

4
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Falco vespertinus Linnaeus, 1766
Кобчик
Черкасов А.Ю.



2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Н.В. Немцева, 2020

УДК 579.262

Н.В. Немцева

ДВЕ ВСЕЛЕННЫЕ ДЛЯ ПАРАЗИТА: ОБЗОР

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

В настоящем обзоре явление паразитизма рассмотрено в контексте широкого значения, сформулированного А. Де Бари (1879), как часть единого процесса продолжительного тесного совместного проживания двух или более видов организмов, независимо от результата этого взаимодействия. На основе анализа представленного материала показано, что формирование симбиотических связей между про- и эукариотами способствовало развитию универсальных адаптивных механизмов, обеспечивающих сохранение и циркуляцию патогенов, как в объектах окружающей среды, так и в организме хозяев. Обоюдные связи патогена со средой своего обитания способствуют его взаимодействию с широким кругом хозяев эволюционно удаленных друг от друга. Исходя из того, что живые системы, организованные с участием патогенов, являются самыми сложными и интересными с точки зрения биологии и медицины. Понимание их морфо-физиологических и структурно-функциональных особенностей позволит по-новому подойти к решению проблем лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: симбиоз, паразитизм, персистенция, патоген, микроорганизмы, прокариоты, эукариоты, внутриклеточный паразитизм, организм-хозяин, окружающая среда.

N. V. Nemtseva

TWO UNIVERSES FOR THE PARASITE: REVIEW

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

In this review, the phenomenon of parasitism is considered in the context of its broad meaning, formulated by A. De Bary (1879), as part of a single process of long-term close coexistence of two or more species of organisms, regardless of the result of this interaction. Based on the analysis of the presented material, it is shown that the formation of symbiotic bonds between pro- and eukaryotes promoted the development of universal adaptive mechanisms that ensure the preservation and circulation of pathogens, both in environmental objects and in the host organism. Mutual ties of the pathogen with its habitat contribute to its interaction with a wide range of hosts that are evolutionarily distant from each other. Based on the fact that living systems organized with the participation of pathogens are the most complex and interesting from the point of view of biology and medicine, understanding their morpho-physiological and structural-functional characteristics will allow a new approach to solving the problems of treatment and prevention of infectious diseases.

Keywords: symbiosis, parasitism, persistence, pathogen, microorganisms, prokaryotes, eukaryotes, intracellular parasitism, host organism, environment.

История эволюции эукариот, начавшаяся около 1,5 млрд лет назад с приобретения проклеткой цианобактериальных и альфа-протеобактериальных симбионтов – предков современных пластид и митохондрий соответственно, указывает на огромную важность симбиотических взаимодействий для жизни на Земле [17, 26, 41, 44]. К настоящему времени установлено значительное количество симбиозов между прокариотами и эукариотами различного иерархического уровня.

В современной биологии термин “ симбиоз ” чаще используется в его первоначальном широком значении, сформулированном А. Де Бари (1879) [16], как продолжительное тесное совместное проживание организмов двух или более видов, независимо от результата этого взаимодействия, включая мутуализм, паразитизм и комменсализм.

Хорошо известно, что развившиеся при симбиозе связи в силу разных причин могут легко переходить одна в другую. Одним из примеров подобных переходов может служить инфузория *Paramecium bursaria*, которая содержит внутри своей протоплазмы клетки зеленой водоросли *Chlorella*, в свою очередь, являющиеся хозяевами для вирусов PBCV-1 (семейство *Phycodnaviridae*, род *Chlorovirus*), играющих важную роль в регуляции численности микроводорослей [37, 59]. Представленная система демонстрирует взаимосвязь нескольких состояний – мутуализма, комменсализма или паразитизма. При этом микробный симбионт способен эволюционировать, обеспечивая выживание своего хозяина как своей среды обитания, оказывая мутуалистическое влияние. Известны и другие факты, когда симбиоз может приводить к повреждению хозяина [46].

С экологической точки зрения, паразитизм рассматривается как самая успешная жизненная стратегия на Земле с потенциально большим количеством видов паразитов, и каждый вид является потенциальным организмом – хозяином [10]. По определению В.Н. Беклемишева (1945), паразиты являются нормальными сочленами биоценозов, а вызываемые ими болезни и даже эпидемии (эпизоотии), большей частью, принадлежат к числу нормальных жизненных отклонений биоценоза, поддерживающих качественное и количественное постоянство его состава [1].

Как известно, патоген способен существовать в двух экосистемах как параллельных вселенных, первая из которых – это организм хозяина с его микробиомом, а вторая – окружающая (внешняя) среда с исторически сло-

жившейся совокупностью живых организмов, населяющих определенное пространство.

В симбиотических системах многие патогенные микроорганизмы обладают достаточно широким арсеналом свойств, обеспечивающим им адаптацию к условиям существования в теле эукариотного хозяина, а также сохранение и накопление в объектах внешней среды. Попадая от инфицированных хозяев в окружающую среду, патогены в природных биоценозах тем или иным образом активно включаются в сетевые биоценотические связи, передаваясь по трофическим цепям питания, накапливаются в теле суррогатного хозяина для передачи следующему хозяину [4]. Структурная эластичность и функциональная пластичность, присущая прокариотам, регулярно обсуждаемая исследователями [30, 38, 47, 51, 60], обеспечивает выживание этих микроорганизмов в контрастных условиях давления среды.

В последнее время пристальное внимание исследователей уделяется выявлению общих закономерностей и движущих сил возникновения заболеваний. Трудно представить возможность существования всеобъемлющей основы интеграции знаний обо всех существующих болезнях. Однако можно сконцентрироваться на некоторых общих закономерностях, определяющих стратегии убиквитарного существования ряда микроорганизмов. Это будет способствовать более глубокому пониманию механизмов, определяющих подверженность людей патогенам, а также позволит наметить пути управления как старыми, так и вновь возникающими инфекциями.

