

2
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>



БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



СТАЛИНГРАДСКАЯ БИТВА

2025

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

© Н.В. Немцева, В.А. Гриценко, 2025

УДК 575.8:579.22:579.26

Н.В. Немцева, В.А. Гриценко

ФЕНОМЕН ПРЕАДАПТАЦИИ В ЭВОЛЮЦИИ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ

Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

В аналитическом обзоре предпринята попытка оценить вклад преадаптаций в эволюцию патогенности бактерий, рассмотрев их как потенциальные эволюционные «заготовки», позволяющие будущим патогенам осваивать новые экологические ниши, становясь случайными, факультативными или облигатными паразитами эукариотных организмов, в том числе человека. В статье обобщены результаты современных и классических исследований, посвященных коэволюции бактерий и эукариотных хозяев, с акцентом на взаимодействие микроорганизмов с фаготрофными протистами в естественных и антропогенных экотопах, включая системы питьевого водоснабжения. Проанализированы экспериментальные данные, полученные из модельных систем бактерии-простейшие, транскриптомных исследований и сравнительных экологических наблюдений. Показано, что фаготрофные протисты функционируют как эволюционные «инкубаторы» патогенов, осуществляя отбор бактерий, устойчивых к фагоцитозу и внутриклеточному киллингу. Выявлены ключевые преадаптивные механизмы бактерий: устойчивость к эволюционно консервативным антимикробным факторам (лизозим, гистоны), наличие антилизозимной и антигистоновой активности, развитие систем секреции (T3SS/T4SS/T6SS), фенотипическая гетерогенность и регуляторная избыточность популяций. Показано, что механизмы биопленкообразования и поглощения железа, сформированные в природных и техногенных экосистемах, повышают способность бактерий к персистенции в организме человека. Обсуждается положение, что многие патогенные характеристики возбудителей инфекций возникли не как прямое приспособление к человеку, а как результат естественного отбора в природных и техногенных экосистемах. Концепция преадаптаций позволяет по-новому интерпретировать происхождение патогенности бактерий, прогнозировать риск появления новых инфекций и обосновать разработку профилактических и противомикробных стратегий, направленных на ключевые механизмы персистенции, включая биопленкообразование и устойчивость к факторам врожденного и адаптивного иммунитета человека.

Ключевые слова: бактерии, бактериально-гостальные взаимоотношения, эукариоты, эволюция, коэволюция хозяина и патогенна, микроэволюция, преадаптация, экзаптация, патогенность, вирулентность, эвазия, персистенция, системы секреции прокариот, антилизозимная активность, антигистоновая активность, метаболизм железа, биопленки, системы питьевого водоснабжения.

N.V. Nemtseva, V.A. Gritsenko

THE PHENOMENON OF PRE-ADAPTATION IN THE EVOLUTION OF BACTERIAL PATHOGENICITY

Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UrB RAS), Orenburg, Russia

This analytical review attempts to assess the contribution of exaptations to the evolution of bacterial pathogenicity, examining them as potential evolutionary "preparations" that allow future pathogens to colonize new ecological niches, becoming accidental, facultative, or obligate

parasites of eukaryotic organisms, including humans. The review summarizes the results of both classical and modern studies of the coevolution of bacteria and eukaryotic hosts, with an emphasis on the interaction of microorganisms with phagotrophic protists in natural and anthropogenic ecotopes, including drinking water systems. Experimental data obtained from bacteria-protozoan model systems, transcriptomic studies, and comparative ecological observations are analyzed. It is shown that phagotrophic protists function as evolutionary "incubators" of pathogens, selecting bacteria resistant to phagocytosis and intracellular killing. Key preadaptive mechanisms of bacteria have been identified: resistance to evolutionarily conserved antimicrobial factors (lysozyme, histones), the presence of anti-lysozyme and anti-histone activity, the development of secretion systems (T3SS/T4SS/T6SS), phenotypic heterogeneity, and regulatory redundancy of populations. It has been shown that biofilm formation and iron uptake mechanisms, developed in natural and man-made ecosystems, enhance the ability of bacteria to persist in the human body. The idea that many pathogenic characteristics of infectious agents arose not as a direct adaptation to humans, but as a result of natural selection in natural and man-made ecosystems is discussed. The concept of preadaptations allows us to reinterpret the origin of bacterial pathogenicity, predict the risk of new infections, and justify the development of preventive and antimicrobial strategies aimed at key persistence mechanisms, including biofilm formation and resistance to factors of human innate and adaptive immunity.

Key words: bacteria, bacterial-host relationships, eukaryotes, evolution, host-pathogen coevolution, microevolution, preadaptation, exaptation, pathogenicity, virulence, evasion, persistence, prokaryotic secretion systems, anti-lysozyme activity, anti-histone activity, iron metabolism, biofilms, drinking water supply systems.

Введение

Характер симбиотических взаимоотношений бактерий и человека в решающей степени определяется патогенностью микроорганизмов и особенностями иммунного ответа макроорганизма.

Патогенность (от др.-греч. πάθος / *pathos* – страдание, болезнь и γένεσις / *genes* – создавать, производить; син. *болезнетворность*) бактерий представляет собой видовой генетически полидетерминированный признак микроорганизмов, отражающий их потенциальную способность вызывать инфекционно-воспалительный процесс у хозяина при проникновении и размножении в нем, оказывая повреждающее действие на его клетки, ткани и органы, нарушая его гомеостаз и инициируя у него заболевание [1, 2].

Патогенность является **качественной характеристикой** определенного вида бактерий, которая имеет свое **количественное выражение** в виде *вирулентности* – степени патогенности конкретного изолята микроорганизмов данного таксона. Иначе говоря, вирулентность **штаммоспецифический признак** микроорганизмов, обусловленный наличием у них того или иного набора фак-

торов патогенности, и потому, он у разных представителей одного вида бактерий может существенно отличаться по выраженности, что, в конечном итоге, определяет гетерогенность видового таксона по степени патогенности.

Такое внутривидовое разнообразие бактериальных патогенов формируется в микроэволюционных процессах (изменения на внутривидовом уровне) возбудителей инфекционно-воспалительной патологии и является результатом экологической детерминации вследствие адаптации бактерий к переменным условиям среды их обитания [3, 4]. Ярким примером происходящей на наших глазах микроэволюции патогенности/вирулентности бактерий служит появление «конвергентных» штаммов (клоновые генетические линии) *Klebsiella pneumoniae*, обладающих одновременно гипервирулентностью и полиантибиотикорезистентностью [5].

Подчеркнем, что патогенность не абстрактное свойство бактерий определенного таксона; оно ассоциировано с антагонистическим характером их симбиотического взаимодействия (паразитизм) с организмом хозяина, который может принадлежать к одному или нескольким видам. То есть микроорганизмы, патогенные по отношению к человеку и вызывающие антропонозные инфекции, могут быть безвредными для животных других видов, и наоборот. Правда, при некоторых зоонозах возбудители инфекционных заболеваний животных (сельскохозяйственных и/или диких) представляют опасность и для человека, вызывая у него антропозоозы (бруцеллез, туляремия и др.). Кроме того, патогенными для человека могут выступать и свободноживущие сапрофитные бактерии (обитатели почв и водоемов), вызывающие у него сапронозы, например, легионеллез, мелиоидоз, синегнойная инфекция, иерсиниозы, холера, клостридиозы и др. [6, 7].

В этом плане можно говорить о патогенности бактерий как об их **экологической/симбиотической характеристике**, детерминирующей особенности антагонистических взаимоотношений микроорганизмов с хозяином.

«Появление» у бактерий патогенных свойств связано с эволюционными процессами в биосфере, в частности, с зарождением приблизительно 1,5-1,8 млрд. лет назад одноклеточных эукариот, с которыми прокариоты активно вступали в различные по характеру симбиотические взаимодействия. Однако подобные межмикробные интеракции, в том числе с уклоном в паразитизм, очевидно, встречались и в доэукариотическую эпоху – между прокариотами. Их современными «аналогами» могут служить: облигатный (или при-

ближающийся к таковому) эктобиоз некультивируемых представителей суперфилюма *Patescibacteria* (со сверхмалым размером клеток – 0,2-0,3 мкм, и небольшим объемом редуцированного генома $\sim 1,1 \pm 0,2$ Мбн, содержащего около 300 генов) на поверхности более крупных прокариотных клеток, принадлежащих, в частности, бактериям видов *Actinomyces odontolyticus*, *A. israelii* и *Propionibacterium propionicum* [8-11], а также факультативный эндопаразитизм *Bdellovibrio bacteriovorus* в грамотрицательных бактериях [12-14].

Более того, само происхождение эукариот и их органелл (в частности, митохондрий, хлоропластов, жгутиков) тесно связано с интрацеллюлярным симбиозом бактерий в предковых эукариотных клетках (очевидно, близких по организации к прокариотам), о важном эволюционном значении которого дискутировали более 100 лет назад отечественные ученые, такие как А.С. Фаминицын, К.С. Мережковский, Б.М. Козо-Полянский и др., и что нашло систематизированное отражение в монографиях Л.Н. Хахиной и Л. Маргелис о теории симбиогенеза [15, 16].

Надо подчеркнуть, что до сих пор взаимодействия бактерий с одноклеточными эукариотами (протистами) остаются, пожалуй, самыми распространенными симбиотическими интеракциями в природных (водных и почвенных) биоценозах, причем нередко они протекают антагонистически – либо по типу «жертва-хищник», либо в виде системы «паразит-хозяин» [7]. В последнем случае бактерии проявляют свои патогенные свойства в отношении одноклеточных эукариот (амебы, инфузории и др.), иногда вызывая их массовую гибель (иллюстрации подобных «эпидемий» будут представлены ниже).

Патогенность бактерий, по-видимому, «закреплялась» в их генетическом коде в ходе длительной параллельной эволюции (коэволюция) паразита и хозяина. В этом смысле, она выступает как видовая, **эволюционно сформировавшаяся характеристика**, отражающая способность прокариот к паразитическому образу существования, прежде всего, за счет преодоления защитных механизмов хозяина.

Если прокариоты в течение миллиардов лет развивались относительно автономно, то эукариоты практически не существовали в изоляции. Им приходилось постоянно противостоять прокариотам, которые использовали их, как источник ресурсов, как новый простор для экологических экспериментов, а также в качестве долговременных хозяев. Эволюция многоклеточных организмов в значительной степени была сопряжена с появлением и совершенствованием

нием своих систем защитных приспособлений – факторов и механизмов, обеспечивающих их выживание при агрессивном натиске прокариот. Справедливости ради следует сказать, что подобные взаимодействия не сводились только к враждебному противостоянию. Эукариоты научились извлекать выгоду из тесных связей с прокариотами, постепенно превращая их в безвредных или полезных союзников-симбионтов – комменсалов и мутуалистов, обитающих на поверхности (кожа) и в открытых полостях (пищеварительная система, уrogenитальный тракт, органы дыхания) макроорганизма.

На таком эволюционно-экологическом фоне становится понятнее, как могли возникнуть предпосылки к формированию патогенности у прокариот. Чтобы выжить при попадании в новую среду обитания, они должны были исходно обладать определенным набором свойств, обеспечивающим возможность преодоления ими эшелонированных защитных барьеров макроорганизма. Проще говоря, бактерии должны были быть в значительной мере преадаптированы к условиям существования в организме хозяина.

В настоящем аналитическом обзоре предпринята попытка оценить вклад преадаптаций в эволюцию патогенности бактерий, рассмотрев их как возможные эволюционные «заделы», позволяющие будущим патогенам осваивать новые экологические ниши, становясь случайными, факультативными или облигатными паразитами эукариотных организмов, в том числе, и человека.

Место преадаптаций в экологии и эволюции живых организмов.

Термин «преадаптация», введенный в 1911 г. французским учёным Люсьеном Клодом Кено, в биологии и экологии означает наличие у организмов признаков (*от авт.* – органы, механизмы, молекулы), которые возникали «случайно», исходно не несли приспособительную ценность (были «нейтральными») или в текущих условиях осуществляли решение других задач, но оказывались полезными в изменившейся среде обитания, совершенствовались и закреплялись естественным (по-Шмальгаузену – стабилизирующим) отбором в наследственности, успешно выполняя новые функции [138, 139]. Указанный микроэволюционный процесс в биологии, отраженный в законе *смены функций органов в процессе эволюции*, сформулированном еще в 1875 г. Антоном Дорном, позже (в 1982 г.) получил название «экзаптации» и более детально охарактеризован Стивенем Джей Гулдом (Stephen Jay Gould) и Элизабет Вэрба (Elisabeth Vrba) в контексте *принципа мультифункциональности органов* – способности выполнять кроме какой-то определенной главной функции и другие

(дополнительные), причем в последствии второстепенные функции могут становиться более значимыми для выживания организмов в борьбе за существование (*англ. – Struggle for existence*) в определенных условиях обитания [140].

Для иллюстрации этих биологических закономерностей приведем несколько наглядных примеров экзоптаций:

- у растений листья, окружавшие венчик цветка, превратились в лепестки, утратив способность к фотосинтезу и заменив ее на функцию привлечения насекомых для опыления;

- оперение птиц, которое исходно предназначалось для терморегуляции организма, позже стало использоваться для полета;

- возникновение крыльев у птиц из пятипалой конечности пресмыкающихся было сопряжено с утратой главной функции (опора на землю) и заменой на новую (движение в воздухе);

- трансформация предназначения передних конечностей у крота: хотя их опорная функция при ползании сохранилась, главной – стало рытьё земли.

Эволюционный момент, когда орган принимает новую функцию и вследствие этого получает новую адаптивную роль, называется *преадаптационным порогом*.

Следует отметить, что теория преадаптаций (экзоптаций), занявшая свое достойное место в эволюционной биологии, практически не «коснулась» микробиологии, в частности, в плане понимания роли мультифункциональности бактериальных «структур» (строения, механизмов, внутриклеточных систем регуляции, молекул) в формировании патогенности прокариот.

Вместе с тем есть веские основания считать, что патогенность бактерий, будучи их многофакторной и полидетерминированной характеристикой, «появилась» не вдруг (не внезапно, не скачкообразно), а является следствием длительного эволюционного процесса, в ходе которого уже имеющиеся или вновь возникающие преадаптации прокариот (в том числе, особенности строения, метаболизма и поведения), сформировавшиеся у них задолго до появления конкретного хозяина (включая человека), могли стать ключевыми эволюционными вехами на пути становления феномена их патогенности. Иначе говоря, такие признаки изначально обеспечивали их носителям эволюционно-экологическое преимущество, поскольку служили готовыми «инструментами», позволяющими прокариотам колонизировать/осваивать новые местообитания, изменяя стратегию существования и переходя к симбиотическому,

а для возбудителей инфекций – к паразитическому образу жизни.

Подчеркнем, что в рамках настоящего анализа преадаптация рассматривается нами как наличие у прокариот определенных особенностей (структурных, генетических, биохимических, физиологических, этологических), которые изначально использовались ими для выживания в конкретных условиях внешней среды, но впоследствии оказались полезными, то есть функционально значимыми, в иных биологических контекстах и, в частности, способствовали успешному заражению в эволюционном отношении более сложных организмов, включая млекопитающих и, в том числе, человека.

Ниже нами представлен краткий обзор конкретных механизмов преадаптаций бактерий, позволяющий наглядно продемонстрировать и глубже понять, процессы, лежащие в основе становления патогенности прокариот на фоне коэволюции паразита и хозяина.

Эволюционные векторы формирования у бактерий преадаптаций, ассоциированных с их патогенностью.

В природной среде бактерии, сталкиваясь с различными абиотическими и биотическими факторами, вынуждены были вырабатывать и совершенствовать механизмы выживания и адаптации (структуры, системы регуляции, молекулы и др.). При существовании во внешней среде и постоянном взаимодействии с себе подобными, а позже – с эукариотами (предковыми / примитивными протистами и грибами), им приходилось не только защищаться от неблагоприятных абиогенных воздействий (инсоляция, высыхание и др.), но и участвовать в конкурентной борьбе за лимитированные источники питания и энергии, выживать при контакте с антимикробными факторами разного происхождения, а также вступать в симбиотические взаимоотношения с фаготрофными микроорганизмами, формируя, преимущественно, системы «жертва-хищник» и выступая в роли пищевого субстрата для более высокоорганизованного хозяина.

Для выживания в столь агрессивной среде обитания бактерии «изобрели» механизмы и стратегии существования, позволившие им дожить до наших дней. Более того, они научились извлекать пользу для себя от взаимодействия с эукариотными хищниками, используя различные механизмы устойчивости от фагоцитоза и трансформируя такие симбиотические связи в разряд бактериально-гостальных отношений, в том числе по типу «паразит-хозяин», когда трофические потребности прокариот обеспечивались самим

хозяином, что зачастую сопровождалось его гибелью.

Повышение уровня организации хозяина (переход к многоклеточности и дальнейшая эволюция эукариот) сопровождалось увеличением у него набора защитных барьеров (физиологических, биохимических, иммунных), что неизбежно усложняло жизнь паразита (патогена), требуя от него дополнительных усилий для их преодоления и выработки специфических механизмов адаптации, позволяющих не только выживать в подобных условиях, но и эффективно уклоняться от иммунного ответа (эвазия) и персистировать. В этом отношении организм человека представляет собой одну из наиболее сложных сред обитания для патогенов, поскольку его многоуровневые/иерархические системы защиты «предъявляют» высокие требования к паразитическим стратегиям. Преодоление патогенами такой эшелонированной системы защитных механизмов человека, развившейся в процессе коэволюции паразита и хозяина, предполагает наличие у бактерий широкого арсенала преадаптаций, который обеспечивал им возможность успешно заражать/колонизировать высокоорганизованные макроорганизмы, вегетировать и длительно существовать в них. В таблице 1 соотнесены уровни структурно-функциональной организации хозяина с возрастающей степенью сложности паразитирования патогенов.

