктивного тракта женщин, и попытались оценить их функциональную роль в занимаемом биотопе.

1.1. Общая характеристика рода *Corynebacterium*.

Коринебактерии имеют форму прямых или слегка изогнутых палочек с заостренными иногда булавовидными концами, $0,3-0,8 \times 1,5-8,0$ мкм; характерным признаком этих бактерий является полиморфизм – наличие, помимо типичных палочек, длинных, коротких, ветвящихся форм [8]. Как правило, одиночные или в парах, часто V-образной конфигурации, либо в стопках (палисад) из нескольких параллельно лежащих клеток. Грамположительные, хотя некоторые клетки окрашиваются неравномерно (вид «четок»). Внутри клеток, как правило, образуются метакроминовые гранулы полиметафосфата. Неподвижные, неспорообразующие, некислотоустойчивые, каталазоположительные. По типу дыхания одни из них – облигатные аэробы, другие – факультативные анаэробы либо строгие анаэробы.

Оптимальная температура для роста большинства видов коринебактерий $35-37^{\circ}\text{C}$, для некоторых видов оптимальное значение рН 4,3-4,5, для других рН=7,6-7,8. Для выращивания используют сывороточные среды и среды с теллуридом калия: кровяно-теллуридовые, сывороточно-теллуридовые, для некоторых видов необходимо наличие в среде Твин-80.

В зависимости от видовой принадлежности коринебактерии на средах образуют колонии круглые, выпуклые, гладкие (редко шероховатые), матовые или слегка блестящие, сероватые, беловато-кремовые до светло-желтых, желтые; некоторые штаммы образуют черный пигмент [9]. О.Н. Костюковская с соавт. (1992) и З.М. Мартикайнен (1996) классифицировали коринебактерии, выделенные из репродуктивного тракта женщин, независимо от микробиологического статуса, на «макрокоринеформы» и «микроринеформы» [10, 11]. «Макрокоринеформы» образуют чаще средние и крупные колонии диаметром 1-4 мм, непрозрачные, серые или кремовые (иногда желтоватые), чаще с неровными, нередко «ажурными» краями и выпуклым в виде «шарика» центром, диаметром 0,5 мм, матовые, сухие, ломкие, крошащиеся (R-формы) или

серые, гладкие с ровными краями и белым выпуклым центром, блестящие, влажные, немного вязкие (S-форма). «Микрокоринеформы» – мелкие, диаметром 0,5–1,0 мм, белого и серого цвета с серебристым оттенком, выпуклые с ровными краями. «Макрокоринеформы» авторы отнесли к представителям нормальной резидентной микрофлоры влагалища. Типичными представителями, по данным З.М. Мартикайнен, были *C. aquaticum* и *C. minutissimum*. «Микрокоринеформами» условно обозначали коринебактерии *C. genitalium* и *C. pseudogenitalium*.

Коринебактерии относятся не только к традиционно «трудноизолируемой», но и «труднодифференцируемой», сложной в таксономическом отношении, группе микроорганизмов. По данным литературы в вагинальном биотопе выделено около 20 видов непатогенных коринебактерий (табл.).

1.2. Взаимодействие бактерий рода *Corynebacterium* spp. с организмом человека.

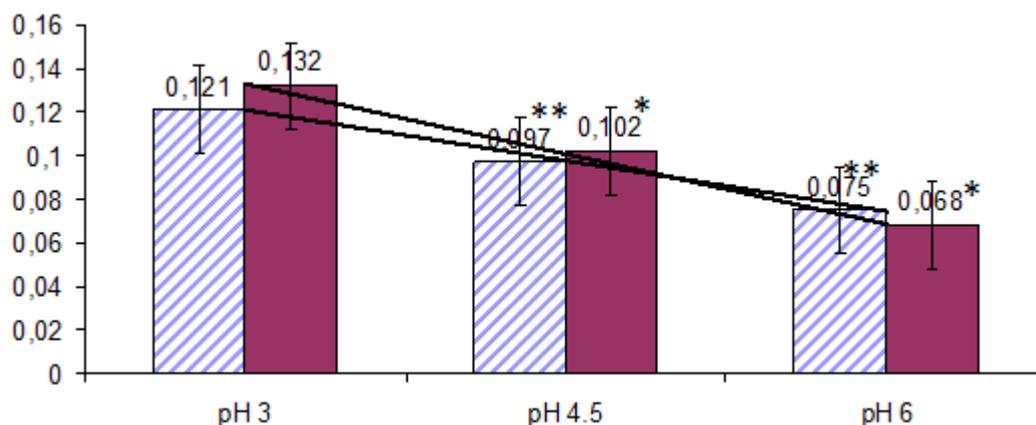
Адгезия бактерий к эпителиальным клеткам – важный фактор колонизации слизистых оболочек. Сегодня мало известно об адгезивной способности влагалищных изолятов коринебактерий и механизмах, через которые эти микроорганизмы взаимодействуют с эпителиальными клетками. В исследованиях, проведенных *in vitro*, было показано, что коринебактерии обладают различной адгезивной способностью в зависимости от состояния вагинальной микробной экосистемы и физиологического состояния женщины.

О.В. Одинцова, изучая адгезивную активность коринебактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин, на клетках вагинального эпителия, установила, что штаммы, выделенные как у здоровых женщин (*C. aquaticum* и *C. jeikeium* var. *genitalium*), так и у женщин с воспалительными заболеваниями (*C. kutscheri* и *C. jeikeium* var. *genitalium*) обладали небольшой адгезивной активностью. Однако штаммы *C. aquaticum*, *C. jeikeium* var. *genitalium*, *B. vitarumen*, *C. minutissimum* и *C. xerosis*, выделенные у родильниц, обладали высокой адгезивной активностью к клеткам вагинального эпителия. Автор предположила, что в раннем послеродовом периоде на фоне восстановления вагинального микробиоценоза происходит усиление рецепторной активности микроорганизмов рода *Corynebacterium*, которое необходимо для осуществления полноценной колонизации вагинального биотопа [12].