В данном обзоре представлена попытка анализа роли некоторых биологических механизмов в стратегии персистенции патогенных микроорганизмов как в организме хозяина, так и объектах внешней среды.

Патогены в природной среде.

В природных водных экосистемах с разнообразными и, зачастую, суровыми условиями жизни свободноживущие протисты, к которым относятся многочисленные виды амёб, инфузорий и гетеротрофных жгутиконосцев, распространены повсеместно [35]. Питаясь путем фагоцитоза, они активно участвуют в регуляции численности бактериальной массы, а также в регенерации питательных веществ. Большинство бактерий, захваченных протистами, переваривается. Однако некоторые из них сохраняются, используя простейших в качестве одноклеточных эукариотных хозяев. Заселяя практически

все компартменты клеток, поглощенные бактерии разработали стратегии выживания и размножения в этих организмах [13, 31].

Взаимодействие свободноживущих простейших с филогенетически разнообразными микроорганизмами может приводить к множеству результатов с различными функциональными характеристиками, такими как паразитизм, комменсализм или мутуализм. Однако, чтобы не предопределять тип ассоциации, рядом исследователей предложен общий термин «эндоцитобиоз» [54, 55], тем более, что поведение эндоцитобионтов может варьировать в зависимости от действия абиотических факторов [53]. Например, при температурах выше +25°C бактерии *Legionella pneumophila*, располагаясь внутриклеточно, активно размножаются в трофозоидах свободноживущих амёб, а при температуре ниже +20°C эти эндоцитобионты активно перевариваются амёбами [45].

Выступая в качестве эндобионтов, патогенные бактерии от своих хозяев получают стабильную, богатую питательными веществами среду и защиту от выедания. Описана способность бактериальных патогенов выживать в некоторых видах амёб (*Acanthamoeba castellanii*, *A. polyphaga*, *Vermamoeba vermiformis*, *Naegleria* spp., *Vahlkampfia* spp.), инфузорий (*Cyclidium* sp., *Colpoda* sp., *Glaucocoma* sp., *Tetrahymena pyriformis*) [18, 57]. Описывается способность ряда условно-патогенных для человека микроорганизмов, например, *Burkholderia cepacia*, *Chlamydomyxa pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *L. pneumophila* и *Mycobacterium* spp., выживать в свободноживущих амёбах [62].

Сообщается, что хламидии, включая возбудителя пневмонии человека *C. pneumoniae*, выживают и размножаются в свободноживущих акантамебах [19, 27]. Микробные симбионты адаптированы к внутриклеточным условиям амёбы, а сам амёбный пассаж представляется предпосылкой для развития и сохранения факторов вирулентности, оказывающий влияние на эволюционные процессы [33, 53].

Ряд исследователей придерживается мнения, что существует механизм сохранения и циркуляции патогенных бактерий в объектах внешней среды, активными участниками которого являются простейшие [20, 21].

Некоторые исследователи считают амёбы «троянскими конями микробного мира», действующими как переносчики и резервуары для многочис-

ленных патогенов человека, таких как *S. pneumonia*, *L. pneumophila*, *Listeria monocytogenes* [36, 43].

В процессе жизнедеятельности простейших наблюдается циклическая смена состояния активной вегетации и периода покоя. Образование цист, являясь неотъемлемой частью жизненного цикла многих свободноживущих простейших, обеспечивает этим организмам выживание в неблагоприятных условиях [35]. На модели *Acanthamoeba castellanii* показано, что ряд возбудителей заболеваний человека (*Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* и *Listeria monocytogenes*) выживают внутри цист этих простейших. Располагаясь в цистах, бактериальные симбионты способны выдерживать воздействие антибиотиков (100 мкг/мл гентамицина), высокое закисление среды (рН 0,2) и возобновлять свой активный рост в бульонной среде после эксцистирования амеб [39].

Отмечается, что в отличие от *Acanthamoeba* spp. большинство видов *Tetrahymena* spp. не образует цисты (исключение составляют *T. rostrata*), однако для них описан механизм сохранения бактерий в удаленных пищевых вакуолях (пузырьках) или фекальных гранулах [32].

Большое внимание уделяется устойчивости бактерий, расположенных внутри простейших или их цист, к различным биоцидам, что увеличивает риск распространения инфекций [56]. Так, устойчивость к двухвалентным металлам, проявляющих антимикробную активность против бактерий, располагающихся в простейших, может приводить к увеличению бактериальной вирулентности *in vivo* [28]. Это показано в исследованиях [34], где на модели *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa* выявлена связь генов устойчивости к меди с устойчивостью к выпасу почвенной амебы *Dictiostelium discoideum*. На примере бактерий *Vibrio cholerae* показано, что свободноживущие протисты не только способствуют их выживанию в окружающей среде, но и увеличивают инфекционный потенциал этих бактерий, способствуя распространению эпидемически значимых штаммов *V. cholerae* [24]. Этими исследователями в опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что в результате микробного пассажа через организм свободноживущих простейших высвобождаемые клетки *Vibrio* spp. приобретали преимущества в росте и колонизации по сравнению с планктонными бактериями [25]. Имеются сведения, что сохранение возбудителя листериоза в цистах простейших не приводит к утрате потенциала их патогенности [9]. Явление усиления вирулентности описано для других пато-

генов, например, при взаимодействии бактерий *S. enterica* с амебами *A. castellanii*, а также *Mycobacterium ulcerans*, соинкубированных с *A. polyphaga* [12, 49].

Особенности взаимодействия патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с организмом позвоночных.

В условиях взаимодействия патогенов с животными и человеком вектор активности паразита направлен на адаптацию к новым условиям обитания, а также на развитие симбиотических связей с окружающим его микробиомом хозяина. Один из возможных исходов взаимодействия с хозяином может наступать тогда, когда патоген, либо располагается на поверхности клетки, специфически связываясь с ней, либо входит в клетку, используя механизмы внутриклеточного проникновения.