Коэволюция иммунной системы в контексте отношений «паразит-хозяин» рассмотрена в ряде обзоров [17-19]. В работе G. Sorci и соавт. (2013) анализируется взаимосвязь между эволюцией иммунных механизмов хозяина и стратегиями паразитов по преодолению иммунного ответа. Такой подход позволяет лучше представить характер селективных давлений, формирующих эволюцию иммунного функционирования организма хозяина [20].

По мнению С. Vorburger и коллег (2018), ответные реакции хозяина, направленные на защиту от паразитов, являются повторяющимся эволюционным исходом длительных и устойчивых ассоциаций микробов с эукариотическими хозяевами [21]. Это, в свою очередь, создает условия для динамической коэволюции хозяина и патогенов. Иными словами, сложные взаимодействия множества иммунных компонентов и возникающие между ними обратные связи определяют эволюционное формирование защитных стратегий как у хозяина, так и у его симбионтов [22].

Таблица 1. Особенности паразитирования патогенов в зависимости от сложности организации организма-хозяина

Уровень организации хозяина	Примеры организмов-хозяев	Особенности для паразитирования	Факторы защиты
Одноклеточные эукариоты	Протисты – (амебы, инфузории и др.)	Простая организация; конкуренция за одни и те же ресурсы	Фагоцитоз, образование цист
Многоклеточные беспозвоночные	Моллюски, черви, насекомые	Наличие тканей; появление защитных барьеров	Врожденный иммунитет (антимикробные пептиды, фагоциты)
Низшие позвоночные	Рыбы, амфибии	Усложнение внутренней среды; элементы системного иммунитета	Врожденный + зачатки адаптивного иммунитета
Пресмыкающиеся и птицы	Ящерицы, змеи, птицы	Пойкилотермия, усложнение обмена веществ	Врожденный и адаптивный иммунитет (Т-/В-лимфоциты, антитела)
Млекопитающие	Однопроходные, сумчатые, плацентарные	Гомойотермия, сложные барьеры защиты	Полноценный иммунитет: врожденный+адаптивный, иммунологическая память
Человек	<i>Homo sapiens</i>	Максимальная сложность среды, социальные меры, медицина	Многоуровневая иммунная защита: врожденная, адаптивная, иммунологическая память, вакцинация

В рамках данной статьи термин «симбиоз» используется в классическом смысле, трактуемом А. де Барри (1879), как тесное продолжительное взаимодействие между организмами разных видов вне зависимости от его исхода/характера, включая мутуализм, комменсализм и паразитизм [23]. При таком понимании становится особенно заметной пластичность симбиотических ассоциаций, когда даже незначительные изменения окружающей среды способны сместить их в любом направлении вдоль континуума «мутуализм – паразитизм». Это явление подробно обсуждается в работах T.L.F. Leung и R. Poulin, (2008), а также G.C. Drew и соавторов (2021) [24, 25].

Для того, чтобы глубже понять вклад микробных преадаптаций в патогенность бактерий и их роль патогенезе инфекционных заболеваний, важно учитывать, какие механизмы изначально сформировались у микроорганизмов в определенных экологических условиях, и каким образом они могут быть использованы в будущем для успешного заражения новых, более сложных организмов, включая человека. Это сложная и многогранная задача, требующая длительного и детального изучения. В данной работе предпринята

попытка суммировать основные факты, известные на сегодняшний день.

Системы водоснабжения и преадаптации микроорганизмов.

Наиболее четко микробные преадаптации прослеживаются в ограниченных системах, к каким относятся, например, сети питьевого водоснабжения. Данные сооружения представляют собой связующее звено между природным водоисточником и человеком – потребителем питьевой воды. Проблемам питьевого водоснабжения посвящен ряд работ, в которых подчеркивается многофакторная природа изменчивости микроорганизмов и подробно рассмотрена роль биологических и экологических факторов [26-28]. Модернизация современных домохозяйств создала новые возможности для роста микробов и, таким образом, способствовала реализации микроорганизмами недооцененных до сих пор преадаптаций при контакте с человеком [29].

С одной стороны, сложность сетей питьевого водоснабжения как экосистем, изменение условий среды, увеличение популяционной плотности, наличие промежуточных хозяев стимулируют появление микробных преадаптаций, основные из которых отражены в таблице 2.

Таблица 2. Основные черты преадаптаций бактерий в природных условиях и системах питьевого водоснабжения

Преадаптации	Происхождение	Актуальность в водопроводе
Взаимодействие с протистами (амебы и др.)	Внутриклеточная жизнь в протистах, отработка стратегий избегания фагоцитоза, отбор (школа) патогенов, манипуляция хозяином	Выживание в системах водопровода, укрытие в теле простейших от воздействия неблагоприятных факторов
Устойчивость к антимикробным факторам и окислительному стрессу	Аэробные условия, системы защита гидробионтов и растений	Отработка стратегий устойчивости к фагоцитозу, селекция патогенов
Олиготрофия и способность захватывать железо	Условия голодания, конкуренция за железо в почве, пресной воде	Дефицит железа в воде стимулирует экосистемы водопроводных сетей
Способность к биопленкообразованию	Чувство кворума (quorum sensing) для защиты в естественных водных экосистемах	Прикрепление к трубам, фильтрам, устойчивость к действию факторов среды, включая хлорирование, озонирование

С другой стороны, именно системы питьевого водоснабжения напрямую связывают человека с патогенами, обитающими в окружающей среде, повышая тем самым риск развития заболеваний. Эта серьезная проблема современности затронута в ряде недавних обзоров [30]. Сложившаяся ситуация

создает возможность для решения широкого круга вопросов, связанных с изучением роли преадаптаций в реализации патогенного потенциала целого ряда микроорганизмов.

Протисты как «инкубаторы» бактериальных патогенов.

Исследования симбиотических отношений эукариот и бактерий выявили спектр симбиотических взаимодействий, которые варьируют от факультативных до облигатных (которые могут быть или не быть мутуалистическими) и от краткосрочных/временных до постоянных/стабильных [31, 32]. Обнаружено, что некоторые бактерии занимают внутриклеточные ниши как внутри клеток человека, так и внутри одноклеточных простейших, которые являются эволюционно далёкими хозяевами. Яркими примерами являются *Legionella pneumophila* [33, 34], *Pseudomonas aeruginosa* [35, 36], *Francisella novicida* [37], *Coxiella burnetii* [38] и *Mycobacterium avium* [39].

Протисты – одноклеточные эукариоты, например, такие как представители родов *Acanthamoeba*, *Naegleria*, *Tetrahymena* и многие другие, в микробных сообществах являются активными хищниками. Их способность к поеданию бактерий путем фагоцитоза, хорошо известна. Этот процесс аналогичен тому, как это делают профессиональные фагоциты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и др.) у животных и человека. Поэтому бактерии, выживающие в протистах, автоматически получают преимущества для жизни в фагоцитирующих клетках млекопитающих. Схематично аналогия поведения простейших и лейкоцитах человека представлена на рисунке 1.

Исходя из представленной на рисунке аналогии, преадаптация – это не просто полезное совпадение, а эволюционный процесс, в котором свойства, отобранные в одном экологическом/симбиотическом контексте, становятся критически важными в другом.

Так, в случае встречи с простейшими бактерии (например, *Legionella*) развивают устойчивость к внутриклеточному киллингу и перевариванию, учатся модифицировать фагосомы, активируют гены вирулентности, используют системы секреции (T3SS, T4SS, T6SS) для манипуляций с эукариотной клеткой, регулируют свой метаболизм, формируют дормантные персистирующие формы, L-формы бактерий и биопленки [40-44].

В чем же состоит эволюционная логика участия простейших в формировании патогенности бактерий? Многие прокариоты «научились» выживать в протистах задолго до появления человека, что свидетельствует о древности

данного феномена. Все эти механизмы позже стали использоваться бактериями для заражения макрофагов, эпителия и других клеток человека.

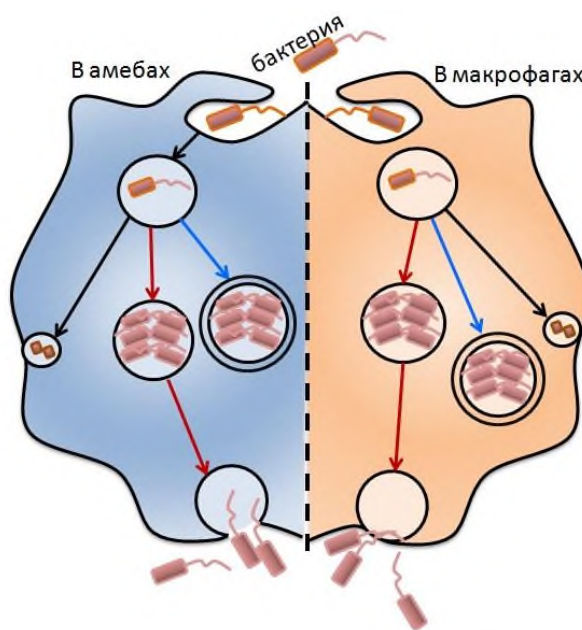


Рис. 1. Аналогия процессов фагоцитоза бактерий простейшими и лейкоцитами.

Сходство процессов:

Фагоцитоз как общий барьер (→): и амебы, и лейкоциты захватывают бактерии при помощи фагоцитоза (псевдоподии → фагосома → остаточное тельце) как универсального механизма защиты.

Фагосома→симбиосома (→): некоторые бактерии научились выживать внутри фагосом, формируя симбиосому; этот навык, сформированный в простейших, оказался полезным при контакте с клетками иммунной системы человека.

Незавершенный фагоцитоз (→): приобретенная бактериями в простейших устойчивость к фагоцитозу, явилась важной преадаптацией при контакте с клетками человека; в результате бактерии приобрели готовую стратегию выживания в лейкоцитах и других клетках человека.

Вездесущность/убиквитарность протист и общность среды обитания с бактериями (почва, вода) обеспечивают непосредственный и постоянный контакт этих микроорганизмов. При этом, с одной стороны, простейшие уничтожают уязвимые бактерии, осуществляя отбор в пользу тех, кто способен выживать и развивать внутриклеточные стратегии; с другой – простейшие обеспечивают бактериям убежище, в котором они могут переживать внешние стрессы, включая действие засухи, антисептиков, ультрафиолетового излучения, и найти для себя пищевой субстрат.

Некоторые исследователи образно называют простейших «живыми биореакторами эволюции патогенов» [45]. Внутри простейших бактерии способны: получать новые гены путем их горизонтального переноса (плазмиды,

IS-элементы), формировать устойчивость к действию антимикробных пептидов, а также развивать метаболическую зависимость от хозяина. Примеры того, как это «работает», представлены в таблице 3.

Таблица 3. Значение преадаптаций бактерий в простейших для патогенеза заболеваний у человека

Бактерия	Поведение в простейших	Аналогия в патогенезе человека
<i>Legionella pneumophila</i>	Размножение в вакуолях амёб	То же поведение в макрофагах легких
<i>Mycobacterium avium</i>	Избегание лизосомального разрушения в амёбах	Идентичный механизм в иммунных клетках
<i>Francisella tularensis</i>	Побег из фагосомы, T6SS	Побег из фагосомы
<i>Chlamydia</i> spp.	Внутриклеточная жизнь в амёбах, трихомонадах	Та же стратегия в клетках эпителия и фагоцитах
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Внутриклеточная жизнь в трихомонадах	Та же стратегия в эпителио- и фагоцитах; хроническое течение заболевания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Устойчивость биопленки, токсичность	Госпитальные инфекции, резистентность к антибиотикам и антисептикам

Таким образом, для многих бактерий, вызывающих заболевания у млекопитающих, этап существования в простейших является не случайной опцией, а обязательным эволюционным шагом, обеспечившим формирование:

- «инструментов» уклонения от иммунного ответа (эвазия);
- адаптацию к внутриклеточному существованию;
- вирулентных и устойчивых форм.

Подобная «тренировка» бактерий в простейших является важнейшей преадаптацией в патогенезе инфекций человека, которая обеспечивает эволюцию универсальных стратегий нападения и выживания, создающих преимущества в условиях сложно устроенных организмов эукариот (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что простейшие, обеспечивающие выживание бактерий, способных уклоняться от фагоцитоза, действуют как экологические фильтры, создавая скрытую экологическую нишу. Являясь вездесущими хищниками, контролируемыми микробные сообщества, они действуют как резервуары для многих патогенов человека. Это натолкнуло J. Barker и M.R. Brown (1994) на идею сравнения простейших с «троянскими конями» микробного мира, представляющими потенциальную опасность для человека [46]. Такое мнение закрепилось и к настоящему времени сохранило свою значимость [47].



Рис. 2. Простейшие как «биореактор эволюции патогенов».

Более подробно вопросы участия простейших в качестве своеобразной «тренировочной площадки» или «инкубаторов» для внутриклеточных бактериальных патогенов рассмотрены в работах [48, 49].

В таблице 4 приведены примеры бактерий некоторых видов, проходящих «тренировку» в простейших и использующих полученные способности в качестве преадаптации к паразитированию в организме человека.

Представляют интерес данные, полученные разными исследовательскими группами, изучающими транскриптомы бактерий, фагоцитированных макрофагами и эпителиальными клетками позвоночных. Так, например, в работе I. Hautefort et al. (2008) сообщается об обнаружении у внутриклеточной популяции сальмонелл, локализованных в макрофагах и эпителиальных клетках человека последовательной транскрипции всех трех систем секреции третьего типа (T3SS) [50].

Таблица 4. Примеры патогенов человека, проходящих «тренировку» в простейших

Бактерия	Протисты-хозяева	Механизмы преадаптации	Клетки-мишени у человека	Заболевание
1	2	3	4	5
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Naegleria</i> sp., <i>Echinamoeba exundans</i> , <i>Platyamoeba placida</i> , <i>Hartmannella</i> sp., <i>Vahlkampfia jugosa</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i> , <i>Dictyostelium discoideum</i> , <i>Saccamoeba</i> sp., <i>Vexillifera</i> sp., <i>Willaertia</i> sp.	Избегание лизосом, построение защитной вакуоли (LCV)	Макрофаги, альвеолярные клетки	Болезнь легионеров (легионеллез)
<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Tetrahymena</i> sp.	Выживание в фагосомах; устойчивость к окислительному стрессу	Макрофаги, клетки дыхательных путей	Легочные инфекции, диссеминированный микобактериоз
<i>Chlamydia pneumoniae/trachomatis</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Vermamoeba</i> sp. и <i>Naegleria</i> sp.	Внутриклеточный цикл, устойчивость к стрессам, манипуляция метаболизмом хозяина	Эпителиоциты дыхательных путей, уrogenитального тракта, конъюнктивы	Пневмония, урогенитальный хламидиоз, трахома
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Hartmannella</i> sp.	Проникновение и выживание в клетке, уклонение от лизосом, формирование устойчивых форм	Макрофаги	Туляремия
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Tetrahymena</i> sp., <i>Acanthamoeba</i> sp.	Индукция вирулентности, формирование биопленок, устойчивость к хищничеству	Эпителий кишечника	Холера
<i>Rickettsia</i> spp.	Гипотетически – амебы и клещи (вторичные хозяева)	Внутриклеточный образ жизни, потеря метаболических функций → зависимость от клетки хозяина	Эндотелиальные клетки сосудов	Сыпной тиф, другие риккетсиозы

Продолжение Таблицы 4

1	2	3	4	5
<i>Listeria monocytogenes</i>	Предположительно <i>Tetrahymena</i> sp.	Устойчивость к фагоцитозу; Listeriolysin O (LLO) – разрушение фагосомальной мембраны; ActA-белок – мобильность в цитоплазме «хвост кометы» («актиновая комета»); белки InIA, InIB для инвазии в клетку; защита от кислот, солей, окислителей	Макрофаги, эпителий кишечника, клетки ЦНС	Листерииоз
<i>Escherichia coli</i> Патогенные штаммы ЕНЕС, ЕРЕС	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Entamoeba</i> sp.	Устойчивость к фагоцитозу, адгезия к клеткам, формирование биопленок	Клетки кишечного эпителия	Кровявая диарея, ГУС
<i>Salmonella enterica</i> , серовар Typhimurium	<i>Dictiostelium discoideum</i>	Устойчивость к фагоцитозу; формирует эндосому; избегает слияния с лизосомами; регуляция системой T3SS; белки SopB и SifA	Клетки слизистой оболочки кишечника, макрофаги	Сальмонеллез
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Dictiostelium</i> sp., <i>Echinamoeba exundans</i>	Биопленки, устойчивость к антибактериальным молекулам, системы секреции	Клетки кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, ран	Госпитальные инфекции, пневмония
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Acanthamoeba castellanii</i>	Адгезия, инвазия, манипуляция, иммунной системой хозяина	Эпителий желудочно-кишечного тракта	Язвенная болезнь, гастрит, рак желудка
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp.	Капсула, защита от фагоцитоза, формирование биопленок	Дыхательные пути, кровь	Пневмония, сепсис
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acanthamoeba</i> sp., <i>Vermamoeba</i> sp.	Устойчивость к антисептикам и антибиотикам; адгезия; внутриклеточное выживание	Эпителий кожи и дыхательных путей	Госпитальные инфекции

Известно, что система секреции III типа (T3SS) бактерий играет ключевую роль в их уклонении от иммунной системы и адаптации к хозяину [51]. T3SS функционирует подобно молекулярным шприцам, перенося пептиды в клетки-мишени, что позволяет бактериям вводить в их цитоплазму много-

численные эффекторные белки и устанавливать межвидовые взаимодействия с различными хозяевами. Установленный I. Hautefort et al. (2008) факт транскрипции всех трех систем секреции третьего типа (ТЗСС) указывает не только на значительно более сложную модель регуляции вирулентности, чем предполагалось ранее, но и свидетельствует о том, что внутриклеточная популяция бактерий не функционирует в рамках жестко последовательных программ экспрессии, а демонстрирует динамическое перекрывание регуляторных путей, обеспечивая бактериям повышенную адаптивность в меняющихся условиях внутри клетки-хозяина.