Таблица. Видовой спектр микроорганизмов рода *Corynebacterium* spp., выделенных из репродуктивного тракта женщин

Виды	Литературный источник
<i>C. amycolatum</i>	Абдалкин М.Е. и соавт., 2011; Черкасов С.В. и соавт. 2010; Харсеева Г.Г. и соавт., 2012
<i>C. aquaticum</i>	Мартикайнен З.М., 1997; Одинцова О.В., 2002; Константинова О.Д., 2004
<i>C. aurimucosum</i>	Trost E. et al., 2010
<i>C. bovis</i>	Мартикайнен З.М., 1997; Одинцова О.В., 2002; Черкасов С.В. и соавт. 2010
<i>C. glucuronolyticum</i>	Devriese L.A. et al., 2000; Краева Л.А. и соавт. 2007
<i>C. coyleae</i>	Funke G. et al., 1997; Черкасов С.В. и соавт. 2010
<i>C. freneyi</i>	Funke G. et al., 2008
<i>C. jeikeium</i> var. <i>genitalium</i>	Костюковская О.Н. и соавт. 1992; Мартикайнен З.М. 1997; Одинцова О.В. 2002;
<i>C. jeikeium</i> var. <i>pseudogenitalium</i>	Furness G. et al., 1979; Костюковская О.Н. и соавт. 1992; Мартикайнен З.М. 1997; Одинцова О.В. 2002;
<i>C. lipophiloflavum</i>	Funke G. et al., 1997
<i>C. kutscheri</i>	Костюковская О.Н. 1992; Одинцова О.В. 2002;
<i>C. minutissimum</i>	Мартикайнен З.М., 1997; Сгибнев А.В., 2000; Одинцова О.В., 2002; Абдалкин М.Е. и соавт., 2011; Черкасов С.В. и соавт. 2010
<i>C. nigricans</i>	Shukla S.K. et al., 2003
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	Одинцова О.В., 2002; Черкасов С.В. и соавт. 2010
<i>C. pseudotuberculosis</i>	Одинцова О.В., 2002; Харсеева Г.Г. и соавт., 2012
<i>C. renale</i>	Костюковская О.Н. и соавт. 1992; Одинцова О.В. 2002; Черкасов С.В. и соавт. 2010
<i>C. striatum</i>	Черкасов С.В. и соавт. 2010; Харсеева Г.Г. и соавт., 2012
<i>C. tuberculostearicum</i> (lipophile) (includes most CDC group G-2 strains)	Hinic V. et al., 2012
<i>C. xerosis</i>	Костюковская О.Н. и соавт. 1992; Краева Л.А. и соавт. 2007; Одинцова О.В., 2002; Константинова О.Д., 2004; Ивандеева О.И., 2009; Харсеева Г.Г. и соавт., 2012
<i>C. urealyticum</i>	Краева Л.А. и соавт. 2007; Черкасов С.В. и соавт. 2010; Абдалкин М.Е. и соавт., 2011

Ранее нами была описана способность влагалищных изолятов коринебактерий адгезироваться к фибронектину человека [13]. Наиболее выраженной способностью связывать фибронектин человека обладали штаммы *C. minutissimum* и *C. amycolatum*, выделенные у здоровых женщин. Кроме того, было выявлено, что адгезия коринебактерий к фибронектину зависела от уровня рН и достигала наиболее высоких показателей при низких значениях этого фактора (рис. 1).



$P < 0.05$ significant; * $p < 0.01$; ** $p < 0.05$ -Wilcoxon test

Рис. 1. Влияние рН на адгезию *Corynebacterium* spp. к фибронектину.

Обозначения: по оси абсцисс – значение рН среды; по оси ординат: единицы оптической плотности (OD); ■ – *Corynebacterium* spp., выделенные при эубиозе; ▨ – *Corynebacterium* spp., выделенные при дисбиозе.

С одной стороны, высокую адгезивную способность коринебактерий к белкам межклеточного матрикса можно расценить как фактор патогенности, так как известно, что специфичность такого рода адгезии позволяет штаммам бактерий не только выживать в микробиоценозах, но и проявлять свои патогенные, а нередко и вирулентные свойства. Так, у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* выявлен фибронектин связывающий белок, играющий ключевую роль в персистенции данных микроорганизмов и развитии инфекций у человека [14, 15]. С другой стороны, увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов коринебактерий при низких значениях рН может играть роль в поддержании колонизационной резистентности вагинального биотопа. Похожие данные были получены при изучении адгезии вагинальных лактобактерий к фибронектину [16, 17]. Важно, что коринебактерии, как и лактобациллы, благодаря продукции органических кис-

лот, сами поддерживают необходимый уровень pH [18].

Таким образом, создавая оптимальные условия для колонизации влажной биотопы, коринебактерии конкурируют за места адгезии с патогенные микроорганизмы, что, вероятно, играет важная роль в сохранении и поддержке эубиоза.

Кроме того, нами была дана оценка влияния различных абиотических и биотических факторов на адгезивную способность коринебактерий к фибронектину человека и вагинальным эпителиоцитам. В экспериментах было обнаружено, что под влиянием ультрафиолетового облучения, трипсина, маннозы и хлорамфеникола адгезивная способность коринебактерий к фибронектину и вагинальным эпителиоцитам достоверно снижалась. Учитывая подавление адгезии у коринебактерий протеазами (в частности трипсином), хлорамфениколом (ингибитором синтеза белка) и углеводами (маннозой), было высказано предположение о том, что у исследуемых штаммов медиаторами адгезии выступают адгезины белковой природы, возможно лектины, что предполагает наличие адгезии коринебактерий к различным структурам на поверхности вагинального эпителия [13]. Фибронектин также может играть роль в адгезии коринебактерий к вагинальным эпителиоцитам.

Таким образом, полученные нами результаты показывают наличие на поверхности бактериальной клетки различных медиаторов адгезии, обеспечивающих адгезивную способность коринебактерий к вагинальным эпителиоцитам (рис. 2 и 3).

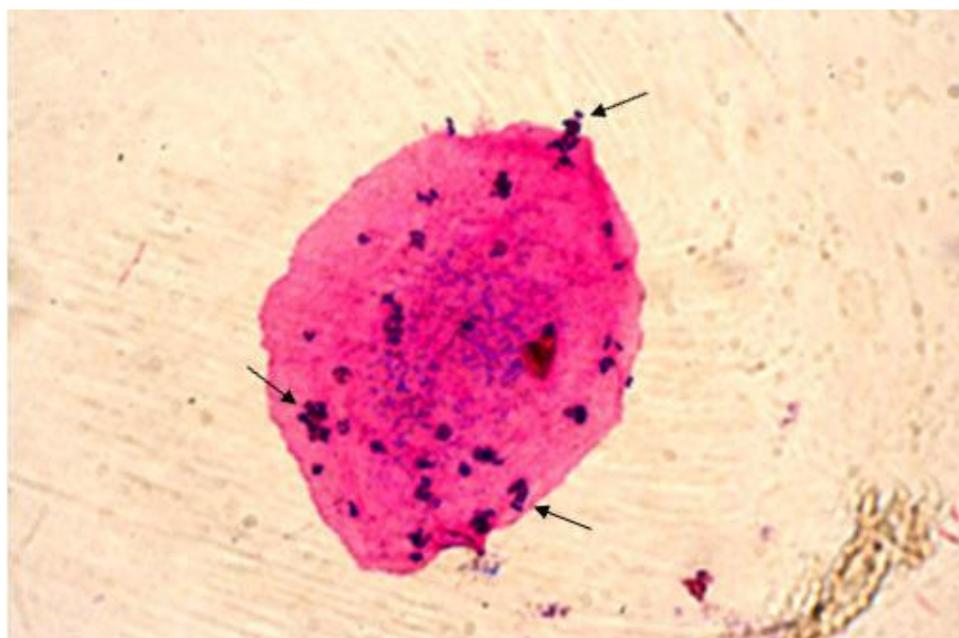


Рис. 2. Адгезия *C. minutissimum* к вагинальным эпителиоцитам.