Многие инфекционные агенты, способны к внутриклеточной локализации в тканях организма хозяина. Широко известно подразделение внутриклеточных паразитов на облигатные, не способные к существованию вне клетки (риккетсии, хламидии, коксии) и факультативные, однако, несмотря на имеющиеся различия в особенностях метаболизма, как те, так и другие способны использовать механически сходные стратегии инвазии в клетки организма хозяина. При этом некоторые из них адресом своей внутриклеточной локализации у животных и человека избирают профессиональные фагоцитирующие клетки – макрофаги, которые становятся непосредственными активными участниками процесса интернализации.

Чаще всего в процессе фагоцитоза проникшие бактерии поглощаются с образованием фагосом. Созревание фагосом, их последовательное слияние с лизосомными компартментами, обычно приводит захваченных патогенов к гибели. Их киллингу и разложению способствует воздействие активных форм кислорода / азота, а также низких значений pH, активность антимикробных пептидов, протеолитических ферментов, низких концентраций ионов металлов, таких как железо и др. Многие из этих внутрифагосомальных факторов, используемых для уничтожения и переваривания бактерий, являются высоко консервативными в клетках большинства эукариотических организмов. Экспрессия этих факторов, определяемых врожденным иммунитетом, выступает против бактериальных патогенов как первая линия защиты [25].

Другие микробные агенты объектом своей локализации выбирают клетки, которые в обычных условиях не фагоцитируют (эпителиальные клетки слизистых оболочек, либо эндотелиальные клетки выстилки кровеносных сосудов, либо эритроциты). При этом сами бактерии активно индуцируют процесс эндоцитоза у этих клеток. Для принудительного внутриклеточного проникновения патоген использует способность активировать полимеризацию клеточного актина, в результате чего он получает возможность проникать путем «незаконного фагоцитоза» в клетку, не являющуюся профессиональным фагоцитом, а также распространяться по межклеточному пространству [42, 48].

Процесс эндоцитоза или захвата различных биологических объектов или молекул клеткой состоит из их интернализации с клеточной поверхности во внутренние мембранные компартменты с последующей доставкой внутрь клетки путем везикулярного переноса, в котором задействованы основные пути: классический (клатрин-опосредованный) и неклассический (липидный рафт) [22, 40, 50]. Посредничество клатринового пути в доставке токсинов, вирусов и бактерий демонстрирует его пластичность и универсальность [15, 58].

По алгоритму взаимодействия с эукариотической клеткой внутриклеточных паразитов подразделяют на 2 большие группы: вакуолярные и цитозольные. Среди вакуолярных паразитов описаны бактерии родов *Salmonella*, *Brucella*, *Coxiella*, *Listeria*, *Chlamydia*. Эти бактерии располагают эффекторными белками, домены которых идентичны белкам клеток хозяина, и способны формировать внутри клеток хозяина репликативную нишу [2].

Альтернативной стратегией является «побег» бактерий из эндоцитарной вакуоли в цитозоль клетки-хозяина с целью его использования в качестве сайта-репликации. К цитозольным паразитам отнесены бактерии родов *Francisella*, *Shigella* [14]. По сообщению этих же исследователей, листерии, в отличие от других внутриклеточных патогенов, способны использовать оба механизма: цитозольный и вакуолярный.

Многие бактериальные клетки при взаимодействии с клетками эукариот погибают, однако некоторые способны сохраняться и персистировать, благодаря разработанным успешным стратегиям, обеспечивающим выживание и воспроизводство в фагоцитирующих клетках хозяев.

Заключение.

Представленные материалы позволяют рассматривать паразитизм в качестве биологического явления планетарного масштаба. Опираясь на современную концепцию эволюции эукариот, протекающей в контексте постоянной их колонизации микроорганизмами, следует ожидать, что результирующие эффекты не обязательно основаны на взаимодействиях, полезных для хозяина. Они могут быть следствием не только использования эукариотами микробных продуктов в качестве сигналов, но и результатом конфликта между хозяином и микробом, что играет важную роль в функционировании и эволюционной диверсификации эукариот [23]. С учетом современных данных, история формирования эукариот является своеобразной вехой симбиотических отношений, включающих и паразитизм.

Рассматриваемая на популяционном уровне патогенность микроорганизмов обеспечила существенное преимущество в коэволюции патогена и хозяина, стимулируя ряд важных процессов, включая эволюцию систем защиты хозяина [7].

По мнению ряда исследователей, живая система, в которой участвует эндопаразит имеет надорганизменную конструкцию. В ней формируются сложные адгезивные связи, механизмы внутриклеточной интервенции и защиты, инициации процессов молекулярной мимикрии и т.п. Эти взаимоотношения могут характеризоваться генными перестройками и встраиванием своих генов в геном хозяина [10, 29].

Расположенные внутриклеточно патогены должны обладать способностью противостоять факторам врожденного иммунитета, разрушая или модулируя их, приводя к дисбалансу в системе защиты эукариот [8, 11]. Одним из механизмов бактериальной персистенции является антилизозимная активность, рассматриваемая как способность микроорганизмов деградировать один из важных факторов неспецифического иммунитета хозяина – лизоцим [3]. Факт проявления бактериями антилизозимной активности как способа защиты своего пептидогликана для выживания описан в ряде работ [3-5]. В процессе многолетних исследований накоплен материал, характеризующий значение антилизозимного признака для адаптации и выживания бактерий при взаимодействии с эукариотным хозяином в условиях экспериментальной инфекции на животных, инфекционной патологии человека, а также в гидробиоценозах [5, 6]. Показано, что антилизозимный признак необходим микро-

организмам для преодоления лизоцимной активности других симбиотических партнеров и, в итоге, для устойчивого существования, как ассоциаций, так и всего биоценоза в целом [5, 6].