Отмечено, что подобным образом поступают и другие грамотрицательные микроорганизмы, например *Pseudomonas aeruginosa*. Подробный анализ, представленный в обзоре T. Su et al. (2025), позволил не только рассмотреть молекулярную структуру, но и связанные с ней регуляторные механизмы ТЗСС *P. aeruginosa*, а также наметить новые пути биомедицинского применения данной системы [52].

Как было показано в работе E. Uribe-Querol et al. (2017), среда фагосом макрофагов и эпителиальных клеток позвоночных является высоко вариативной: кислотность, доступность металлов, концентрации активных форм кислорода и азота, а также другие стрессовые сигналы изменяются во времени [53]. В подобных условиях транскрипция генов системы ТЗСС может отражать необходимость поддержания функциональной пластичности, позволяющей бактериям быстро переключаться между различными стратегиями внутриклеточного выживания, модулируя ответные реакции хозяина.

Не исключена и альтернативная интерпретация полученных транскриптомных данных. Популяция внутриклеточных бактерий редко бывает фенотипически однородной. Напротив, она представляет собой совокупность субпопуляций, находящихся на разных стадиях адаптации. В этом случае, наблюдаемая транскрипция трех систем секреции третьего типа может быть последствием мозаичной структуры популяции, в которой разные клетки активируют различные секреторные системы в зависимости от конкретных микросредовых условий. Подобный сценарий согласуется с концепцией фенотипической гетерогенности бактерий как механизма повышения устойчивости патогенов к непредсказуемым колебаниям средовых сигналов [54].

В более широком контексте эти данные позволяют предположить, что сальмонеллы, как, вероятно, и многие другие бактерии, используют стратегию

регуляторной избыточности, формируя набор параллельных программ экспрессии, которые поддерживают внутривидовую вариативность, обеспечивая распределение своих усилий между несколькими сценариями будущего. Комплексный анализ, включающий методы клеточной транскриптомики, картирование локальных параметров внутриклеточной среды и количественную оценку эффекторных репертуаров T3SS, может позволить уточнить механизмы и биологическое значение подобной регуляторной архитектуры. Такая интегративная перспектива важна для понимания тонкой организации взаимодействий патогена с клетками-хозяевами.

Аналогия с бактериями, фагоцитированными простейшими, представляется достаточно органичной, поскольку и в фагосомах клеток позвоночных, и в пищеварительных вакуолях фаготрофных протистов патоген сталкивается с набором схожих стрессовых факторов. Исследования взаимодействий бактерий родов *Legionella*, *Mycobacterium*, *Salmonella* и *Vibrio* с амебами *Acanthamoeba* и *Dictyostelium* показывают, что фаготрофные протисты создают микронишу, в значительной степени напоминающую внутриклеточную среду макрофага: пониженный pH, контролируемый пул металлов, активные формы кислорода и азота, ферменты гидролитического ряда, а также механизмы созревания фагосомы.

У фагоцитирующих простейших также замечено существование гетерогенности внутривакуолярных бактериальных популяций. Механизм фенотипической гетерогенности и регуляторной избыточности, обсуждаемый для бактерий в клетках позвоночных, может иметь свое эволюционное происхождение в более древних взаимодействиях с протистами.

Данная параллель приобретает особое значение в контексте концепции «протистного инкубатора вирулентности», согласно которой амебы и другие фаготрофные простейшие выступают эволюционной тренировочной площадкой, на которой бактерии на протяжении длительного времени отрабатывают стратегии преодоления внутриклеточного киллинга. Параллельная транскрипция нескольких систем секреции и стресс-ответа обеспечивает микробным популяциям высокую адаптивную пластичность, необходимую для выживания в условиях быстро меняющихся физико-химических параметров фагосомно-вакуолярной среды.

Подобно взаимодействиям бактерий с протистами, внутри макрофагов наблюдается сходная логика адаптации, при которой микробные популяции

формируют фенотипически разнообразные субпопуляции, «тестируя» тем самым альтернативные стратегии внутриклеточного выживания, персистенции или выхода из клетки-хозяина. Подобное функциональное и регуляторное усложнение хорошо вписывается в более широкую эволюционную рамку, в которой комплексность внутриклеточных регуляторных программ бактерий рассматривается как наследие их длительного, исторически значимого взаимодействия с фаготрофными одноклеточными эукариотами.

Нельзя исключить, что в ходе эволюции в этих системах происходил непрерывный горизонтальный перенос генов преимущественно между временными/случайными паразитами простейших, внутриклеточными микробами-резидентами и эндосимбионтами, обитающими в протистных хозяевах. Этот своеобразный «общий внутриклеточный генофонд» мог существенно влиять на направленность отбора, способствуя закреплению механизмов, позволяющих микроорганизмам избегать деградации в фагосомах хищных протистов. Ориентация на адаптацию к высоко консервативным клеточным процессам эукариот, изначально сформированным в протистных системах, облегчила впоследствии для бактерий расширение круга хозяев с включением в него многоклеточных организмов, в том числе млекопитающих и человека [48].

На рисунке 3 представлены предполагаемые стадии эволюции бактериальных патогенов от свободноживущих форм и ассоциаций с простейшими до адаптации к паразитизму, в том числе внутриклеточному, у человека.

В таблице 5 систематизированы ключевые преадаптации, которые обеспечили бактериям успешный переход из природной среды в другие биологические ниши, что существенно повышает риск контаминации систем водоснабжения и последующего заражения человека.

К числу таких преадаптаций относятся способность к внутриклеточному выживанию в фаготрофных протистах, формирование биопленок на абиотических поверхностях, устойчивость к антимикробным факторам и окислительному стрессу, а также наличие многофункциональных систем секреции и регуляторных сетей, обеспечивающих фенотипическую пластичность популяций. Данная проблема подробно рассматривается в ряде современных обзоров [55, 56], в которых подчеркивается роль антропогенно модифицированных водных экосистем как эволюционных «мостов» между природными резервуарами потенциальных возбудителей инфекций и организмом человека.



Рис. 3. Стадии эволюции: от свободноживущих амёб → внутриклеточных бактерий → переход к инфицированию животных → патогены человека.

Особое внимание уделяется инженерным системам водоснабжения, в которых сочетаются условия, селективно сходные с протистными вакуолями и фаголизосомами макрофагов: ограниченная доступность питательных веществ, периодические стрессовые воздействия, наличие биопленочных сообществ и постоянное давление со стороны дезинфицирующих факторов.

В этом контексте системы водоснабжения выступают не только как пассивные пути передачи, но и как активные среды отбора, способствующие сохранению и дальнейшему усложнению признаков, изначально сформированных в природных водных биотопах. Такое понимание подчеркивает необходимость рассматривать риск контаминации воды и инфицирования человека не как исключительно санитарно-гигиеническую проблему, а как следствие длительных эволюционных процессов, продолжающихся и в современных техногенных экосистемах

Исходя из представленного в таблице 5 материала, можно заключить, что многие патогенные признаки являются не следствием прямого приспособления к человеку, а результатом отбора в неспецифических средах и, по сути, представляют собой преадаптации.

Таблица 5. Общие закономерности преадаптаций бактерий: от свободно-живущих форм до патогенных

Функциональная черта	Роль в природной/техногенной среде	Роль в патогенезе человека
Формирование биопленок	Закрепление на камнях, водорослях, трубопроводах; устойчивость к антимикробным препаратам, хлорированию	Хронические инфекции, защита от антибиотиков и иммунитета
Олиготрофность (выживание при скудных ресурсах)	Адаптация к бедной органике в природной и очищенной воде	Персистенция в тканях и внутриклеточных нишах (например, в макрофагах)
Устойчивость к физико-химическому стрессу	Устойчивость к УФ-излучению, хлору, перепадам температуры и осмотического давления	Переживание иммунного ответа, действия желудочного сока, иммунного ответа
Инвазия и внутриклеточная жизнь	Паразитирование в простейших, устойчивость к фагоцитозу	Аналогичные механизмы инвазии и выживания бактерий (<i>Mycobacterium</i> , <i>Legionella</i>) в специализированных и неспециализированных клетках человека
Кворум-сенсинг (межбактериальная координация)	Регуляция биопленки, метаболической активности, устойчивости в природной и техногенной экосистемах	Активация вирулентных генов, координация атаки на хозяина
Мобильные генетические элементы	Горизонтальный перенос генов в сообществах (вода, трубы, фильтры); адаптация к экологическим стрессам	Распространение устойчивости к антибиотикам, приобретение факторов вирулентности
Адгезивные структуры (пили, жгутики)	Прикрепление к поверхностям, движение к источникам питания	Прикрепление к тканям и органам человека
Продукция токсинов, ферментов	Конкуренция с другими микроорганизмами, разрушение органики	Разрушение тканей хозяина, ослабление иммунного ответа (цитотоксины, протеазы)
Межвидовая коммуникация	Участие в сложных биоценозах природных вод и техногенной среды	Взаимодействие с другими микробами в микробиоте хозяина, модуляция микробного окружения

Ниже мы более подробно рассмотрим некоторые из них.

Устойчивость бактерий к естественным антимикробным факторам.

Как уже указывалось выше, одной из преадаптаций патогенов является наличие приобретенной устойчивости к антимикробным факторам эукариот, что обеспечивает противостояние факторам естественного иммунитета человека. В этом разделе мы сконцентрировали свое внимание на механизмах

устойчивости бактерий к лизоциму и гистонам, эволюционная древность которых могла обусловить возникновение преадаптаций у бактерий.

Лизоцим (мурамидаза) – катионный антимикробный белок с ферментативной активностью, разрушающий муреин (пептидогликан) клеточной стенки бактерий за счет гидролиза $\beta(1\rightarrow4)$ -связей между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином. Он встречается у большинства организмов, включая простейших и человека, что в эволюционном и историческом аспекте подробно рассмотрено в монографии [57]. У простейших лизоцим участвует в трофике – переваривании поглощенных бактерий, тогда как у человека он представляет собой ключевой эффектор системы врожденного иммунитета, обеспечивающий защиту от бактерий, вирусов и грибов. Лизоцим содержится во многих тканях и жидкостях организма. Благодаря своей способности разрушать клеточную стенку бактерий, этот пептид с момента его открытия А. Флемингом в 1921 г. считается эндогенным антибиотиком [58].

Эволюционные аспекты лизоцима представляют интерес, поскольку данный фермент служит примером как консервативности, так и адаптивной дивергенции (*от авт.* - «эволюционная метаморфизация функций»).

Лизоцим обнаружен у вирусов, бактерий, грибов, насекомых, рыб, птиц и млекопитающих, включая человека. Это указывает на его древнее происхождение, а также сильное положительное давление отбора для его сохранения в эволюционном треке.

Известно несколько типов лизоцима: тип С (куриный) – у птиц и млекопитающих; тип G (гусиный) – у рептилий и птиц; тип i (инвертированный) – у некоторых беспозвоночных; тип F – у рыб. Подробная сравнительная характеристика тождественности и различий между лизоцимами животного и растительного происхождения представлена в работе L. Jiang et al. (2021) [59]. Несмотря на структурные нюансы, каталитический механизм лизоцимов в целом консервативен, что указывает на их высокую эволюционную пластичность [60, 61].

Лизоцимы являются примером древней универсальной молекулы, сохранившейся и функционально специализированной в различных ветвях живого мира. В таблице 6 приведены сравнительные характеристики лизоцимов у простейших, ряда животных и человека.

Таблица 6. Сравнительная характеристика лизоцимов простейших, животных и человека

Критерий	Протисты	Животные (беспозвоночные и позвоночные)	Человек
Тип лизоцима	Лизоцимоподобные ферменты	Тип С, G, I, F и др.	Тип С
Локализация	Фагоцитарные вакуоли	Гемолимфа, секреты желез, кишечник	Нейтрофильные гранулы, слезы, слюна, молоко
Основные функции	Переваривание бактерий после фагоцитоза	Антибактериальная защита, пищеварение у жвачных	Врожденный иммунитет
Оптимальные условия действия	pH~5-6, внутри вакуоли	Зависит от вида, адаптированность к разной кислотности	pH~5-6, активен в слизи и фагосомах
Специфичность	Узкая (чаще против бактерий)	Относительно широкая, иногда адаптированная	Активен против грамположительных бактерий
Признаки адаптации	Сохранение в рамках пищеварительной функции	Разнообразие типов, специализация в разных тканях	Индукцируется при инфекции
Эволюционная роль	Древняя форма фермента	Эволюционная дивергенция и неофункционализация	Консервативная с частичной адаптацией
Примеры	<i>Acantamoeba</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Paramecium</i>	Насекомые, рыбы, птицы, млекопитающие	<i>Homo sapiens</i>

Анализ представленных данных показывает, что у простейших лизоцим выполняет функцию внутриклеточного пищеварения (скорее всего, и защитную), что, безусловно, отражает его важную биологическую роль для протистов. У животных происходит расширение функций лизоцима от защиты до участия в пищеварении и регуляции микробиоты. У человека лизоцим является ключевым компонентом врожденного иммунитета, сохраняя при этом древнюю структурную организацию.

Бактерии, взаимодействующие с лизоцимом простейших, животных и человека, вынуждены были развивать устойчивость к его действию – лизоцимрезистентность. Выживающие внутри лизоцим-позитивных простейших, бактерии проходят своеобразный конкурс на устойчивость к лизоциму, что в дальнейшем может играть критическую роль при инфицировании человека. Более подробно данные вопросы рассмотрены в работах [62-64].

В процессе коэволюционной «гонки вооружений» между хозяином и патогеном бактерии выработали неспецифические и специфические меха-

низмы противодействия лизоциму. К ним относятся: модификация пептидогликана с целью повышения его устойчивости к гидролизу лизоцимом, изменение заряда и структурной целостности бактериальной оболочки, а также экспрессия ингибиторов лизоцима. Подробный анализ указанных механизмов и их роли в формировании микробиоценозов представлен в работе С.В. Андрищенко с соавт. (2015) [65].

В таблице 7 приведены основные стратегии бактериальной устойчивости к лизоциму, реализуемые с учетом сформировавшихся преадаптаций у простейших.

Таблица 7. Стратегии бактериальной устойчивости к лизоциму

Тип явления	Стратегии	Механизм	Где впервые реализуется	Значение в патогенности для человека	Примеры бактерий
Неспецифические	Модификация пептидогликана	О-ацетилирование N-ацетилмурамовой кислоты	Амебы, инфузории	Увеличивают выживаемость в барьерных средах	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
		Деацетилирование N-ацетил-глюкозаминовых остатков			
	Утолщение оболочки клеток/капсула	Защита пептидогликана от действия лизоцима	Амебы	Стойкость в слизи, гранулоцитах, выживание внутри фагосом	<i>Mycobacterium</i> sp., <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Специфические	Производство ингибиторов лизоцима (Ivy, MliC, PliC)	Связывание и инактивация лизоцима типов C (Ivy, MliC) и G (PliG)	Внутри простейших	Снижение эффективности врожденного иммунитета	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella</i> и др.
	Синтез протеаз	Гидролиз пептидных связей, высвобождение пептидов и аминокислот	Внутри амеб и других простейших	Неспецифическая защита лизоцима. Хроническая или внутриклеточная инфекция	Энтеробактерии Неферментирующие грамотрицательные бактерии

Из представленных материалов видно, что бактерии, прошедшие через «экологический экзамен» простейших, приобретают свойства, которые в дальнейшем могут быть использованы в патогенезе заболеваний человека. В этом, с точки зрения эволюции, просматривается, своего рода, энергетическая выгода, поскольку в результате природного отбора происходит перенастройка механизмов, использующихся впоследствии бактериями в организме человека.

Способность бактерий инактивировать и противостоять действию лизоцима была названа *антилизоцимной активностью* (АЛА) [66]. Ее роль оценена в персистенции микроорганизмов разной видовой принадлежности [67], а также в формировании популяционно-коммуникативных связей в природной среде и организме животных и человека [68].