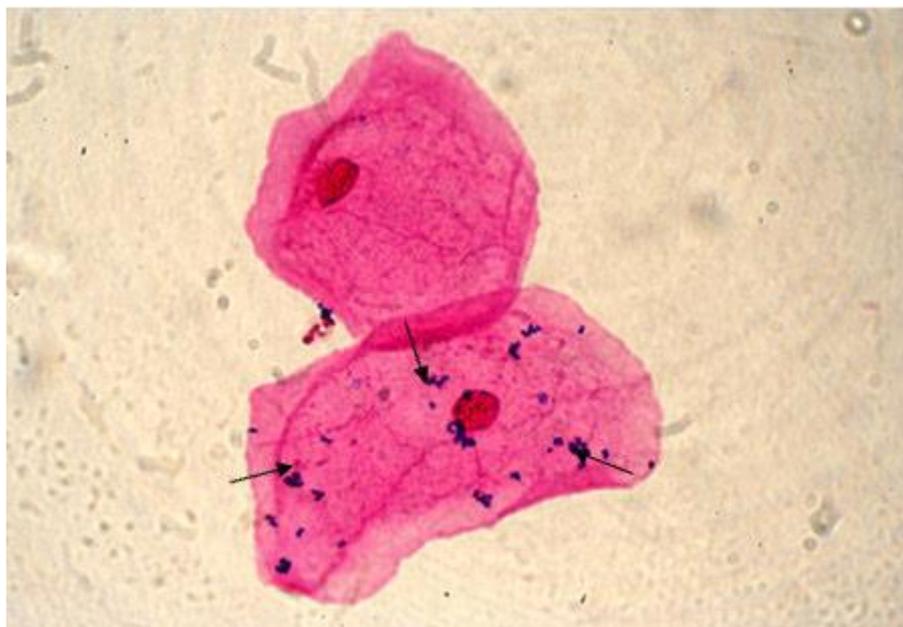


Рис. 3 Адгезия *C. amycolatum* к вагинальным эпителиоцитам.

Способность коринебактерий адгезироваться к вагинальным эпителиоцитам и связывать белки межклеточного матрикса, в частности фибронектин, характеризует их как высокоадгезивные микроорганизмы. Данное свойство позволяет коринебактериям конкурировать за сайты адгезии с условно-патогенными микроорганизмами и существовать в вагинальной экосистеме как в условиях нормо-, так и патоценоза.

1.3. Влияние микроорганизмов рода *Corynebacterium* spp. на клетки иммунной системы человека.

Формируя микробиоценоз репродуктивного тракта женщины, коринебактерии оказывают влияние на продукцию цитокинов вагинальными эпителиоцитами. Изучая эпителиально-бактериальные взаимодействия, Е.А. Кремлева обнаружила, что изменение экспрессии цитокинов при взаимодействии эпителиоцитов с коринебактериями в эксперименте *in vitro* было во многом аналогично результатам взаимодействия с лактобациллами: умеренная стимуляция продукции IL-8, IL-6, IL-1b на фоне подавления продукции TNF α . Автор сделала заключение, что однонаправленное влияние лактобактерий и коринебактерий на изменение экспрессии цитокинов вагинальными эпителиоцитами позволяет рассматривать коринебактерии в качестве представителя нормофлоры. Кроме того, под влиянием метаболитов вагинальных эпителиоцитов происходило повышение антагонистической активности коринебактерий по отношению к *S. aureus* и *E. coli* с $9,9\pm 0,5$ до $40,9\pm 1,3$ и с $8,6\pm 0,5$ до $41,1\pm 1,4\%$ соответственно, что было выше по сравнению с влиянием эпи-

телиоцитов на антагонистическую активность лактобацилл [19].

1.4. Взаимодействие микроорганизмов рода *Corynebacterium* spp. с вагинальной микробиотой.

Колонизируя вагинальный биотоп, коринебактерии взаимодействуют с другими членами микробного сообщества. Их выделяют в ассоциациях с *Lactobacillus* spp, *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. coli*, а также с *S. aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria* spp. и *Candida albicans* [20-22]. Анализ литературных источников выявил противоречивые данные об антагонистической активности коринебактерий.

З.М. Мартикайнен (1996) в серии опытов *in vitro* по выявлению возможного антагонизма между штаммами коринебактерий и штаммами *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *G. vaginalis*, *K. pneumoniae*, выделенными из влагалища, а также референс-штаммами, показала, что ни в одном случае не было отмечено задержки роста тест-микробов. Автор предположила, что коринебактерии *in vitro* не проявляют антагонистических свойств по отношению к другим представителям вагинального микробиоценоза [11]. Г.Г. Харсеева (2012) при исследовании межбактериальных взаимодействий также установила, что штаммы *C. non diphtheriae*, выделенные из цервикального канала, не обладали антагонистическим действием в отношении *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [23]. Однако данные О.В. Одинцовой (2002) противоречили этому утверждению, поскольку было показано, что независимо от микроэкологического состояния биотопа различные виды коринебактерий проявляли антагонистическую активность по отношению к *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *C. albicans*, хотя частота и выраженность угнетения прироста тест-культур были переменными. У здоровых женщин антагонистически-активные штаммы преобладали среди доминирующих видов. Штаммы *C. kutscheri* в 50% случаев вызывали угнетение роста *K. pneumoniae*, а *C. jeikeium* var. *genitatum* и *C. aquaticum* в основном проявляли антагонизм в отношении *E. coli*, *C. xerosis* – в отношении *S. aureus* и *E. faecalis*. У женщин в раннем послеродовом периоде возрастала численность штаммов коринебактерий-антагонистов к *S. aureus*, *E. faecalis*, *C. albicans*. Антагонистическую активность проявляли *C. aquaticum*, *C. jeikeium* var. *genitatum*, *C. minutissimum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. renale*. У женщин с воспалительными заболеваниями

влагалища неспецифической этиологии наибольшее количество антагонистически активных штаммов коринебактерий зарегистрировано по отношению к *E. faecalis*, *E.coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* и *P. vulgaris*. Наиболее выраженной антагонистической направленностью обладали виды *C. minutissimum*, *C. kutscheri*, *C. jeikeium* var. *genitatum* [12].

Ранее нами изучено влияние метаболитов *Corynebacterium* spp., изолированных из репродуктивного тракт здоровой женщины, на рост, биопленкообразование и на биопленки, сформированные в течение 24 часов, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* [24]. Мы обнаружили, что тест-штаммы бактерий показали более медленный рост в культуральной среде, содержащей метаболиты коринебактерий (рис. 3-6).