Приведенные примеры демонстрируют общность реакций микробных симбионтов и хозяев любого уровня.

На основе анализа представленных в данном обзоре материалов можно заключить, что формирование симбиотических связей между про- и эукариотами способствовало развитию универсальных адаптивных механизмов, обеспечивающих сохранение и циркуляцию патогенов как в объектах окружающей среды, так и в организме хозяев. Обоюдные связи патогена со средой своего обитания способствуют взаимодействию с широким кругом хозяев, эволюционно удаленных друг от друга. Тесные взаимодействия в симбиотических системах подсказали концепцию «холобионта», в которой хозяин и его микробиота рассматриваются как единое целое [52]. Микробы являются важными компонентами многих известных эндосимбиозов, а их короткое время генерации и большой потенциал для генетического обмена рассматриваются в качестве важного эволюционного фактора [29].

Исходя из того, что живые системы, организованные с участием патогенов, являются самыми сложными и интересными с точки зрения биологии и медицины, понимание их морфо-физиологических и структурно-функциональных особенностей позволит по-новому подойти к решению проблем лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев В.Н. О принципах сравнительной паразитологии в применении к кровососущим членистоногим. Мед. паразитол., 1945. 14 (1): 4-11.
2. Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Зверев В.В. Механизмы внутриклеточного паразитизма бактерий. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 2019. (5): 61-72.
3. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999. 367 с.
4. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. – Екатеринбург: УрО РАН, 1997. 227 с.
5. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264 с.
6. Бухарин О.В., Немцева Н.В. Микробиология биоценозов природных водоемов, Екатеринбург: УрО РАН, 2008, 156 с.
7. Краснощеков Г.П. Паразитизм: критерии и экологический статус. Усп. соврем. биол., 2000. 120 (3): 253-264.
8. Лабас Ю.А., Гордеева А.В., Дерябина Ю.И., Дерябин А.Н., Исакова Е.П. Регуляторная роль активных форм кислорода: от бактерий до человека. Успехи соврем. биол., 2010. 130(4): 323-335.

9. Пушкарева В.И., Ермолаева С.А., Литвин В.Ю. Патогенные листерии и почвенные простейшие: сопряженность жизненных циклов. *Успехи современ. биол.*, 2008. 128 (3): 245-251.
10. Ройтман В.А., Бэр С.А. Паразитизм как форма симбиотических отношений. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2008. 310 с.
11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012. (1): 1-10.
12. Azumah B. K., Addo P. G., Dodoo A., Awandare G., Mosi L., Boakye D. A., Wilson M. D. Experimental demonstration of the possible role of *Acanthamoeba polyphaga* in the infection and disease progression in Buruli ulcer (BU) using ICR mice. *PLoS One*. 2017. 12: e0172843. doi: 10.1371/journal.pone.0172843.
13. Balczun C., Scheid P. L. Free-Living Amoebae as Hosts for and Vectors of Intracellular Microorganisms with Public Health Significance. *Viruses*, 2017. 9(4): 65. doi:10.3390/v9040065.
14. Bierene H., Milohanic E., Kortebi M. To be cytosolic or vacuolar. The double life of *Listeria monocytogenes*. *Front Cell Infection Microbiol*. 2018. 9: 136. doi: 10.3389/fcimb.2018.00136.
15. Cossart P., Helenius A. Endocytosis of Viruses and Bacteria. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014.6:a016972. doi: 10.1101/cshperspect.a016972.
16. De Bary, A. Die Erscheinung der Symbiose. Verlag von Karl J. Trubner, Strassburg. 1879.
17. Degli Esposti M. Bioenergetic Evolution in Proteobacteria and Mitochondria. *Genome Biol. Evol.* 2014. 6(12): 3238–3251. doi:10.1093/gbe/evu257.
18. Delafont V., Rodier M.-H., Maisonneuve E., Cateau E. *Vermamoeba vermiformis*: a Free-Living Amoeba of Interest. *Microbial Ecology*. 2018. 76: 991–1001. doi.org/10.1007/s00248-018-1199-8.
19. Denet E., Coupat-Goutaland B., Nazaret S., Pélandakis M., Favre-Bonté S. Diversity of free-living amoebae in soils and their associated human opportunistic bacteria. *Parasitol Res*. 2017.116(11): 3151-3162. doi: 10.1007/s00436-017-5632-6.
20. Denoncourt A. M., Paquet V.E., Charette S.J. Potential role of bacteria packaging by protozoa in the persistence and transmission of pathogenic bacteria. *Front. Microbiol*. 2014. 21(5): 240. doi: 10.3389/fmicb.2014.00240.
21. Denoncourt A. M., Paquet V. E., Charette S. J. Packaging of *Mycobacterium smegmatis* bacteria into fecal pellets by the ciliate *Tetrahymena pyriformis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2017. 364(23): fnx237. doi: 10.1093/femsle/fnx237.
22. Doherty G. J., McMahon H.T. Mechanisms of Endocytosis. *Annu. Rev. Biochem*. 2009.78:857-902. doi:10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540.
23. Douglas A. E. Symbiosis as a General Principle in Eukaryotic Evolution. *Cold spring. harb. perspect. biol*. 2014. 6(2): a016113. doi: 10.1101/cshperspect.a016113.
24. Espinoza-Vergara G., Noorian P., Silva-Valenzuela C. A., Raymond B. B. A., Allen C., Hoque M. M., Sun S., Johnson M. S., Pernice M., Kjelleberg S., Djordjevic S. P., Labbate M., Camilli A., McDougald D. *Vibrio cholerae* residing in food vacuoles expelled by protozoa are more infectious in vivo. *Nat. Microbiol*. 2019. 4(12): 2466–2474. doi: 10.1038/s41564-019-0563-x.
25. Espinoza-Vergara G., Hoque M. M., McDougald D., Noorian P. The Impact of Protozoan Predation on the Pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Front. Microbiol.*, 2020. 11: 17. doi: 10.3389/fmicb.2020.00017.
26. Esposti M. D., Chouaia B., Comandatore F., Crotti E., Sasser D., Lievens P. M.-J., Daffonchio D., Bandi C. Evolution of mitochondria reconstructed from the energy metabolism of living bacteria. *PLoS One*. 2014. 9(5): e96566. doi: 10.1371/journal.pone.0096566.
27. Fritsche TR, Horn M, Wagner M, Herwig RP, Schleifer KH, Gautom RK. Phylogenetic diversity among geographically dispersed Chlamydiales endosymbionts recovered from clini-