К настоящему времени открыто существование бактериальных ингибиторов против всех основных лизоцимов животных. Самым известным является ингибитор лизоцима позвоночных Iyu, который специфически ингибирует лизоцим с-типа, открыты мембраносвязанные/периплазматические ингибиторы лизоцима с-типа MliC/PliC, идентифицированы периплазматические ингибиторы лизоцимов g- и i-типов, названные, соответственно, PliG и PliI [69]. Существуют также данные, свидетельствующие о том, что генетические детерминанты антилизоцимной активности могут локализоваться в плазмидах. В.М. Бондаренко с соавт. (1988) обнаружили у клебсиелл плазмиду с молекулярной массой 60 МДа. Выявленный авторами ген антилизоцимной активности *Klebsiella pneumonia* локализовался на конъюгативной плазмиде, способной к передаче между энтеробактериями [70].

Установлено, что антилизоцимная активность бактерий является частью общего механизма лизоцимрезистентности микроорганизмов и определяется наличием экспрессируемых генов ингибиторов лизоцима [71].

Экспериментальные исследования в протозойно-бактериальных и альго-бактериальных систем убедительно продемонстрировали существование функционально сопряженной системы «лизоцим-антилизоцим», играющей регуляторную роль в формировании и поддержании симбиотических связей гидробионтов [72].

В серии модельных экспериментов по сокультивированию инфузорий *Tetrahymena pyriformis* с бактериями были получены убедительные доказательства участия данной системы в регуляции ассоциативных взаимодействий внутри микробно-протозойного сообщества. В качестве бактериальной модели использовали штамм *E. coli* K12 G53 tr22-110, обладающий антилизоцимной активностью (АЛА+), в который трансконъюгативно была введена плазмида, детерминирующая соответствующий признак. Контролем служил исходный штамм *E. coli* K12 G53, не проявляющий антилизоцимную активность (АЛА-). В процессе совместного культивирования АЛА+ штаммов бактерий с *T. pyriformis* наблюдали снижение уровня лизоцима инфузорий на фоне повы-

шения антилизоцимного признака бактерий. Такое функциональное противодействие свидетельствует о формировании динамического равновесия/баланса между факторами неспецифической защиты простейших и адаптивными механизмами микробной популяции. Принципиально важно, что наличие антилизоцимной активности обеспечивало длительное сохранение бактерий внутри инфузорий (до 40 суток эксперимента), тогда как штамм, лишенный данного признака, переставал выявляться уже к 34 суткам эксперимента (рис. 4).

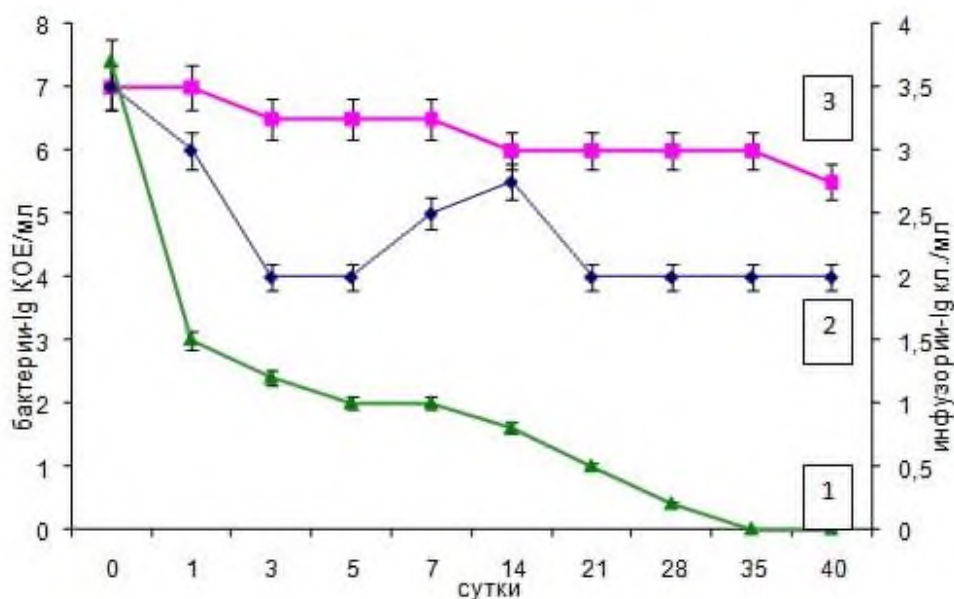


Рис. 4. Динамика численности простейших и *E. coli* при совместном культивировании с инфузориями *Tetrahymena pyriformis*.
 Обозначения: 1 - *E. coli* (АЛ-); 2 - *E. coli* (АЛ+); 3 - инфузории.

Полученные результаты позволяют рассматривать антилизоцимную активность бактерий не только как частный фактор устойчивости бактерий к одному из эффекторов защиты простейших, но и как важный элемент адаптивной стратегии прокариот, обеспечивающий долговременное их существование в составе симбиотических и ассоциативных природных сообществ. Формирование функционального равновесия/баланса в системе «лизоцим-антилизоцим» отражает динамическую настройку взаимодействий между партнерами и может рассматриваться как ранний эволюционный прототип более сложных иммунорегуляторных механизмов.

Дополнительный анализ клональной структуры бактериальной популяции в ходе сокультивирования микроорганизмов выявил направленные изменения ее состава. В частности, была зафиксирована отчетливая динамика в сторону увеличения доли клонов с более высокими уровнями антилизоцимной активности (рис. 5).

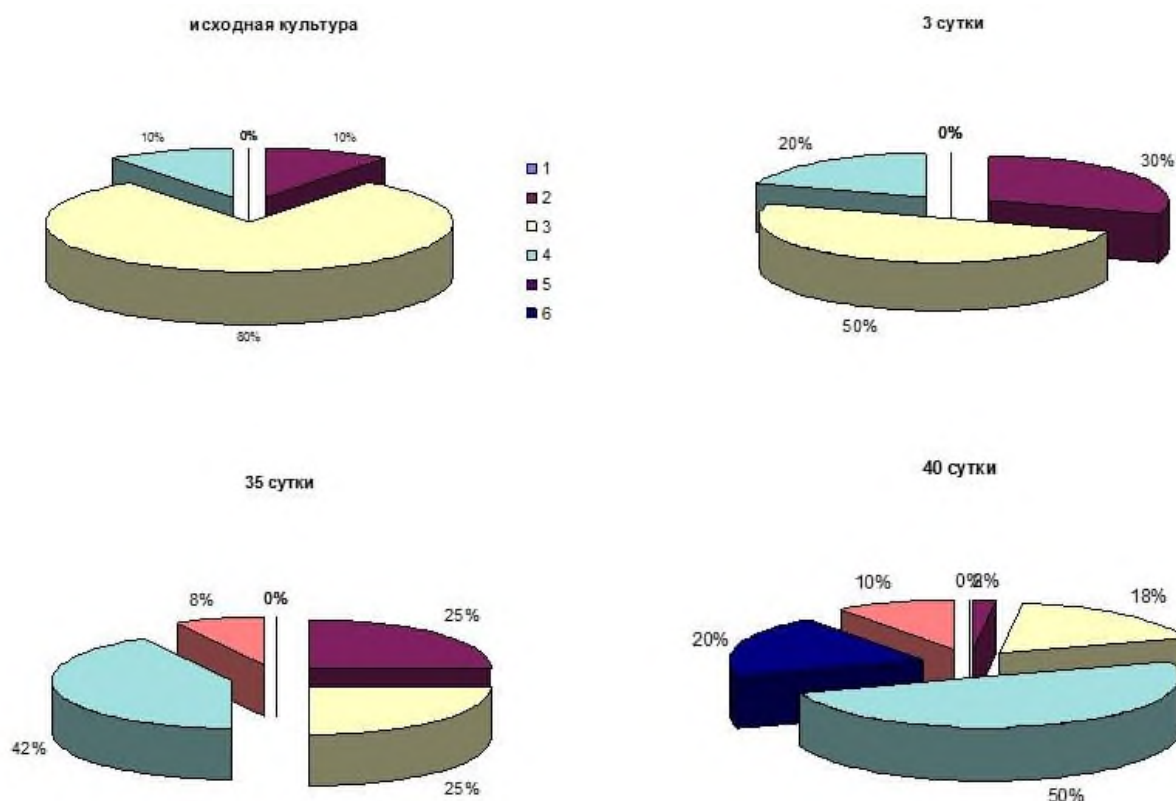


Рис. 5. Динамика гетерогенности популяции эшерихий по АЛА в процессе длительного сокультивирования с инфузориями.

Селективное накопление клонов с повышенной АЛА в условиях сокультивирования с *T. pyriformis* указывает на направленное давление со стороны простейших, выступающих в роли экологического фильтра для бактериальной популяции. В этом контексте инфузории следует рассматривать не только в качестве потребителей бактерий, но и как активных регуляторов микробного разнообразия, способствующих отбору фенотипов, обладающих повышенным потенциалом к внутриклеточному выживанию.

При изучении ультраструктурных изменений выявлено, что эшерихии, обладающие антилизозимным признаком, хорошо сохраняются при фагоцитозе в сформированных вакуолях/фагосомах (рис. 6).

Через 24 часа контакта в инфузориях, содержащих эшерихии АЛА+, можно было видеть сформированные фагосомы и присутствие неповрежденных бактерий (рис. 7), тогда, как в контроле при контакте с АЛА- бактериями, цитоплазма простейших через 24 часа была свободна от фагосом и бактерий, что свидетельствовало о завершенности фагоцитоза (рис. 8). Более подробно эти данные представлены в монографии [73].

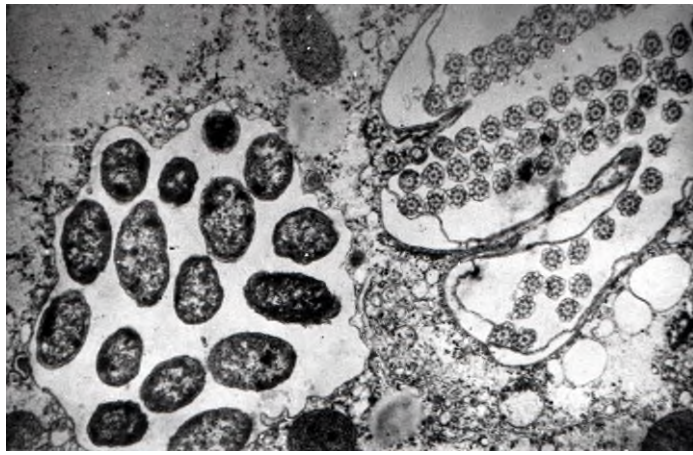


Рис. 6. Результат сокультивирования *T. pyriformis* и *E. coli* АЛЖ «+» (1 час, x20000)



Рис. 7. Результат сокультивирования *T. pyriformis* и *E. coli* АЛЖ «+» (24 часа, x 30000). Интактные клетки бактерий окружены миелиноподобными структурами.

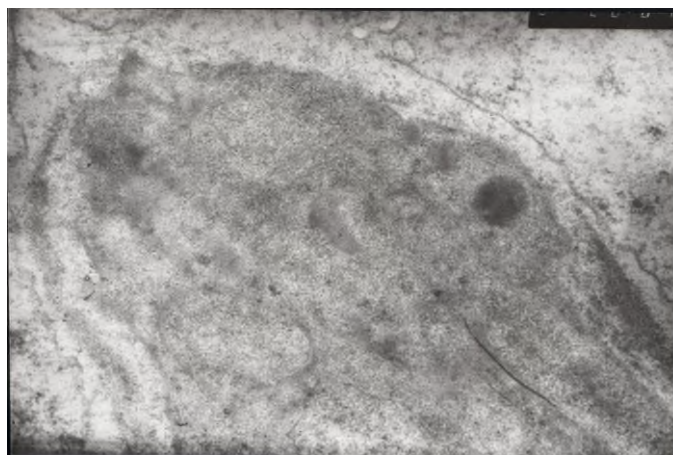


Рис. 8. Результат сокультивирования *T. pyriformis* и *E. coli* АЛЖ «-». Эндосома, свободная от бактерий и фагосом (24 часа, x60000).

Таким образом, антилизосимная активность прокариот может рассматриваться не просто как частный механизм их устойчивости к действию гид-

ролитических ферментов, а как эволюционно значимый признак, формирующийся и поддерживаемый в протозойных ассоциациях и потенциально играющий важную роль при последующей адаптации бактерий к взаимодействию с фагоцитирующими клетками многоклеточных хозяев.

Траекторию коадаптации между простейшими и бактериями можно рассматривать как длительную эволюционную гонку, в которой каждый участник вынужден совершенствовать свои способности/инструменты. Лизоцимная активность простейших, действующая как первичный селективный пресс, формирует у бактерий набор ответных механизмов, которые со временем превращаются в стабилизированные эволюционные инновации. Этот долговременный своеобразный «микробный интернат выживания» подготавливает бактериальных соперников для покорения более сложных экосистем, где встречаются теплокровные хозяева.

Антилизозимная активность, возникшая как приспособление прокариот к персистенции внутри пищеварительных вакуолей/фагосом простейших, в дальнейшем стала удобным материалом для коадаптации в системе «бактерия-животный хозяин». Селекция, действовавшая миллионы лет в микроэкосистемах, подготовила архитектуру бактериальных сигнальных путей и систем секреции так, что при переходе к паразитизму в организме теплокровных требовалась лишь «надстройка», а не возникновение таких механизмов с нуля.

Непосредственным молекулярным подтверждением значимости антилизозимного фактора в протозойно-бактериальных взаимодействиях служат, полученные А. Balkin et al. (2025), данные транскриптомного анализа *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* при инфицировании свободноживущих амеб [74]. Авторами показано, что сальмонеллы не только сохраняются, но и активно размножаются внутри простейших, которые выступают резервуаром патогена, поддерживая его вирулентность и устойчивость к антимикробным воздействиям. Эти исследователи выявили выраженную фазоспецифическую динамику экспрессии нескольких функциональных групп генов у *S. Typhimurium* 14028S при внутриклеточном паразитировании. Ранняя стадия инвазии характеризовалась максимальной активацией генов ответа на окислительный стресс и повышенной экспрессией острова патогенности SPI-1, что, очевидно, обеспечивало эффективное проникновение бактерий в клетку-хозяина. На последующей стадии (около 8 часов) наблюдалось увеличение экспрессии генов островов патогенности SPI-2 и SPI-3, сопровождавшееся

пиком транскрипции генов систем захвата железа и ингибиторов лизоцима. Данный факт принципиально важен, поскольку указывает на включение антилизоцимных механизмов именно на этапе установления внутриклеточной персистенции, когда бактерии сталкиваются с ферментативным давлением со стороны фаголизосомального компартмента амеб. На поздних стадиях (15 часов) отмечено общее снижение экспрессии генов углеродного метаболизма, ответа на окислительный стресс и большинства других функциональных групп, что интерпретируется авторами как признак адаптации сальмонелл к стабильному внутриклеточному существованию. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что антилизоцимный фактор является не вспомогательным, а фазоспецифически регулируемым элементом внутриклеточной стратегии выживания бактерий в протистных хозяевах.

В итоге, эти результаты органично дополнили более ранние экспериментальные данные о системе «лизоцим-антилизоцим», подтверждая, что простейшие могут выступать активным селективным агентом, способствующим закреплению и функциональной интеграции/кооптации антилизоцимных механизмов в регуляторные сети бактериальных патогенов, с последующим их использованием при взаимодействии с фагоцитирующими клетками многоклеточных организмов.

Таким образом, выявленные закономерности подтверждают представление о том, что протозойно-бактериальные системы могут служить моделью для изучения механизмов формирования устойчивых ассоциаций и отбора факторов персистенции бактерий как преадаптаций, имеющих значение для патогенеза инфекций в организме многоклеточных хозяев. Лизоцимная активность простейших в этом случае выступает важным экологическим драйвером, формирующим устойчивые бактериальные популяции и способствующим эволюции механизмов уклонения от факторов, функционально аналогичных эффекторам врожденного иммунитета человека.

Вполне допустимо считать, что антилизоцимные стратегии возникли у прокариот как эволюционный ответ на хищничество простейших и лишь позднее были кооптированы в структуру патогенности бактерий, обеспечивая их выживание при инфицировании теплокровных хозяев. Иными словами, антилизоцимная активность бактерий – не просто элемент защитной реакции, а фундаментальный механизм эволюционной подготовки к внутриклеточному паразитизму у человека.

Почему это можно считать преадаптацией, а не следствием параллельной эволюции инфекционного агента и человека? Устойчивость к лизоциму у бактерий развилась и использовалась в экосистемах при их взаимодействии с протистами задолго до появления человека. Эти механизмы позже стали реализовываться в патогенезе инфекционных заболеваний человека, при этом не требовалось изобретать ничего заново, а только достраивать. С точки зрения эволюции, это энергетически выгодно: отбор, осуществленный в природных сообществах в результате «экологической тренировки» в простейших, подготавливает патогенные бактерии к развитию инфекции у человека.

Не будет преувеличением считать устойчивость бактерий к лизоциму простейших ключевой преадаптацией прокариот, обеспечивающей их подготовленность к атакам врожденного иммунитета человека, повышенную выживаемость в клетках и тканях организма хозяина, а также возможность персистенции в них. Правда, здесь следует оговориться, что появление антилизоцимной активности у прокариот могло произойти еще до возникновения простейших, как потребность защищаться от лизоцима других бактерий, поскольку некоторые из них способны его продуцировать во внеклеточное пространство, обеспечивая, тем самым, себе конкурентное преимущество в межвидовой борьбе, а также от лизоцима бактериофагов, которые используют данный фермент для инфицирования бактериальных клеток [57].