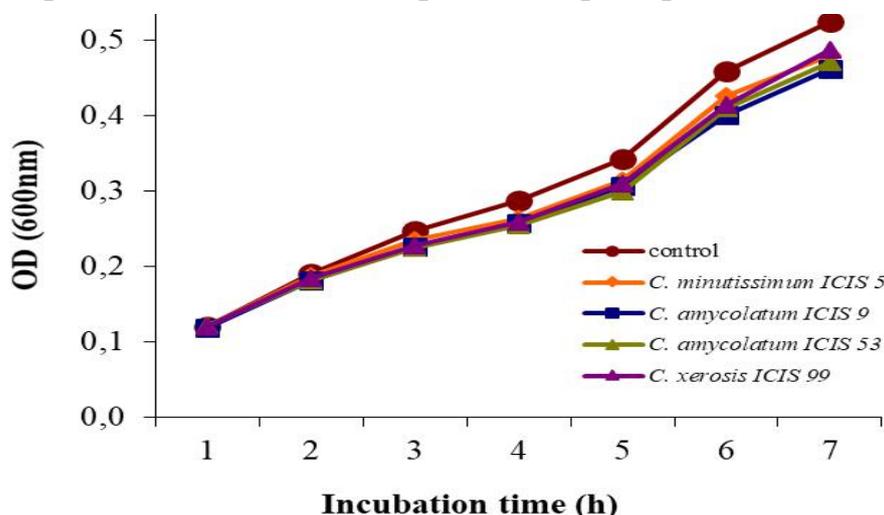


Рис. 3. Рост *Kl. pneumoniae* в культуральной среде, содержащей метаболиты *Corynebacterium* strains.

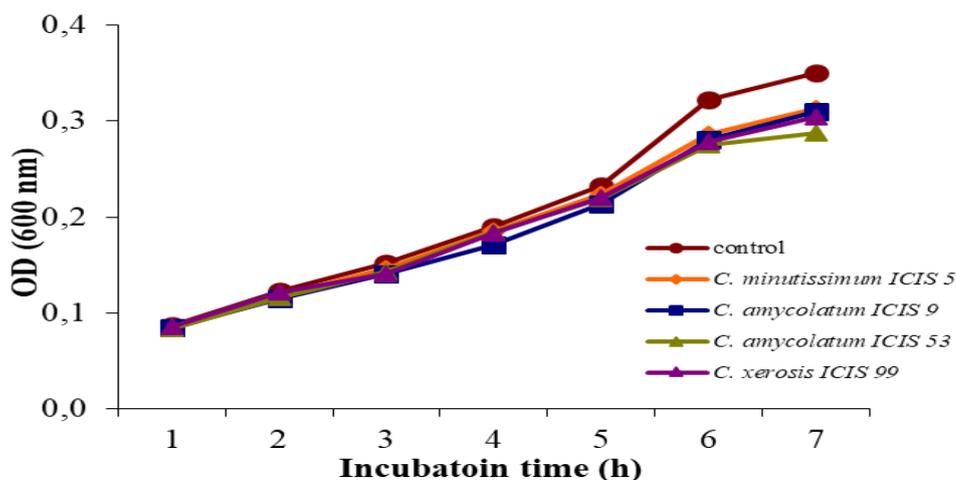


Рис. 4. Рост *E. coli* в культуральной среде, содержащей метаболиты *Corynebacterium* strains.

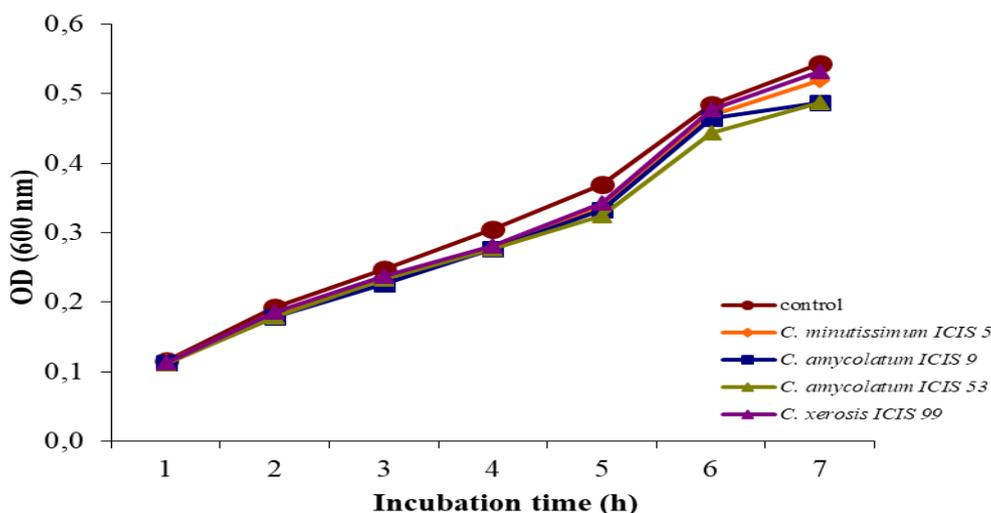


Рис. 5. Рост *P. aeruginosa* в культуральной среде, содержащей метаболиты *Corynebacterium* strains.

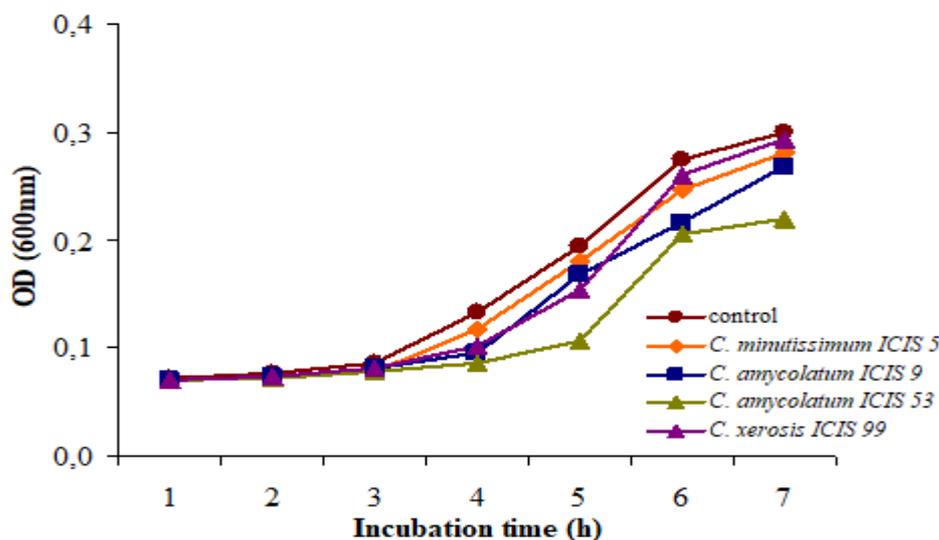


Рис. 6. Рост *S. aureus* в культуральной среде, содержащей метаболиты *Corynebacterium* strains.