- cal and environmental isolates of *Acanthamoeba* spp. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000. 66(6): 2613–2619. doi: 10.1128/aem.66.6.2613-2619.2000.
28. German N., Doyscher D., Rensing C. Bacterial killing in macrophages and amoeba: do they all use a brass dagger? *Future Microbiol.* 2013. 8: 1257–1264. doi: 10.2217/fmb.13.100.
 29. Gilbert S. F., Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The Holobiont with its hologenome is a level of selection in evolution. *Landscapes of collectivity in the life sciences.* 2018: 305-324. doi: 10.1101/465310.
 30. Giovanella P., Vieira G. A.L., Otero I. V. R., Pellizzer E. P., de Jesus Fontes B., Sette L. D. Metal and organic pollutants bioremediation by extremophile microorganisms. *J. of Hazardous Materials.* 2020. 382: 121024, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121024.
 31. Görtz H.D. Intracellular bacteria in ciliates. *Int Microbiol.* 2001. 4(3): 143-150. doi: 10.1007/s10123-001-0029-9.
 32. Gourabathini P., Brandl M.T., Redding K.S., Gunderson J.H., Berk S.G. Interactions between Food-Borne Pathogens and Protozoa Isolated from Lettuce and Spinach. *Applied and environmental microbiology.* 2008. 74(8): 2518-2525. doi:10.1128/AEM.02709-07.
 33. Greub G., Raoult D. Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. 17: 413–33.
 34. Hao., X., Lüthje F., Rønn R. et al. A role for copper in protozoan grazing—two billion years selecting for bacterial copper resistance. *Mol. Microbiol.* 2016. 102(4): 628–641. doi: 10.1111/mmi.13483.
 35. Hausmann K., Hülsmann N., Radek R. *Protistology.* Berlin, Stuttgart: E. Schweizerbart'sche Verlagbuchhandlung, 2003. 379 p.
 36. Horn M. Chlamydiae as Symbionts in Eukaryotes. *Annu. Rev. Microbiol.* 2008. 62: 113–31. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307.162818.
 37. Kang M., Dunigan D. D., VAN Etten J. L. Chlorovirus: a genus of Phycodnaviridae that infects certain chlorella-like green algae. *Mol. Plant. Pathol.* 2005. 6(3): 213-24. doi: 10.1111/j.1364-3703.2005.00281.x.
 38. Köstlbacher S., Collingro A., Halter T., Domman D., Horn M. Coevolving Plasmids Drive Gene Flow and Genome Plasticity in Host-Associated Intracellular Bacteria. *Current Biology.* 2021. 31: 1–12, doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.030.
 39. Lambrecht E., Baré J., Chavatte N., Bert W., Sabbe K., Hou K. Protozoan Cysts Act as a Survival Niche and Protective Shelter for Foodborne Pathogenic Bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015. 81(16): 5604-5612. doi:10.1128/AEM.01031-15.
 40. Le Roy C., Wrana J.L. Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005. 6(2): 112–126. doi: 10.1038/nrm1571.
 41. Margulis L. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: phylogenetic classification of life. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,* 1996. 93(3): 1071–1076. doi: 10.1073/pnas.93.3.1071.
 42. Miaczynska M., Stenmark H. Mechanisms and functions of endocytosis. *J. of Cell Biol.* 2008. 180(1): 7–11 doi: 10.1083/jcb.200711073.
 43. Michel R., Müller K.-D., Zöller L., Walochnik J., Hartmann M., Schmid E.-N. Free-living Amoebae Serve as a Host for the Chlamydia-like Bacterium *Simkania negevensis*. *Acta Protozool.* 2005. 44: 113 – 121.
 44. Müller M., Mentel M., van Hellemond J. J., Henze K., Woehle C., Gould S. B., Yu R.-Y., van der Giezen M., Tielens A.G.M., Martin W.F. Biochemistry and Evolution of Anaerobic Energy Metabolism in Eukaryotes. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012. 76(2): 444–495. doi: 10.1128/MMBR.05024-11.
 45. Ohno A., Kato N., Sakamoto R., Kimura S., Yamaguchi K. Temperature-Dependent Parasitic Relationship between *Legionella pneumophila* and a Free-Living Amoeba (*Acanthamoeba castellanii*). *Appl. Environ. Microbiol.* 2008. 74(14): 4585-4588. doi: 10.1128/AEM.00083-08.