Гистоны и антигистоновая активность бактерий как механизм их преадаптации для манипуляции гостальными клетками.

В эволюционном плане *гистоны* – одни из самых консервативных белков эукариот. В живой природе они появились очень рано. Высказано предположение, что сложный комбинаторный хроматин, использующий гистоны в качестве строительных/структурирующих блоков, существует и за пределами эукариот, и что предок эукариот, возможно, уже имел сложный хроматин [75]. Консервативность гистонов, особенно H3 и H4, указывает на сильное эволюционное давление, направленное на сохранение их структуры, при этом малейшие изменения зачастую летальны [76]. Интересно, что у простейшего *Giardia lamblia* аминокислотные последовательности обнаруженных гистонов H2a, H2b, H3 и H4 были аналогичны их гомологам у других эукариот [77].

Хотя гистоны у эукариот традиционно ассоциируются с процессами структурирования, ремоделирования хроматина, а также транскрипции генов,

тем не менее, у них есть и другое предназначение – они выступают в качестве антимикробного фактора, как самостоятельно, так и в комбинации с другими антимикробными пептидами [78]. В частности, многие простейшие, включая амёб и инфузорий, активно используют гистоны как антимикробные молекулы, поскольку гистоны (особенно, H2A, H2B, H3 и H4) обладают катионными доменами и разрушительно действуют на бактерии. Например, у простейших *Acanthamoeba* и *Dictiostelium* гистоны (в частности, H2A и H2B) способны выполнять функции антимикробных пептидов (AMPs).

У человека гистоны играют важную роль в клеточной смерти (апоптоз), воспалении и иммунитете. Их антимикробная активность является важной составляющей врожденного иммунитета человека (NET-реакции нейтрофилов) [79-81].

Некоторые бактерии развили механизмы защиты от гистонов, очевидно, сначала при контакте с простейшими, а затем воспользовались ими в патогенезе различных инфекционных заболеваний человека (табл. 8).

Таблица 8. Некоторые механизмы защиты бактерий от антимикробной активности гистонов

Механизм	Бактерии	Фермент	Эффект
Протеолиз/деградация гистонов	<i>Escherichia coli</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OmpT	Разрушение гистонов H2B/H3/H4 на поверхности и внутри клеток
Синтез специфических белков, взаимодействующих с гистонами	<i>Shigella</i> sp.	Нуклеомодулины	Прямое взаимодействие с хроматином
Блокировка, связывание с ДНК/актином	<i>Fingoldia magna</i>	SufA	Прямой захват гистонов → подавление антимикробного эффекта
Нейтрализующие белки	<i>UPEC</i> , <i>Salmonella</i>	HlpA, Dlp, TcpC и др.	Брокирование гистон-индуцированных механизмов
Посттрансляционные модификации гистонов (деацетилирование, метилирование и др.)	<i>Campilobacter jejuni</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>L. pneumophyla</i>	Ацетилазы, деацетилазы и др.	Эпигенетические изменения гистонов во внутриклеточной регуляции активности генов

Более подробно эффекты антимикробной активности гистонов и механизмы защиты бактерий от них обсуждены в работах [82-85].

В таблице 9 приведены примеры преадаптации патогенных для человека бактерий, сформированных на основе механизмов защиты от антимикроб-

ной активности гистонов.

Таблица 9. Примеры преадаптаций бактерий с использованием антигистоновых механизмов

Бактериальный патоген	Механизмы защиты от гистонов	Взаимодействие с гистонами простейших	Взаимодействие с гистонами человека	Преадаптация
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Протеаза SpeB, плазминогенактивная (стрептокиназа)	Протеолиз, расщепление ядерных белков	Прямая деградация гистонов H1-H4, разрушение NETs	Исходно фермент питания → фактор патогенности
<i>Staphylococcus aureus</i>	Металлопротеаза Aureolysin, сериновые протеазы	Разрушение гистоноподобных белков простейших при фагоцитозе	Снижение бактерицидной активности гистонов, разрушение иммунных белков	Протеолитический фермент → антигистоновый фактор
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Эластаза LasB, LasA	Расщепление белков простейших, участие в межвидовой конкуренции	Разрушение NET, ослабление действия H2A/H3	Защита от простейших → устойчивость к NET
<i>Enterococcus faecalis</i>	Секретируемые протеазы	Расщепление белков ядра после гибели простейших	Нейтрализация гистонов во внеклеточных ловушках у человека	Трофическая активность → фактор патогенности
<i>Legionella pneumophila</i>	Резистентность к катионным белкам и ферментам	Выживание в амебах (фагоцитарный вакуольный стресс)	Устойчивость к гистонам в фаголизосомах макрофагов	«Тренировка» на амебах → патогенность для человека

Исходя из представленных в таблице данных, следует отметить, что у простейших гистоны – ядерные белки, которые могут высвободиться при разрушении клетки, например, бактериями. Для микроорганизмов полезной адаптацией является наличие протеаз, способных гидролизовать гистоны, чтобы использовать их, как источник аминокислот. У человека гистоны локализуются не только в ядре, но и вне живой клетки – в составе NETs, то есть являются элементами врожденного иммунитета. Соответственно, бактерии, научившиеся разрушать/инактивировать гистоны ядра простейших, оказывались готовыми к противостоянию гистонам у человека.

В процессе эволюции бактерии развили тонкие механизмы, используемые для регуляции активности гистонов в клетках хозяина, в целях подавления экспрессии иммунных генов, преодоления защитных барьеров, обеспечения благоприятных условий для собственной репликации и выживания.

Вопросы прямого участия бактерий в регуляции активности гистонов клеток организма хозяина обсуждены в работах [86-89] и представлены в схематичном виде на рисунках 9 и 10.

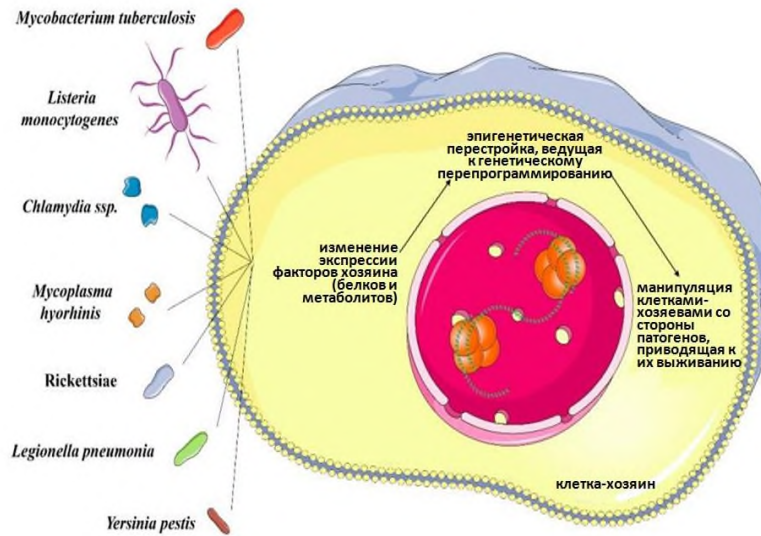


Рис. 9. Стратегии, используемые патогенами для модуляции эпигенома хозяина (Цит. по: Fol M. et al., 2020 [87]).

На рисунке 9 обобщены стратегии ряда микроорганизмов, приводящие к модуляции эпигенома хозяина с целью преодоления его защиты и способствующие их персистенции.

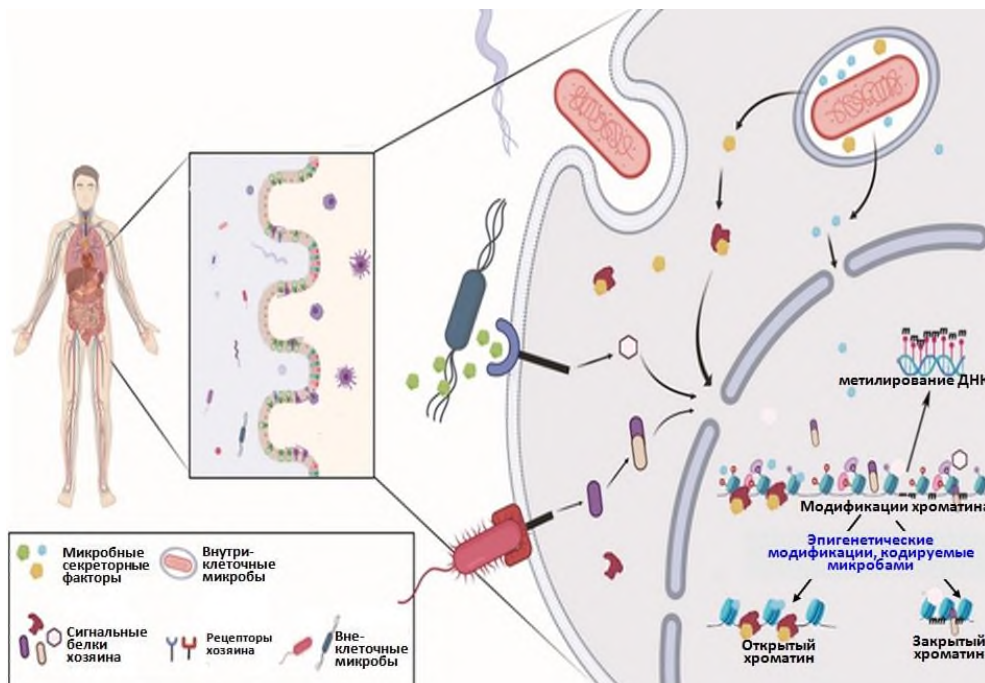


Рис. 10. Эпигенетическое взаимодействие микробов с клеткой-хозяином (Цит. по: Rajeev R. et al., 2021 [88]).

На рисунке 10 показаны различные способы взаимодействия прокариот с клетками хозяина, посредством которых они могут оказывать влияние на

эпигенетические схемы хозяина:

- Модуляция организации хроматина посредством взаимодействия внеклеточных бактерий с рецептором хозяина, активирующим сигнальные каскады;
- Выделение внеклеточными и/или внутриклеточными бактериями факторов, которые могут взаимодействовать с клетками-мишенями хозяина, изменяя в них конформацию хроматина.
- Секреция во внеклеточную или внутриклеточную среду микробных факторов, которые при попадании в ядро клетки-хозяина взаимодействуют непосредственно с хроматином.

Все эти пути, по отдельности или совместно, могут приводить как модификации гистонов, так и метилированию ДНК и, в конечном итоге, к изменению конформации хроматина.

Способность бактерий инактивировать бактерицидный эффект гистонов, описанная О.В. Бухариным в 1992 г., названа антигистоновой активностью (АГА) [67]. Первые исследования показали, что данное свойство довольно широко представлено у патогенных бактерий. Позднее этот признак был обнаружен и у свободноживущих микроорганизмов [90].

Выявлена широкая распространенность антигистоновой активности среди бактерий, выделенных из протозойно-бактериальных ассоциаций – 97%. Степень выраженности признака имела биологическое значение: антигистоновая активность была выше у микроорганизмов, способных к внутриклеточному паразитированию (*Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Было показано, что антигистоновая активность является самостоятельным признаком и, независимо от антилизосомной активности, обеспечивает сохранение бактерий внутри простейших, влияя, тем самым, на развитие симбиотических связей в микробных сообществах [91].

На модельной системе *Escherichia coli*–*Tetrahymena pyriformis* выявлено участие бактериальной антигистоновой активности и гистонов простейших во взаимодействии про- и эукариотических организмов. Согласно полученным данным о динамике численности клеток *E. coli*, антигистоновая активность эшерихий повышала их жизнеспособность в ассоциации с инфузориями [92]. Штамм кишечной палочки с антигистоновой активностью индуцировал незавершённый фагоцитоз простейших, что приводило к цитологическим и ультраструктурным изменениям, свидетельствующим о задержке

бактериальных клеток в фагосомах (рис. 11).

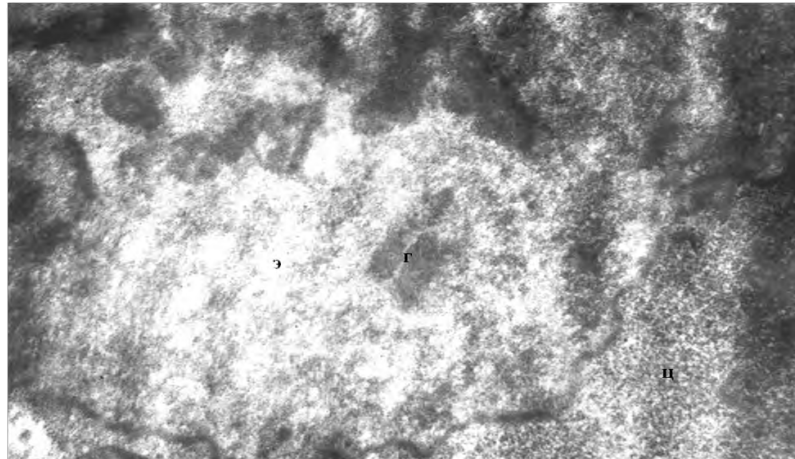


Рис. 11. Результат сокультивирования *E. coli* АГА+ и *T. pyriformis* и (24 часа).
Обозначения: г – гетерохроматин; э – эухроматин; ц – цитоплазма.

Бактерии с антигистоновой активностью, локализованные в цитоплазме *T. pyriformis*, оказывали влияние на эукариотическое ядро (рис. 12), что сопровождалось декомпактизацией макронуклеуса и снижением среднего содержания гистонов в популяции инфузорий.

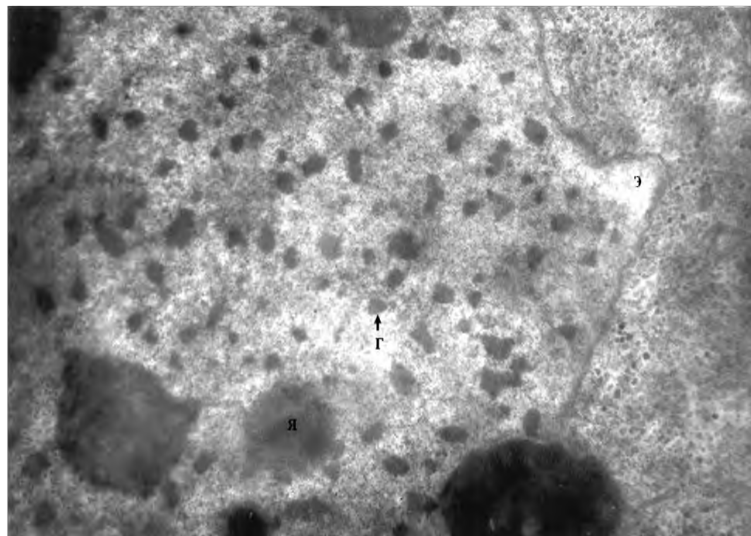


Рис. 12. Результат сокультивирования *E. coli* АГА– и *T. pyriformis* (24 часа).
Обозначения: г – гетерохроматин; э – эухроматин; ц – цитоплазма.

Полученные данные позволяют предположить, что инактивация бактериями гистонов простейших является одним из механизмов персистенции прокариот в ассоциациях с протистами, и в то же время их преадаптацией к вне- и внутриклеточному (возможно, внутриядерному) паразитированию в эукариотических клетках многоклеточных организмов.

Схожие цитологические и цитохимические изменения были выявлены в условиях экспериментальной инфекции лабораторных животных при изу-

чении влияния антигистоновой активности бактерий *Escherichia coli* на клетки печени и семенников самцов крыс [93, 94].

Данный факт свидетельствует об универсальности эффектов антигистоновой активности бактерий при взаимодействии с эукариотическими клетками разного эволюционного уровня, и может рассматриваться в качестве единого механизма их симбиотических взаимодействий.

Исходя из представленного выше материала, патогенные бактерии развили тонкие механизмы регуляции активности гистонов в клетках хозяина, чтобы подавлять экспрессию иммунных генов, преодолевать защитные барьеры, обеспечивать благоприятные условия для собственной репликации и выживания. Данное направление активно изучается в настоящее время, поскольку оно может стать основой для разработки новых эпигенетических подходов в противомикробной терапии.

Эволюция молекул двойного назначения.

Железо является четвертым по распространенности элементом на Земле и широко используется организмами, поскольку может существовать в двух степенях окисления, Fe^{2+} и Fe^{3+} , что определяет его ключевую роль в многочисленных окислительно-восстановительных процессах [95]. Дефицит железа представляет собой универсальную проблему для свободноживущих микроорганизмов. В большинстве наземных и водных экосистем трехвалентное железо (Fe^{3+}) плохо растворимо и часто существует в комплексах с гуминовыми веществами и микробными метаболитами.

В ответ на это бактерии выработали сложные и многоуровневые стратегии получения данного лимитирующего ресурса, включая биосинтез сидерофоров, использование высокоафинных переносчиков наружной мембраны и экспрессию рецепторов к органическим лигандам, содержащим железо [96-98]. Эти механизмы в совокупности позволяют микроорганизмам извлекать железо из широкого спектра хелаторов окружающей среды, обеспечивая им значительное конкурентное преимущество и повышая устойчивость микробных сообществ в условиях ресурсных ограничений.