Кроме того, метаболиты всех исследуемых штаммов коринебактерий подавляли биопленкообразование и разрушали сформированные биопленки тест-культур. Более выраженное ингибирование биопленкообразования коринебактерии оказывали на *Kl. pneumoniae* и *S. aureus* (рис. 7).

Обработка метаболитами коринебактерий сформированных биопленок *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*, привела к разрушению биопленки. В большей степени этот эффект наблюдался при воздействии метаболитов исследуемых штаммов на предварительно сформированные биопленки *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В меньшей степени метаболиты коринебак-

терий влияли на предварительно сформированные биопленки *Kl. pneumoniae* and *E. coli* (рис. 8).

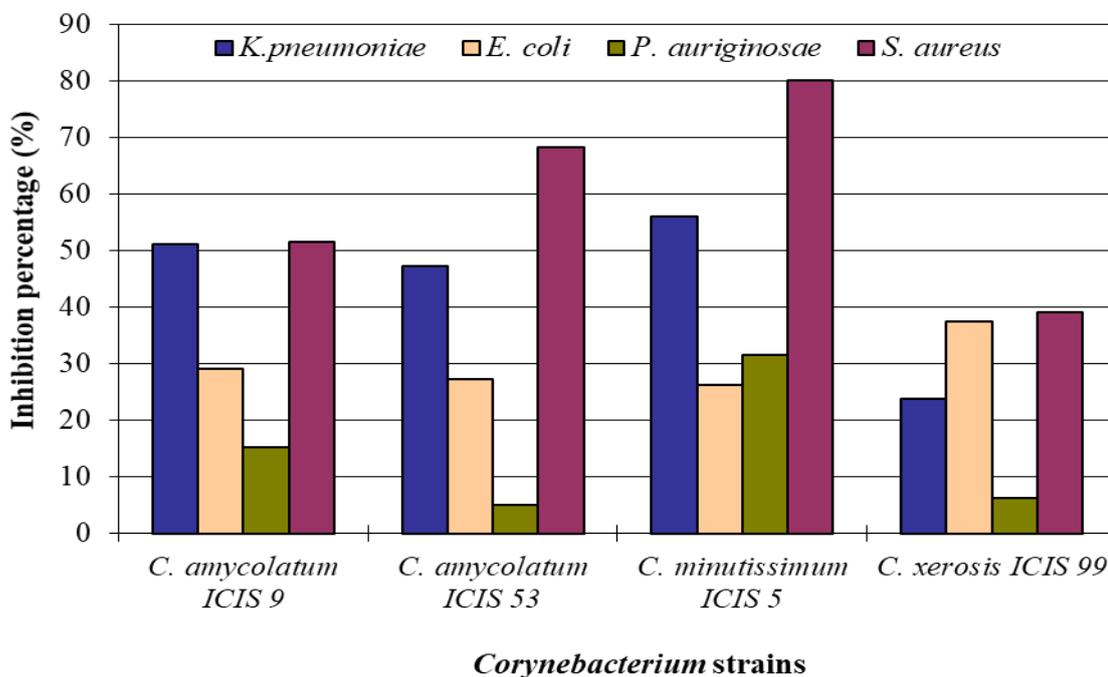


Рис. 7. Влияние метаболитов *Corynebacterium* spp. на биопленкообразование бактериальных патогенов человека. Данные представляют собой среднее значение и SD трех независимых экспериментов, каждый в трехкратных повторностях.

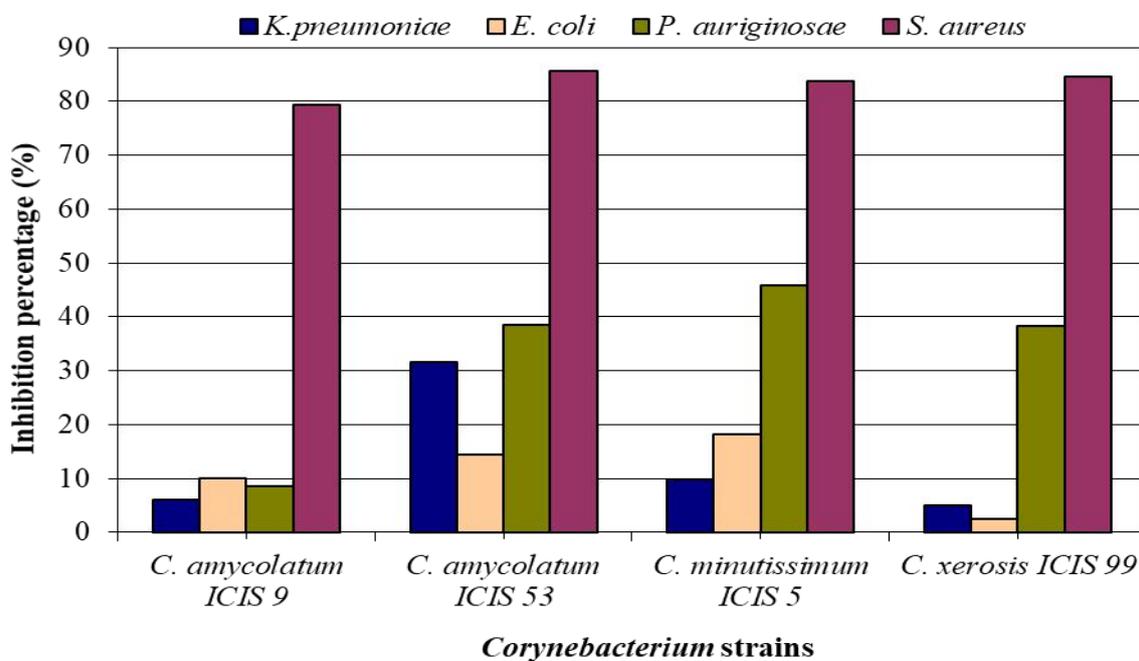


Рис. 8. Влияние метаболитов *Corynebacterium* spp. на сформированные биопленки (24 часа) бактериальных патогенов человека. Данные представляют собой среднее значение и SD трех независимых экспериментов, каждый в трехкратных повторностях.

Антагонистическая активность вагинальных изолятов коринебактерий к условно-патогенным микроорганизмам может быть связана с продукцией бактериоцинов, бактериоцин-подобных субстанций и биосурфактантов. Полученные результаты не противоречат исследованиям других авторов.