46. Oulhen N., Schulz B.J., Carrier T. J. English translation of Heinrich Anton de Bary's 1878 speech, 'Die Erscheinung der Symbiose' ('De la symbiose'). *Symbiosis*, 2016. 69 (3): 131-139.
47. Perraud Q., Cantero P., Roche B., Gasser V., Normant V. P., Kuhn L., Hammann P., Mislin G. L. A., Ehret-Sabatier L., Schalk I. J. Phenotypic Adaption of *Pseudomonas aeruginosa* by Hacking Siderophores Produced by Other Microorganisms. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2020. 19: 589–607. doi.org/10.1074/mcp.RA119.001829.
48. Pizarro-Cerdá J., Cossart P. Bacterial adhesion and entry into host cells. *Cell*. 2006. 24(4): 715-727. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.012.
49. Rasmussen M.A., Carlson S.A., Franklin S.K., McCuddin Z.P., Wu M.T., Sharma V.K. Exposure to rumen protozoa leads to enhancement of pathogenicity of and invasion by multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* bearing SGI1. *Infect. Immun.* 2005. 73: 4668–4675. doi: 10.1128/IAI.73.8.4668-4675.2005.
50. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes and Infection*. 2015. 17 (3): 173-183. doi:10.1016/j.micinf.2015.01.004. doi: 10.1016/j.micinf.2015.01.004. doi: 10.1016/j.micinf.2015.01.004.
51. Rook G., Büchke F., Levin B.R., McFall-Ngai M. J., McLean A. R. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet*. 2017. 390 (10093): 521–530, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30566-4.
52. Rosenberg E., Koren O., Reshef L., Efrony R., Zilber-Rosenberg I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. *Nature Reviews. Microbiology*. 2007. 5: 355-362.
53. Scheid P. Relevance of free-living amoebae as hosts for phylogenetically diverse microorganisms. *Parasitol. Res.* 2014. 113(7): 2407-14. doi: 10.1007/s00436-014-3932-7.
54. Scheid P., Hauröder B., Michel R. Investigations of an extraordinary endocytobiont in *Acanthamoeba* sp.: Development and replication. *Parasitol. Res.* 2010. 106(6): 1371-7. doi: 10.1007/s00436-010-1811-4.
55. Scheid P., Zoller L., Pressmar S., Richard G., Michel R. An extraordinary endocytobiont in *Acanthamoeba* sp. isolated from a patient with keratitis. *Parasitol Res.* 2008. 102(5): 945-50. doi: 10.1007/s00436-007-0858-3.
56. Thomas V., McDonnell G., Denyer S. P., Maillard J.-Y. Free-living amoebae and their intracellular pathogenic microorganisms: risks for water quality. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010. 34(3): 231–259. doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00190.x.
57. Vaerewijck M. J.M., Bar'e J., Lambrecht E., Sabbe K., Houf K. Interactions of Foodborne Pathogens with Free-living Protozoa: Potential Consequences for Food Safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014. 3(5): 924-944. doi: 10.1111/1541-4337.12100.
58. Veiga E., Cossart P. The role of clathrin-dependent endocytosis in bacterial internalization. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. 6(8): a016972. doi: 10.1101/cshperspect.a016972.
59. Yashchenko V.V., Gavrilova O.V., Rautian M.S., Jakobsen K.S. Association of *Paramecium bursaria* Chlorella viruses with *Paramecium bursaria* cells: Ultrastructural studies. *Eur. J. Protistol.* 2012. 48 (2): 149-159. doi.org/10.1016/j.ejop.2011.05.002.
60. Zhou J., Zhang B-Y., Yu K., Du X-P., Zhu J-M., Zeng Y-H., Cai Z-H. Functional profiles of phycospheric microorganisms during a marine dinoflagellate bloom. *Water Research*. 2020. 173: 115554, doi.org/10.1016/j.watres.2020.115554.

Поступила 25.12.2020

(Контактная информация: Немцева Наталья Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией водной микробиологии Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; профессор кафедры биологии Оренбургского государственного медицинского университета; тел. 8-903-398-78-11; e-mail: nvnemtseva@gmail.com)

REFERENCES

1. Beklemishev V.N. On the principles of comparative parasitology as applied to blood-sucking arthropods. *Honey. parasitol.*, 1945.14 (1): 4-11.
2. Boychenko M.N., Kravtsova E.O., Zverev V.V. Mechanisms of intracellular parasitism of bacteria. *Journal. microbiol., epidemiol. and immunobiol.*, 2019. (5): 61-72.
3. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. Moscow: Medicine, 1999.367 p.
4. Bukharin O.V., Litvin V.Yu. Pathogenic bacteria in natural ecosystems. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 1997. 227 p.
5. Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V., Cherkasov S.V. Associative symbiosis. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2007. 264 p.
6. Bukharin O.V., Nemtseva N.V. Microbiology of biocenoses of natural reservoirs, Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2008, 156 p.
7. Krasnoshchekov G.P. Parasitism: correct and ecological status. *Usp. let's lie. Biol.*, 2000.120 (3): 253-264.
8. Labas Yu. A., Gordeeva AV, Deryabina Yu. I., Deryabin AN, Isakova EP The regulatory role of reactive oxygen species: from bacteria to humans. *Success will lie. Biol.*, 2010.130 (4): 323-335.
9. Pushkareva V.I., Ermolaeva S.A., Litvin V.Yu. Pathogenic listeria and soil protozoa: the conjugation of life cycles. *The successes of the modern. Biol.*, 2008.128 (3): 245-251.
10. Roitman V.A., Baer S.A. Parasitism as a form of symbiotic relationship. Moscow: KMK Scientific Publishing Association, 2008. 310 p.
11. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of damage in respiratory diseases. *Pulmonology*, 2012. (1): 1-10.
12. Azumah B. K., Addo P. G., Dodoo A., Awandare G., Mosi L., Boakye D. A., Wilson M. D. Experimental demonstration of the possible role of *Acanthamoeba polyphaga* in the infection and disease progression in Buruli ulcer (BU) using ICR mice. *PLoS One*, 2017. 12:e0172843. doi: 10.1371/journal.pone.0172843.
13. Balczun C., Scheid P. L.Free-Living Amoebae as Hosts for and Vectors of Intracellular Microorganisms with Public Health Significance. *Viruses*, 2017. 9(4): 65. doi:10.3390/v9040065.
14. Bierene H., Milohanic E., Kortebi M. To be cytosolic or vacuolar.The duple life of *Listeria monocytogenes*. *Front Cell Infection Microbiol.* 2018, 9:136. doi: 10.3389/fcimb.2018.00136.
15. Cossart P., Helenius A. Endocytosis of Viruses and Bacteria. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014.6:a016972. doi: 10.1101/cshperspect.a016972.
16. De Bary, A. Die Erscheinung der Symbiose. Verlag von Karl J. Trubner, Strassburg. 1879.
17. Degli Esposti M. Bioenergetic Evolution in Proteobacteria and Mitochondria. *Genome Biol. Evol.* 2014. 6(12):3238–3251. doi:10.1093/gbe/evu257.
18. Delafont V., Rodier M.-H., Maisonneuve E., Cateau E. *Vermamoeba vermiformis*: a Free-Living Amoeba of Interest. *Microbial. Ecology*, 2018. 76: 991–1001. doi.org/10.1007/s00248-018-1199-8.
19. Denet E., Coupat-Goutaland B., Nazaret S., Pélandakis M., Favre-Bonté S. Diversity of free-living amoebae in soils and their associated human opportunistic bacteria. *Parasitol Res.* 2017.116(11):3151-3162. doi: 10.1007/s00436-017-5632-6.
20. Denoncourt A. M., Paquet V.E., Charette S.J. Potential role of bacteria packaging by protozoa in the persistence and transmission of pathogenic bacteria. *Front. Microbiol.*, 2014. 21(5):240. doi: 10.3389/fmicb.2014.00240.
21. Denoncourt A. M., Paquet V. E., Charette S. J. Packaging of *Mycobacterium smegmatis* bacteria into fecal pellets by the ciliate *Tetrahymena pyriformis*. *FEMS Microbiol Lett.* 2017.364(23): fnx237. doi: 10.1093/femsle/fnx237.