При переходе к позвоночным хозяевам бактерии сталкиваются с функционально сходной, но значительно более сложно регулируемой проблемой питания: практически полной секвестрацией железа белками хозяина, такими как лактоферрин в слизистых секретах, трансферрин в плазме и гемоглобин в эритроцитах. Эта стратегия хозяина рассматривается как элемент врожден-

ной иммунной защиты, направленной на ограничение роста микроорганизмов за счет «пищевой депривации».

Предшествующая эволюция систем у прокариот, способных извлекать железо из разнообразных органических комплексов, вероятно, обеспечила молекулярную основу для их адаптации к источникам железа, получаемым от хозяина [100]. Этот процесс можно расценивать как преадаптацию, в ходе которой признаки, изначально закрепленные отбором во внешней среде, становятся чрезвычайно необходимыми для выживания внутри хозяина [101].

На рисунке 13 представлена схема, иллюстрирующая преемственность этих процессов у про- и эукариот.

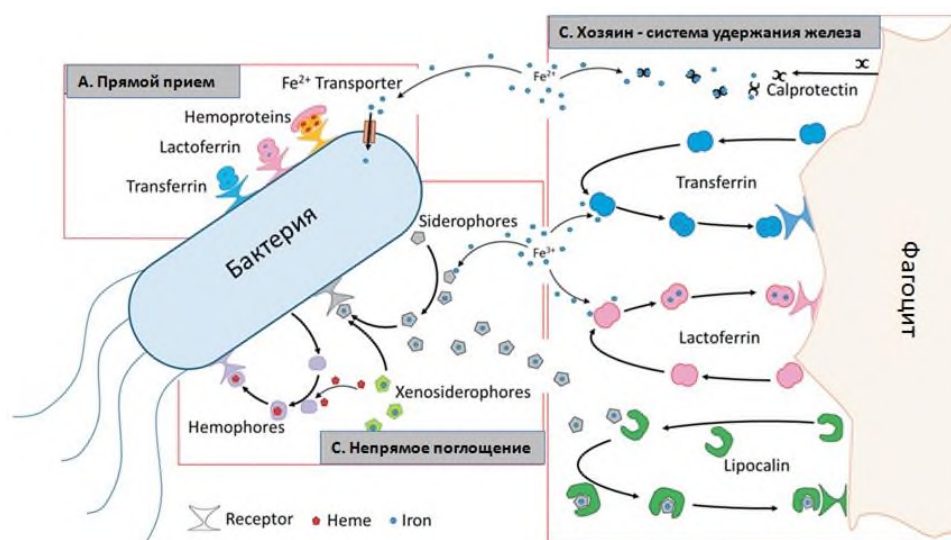


Рис. 13. Микробные системы поглощения железа и системы удержания железа хозяином (Цит. по Marchetti M. et al., 2020 [98], Valente de Souza L. et al., 2021 [99]).

А. Бактерии имеют рецепторы для различных железосвязывающих белков, таких как трансферрин, лактоферрин, гемопротейны (например, гемопексин, гемоглобин, гаптоглобин), для поглощения железа. Кроме того, у них имеются молекулярные переносчики железа, такие как FeoB, SitA или MntH, для непосредственного включения железа.

В. Бактерии могут продуцировать и секретировать сидерофоры, которые связывают трёхвалентное железо с последующим захватом специфическими переносчиками. Кроме того, бактерии способны поглощать ксеносидерофоры, являющиеся сидерофорами других микробов, и использовать железо в своих интересах. Гемофоры – белки, секретируемые бактериями, которые могут связывать гем и повторно поглощаться.

С. Система удержания железа хозяином: Липокалин 2 – белок, секретируемый хозяином, имеющий высокое сродство к бактериальным сидерофорам и может повторно поглощаться клеткой хозяина. Секретируемый кальпротектин может связывать двухвалентные металлы, включая Fe²⁺. Трансферрин и лактоферрин связывают двухвалентное железо и снова поглощаются фагоцитом.

Таким образом, системы железообеспечения патогенных бактерий могут рассматриваться как результат экзaptaции эколого-биологических механизмов, возникших задолго до появления многоклеточных организмов.

В этом контексте секвестрация/отъем железа эукариотическими хозяева у бактерий, очевидно, следует считать специализированным проявлением эволюционно консервативной стратегии врожденной защиты, направленной на ограничение доступности ключевых микроэлементов (вероятнее всего – не только железа) для микроорганизмов. Конкуренция за железо становится одним из центральных узлов взаимодействия в системе «бактерия-хозяин», определяя исход колонизации, персистенции, и, в ряде случаев, патогенеза инфекционных заболеваний.

Ответные адаптации бактерий, включающие развитие сидерофорных систем, рецепторов к железосодержащим белкам хозяина и механизмы ускользания от железосвязывающих факторов иммунитета, отражают длительный коэволюционный процесс, в ходе которого метаболические потребности микроорганизмов и защитные стратегии хозяина находились в состоянии постоянного селективного противостояния. Такой «эволюционный марафон» конкурентов за железо способствовал усложнению как систем железообеспечения бактерий, так и механизмов иммунного контроля эукариотических организмов, ассоциированных с железом, что реализовывалось в их симбиотических взаимоотношениях, нередко определяя их характер.

В то же время этот процесс можно представить как формирование важной преадаптации, в ходе которого, признаки, изначально закрепленные у прокариот отбором во внешней среде, становятся необходимыми для выживания внутри хозяина.

Интересные данные получены группой S.B. Andersen et al., 2018 [102]. Эти исследователи с помощью полногеномного секвенирования показали, что в случае утраты кооперативного приобретения железа в популяции микроорганизмов происходит активация индивидуальной системы. Иными словами, все зависит от доступности железа.

Ярким примером адаптивной пластичности является грамотрицательная γ -протеобактерия – *Pseudomonas aeruginosa*, которая известна своей способностью колонизировать различные ниши, включая некоторых беспозвоночных и позвоночных, что делает ее одной из наиболее частых бактерий, вызывающих оппортунистические инфекции. Эти бактерии продуцируют два сидерофора:

пиовердин и пиохелин, характеризующиеся высоким и низким сродством к железу. Кроме того, они также способны использовать различные сидерофоры других микроорганизмов (так называемое пиратство сидерофоров), и могут извлекать гем из гемопroteинов посредством двух разных систем. В микроаэрофильных или анаэробных условиях *P. aeruginosa* также способна усваивать двухвалентное железо через свою систему FeO, используя окислительно-восстановительный цикл феназинов. Более того, *P. aeruginosa* «научилась» переключаться с одной системы усвоения железа на другую в зависимости от условий существования [103]. Приведенные данные подчеркивают важность социальной динамики природных популяций, а также потенциальное влияние прошлых межклеточных взаимодействий на эволюцию индивидуальных признаков.

В ходе эволюции адаптированные системы претерпели усовершенствование, что привело к появлению специализированных функций, связанных с патогенностью/вирулентностью. Многие возбудители бактериальных инфекций экспрессируют рецепторы, специфичные к голо-лактоферрину, голо-трансферрину и гемоглобину, а также гемоксигеназы, которые высвобождают железо из протетической группы гема. Эти молекулы не только удовлетворяют потребности патогена в питательных веществах, но и подрывают важную составляющую пищевого гомеостаза хозяина.

Сравнительно недавно у микроорганизмов были описаны *антилактоферриновая* и *антигемоглобиновая активности* [103, 104]. Описанные свойства обнаружены у широкого круга микроорганизмов, выделенных из различных биотопов организма человека в норме и при патологии [105].

Можно предполагать, что приобретение и диверсификация антилактоферриновой и антигемоглобиновой активности представляют собой естественный эволюционный маршрут, связанный с древней адаптацией прокариот к дефициту железа. Данная точка зрения подсвечивает важность учета эволюционно-экологического контекста для понимания истоков бактериальной патогенности/вирулентности и выделяет метаболизм железа как центральную ось коэволюции хозяина и патогена.

Следует подчеркнуть, что изначально механизмы устойчивости к антимикробным факторам могли служить для выживания бактерий в существовавших на тот момент условиях окружающей среде (почва, вода), например, в межвидовой конкуренции с другими прокариотами или в борьбе с эукариотами-хищниками, использующими антимикробные пептиды для удовлетво-

рения своих трофических запросов. Однако при переходе к паразитизму в многоклеточных организмах, включая человека, они стали ключевыми механизмами/преадаптациями, позволяющими эффективно противостоять факторам иммунной системы хозяина.

Биопленки как стратегический прием выживания прокариот.

Биопленка – это организованное сообщество микроорганизмов, прикрепленных к поверхности и окруженных самостоятельно сформированным матриксом из экзополисахаридов, белков и ДНК. Бактериальные биопленки считают эмерджентной формой жизни прокариот, в которой совместная/коллективная жизнь кардинально отличается от жизни отдельных бактерий, обитающих свободно/планктонно. Современные представления о биопленках как форме кооперативного существования микроорганизмов, достаточно подробно изложены в обзорах [106-109].

Очевидно, справедливо мнение, что способность к формированию биопленок изначально обеспечивала бактериям выживание в условиях внешней среды. Однако в процессе эволюции именно это свойство легло в основу перехода к симбиотическому (в том числе, паразитическому) образу жизни с освоением/колонизацией организмов хозяев, включая человека [110, 111].

В этом смысле, биопленки можно рассматривать как форму эволюционной преадаптации, при которой свойства, развившиеся в условиях природной среды, оказались крайне эффективными в ином аспекте, в частности, при более специализированном, патогенном сценарии.

В природных и искусственных экосистемах (почва, водоемы, растения, системы водоснабжения и т.д.) образование биопленок обеспечивает микроорганизмам: защиту от негативного влияния абиотических факторов (испарение, колебания температуры и pH, УФ-излучение и др.); выживание при дефиците питательных веществ; повышенную устойчивость к другим, антагонистически активным прокариотам, хищникам (простейшим) и бактериофагам; оптимизацию межклеточного взаимодействия с обменом метаболитами и генетическим материалом. Формируясь на объектах внешней среды, биопленки изначально не имели патогенного значения, тем не менее, они уже выработали и использовали критические структурные и регуляторные элементы, такие как quorum sensing (QS), двухкомпонентные сигнальные системы, а также синтез внеклеточного матрикса [109].

Биопленки, имея трехмерную структуру, состоящую из прикрепленных

клеточных слоев, обеспечивают прочную колонизацию поверхности и надежную защиту глубоко расположенных микроорганизмов. По их периферии находятся более метаболически активные клетки, тогда как в центре расположены клетки со сниженным метаболизмом, а также покоящиеся формы бактерий. В состав биопленок кроме различных видов бактерий могут быть включены грибы, микроводоросли и протисты (многовидовые консорциумы). Внеклеточные полимерные вещества (ЭПС) играют роль матрикса – основного структурного компонента биопленки, который состоит из полисахаридов, белков, внеклеточной ДНК. Он обеспечивает механическую стабильность, удержание воды и ионный гомеостаз. Система микроканалов и пустот, имеющаяся в биопленке, образует транспортную сеть для доставки питательных веществ и удаления продуктов жизнедеятельности. Схематическое строение многовидовой биопленки представлено на рисунке 14.

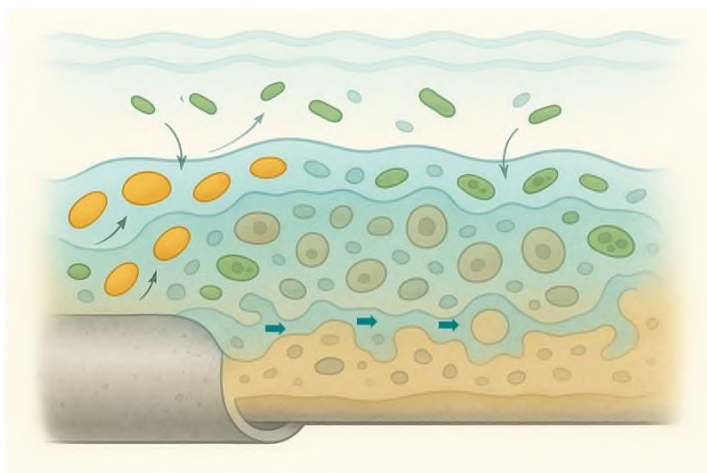


Рис. 14. Строения многовидовой биопленки в системе водоснабжения. Тонкими стрелками показана миграция планктонных клеток, толстыми – циркуляция питательных и биологически активных веществ по системе полостей и каналов.

Многовидовые биопленки, формирующиеся в различных экотопах, в том числе в системах водоснабжения, являются источником микробного разнообразия. В биопленке создаются градиенты по кислороду, pH, питательным веществам, а также по сигналам и токсинам. Это приводит к формированию микросред, в которых разные виды или штаммы могут сосуществовать, занимая свои экологические ниши. Благодаря своей структуре, внутренней экосистемной сложности, защитной функции и обмену генами, биопленки представляют собой не просто скопления микроорганизмов, а динамичные, самоорганизующиеся системы, в которых происходит постоянная эволюция участников с отбором наиболее приспособленных особей. Эколого-эволюционная

значимость биопленок в природной среде и организме человека проанализированы в работах [110-114].

В системах водоснабжения, на трубопроводах, фильтрах, отложениях и поверхностях раздела фаз «вода-поверхность», образующиеся биопленки создают уникальную нишу. Это же относится к медучреждениям (приборы, инструментарий, оборудование). Везде бактерии используют те же механизмы адгезии и координации, что и в природной среде, только в новых условиях, формируя устойчивые резервуары потенциальных патогенов, которые параллельно приобретают устойчивость к средствам обеззараживания воды (хлорирование) и дезинфекции (антисептики) [115, 116].

При попадании в организм человека (слизистые оболочки, кожа, внутренние органы, катетеры, имплантаты), бактерии, обладающие биопленочной стратегией, получают значительные преимущества, которые заключаются в уклонении от иммунной защиты (матрица препятствует фагоцитозу, спасает от гуморальных антимикробных факторов, маскирует антигены), снижении чувствительности к антибиотикам и химиопрепаратам (барьерная функция матрикса, появление персистеров), что способствует персистенции возбудителей и формированию хронических очагов инфекции (рис. 15).

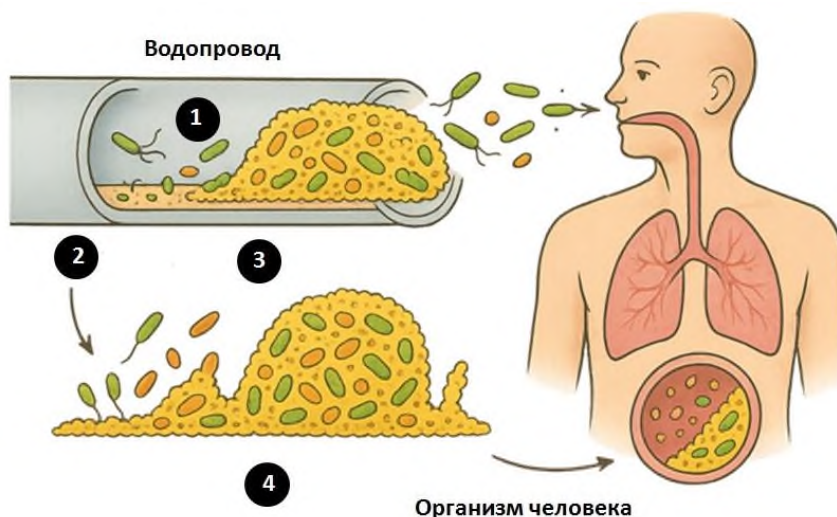


Рис. 15. Общие закономерности существования биопленок: системы питьевого водоснабжения → организм человека.
Стадии развития биопленки: 1- агрегация и прикрепление; 2 – рост; 3 – созревание; 4 – дисперсия (рассеивание).

G. Liu et al. (2013) представили комплексный и многомерный обзор, в котором проанализированы особенности бактериологии систем распределения питьевой воды [117]. В обзоре В.А. Hemdan et al. (2021) всесторонне рас-

смотрена роль биопленок в развитии и распространении повсеместно встречающихся патогенов в системах распределения питьевой воды [118].

В работе A. Ren et al. (2024) раскрывается ключевая роль биопленок в поддержании гомеостаза микробного сообщества в организме человека. Авторы обращают внимание на сложную динамику взаимоотношений между микробиотой тела человека и биопленками возбудителей инфекций, что подчеркивает двойную роль биопленок: с одной стороны, они участвуют в защите от патогенных инвазий, с другой – оказывают потенциальное содействие развитию заболеваний [119].

Как отмечено рядом исследователей, образование и созревание биопленок является непрерывным, динамичным и сложным процессом, зависящим от матрицы, питательной среды, внутренних характеристик клеток, сигнальных молекул, клеточного метаболизма, а также генетического контроля [120, 121].

Примеры некоторых наиболее известных патогенов, формирующих биопленки и имеющих связь с простейшими и системами водоснабжения, приведены в таблице 10.

Из представленных материалов следует, что способность к биопленкообразованию, возникшая как экологическая стратегия, оказалась одной из ключевых характеристик патогенности, обеспечивающих устойчивость возбудителей инфекций в организме человека. Тем не менее, следует подчеркнуть, что в данном случае осуществляется не направленный отбор на патогенность, а перенаправление уже существующего признака (преадаптация) на выполнение новой задачи (*от авт.* – метаморфизация функций).