A. Kwaszewska et al. определили наличие бактериоцин-подобной субстанции у 90% исследуемых коринебактерий, выделенных с кожи пациентов. Спектр ее активности охватывал грам-положительные бактерии [25]. D. Dalili et al. (2015) описали липопептид Coryxin у штамма *C. xerosis* NS5, изолированного из локтевой ямки здорового человека, который существенно подавлял адгезивную способность и биопленкообразование *S. aureus*, *Streptococcus mutans*, *E. coli* и *P. aeruginosa* [26]. Известно, что непатогенные коринебактерии ингибируют рост и образование биопленки, а отдельные штаммы обладают выраженной бактерицидной активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов, включая MRSA [27-29].

M.M. Ramsey et al. (2016) показали, что взаимодействие *S. aureus* с *Corynebacterium striatum* приводит к уменьшению вирулентности *S. aureus*. Авторы обнаружили широкий сдвиг в транскрипции генома *S. aureus* при росте *in vitro*, включая снижение транскрипции генов вирулентности. Одна из них, система регулятора (agr) дополнительного сигнала генного кворума, была сильно ингибирована в ответ на *Corynebacterium* spp [30]. При воздействии *C. striatum* на *S. aureus* последний фенотипически демонстрировал повышенную адгезию к эпителиальным клеткам и пониженную активность гемолизина, отражая комменсальное состояние и ослабление вирулентности стафилококков. В недавнем исследовании B.L. Hardy et al. (2019) обнаружено, что *C. pseudodiphtheriticum*, представитель резидентной носовой микробиоты, может индуцировать инактивацию гена agrC у *S. aureus*, который кодирует сенсорную киназу системы Agr quorum Sensing (Agr QS), регулирующую экспрессию многих факторов вирулентности [31].

Вероятно, вагинальные изоляты коринебактерий секретируют широкий спектр антимикробных веществ, что характеризует их конкурентоспособность и позволяет им адаптироваться в биотопе как в условиях эубиоза, так и дисбиоза.

Помимо собственного антагонистического действия, коринебактерии обладают непрямой антагонизмом по отношению к условно-патогенным микроорганизмам. В данном случае речь идет о способности коринебактерий уси-

ливать антимикробное действие доминирующих микроорганизмов – пероксидпродуцирующих лактобацилл. Коринебактерии способны ингибировать бактериальную каталазу микроорганизмов, тем самым, повышая их чувствительность к бактерицидному действию пероксида водорода лактобацилл [32].

Характеризуя межбактериальные взаимодействия коринебактерий в вагинальном биотопе, следует отметить, что данные микроорганизмы обладают широким набором биологических характеристик, определяющим как их антагонистические взаимоотношения с условно-патогенными микроорганизмами, так и симбиотические взаимодействия с представителями нормофлоры. Вероятно, это не только определяет сохранение коринебактерий в условиях нормо- и патоценозов, но и является одним из ключевых факторов поддержания колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщин.

1.5. Микроорганизмы рода *Corynebacterium* spp. в вагинальном микробиоме - индикатор эубиоза, дисбиоза или воспалительных заболеваний?

В настоящее время существует несколько исследований, посвященных изучению недифтерийных или непатогенных коринебактерий, хотя это таксономически и биологически разнообразная группа микроорганизмов, составляющая значительную часть микробиома организма человека. Обычные подходы рассматривать данную группу микроорганизмов как возбудителей инфекционных заболеваний не позволяют в полной мере оценить их роль в норме и патологии человека. Благодаря широкому внедрению в научную практику современных методов исследования, в том числе молекулярно-генетических, был обнаружен ряд новых видов коринебактерий и их биологических свойств. Подробно изучается антагонистическая активность коринебактерий в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Способность непатогенных коринебактерий продуцировать различные бактериоцины, бактериоцино-подобные вещества и биосурфактанты, становится одним из основных аспектов рассмотрения этой группы микроорганизмов в качестве потенциальных пробиотических культур [33, 34]. Примером являются коринебактерии, выделенные с кожи, со слизистых оболочек конъюнктивы, уретры, верхних дыхательных путей, где они обычно считаются не только в качестве представителей резидентной микрофлоры, но и как основные микроорганизмы, участвующие в защите этих биотопов от инфекции [35, 36].

По-видимому, результаты исследований относительно недефтерийных коринебактерий, выделенных из других биотопов, могут быть экстраполированы и на репродуктивный тракт женщины. Проведенный нами анализ литературных источников и собственных данных показал, что микроорганизмы рода *Corynebacterium* в женском репродуктивном тракте имеют высокий адаптационный потенциал. Благодаря уникальным биологическим свойствам, эти микроорганизмы взаимодействуют с организмом хозяина и другими представителями влагалищной микробиоты, что позволяет им существовать как у женщин с вагинальным эубиозом, так и неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища – кольпитами, аднекситами, эндометритами. Мы считаем, что выделение недефтерийных коринебактерий при вагинальном дисбиозе и воспалительных заболеваниях еще не свидетельствует о том, что именно они стали этиологическим фактором этих состояний. Следует отметить, что существуют штаммовые и таксономические различия, и только детальные молекулярно-генетические исследования биологических свойств недефтерийных коринебактерий с определением маркеров патогенности поможет решить проблему дифференциации их как представителей резидентной микрофлоры или возбудителей инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta K., Stapleton A.E., Hooton T.M., Roberts P.L., Fennell C.L., Stamm W.E. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis.* 1998. 178: 446–450.
2. Klebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis.* 1991. 164: 94–100.
3. Kaewsrirachan J., Peeyananjarassri K., Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006. 48: 75–83.
4. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., Verschraegen G., Delanghe J., Van Simaey L., De Ganck C., Temmerman M., Vanechoutte M.. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004. 4: 16.
5. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L., Kumm J., Giudice L.C., Davis R.W. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005. 102(22): 7952–7957.
6. Zhou X., Brown C.J., Abdo Z., Davis C.C., Hansmann M.A., Joyce P., Foster J.A., Forney L.J. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007. 1(2): 121–133.
7. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent. *Microbiology.* 2004. 150(Pt 8): 2565-73.
8. Goodfellow M., Jones A.L., Order V. Corynebacteriales ord. nov. In: Goodfellow M., Kämpfer P., Busse H.-J., Trujillo M.E., Suzuki K.-I., Ludwig W., Whitman W.B. (ed), *Bergey's manual of systematic bacteriology*, vol 5, 2nd ed. Springer Verlag, New York, 2012:

- 232–243. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-68233-4>
9. Shukla S.K., Bernard K.A., Harney M. et al. *Corynebacterium nigricans* sp. nov.: proposed name for a black-pigmented *Corynebacterium* species recovered from the human female urogenital tract. *J Clin Microbiol.* 2003, 41(9): 4353–4358.
 10. Костюковская О.Н., Гладкая Е.А. Идентификация недифтерийных бактерий рода *Corynebacterium* и определение их антибиотикочувствительности. *Клин. Лаб. Диагн.* 1992. 9-10: 29-31.
 11. Мартикайнен З.М. Коринебактерии женских гениталий: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1996.
 12. Одинцова О.В. Коринеподобные и нокардиоподобные бактерии как компонент вагинального микробиоценоза: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Пермь, 2002.
 13. Гладышева И.В., Черкасов С.В. Роль фибронектина в адгезии коринебактерий к вагинальным эпителиоцитам. *Журн. микробиол.* 2014. 6: 67-73.
<https://europepmc.org/abstract/med/25816516>
 14. Kreikemeyer B., Oehmcke S., Nakata M., Hoffrogge R., Podbielski A. *Streptococcus pyogenes* Fibronectin-binding protein F2. Expression profile, binding characteristics, and impact on eukaryotic cell interactions. *J Biol Chem.* 2004. 279(16): 15850-15859. DOI: 10.1074/jbc.m313613200.
 15. Mongodin E., Bajolet O., Cutrona J., Bonnet N., Dupuit F., Puchelle E., de Bentzmann S. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* are involved in adherence to human airway epithelium. *Infect Immun.* 2002. 70(2): 620-630. DOI: <http://iai.asm.org/content/70/2/620.full.pdf>.
 16. McMillan A., Macklaim J.M., Burton J.P., Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to Human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci.* 2013. 20(7): 791-796. DOI: 10.1177%2F1933719112466306
 17. Nagy E., Froman G., Mardh P-A. Fibronectin binding of *Lactobacillus* species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 1992. 37(1): 38-42. DOI: 10.1099/00222615-37-1-38
 18. Funke G., von Graevenitz A., Clarridge J.E. 3rd, Bernard K.A. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1997. 10(1):125-159. DOI: 10.1128/cmr.10.1.125
 19. Кремлева Е.А. Роль эпителиально-бактериальных взаимодействий в ассоциативном симбиозе репродуктивного тракта женщин: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Оренбург, 2013.
 20. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev. Microbiol.* 2012. 66(1): 371-389. DOI: 10.1146/annurev-micro-092611-150157
 21. Chaban B., Links M.G., Jayaprakash T.P., Wagner E.C., Bourque D.K., Lohn Z., Albert A.Y., van Schalkwyk J., Reid G., Hemmingsen S.M., Hill J.E., Money D.M. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome.* 2014. 2(1): 23. DOI: 10.1186/2049-2618-2-23
 22. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017. 595(2): 451-463. DOI: 10.1113/JP271694
 23. Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Гасретова Т.Д., Мамычева Н.И., Голова-нова Н.А. Персистентные свойства *Corynebacterium non diphtheriae*, циркулирующие в Ростове-на-Дону и Ростовской области. *Журн. микробиол.* 2012. 3: 13-17.
 24. Gladysheva I.V., Cherkasov S.V., Khlopko Y.A. Antibacterial activities of metabolites from *Corynebacterium* spp. Strains isolated from the reproductive Tract of a healthy woman against human pathogenic bacteria. *Int J Pharm Bio Sci.* 2017. 8(3): 549-556. DOI: 10.22376/ijpbs.2017.8.3.b549-556
 25. Kwaszewska A., Szewczyk E.M. Production of antibacterial substances by resident corynebacteria isolated from human skin. *Med Dosw Mikrobiol.* 2007. 59(3): 251-257.
 26. Dalili D., Amini M., Faramarzi M.A., Fazeli M.R., Khoshayand M.R., Samadi N. Isolation and structural characterization of Coryxin, a novel cyclic lipopeptide from *Corynebacterium*

- xerosisNS5 having emulsifying and anti-biofilm activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015. 135: 425-432. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.005
27. Nakano H., Tomita F., Yamaguchi K., Nagashima M., Suzuki T. Corynecin (chloramphenicol analogs) fermentation studies: selective production of Corynecin I by *Corynebacterium hydrocarboclastus* grown on acetate. *Biotechnol Bioeng*. 1977. 19: 1009–1018. doi: 10.1002/bit.260190705
 28. Wysocki P., Kwaszewska A.K., Szewczyk E.M. Influence of substances produced by lipophilic *Corynebacterium* CDC G1 ZMF 3P13 on the microorganisms inhabiting human skin. *Med Dosw Mikrobiol*. 2011. 63: 45–52.
 29. Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J., Hwang P.H., Cho D.Y., Holmes S., Relman D.A. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*. 2013. 14: 631–640. doi: 10.1016/j.chom.2013.11.005
 30. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabrilska R.A., Rumbaugh K.P., Lemon K.P. *Staphylococcus aureus* Shifts toward Commensalism in Response to *Corynebacterium* Species. *Front Microbiol*. 2016. 7: 1230. doi: 10.3389/fmicb.2016.01230
 31. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M., Merrell D.S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio*. 2019. 10: doi: 10.1128/mBio.02491-18
 32. Черкасов С.В., Гладышева И.В., Бухарин О.В. Симбиотические взаимодействия вагинальных коринебактерий и лактобацилл в реализации окислительных механизмов антагонизма. *Журн. микробиол.* 2012. (6): 13-16. URL: <https://europepmc.org/abstract/med/23297625>
 33. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *MBio*. 2016. 7(1): e01725-15. DOI: 10.1128/mbio.01725-15
 34. Kiryukhina N.V., Melnikov V.G., Suvorov A.V., Morozova Y.A., Ilyin V.K. Use of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* for elimination of *Staphylococcus aureus* from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2013. 5(4): 233-238. DOI: 10.1007/s12602-013-9147-x
 35. Thiel H.J., Schumacher U. Normal flora of the human conjunctiva: examination of 135 persons of various ages. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1994. 205(6): 348-357. DOI: 10.1055/s-2008-1045542
 36. Montagnini Spaine D., Mamizuka E.M., Pereira Cedenho A., Srougi M. Microbiologic aerobic studies on normal male urethra. *Urology*. 2000. 56(2): 207-210. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00615-4

Поступила 12 сентября 2019 г.