22. Doherty G. J., McMahon H.T. Mechanisms of Endocytosis. *Annu. Rev. Biochem.* 2009.78:857-902. doi:10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540.
23. Douglas A. E. Symbiosis as a General Principle in Eukaryotic Evolution. *Cold spring. harb. perspect. biol.* 2014. 6(2):a016113. doi: 10.1101/cshperspect.a016113.
24. Espinoza-Vergara G., Noorian P., Silva-Valenzuela C. A., Raymond B. B. A., Allen C., Hoque M. M., Sun S., Johnson M. S., Pernice M., Kjelleberg S., Djordjevic S. P., Labbate M., Camilli A., McDougald D. *Vibrio cholerae* residing in food vacuoles expelled by protozoa are more infectious in vivo. *Nat. Microbiol.*, 2019. 4(12): 2466–2474. doi: 10.1038/s41564-019-0563-x.
25. Espinoza-Vergara G., Hoque M. M., McDougald D., Noorian P. The Impact of Protozoan Predation on the Pathogenicity of *Vibrio cholera*. *Front. Microbiol.*, 2020. 11: 17. | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00017>.
26. Esposti M. D., Chouaia B., Comandatore F., Crotti E., Sasser D., Lievens P. M.-J., Daffonchio D., Bandi C. Evolution of mitochondria reconstructed from the energy metabolism of living bacteria. *PLoS One*, 2014. 9(5): e96566. doi: 10.1371/journal.pone.0096566.
27. Fritsche TR, Horn M, Wagner M, Herwig RP, Schleifer KH, Gautom RK. Phylogenetic diversity among geographically dispersed Chlamydiales endosymbionts recovered from clinical and environmental isolates of *Acanthamoeba* spp. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000. 66(6):2613–2619. doi: 10.1128/aem.66.6.2613-2619.2000.
28. German N., Doyscher D., Rensing C. Bacterial killing in macrophages and amoeba: do they all use a brass dagger? *Future Microbiol.* , 2013. 8: 1257–1264. doi: 10.2217/fmb.13.100.
29. Gilbert S. F., Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The Holobiont with its hologenome is a level of selection in evolution. *Landscapes of collectivity in the life sciences.* 2018: 305-324. doi: 10.1101/465310.
30. Giovanella P., Vieira G. A.L., Otero I. V. R., Pellizzer E. P., de Jesus Fontes B., Sette L. D. Metal and organic pollutants bioremediation by extremophile microorganisms. *J. of Hazardous Materials*, 2020. 382: 121024, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121024.
31. Görtz H.D. Intracellular bacteria in ciliates. *Int Microbiol.*, 2001.4(3): 143-150. doi: 10.1007/s10123-001-0029-9.
32. Gourabathini P., Brandl M. T., Redding K. S., Gunderson J.H., Berk S. G. Interactions between Food-Borne Pathogens and Protozoa Isolated from Lettuce and Spinach. *Applied and environmental microbiology*, 2008. 74(8): 2518-2525. doi:10.1128/AEM.02709-07.
33. Greub G., Raoult D. Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2004. 17:413–33.
34. Hao, X., Lüthje F., Rønn R. et al. A role for copper in protozoan grazing—two billion years selecting for bacterial copper resistance. *Mol. Microbiol.*, 2016. 102(4): 628–641. doi: 10.1111/mmi.13483.
35. Hausmann K., Hülsmann N., Radek R. *Protistology*. Berlin, Stuttgart: E. Schweizerbart'sche Verlagbuchhandlung, 2003. 379 p.
36. Horn M. Chlamydiae as Symbionts in Eukaryotes. *Annu. Rev. Microbiol.* 2008. 62:113–31. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307.162818.
37. Kang M., Dunigan D. D., VAN Etten J. L. Chlorovirus: a genus of Phycodnaviridae that infects certain chlorella-like green algae. *Mol. Plant. Pathol.*, 2005. 6(3):213-24. doi: 10.1111/j.1364-3703.2005.00281.x.
38. Köstlbacher S., Collingro A., Halter T., Domman D., Horn M. Coevolving Plasmids Drive Gene Flow and Genome Plasticity in Host-Associated Intracellular Bacteria. *Current Biology*, 2021, 31: 1–12, doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.030.
39. Lambrecht E., Baré J., Chavatte N., Bert W., Sabbe K., Hou K. Protozoan Cysts Act as a Survival Niche and Protective Shelter for Foodborne Pathogenic Bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2015. 81(16):5604-5612. doi:10.1128/AEM.01031-15.
40. Le Roy C., Wrana J.L. Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005. 6(2):112–126. doi: 10.1038/nrm1571.