Исходя из этого, способность к формированию биопленок, возникшая как приспособление к жестким условиям природной среды, в условиях антропогенной среды оказалась крайне эффективной стратегией для выживания и колонизации организма человека. Это делает биопленкообразование критическим свойством, требующим разработки антимикробных и противобиопленочных подходов не только в клинической, но и санитарной практики [122].

Биопленка обеспечивает микроорганизмам защиту от стрессоров, метаболическое разнообразие, а также пространственную организацию [123-125].

Во всех средах в составе биопленок бактериальные клетки взаимодействуют, продуцируя и распознавая внеклеточные сигналы, в частности, по-

средством специфических малых сигнальных молекул, известных как аутоиндукторы. Эти сигналы, определяющие кворум, играют решающую роль на всех этапах формирования биопленки: первичной адгезии, созревании и дисперсии, запуская экспрессию генов, которая координирует факторы вирулентности бактерий, стимулирует иммунный ответ в тканях хозяина и способствует развитию устойчивости к антибиотикам. Современное понимание механизмов кворум-сенсорики бактериальных взаимодействий и формирования биопленок подробно представлено в работах [126-128].

Таблица 10. Примеры некоторых биопленкообразующих патогенов, связанных с простейшими и системами водоснабжения

Бактерии	Связь с простейшими	Формирование биопленки	Устойчивость в организме человека	Заболевания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Переживание в <i>Acanthamoeba</i>	Образует прочную биопленку с матриксом из альгината	Резистентна к фагоцитозу и антибиотикам	Мукависцедоз, раневые инфекции
<i>Legionella pneumophila</i>	Рост в вакуолях <i>Acanthamoeba costellanii</i> , обитает в ее биопленках	Формирует биопленки в трубопроводах и кондиционерах	Выживает в макрофагах благодаря «тренировке» в амебах	Болезнь легионеров (легионеллез)
<i>Mycobacterium avium</i>	Персистирует в амебах, включая <i>Acanthamoeba</i>	Биопленка в трубах и водопроводных системах	Резистентность к эффекторам иммунитета и антимикробным препаратам	Атипичный туберкулез
<i>Vibrio cholerae</i>	Колонизирует оболочку <i>Acanthamoeba</i> в воде	Биопленки на хитиновых покровах и других поверхностях	Переживает вне организма	Холера
<i>Staphylococcus aureus</i>	Выживает при контакте с <i>Acanthamoeba</i>	Биопленки на катетерах и имплантатах	Устойчив к НЕТ-ловушкам и антибиотикам	Сепсис, остеомиелит, уроинфекции
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Сохранение в цистах <i>Acanthamoeba</i>	Биопленка на пластиковых и металлических поверхностях	Выживаемость в больничной среде	Нозокомиальные инфекции
<i>Campylobacter jejuni</i>	Устойчив внутри <i>Acanthamoeba</i>	Биопленки в воде и на продуктах	Защита от иммунной системы, кислот	Кампилобактериоз
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Обнаружены в биопленках в системах водоснабжения	Биопленка с гипервирулентными капсульными штаммами	Инвазивность, уклонение от иммунитета (эвазия)	Пневмония, пиелонефрит

К настоящему времени идентифицировано более 50 молекул межбактериальной коммуникации системы QS. К хорошо известным классам сигнальных молекул относят:

- Ацил-гомосеринлактоны (AHL или AI-1) у грамотрицательных бактерий;
- Аутоиндуцирующие пептиды (AIP) у грамположительных бактерий;
- Хинолоновый сигнал у *Pseudomonas* (*Pseudomonas* quinolone signal – PQS);
- Универсальные молекулы (например, аутоиндуктор-2, продукт гена *luxS*) (AI 2).

Схематически данная информация представлена на рисунке 16. Более подробно эти материалы представлены в работах [129-131].

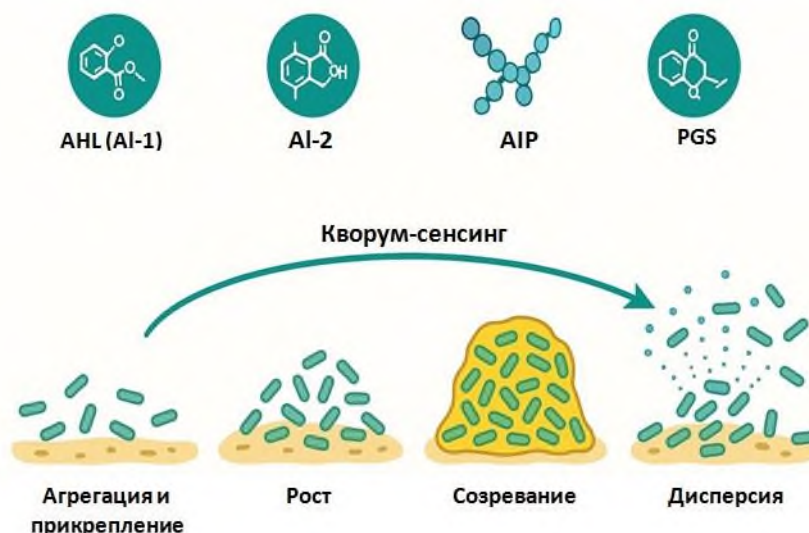


Рис. 16. Формирование и поддержание биопленки контролируется системой межклеточной коммуникации QS.

Сигнальные молекулы, продуцируемые бактериями – это универсальные регуляторы, характеризующиеся способностью распространяться из продуцирующей клетки, распознаваться принимающей клеткой, вызывать в ней ответ, а также обеспечивать взаимную выгоду как продуцирующей, так и принимающей клеткам [132].

В контексте, например, взаимодействия с амебами бактерии часто используют AHL, которые диффундируя, позволяют им «оценить» общую численность в ограниченном пространстве внутри клетки-хозяина. Плотность сигнала может быстро возрастать, что позволяет синхронно включать экспрессию генов патогенности. Аналогичным образом, формируются ответные

реакции при альго-бактериальных взаимоотношениях.

В наших исследованиях, более подробно описанных в монографии [73], была предпринята попытка оценить роль АОБ в регуляции межмикробных взаимодействий в альго-бактериальных ассоциациях. В качестве объекта исследования была выбрана ассоциация хлорококковой водоросли *Coelastrum microporum* Nag. и сопутствующих ей бактериальных симбионтов.

В работе использовали химический аналог ауторегуляторного фактора d_1 бактерий – C_{12} – АОБ, любезно предоставленный д.б.н. Г.И. Эль-Регистан (Институт микробиологии РАН, г. Москва). В среде для культивирования водорослей создавали концентрации C_{12} – АОБ: 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} моль/мл. В результате эксперимента установлена выраженная концентрационная зависимость действия АОБ на альгобактериальную ассоциацию, а также различный отклик ассоциативной и аксеничной культур водоросли на действие фактора d_1 (рис. 17, 18).

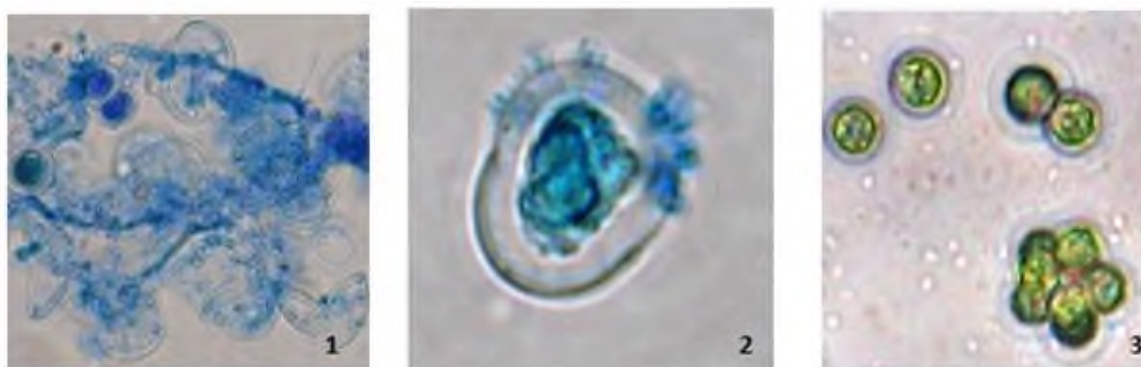


Рис. 17. Клетки *Coelastrum microporum* Nag. при воздействии высоких концентраций АОБ (10^{-3} М) (1, 2) и в контроле (3). Световая микроскопия, фазовый контраст ($\times 1000$).

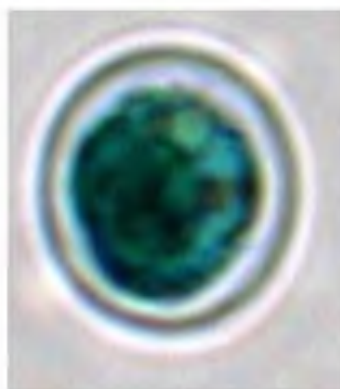


Рис. 18. Некультивируемые/покоящиеся клетки *Coelastrum microporum* Nag. с плотной оболочкой. Световая микроскопия, фазовый контраст ($\times 1000$).

Так, концентрация d_1 -фактора 10^{-3} моль оказалась токсичной для водорослей, и уже на 5 сутки эксперимента отмечалась полная гибель водорослевых клеток. При микроскопическом исследовании обнаруживали «скопления» из оболочек водорослевых клеток, а сохранившие морфологическую целостность клетки при окраске 0,1% водным раствором метиленового синего по-Капельянцу приобретали голубовато-бирюзовую окраску, что свидетельствовало об их гибели.

Анализ влияния C_{12} – АОБ в концентрации 10^{-5} моль/мл на ассоциативную культуру не выявил видимого эффекта. Морфология водорослевых клеток и численность были аналогичны контролю. Однако при данной концентрации численность аксеничной культуры водорослей была на порядок ниже контроля. В итоге, установлена выраженная концентрационная зависимость действия C_{12} – АОБ на альгобактериальную ассоциацию. Кроме того, было показано, что результат действия d_1 -фактора на водорослевую популяцию меняется в зависимости от присутствия бактерий-спутников. Вероятно, бактерии-спутники оказывают протективный эффект и, как следствие, способствуют устойчивости ассоциативной культуры водорослей к действию АОБ. При анализе полученных результатов отмечено, что фактор d_1 как аутоиндуктор анабиоза действовал только в отношении монокультуры бактерий-спутников, выделенных из ассоциации (бактерии без водоросли), тогда как в ассоциативной культуре бактерий с водорослью его действие менялось на обратное. Например, при концентрациях АОБ 10^{-3} М и 10^{-4} М отмечена стимуляция роста бактериальных спутников, ассоциированных с водорослью, их численность значительно опережала таковую, определяемую при действии фактора d_1 в концентрации 10^{-5} М, а также в контроле.

QS позволяет бактериям действовать как единое сообщество, выполняя задачи, решение которых было бы невозможно для отдельных клеток, например, преодолевать защитные и иммунные системы и вызывать инфекции у высших организмов. Современные представления о значимости сигналинга изменились. Первоначальные представления о том, что сигналинг возник для ответа на флуктуации внешней среды и численности популяции, расширились до обсуждения условий, возникающих в организме человека, где QS координирует атаки патогенов, регулирует у них экспрессию генов патогенности и модулирует взаимодействие с иммунной системой [133].

Хотя значение межмикробного сигналинга для свободноживущих бак-

терий и возбудителей бактериальных инфекций все еще окончательно не определено, тем не менее, становится понятно, что QS-сигналы стали ключевыми компонентами преадаптации, обеспечив не просто выживание прокариот, а высокоорганизованное их поведение, направленное на реализацию патогенности и обеспечение персистенции микроорганизмов.

В обзоре А. Holm et al. (2014) рассматриваются аспекты QS и результаты исследования взаимодействия *P. aeruginosa* с клетками человека при участии малых сигнальных молекул QS – N-ацилгомосеринлактонов (АГЛ). Авторы акцентируют внимание на том, что подобный межбактериальный обмен информацией изменяет поведение и функцию нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток [134]. Приведенные факты согласуются с данными ряда других исследователей, представленных в работах [135-137].

Все это указывает на существование общих биологических механизмов, обеспечивающих основные преадаптации бактерий при жизни в природной среде для дальнейшего существования в организме животных и человека.

Заключение.

Таким образом, преадаптации прокариот – мощный эволюционный механизм, объясняющий их успешность при взаимодействии с новым хозяином. Исследование преадаптаций помогает понять, как и почему некоторые микроорганизмы становятся патогенными для человека, а другие – нет, даже, если они произошли от одного эволюционного предка.

Жизнь внутри простейших дает потенциальным патогенам возможность «отрепетировать» внутриклеточные механизмы выживания, которые впоследствии могут быть задействованы при заражении человека. Конкуренция в окружающей среде и иммунный прессинг в организмах многоклеточных животных модулируют у микроорганизмов факторы патогенности и формируют у них устойчивость к эффекторам иммунитета. Молекулярные механизмы преадаптации бактерий (устойчивость к разным видам стресса, система прикрепления, секреция белков, способность избегания завершеного фагоцитоза и др.) облегчают их переход из окружающей среды в организм человека без необходимости глобальной перестройки генома.

Многовекторное исследование преадаптаций бактерий позволяет прогнозировать появление новых инфекционных заболеваний, связанных с возможным преодолением видового барьера, а также создает фундамент для вы-

явления потенциально опасных микроорганизмов еще до того, как они начнут вызывать заболевания у человека (вероятность «всплытия»).

Необходимо отметить, что для лучшего понимания эволюционных процессов, лежащих в основе патогенности бактерий, важен междисциплинарный подход: связь эпидемиологии, экологии, медицинской микробиологии, молекулярной биологии и генетики, иммунологии.

Изучение преадаптаций бактерий позволит предсказывать будущие угрозы, понимать эволюционные процессы, лежащие в основе формирования патогенности микроорганизмов, что является ключевым инструментом предотвращения новых эпидемий и пандемий.

Перспективным направлением остается разработка стратегий борьбы с патогенными микроорганизмами и их биопленками, что открывает новые возможности в медицине, экологии и биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. / Под ред. АМН СССР В.И. Покровского. / Т. 1. М.: «Медицина», 1993. 464 с.
2. Красильников А.П., Романовская Т.Р. Микробиологический словарь-справочник. Минск: «Асар», 1999. 400 с.
3. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Дерябин Д.Г. Место внутривидового фенотипического разнообразия в экологии *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Вестник Российской академии медицинских наук. 1997. №3: 34-40.
4. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. №1: 103-106.
5. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3: 450-460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
6. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: Экологические аспекты. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение., 1988 208 с.
7. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. Екатеринбург: УрО РАН, 1997. 277 с.
8. He X., McLean J.S., Edlund A. et al. Cultivation of a human-associated TM7 phylotype reveals a reduced genome and epibiotic parasitic lifestyle. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2015. 112: 244-249. DOI: 10.1073/pnas.1419038112.
9. Tian R., Ning D., He Z. et al. Small and mighty: adaptation of superphylum Patescibacteria to groundwater environment drives their genome simplicity. Microbiome. 2020. 8: 51 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00825-w>.
10. Vigneron A., Cruaud P., Guyoneaud R., Goñi-Urriza M. Into the darkness of the microbial dark matter in situ activities through expression profiles of Patescibacteria populations. Front. Microbiol. 2023. 13: 1073483. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1073483.
11. Wang Y., Gallagher L.A., Andrade P.A. et al. Genetic manipulation of Patescibacteria provides mechanistic insights into microbial dark matter and the epibiotic lifestyle. Cell. 2023, Vol. 186 (22): 4803-4817.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.017>.
12. Stolp H., Petzold H. Untersuchungen fiber einen obligat parasitischen Mikroorganismus mit lytischer Aktivitat for *Pseudomonas-Bakterien*. Phytopathol Z. 1962. 45: 364-390.