(Контактная информация: Гладышева Ирина Вячеславовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. 8 (3532) 77-54-17; e-mail: gladishevaiv@yandex.ru)

LITERATURA

1. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1998; 178: 446–450.
2. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis*. 1991; 164: 94–100.
3. Kaewsrichan J, Peeyananjarassri K, Kongprasertkit J. Selection and identification of anaero-

- bic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 48: 75–83.
4. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, Van Simaey L, De Ganck C, Temmerman M, Vanechoutte M. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004; 4:16.
 5. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(22): 7952–7957.
 6. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, Foster JA, Forney LJ. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007; 1(2): 121–133.
 7. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent. *Microbiology.* 2004 Aug; 150(Pt 8): 2565–73.
 8. Goodfellow M, Jones AL. Order V. *Corynebacteriales* ord. nov. In Goodfellow M, Kämpfer P, Busse H-J, Trujillo ME, Suzuki K-I, Ludwig W, Whitman WB (ed), *Bergey's manual of systematic bacteriology*, vol 5, 2nd ed. Springer Verlag, New York, NY; 2012. p. 232–243. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-68233-49>.
 9. Shukla S.K., Bernard K.A., Harney M. et al. *Corynebacterium nigricans* sp. nov.: proposed name for a black-pigmented *Corynebacterium* species recovered from the human female urogenital tract. *J Clin Microbiol.* 2003, 41(9): 4353–4358.
 10. Kostyukovskiy O.N., Smooth E.A. Identification of diphtheria bacteria of the genus *Corynebacterium* and determination of their antibiotic susceptibility. *Klin. Lab. Diagnostic tools.* 1992, (9-10): 29-31.
 11. Martikainen Z.M. CORINE-female genitalia: author. Diss. Cand. honey. sciences'. St. Petersburg, 1996.
 12. Odintsova O.V. Cornertone and necardiogeny bacteria as a component of vaginal microbiocenosis: author. Diss. Cand. honey. sciences'. Perm, 2002.13.
 13. Gladysheva IV, Cherkasov SV. The role of fibronectin in adhesion of corynebacteria to vaginal epitheliocytes. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2014 Nov-Dec;(6):67-73. <https://europepmc.org/abstract/med/25816516>
 14. Kreikemeyer B, Oehmcke S, Nakata M, Hoffrogge R, Podbielski A. Streptococcus pyogenes Fibronectin-binding protein F2. Expression profile, binding characteristics, and impact on eukaryotic cell interactions. *J Biol Chem.* 2004 Apr 16;279(16):15850-9 DOI: 10.1074/jbc.m313613200
 15. Mongodin E, Bajolet O, Cutrona J, Bonnet N, Dupuit F, Puchelle E, de Bentzmann S. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* are involved in adherence to human airway epithelium. *Infect Immun.* 2002 Feb;70(2):620-30. DOI: <http://iai.asm.org/content/70/2/620.full.pdf>
 16. McMillan A1, Macklaim JM, Burton JP, Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to Human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci.* 2013 Jul;20(7):791-6. DOI: 10.1177%2F1933719112466306
 17. Nagy E, Froman G, Mardh P-A. Fibronectin binding of *Lactobacillus* species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 1992 Jul;37(1):38-42. DOI: 10.1099/00222615-37-1-38
 18. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE 3rd, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jan;10(1):125-59. DOI: 10.1128/cmr.10.1.125
 19. Kremleva EA, Cherkasov SV, Bukharin OV. Influence of microbial-epithelial interactions on biological characteristics of vaginal microflora. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2011 Mar-Apr;(2):53-7. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/2159861620>.
 20. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev*

- Microbiol. 2012. 66(1): 371-89. DOI: 10.1146/annurev-micro-092611-150157
21. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, Wagner EC, Bourque DK, Lohn Z, Albert AY, van Schalkwyk J, Reid G, Hemmingsen SM, Hill JE, Money DM. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014 Jul 4;2(1):23. DOI: 10.1186/2049-2618-2-23
 22. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017 Jan 15;595(2):451-463. DOI: 10.1113/JP271694
 23. Harseeva G. G., Voronina N. A., Gasretova T. D., Mamicheva N. I., Golovanova N. A. Persistent properties of *Corynebacterium non diphtheriae*, which are dominant in Rostov-on-don and Rostov region. *Sib. Microbiology*. 2012, 3: 13-17.
 24. Gladysheva IV, Cherkasov SV, Khlopko YA. Antibacterial activities of metabolites from *Corynebacterium* spp. Strains isolated from the reproductive Tract of a healthy woman against human pathogenic bacteria. *Int J Pharm Bio Sci*. 2017;8(3):549-556. DOI: 10.22376/ijpbs.2017.8.3.b549-556
 25. Kwaszewska A, Szewczyk EM. Production of antibacterial substances by resident corynebacteria isolated from human skin. *Med Dosw Mikrobiol*. 2007. 59(3): 251-257.
 26. Dalili D., Amini M., Faramarzi M.A., Fazeli M.R., Khoshayand M.R., Samadi N. Isolation and structural characterization of Coryxin, a novel cyclic lipopeptide fro *Corynebacterium xerosis*NS5 having emulsifying and anti-biofilm activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015 Nov 1;135:425-32. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.005
 27. Nakano H, Tomita F, Yamaguchi K, Nagashima M, Suzuki T. (1977) Corynecin (chloramphenicol analogs) fermentation studies: selective production of Corynecin I by *Corynebacterium hydrocarboclastus* grown on acetate. *Biotechnol Bioeng* 19:1009–18. doi: 10.1002/bit.260190705
 28. Wysocki P, Kwaszewska AK, Szewczyk EM (2011) Influence of substances produced by lipophilic *Corynebacterium* CDC G1 ZMF 3P13 on the microorganisms inhabiting human skin. *Med Dosw Mikrobiol* 63:45–52
 29. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, Hwang PH, Cho DY, Holmes S, Relman DA (2013) Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe* 14:631–40. doi: 10.1016/j.chom.2013.11.005
 30. Ramsey MM, Freire MO, Gabriliska RA, Rumbaugh KP, Lemon KP (2016) *Staphylococcus aureus* Shifts toward Commensalism in Response to *Corynebacterium* Species. *Front Microbiol* 7:1230. doi: 10.3389/fmicb.2016.01230
 31. Hardy BL, Dickey SW, Plaut RD, Riggins DP, Stibitz S, Otto M, Merrell DS (2019) *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio* 10:. doi: 10.1128/mBio.02491-18
 32. Cherkasov SV, Gladysheva IV, Bukharin OV. Symbiotic interactions of corynebacteria and lactobacilli in realization of oxidative mechanisms of antagonism. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2012 Nov-Dec;(6):13-6. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/23297625>
 33. Bomar L, Brugger SD, Yost BH, Davies SS, Lemon KP. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *MBio*. 2016 Jan 5;7(1):e01725-15. DOI: 10.1128/mbio.01725-15
 34. Kiryukhina NV, Melnikov VG, Suvorov AV, Morozova YA, Ilyin VK. Use of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* for elimination of *Staphylococcus aureus* from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2013. 5(4): 233-8. (DOI: 10.1007/s12602-013-9147-x)
 35. Thiel HJ, Schumacher U. Normal flora of the human conjunctiva: examination of 135 persons of various ages. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1994 Dec;205(6):348-57. DOI: 10.1055/s-2008-1045542
 36. Montagnini Spaine D, Mamizuka EM, Pereira Cedenho A, Srougi M. Microbiologic aerobic studies on normal male urethra. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):207-10. DOI: 10.1016/s0090-

4295(00)00615-4

Образец ссылки на статью:

Гладышева И.В., Черкасов С.В. Коринебактерии вагинального микробиома – потенциальные патогены или перспективные пробиотики? Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. 3. 17с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/GIV-2019-3.pdf>).

DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13022