41. Margulis L. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: phylogenetic classification of life. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1996. 93(3): 1071–1076. doi: 10.1073/pnas.93.3.1071.
42. Miaczynska M., Stenmark H. Mechanisms and functions of endocytosis. J. of Cell Biol., 2008. 180(1): 7–11 doi: 10.1083/jcb.200711073.
43. Michel R., Müller K.-D., Zöller L., Walochnik J., Hartmann M., Schmid E.-N. Free-living Amoebae Serve as a Host for the Chlamydia-like Bacterium Simkania negevensis. Acta Protozool. 2005. 44: 113 – 121.
44. Müller M., Mentel M., van Hellemond J. J., Henze K., Woehle C., Gould S. B., Yu R.-Y., van der Giezen M., Tielens A. G. M., Martin W.F. Biochemistry and Evolution of Anaerobic Energy Metabolism in Eukaryotes. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2012. 76(2): 444–495. doi: 10.1128/MMBR.05024-11.
45. Ohno A., Kato N., Sakamoto R., Kimura S., Yamaguchi K. Temperature-Dependent Parasitic Relationship between Legionella pneumophila and a Free-Living Amoeba (Acanthamoeba castellanii). Appl. Environ. Microbiol. 2008. 74(14): 4585-4588. doi: 10.1128/AEM.00083-08.
46. Oulhen N., Schulz B. J., Carrier T. J. English translation of Heinrich Anton de Bary’s 1878 speech, ‘Die Erscheinung der Symbiose’ (‘De la symbiose’). Symbiosis. 2016. 69 (3): 131-139.
47. Perraud Q., Cantero P., Roche B., Gasser V., Normant V. P., Kuhn L., Hammann P., Mislin G. L. A., Ehret-Sabatier L., Schalk I. J. Phenotypic Adaption of Pseudomonas aeruginosa by Hacking Siderophores Produced by Other Microorganisms. Molecular & Cellular Proteomics. 2020. 19: 589–607. doi.org/10.1074/mcp.RA119.001829.
48. Pizarro-Cerdá J., Cossart P. Bacterial adhesion and entry into host cells. Cell. 2006. 24(4): 715-727. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.012.
49. Rasmussen, M. A., Carlson, S. A., Franklin, S. K., McCuddin, Z. P., Wu, M. T., and Sharma, V. K. Exposure to rumen protozoa leads to enhancement of pathogenicity of and invasion by multiple-antibiotic-resistant Salmonella enterica bearing SGII. Infect. Immun. 2005. 73: 4668–4675. doi: 10.1128/IAI.73.8.4668-4675.2005.
50. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. Microbes and Infection. 2015. 17 (3): 173-183. ff10.1016/j.micinf.2015.01.004ff. ffpasteur01115526f.
51. Rook G., Bückhed F., Levin B.R., McFall-Ngai M. J., McLean A. R. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. Lancet. 2017. 390 (10093): 521–530, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30566-4.
52. Rosenberg E., Koren O., Reshef L., Efrony R., Zilber-Rosenberg I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. Nature Reviews. Microbiology. 2007. 5: 355-362.
53. Scheid P. Relevance of free-living amoebae as hosts for phylogenetically diverse microorganisms. Parasitol. Res. 2014. 113(7): 2407-14. doi: 10.1007/s00436-014-3932-7.
54. Scheid, P., Hauröder B., Michel R. Investigations of an extraordinary endocytobiont in Acanthamoeba sp.: Development and replication. Parasitol. Res. 2010. 106(6): 1371-7. doi: 10.1007/s00436-010-1811-4.
55. Scheid P., Zoller L., Pressmar S., Richard G., Michel R. An extraordinary endocytobiont in Acanthamoeba sp. isolated from a patient with keratitis. Parasitol Res., 2008.102(5):945-50. doi: 10.1007/s00436-007-0858-3.
56. Thomas V., McDonnell G., Denyer S. P., Maillard J.-Y. Free-living amoebae and their intracellular pathogenic microorganisms: risks for water quality. FEMS Microbiol. Rev. 2010. 34(3): 231–259. doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00190.x.
57. Vaerewijck M. J.M., Bar’e J., Lambrecht E., Sabbe K., Houf K. Interactions of Foodborne Pathogens with Free-living Protozoa: Potential Consequences for Food Safety. Comprehen-

- sive Reviews in Food Science and Food Safety, 2014. 3(5): 924-944. doi: 10.1111/1541-4337.12100.
58. Veiga E., Cossart P. The role of clathrin-dependent endocytosis in bacterial internalization. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014. 6(8): a016972. doi: 10.1101/cshperspect.a016972
59. Yashchenko V. V., Gavrilova O. V., Rautian M. S., Jakobsen K. S. Association of Paramecium bursaria Chlorella viruses with Paramecium bursaria cells: Ultrastructural studies. Eur. J. Protistol. 2012. 48 (2): 149-159. doi.org/10.1016/j.ejop.2011.05.002.
60. Zhou J., Zhang B-Y., Yu K., Du X-P., Zhu J-M., Zeng Y-H., Cai Z-H. Functional profiles of phycospheric microorganisms during a marine dinoflagellate bloom. Water Research. 2020. 173: 115554, doi.org/10.1016/j.watres.2020.115554.
-
-

Образец ссылки на статью:

Немцева Н.В. Две вселенные для паразита: обзор. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 4. 16с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-4/Articles/NVN-2020-4.pdf>). DOI: **10.24411/2304-9081-2020-14004**