13. Stolp H, Starr M.P. *Bdellovibrio bacteriovorus* gen. et sp. n., a predatory, ectoparasitic, and bacteriolytic microorganism. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1963. 29: 217-248.
14. Слукин П.В., Ермоленко З.М., Светоч Э.А., Фурсова Н.К. *Bdellovibrio bacteriovorus* – уникальный биологический объект с возможной перспективой использования. *Бактериология*. 2018. 3(3): 38–45. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-3-38-45.
15. Хахина Л.Н. Проблема симбиогенеза. Л: Наука, 1979. 156 с.,
16. Маргелис Л. Роль симбиоза в эволюции клетки. М.: Мир. 1983. 352 с.
17. Cox F.E. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology*. 2001. 122: 23-38. doi: 10.1017/s003118200001698x.
18. Maizels R.M., McSorley H.J. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. 138(3): 666-675. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.007.
19. Hulse S.V., Antonovics J, Hood M.E., Bruns E.L. Host-pathogen coevolution promotes the evolution of general, broad-spectrum resistance and reduces foreign pathogen spillover risk. *Evol Lett*. 2023. 7(6): 467-477. DOI: 10.1093/evlett/grad051.
20. Sorci G., Cornet S., Faivre B. Immune evasion, immunopathology and the regulation of the immune system. *Pathogens*. 2013. 2(1): 71-91. DOI: 10.3390/pathogens2010071.
21. Vorburger C., Perlman S.J. The role of defensive symbionts in host-parasite coevolution. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018. 93(4): 1747-1764. DOI: 10.1111/brv.12417.
22. Kamiya T., Oña L., Wertheim B., van Doorn G.S. Coevolutionary feedback elevates constitutive immune defence: a protein network model. *BMC Evol Biol*. 2016. 5(16): 92. doi: 10.1186/s12862-016-0667-3.
23. 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 . DOI:10.1007/s13199-016-0409-8.
24. Leung T. L. F., Poulin R. Parasitism, commensalism, and mutualism: Exploring the many shades of symbioses. *Vie et Milieu*. 2008. 58(2): 107-115.
25. Drew G.C., Stevens E.J., King K.C. Microbial evolution and transitions along the parasite-mutualist continuum. *Nat Rev Microbiol*. 2021. 19: 623-638. DOI: 10.1038/s41579-021-00550-7.
26. Afonso A. C., Saavedra M. J., Gomes I. B., Simões M., Simões L. C. Current microbiological challenges in drinking water. *Journal of Water Process Engineering*, 2025. Vol. 72: 107614. DOI: 10.1016/j.jwpe.2025.107614.
27. Kristanti, R.A., Hadibarata, T., Syafrudin, M. et al. Microbiological Contaminants in Drinking Water: Current Status and Challenges. *Water Air Soil Pollut*. 2022. 233: 299. DOI:10.1007/s11270-022-05698-3.
28. Abkar L., Moghaddam H.S., Fowler S.J. Microbial ecology of drinking water from source to tap. *Sci Total Environ*. 2024. 15: 908:168077. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168077.
29. Novak Babič M., Gostinčar C., Gunde-Cimerman N. Microorganisms populating the water-related indoor biome. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020. 104(15): 6443-6462. DOI: 10.1007/s00253-020-10719-4.
30. Su Y., Gao R., Huang F., Liang B., Guo J., Fan L., Wang A., Gao S.H. Occurrence, transmission and risks assessment of pathogens in aquatic environments accessible to humans. *J Environ Manage*. 2024. 354:120331. DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.120331.
31. Husnik F., Tashyreva D., Boscaro V., George E.E., Lukes J., Keeling P.J. Bacterial and archaeal symbioses with protists. *Curr Biol*. 2021. 31(13): R862–77.
32. Zhang B., Xiao L., Lyu L., Zhao F., Miao M. Exploring the landscape of symbiotic diversity and distribution in unicellular ciliated protists. *Microbiome*. 2024. (12): 96 DOI: 10.1186/s40168-024-01809-w.
33. Richards A.M., Von Dwingelo J.E. Price C.T., Abu Kwaik Y. Cellular microbiology and molecular ecology of *Legionella*-amoeba interaction. *Virulence*. 2013. 4(4): 307-314.
34. Gomez-Valero L., Rusniok C., Carson D., Mondino S. et al. More than 18,000 effectors in the *Legionella* genus genome provide multiple, independent combinations for replication in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. 116(6): 2265-2273.

35. Kroken A.R., Klein K.A., Mitchell P.S., Nieto V., Jedel E.J., Evans D.J., Fleiszig S.M.J. Intracellular replication of *Pseudomonas aeruginosa* in epithelial cells requires suppression of the caspase-4 inflammasome. *mSphere*. 2023. 8(5): e00351–23.
36. Tsao H.F., Scheickl U., Volland J.M., Kohsler M., Bright M., Walochnik J., et al. 'Candidatus Cochliophilus cryoturris' (Coxiellaceae), a symbiont of the testate amoeba *Cochliopodium minus*. *Sci Rep*. 2017. 7(1): 3394.
37. Watanabe K., Motonaga A., Tachibana M., Shimizu T., Watarai M. *Francisella novicida* can utilize *Paramecium bursaria* as its potential host. *Environ Microbiol Rep*. 2022. 14(1): 50-59.
38. La Scola B., Raoult D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoeba *Acanthamoeba castellanii*. *Clin Microbiol Infect*. 2001.7(2): 75-79.
39. Salah I.B., Ghigo E., Drancourt M. Free-living amoebae, a training field for macrophage resistance of mycobacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2009. 15(10): 894-905.
40. Amaro F., Martín-González A. Microbial warfare in the wild—the impact of protists on the evolution and virulence of bacterial pathogens. *Int Microbiol*. 2021. 24(4): 559-571. DOI: 10.1007/s10123-021-00192-y.
41. Sun S., Noorian P., McDougald D. Dual Role of Mechanisms Involved in Resistance to Predation by Protozoa and Virulence to Humans. *Front. Microbiol*. 2018. 9:1017. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01017.
42. Jeong K.C., Ghosal D., Chang Y.W., Jensen G.J., Vogel J.P. Polar delivery of *Legionella* type IV secretion system substrates is essential for virulence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. 114(30): 8077-8082. DOI: 10.1073/pnas.1621438114.
43. Uribe-Querol E. and Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front. Immunol*. 2017. 8:1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368.
44. Hampton MB, Dickerhof N. Inside the phagosome: A bacterial perspective. *Immunol Rev*. 2023. 314(1): 197-209. DOI: 10.1111/imr.13182.
45. McDougald D., Longford S.R. Protozoa hosts lead to virulence. *Nat Microbiol*. 2020. 5: 535. DOI: 10.1038/s41564-020-0699-8.
46. Barker J., Brown M.R. Trojan horses of the microbial world: protozoa and the survival of bacterial pathogens in the environment. *Microbiol*.1994. 140: 1253-1259.
47. Snelling W. J., Moore J. E., McKenna J. P., Lecky D. M., Dooley J. S.G. Bacterial–protozoa interactions; an update on the role these phenomena play towards human illness. *Microbes and Infection*. 2006. 8 (2): 578-587.
48. Price C.T.D., Hanford H.E., Al-Quadani T., Santic M., Shin C.J., Da'as M.S.J., Abu Kwaik Y. Amoebae as training grounds for microbial pathogens. *mBio*. 2024. 15(8): e0082724. DOI: 10.1128/mbio.00827-24.
49. Oliva G., Sahr T., Buchrieser C. The Life Cycle of *L. pneumophila*: Cellular Differentiation Is Linked to Virulence and Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. (8): 3. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00003.
50. Hautefort I., Thompson A., Eriksson-Ygberg S., Parker M.L., Lucchini S., Danino V., Bongaerts R.J., Ahmad N., Rhen M. Hinton J.C. During infection of epithelial cells *Salmonella enterica* serovar Typhimurium undergoes a time-dependent transcriptional adaptation that results in simultaneous expression of three type 3 secretion systems. *Cell Microbiol*. 2008. 10(4): 958-984. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01099.x.
51. Deng W., Marshall N.C., Rowland J.L., McCoy J.M., Worrall L.J., Santos A.S., Strynadka N.C.J., Finlay B.B. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems. *Nat Rev Microbiol*. 2017. 15(6): 323-337. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.20.
52. Su T., Zhang L., Shen J., Qian D., Guo Y., Li Z. Beyond pathogenicity: applications of the type III secretion system (T3SS) of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2025. 16: 1663945. DOI:10.3389/fmicb.2025.1663945.
53. Uribe-Querol E, Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2017. 8:1368. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01368.
54. Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Бынина М.П., Матосова Е.В. Гетероген-

- ность в изогенных популяциях бактерий и современные технологии клеточного фенотипирования. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 2021. 98(1): 73-83.
55. Mai Y., Zheng J., Zeng J., Wang Z., Liu F., Ma L., Zhou M., Zhao S., Wu B., Wang C., Yan Q., He Z., Shu L. Protozoa as Hotspots for Potential Pathogens in the Drinking Water of a Subtropical Megacity: Diversity, Treatment, and Health Risk. *Environ Sci Technol.* 2023. 57(15): 6108-6118. DOI: 10.1021/acs.est.2c09139.
 56. Gao R., Gao S-H., Li J., Su Y., Huang F., Liang B., Fan L., Guo J., Wang A. Emerging Technologies for the Control of Biological Contaminants in Water Treatment: A Critical Review. *Engineering.* 2025. 48(5): 185–204. DOI: 10.1016/j.eng.2024.08.022.
 57. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск: Изд. ТГУ, 1974. 207 с.
 58. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. *Antibiotics (Basel).* 2021.10(12): 1534. DOI: 10.3390/antibiotics10121534.
 59. Jiang L., Li Y., Wang L., Guo J., Liu W., Meng G., Zhang L., Li M., Cong L., Sun M. Recent Insights Into the Prognostic and Therapeutic Applications of Lysozymes. *Front Pharmacol.* 2021.12: 767642. DOI: 10.3389/fphar.2021.767642.
 60. Nawaz N., Wen S., Wang F., Nawaz S., Raza J., Iftikhar M., Usman M. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules,* 2022. 27: 6305. DOI: 10.3390/molecules27196305.
 61. Nawaz N., Wen S., Wang F., Nawaz S., Raza J., Iftikhar M., Usman M. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules,* 2022. 27: 6305. DOI: 10.3390/molecules27196305.
 62. Vanderkelen L., Ons E., Van Herreweghe J.M., Callewaert L., Goddeeris B.M., et al. Role of Lysozyme Inhibitors in the Virulence of Avian Pathogenic *Escherichia coli*. *PLoS ONE.* 2012. 7(9): e45954. DOI: 10.1371/journal.pone.0045954.
 63. Abergel C., Monchois V., Byrne D., Chenivresse S., Lembo F., Lazzaroni J.C., Claverie J.M. Structure and evolution of the Ivy protein family, unexpected lysozyme inhibitors in Gram-negative bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. 104(15): 6394-9. DOI: 10.1073/pnas.0611019104.
 64. Callewaert L., Van Herreweghe J.M., Vanderkelen L., Leysen S., Voet A., Michiels C.W. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. *Trends Microbiol.* 2012. 20(10): 501-510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005.
 65. Андрющенко С.В., Перунова Н.Б., Бухарин О.В. Молекулярные механизмы взаимодействия бактерий с лизоцимом и их роль в микросимбиозе. *Успехи современной биологии.* 2015. 135(5): 453-463.
 66. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизозимной активности микроорганизмов. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1984. (2): 27-28.
 67. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999. 367 с
 68. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2007. 264 с.
 69. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.,* 2017. 13(9): e1006512. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006512.
 70. Бондаренко В.М., Яблочков А.Л., Романова Ю.М. Характеристика плазмиды *Klebsiella pneumoniae*, несущей маркеры лекарственной устойчивости и антилизозимной активности. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1988. (3): 28-32.
 71. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 260 с.
 72. Бухарин О.В., Нецева Н.В. Система «лизозим-антилизозим» и ее роль в обеспечении симбиотических связей гидробионтов. *Успехи современной биологии.* 2002. 122(4): 326-333.

73. Бухарин О.В., Немцева Н.В. Микробиология биоценозов природных водоемов. Екатеринбург: УрО РАН, 2008. 156 с.
74. Balkin A.S., Cherkasov S.V., Gogolev Y.V., Plotnikov A.O. The Phase-Specific Dynamics in Gene Expression of Salmonella Typhimurium During Acanthamoeba castellanii Infection. *Curr Microbiol.* 2025. 82(6): 270. DOI: 10.1007/s00284-025-04256-4.
75. Stevens K.M., Swadling J.B., Hocher A., Bang C., Gribaldo S., Schmitz R.A., Warnecke T. Histone variants in archaea and the evolution of combinatorial chromatin complexity. *Proc Natl. Acad. Sci USA.* 2020.117(52): 33384-33395. DOI: 10.1073/pnas.2007056117.
76. Reeck G.R., Swanson E., Teller D.C. The evolution of histones. *J. Mol Evol.* 1978. 10(4): 309-317. DOI: 10.1007/BF01734220.
77. Gang Wu, Andrew G. McArthur, András Fiser, Andrej Šaliž, Mitchell L. Sogin, Miklós M, Core Histones of the Amitochondriate Protist, Giardia lamblia, *Molecular Biology and Evolution.* 2000. 17(8): 1156-1163, DOI:10.1093/oxfordjournals.molbev.a026398.
78. Duong L., Gross S.P. Siryaporn A. A novel antibacterial strategy: histone and antimicrobial peptide synergy. *Microb Cell.* 2020. 7(11):309-311. DOI:10.15698/mic2020.11.736.
79. Chen R., Kang R., Fan XG. et al. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis.* 2014. 5: e1370. DOI:10.1038/cddis.2014.337.
80. Hoeksema M, van Eijk M, Haagsman HP, Hartshorn KL. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis. *Future Microbiol.* 2016. 11(3): 441-53. DOI: 10.2217/fmb.15.151.
81. Morgan M.A.J., Shilatifard A. Reevaluating the roles of histone-modifying enzymes and their associated chromatin modifications in transcriptional regulation. *Nat Genet.* 2020. 52(12): 1271-1281. DOI: 10.1038/s41588-020-00736-4.
82. Nitzsche R., Köhler J., Kreikemeyer B., Oehmcke-Hecht S. Streptococcus pyogenes Escapes Killing from Extracellular Histones through Plasminogen Binding and Activation by Streptokinase. *J Innate Immun.* 2016. 8(6):589-600. DOI: 10.1159/000448039.
83. Tagai C., Morita S., Shiraishi T., Miyaji K., Iwamuro S. Antimicrobial properties of arginine- and lysine-rich histones and involvement of bacterial outer membrane protease T in their differential mode of actions. *Peptides.* 2011. 32(10): 2003-2009. DOI:10.1016/j.peptides.2011.09.005.
84. Hoeksema M., van Eijk M., Haagsman H.P., Hartshorn K.L. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis. *Future Microbiol.* 2016. 11(3): 441-53. DOI:10.2217/fmb.15.151.
85. Skopelja-Gardner S., Theprungsirikul J., Lewis K.A., Hammond J.H., Carlson K.M., Hazlett H.F., Nymon A., Nguyen D., Berwin B.L., Hogan D.A., Rigby W.F.C. Regulation of Pseudomonas aeruginosa-Mediated Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2019. 10: 1670. DOI:10.3389/fimmu.2019.01670.
86. Silmon de Monerri NC, Kim K. Pathogens hijack the epigenome: a new twist on host-pathogen interactions. *Am J Pathol.* 2014. 184(4):897-911. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.022.
87. Fol M., Włodarczyk M., Druszczyńska M. Host Epigenetics in Intracellular Pathogen Infections. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(13): 4573. DOI: 10.3390/ijms21134573.
88. Rajeev R., Dwivedi A.P., Sinha A., Agarwaal V., Dev R.R., Kar A., Khosla S. Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts. *J Biosci.* 2021. 46(4): 94. DOI: 10.1007/s12038-021-00215-w.
89. Grabiec A.M., Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases. *Crit Rev Microbiol.* 2018. 44(3): 336-350. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1373063.
90. Плотников А.О., Немцева Н.В., Бухарин О.В. Персистентные свойства бактерий – ассоциантов простейших. *Микробиология,* 2002. (4): 60-62.
91. Немцева Н.В., Селиванова Е.А., Плотников А.О. Роль симбиотических взаимодействий в выживании микроорганизмов в гипергалинных водоемах. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2006. (4): 117-120.
92. Бухарин О.В., Плотников А.О., Немцева Н.В., Ковбык Л.В. Взаимодействия «гистон-

- антигистон» в сообществе бактерий *Escherichia coli* и инфузорий *Tetrahymena pyriformis*. Микробиология. 2008. 77(2): 219-225.
93. Логинова А.К., Плотников А.О. Универсальный механизм взаимодействия бактерий, обладающих антигистоновою активностью, с клетками эукариот. Вестник ОГУ. 2011. 16 (135): 300-302.
 94. Loginova A.K., Plotnikov A.O., Nemtseva N.V., Klimushkin A.V., Stadnikov A.A. *Escherichia coli* antihistone activity can modify the chromatin organization in rat testicular germ cells. The FASEB Journal. 2012. No. 26. 835.18.
 95. Hood M.I., Skaar E.P. Nutritional immunity: Transition metals at the pathogen–host interface. Nat. Rev. Microbiol. 2012. 10: 525-537.
 96. Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y. Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. Trends. Mol. Med. 2016. 22(12): 1077-1090. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
 97. Marvig R.L., Damkiær S., Khademi S.M.H. et al. Within-host evolution of *Pseudomonas aeruginosa* reveals adaptation toward iron acquisition from hemoglobin. mBio. 2014. 5(3): e00966-14. DOI: 10.1128/mBio.00966-14.
 98. Marchetti M., De Bei O., Bettati S., Campanini B., Kovachka S., Gianquinto E., Spyraakis F., Ronda L. Iron Metabolism at the Interface between Host and Pathogen: From Nutritional Immunity to Antibacterial Development. Int J Mol Sci. 2020. 21(6): 2145. DOI:10.3390/ijms21062145.
 99. Valente de Souza L., Hoffmann A., Weiss G. Impact of bacterial infections on erythropoiesis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021. 19(5): 619-633. DOI:10.1080/14787210.2021.1841636
 100. Caza M., Kronstad J.W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. Front Cell Infect Microbiol. 2013. (3): 80. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00080
 101. Cornelis P., Dingemans J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. Front Cell Infect Microbiol. 2013. (3): 75. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00075.
 102. Andersen S.B., Ghoual M., Marvig R.L., Lee Z.B., Molin S., Johansen H.K., Griffin A.S. Privatisation rescues function following loss of cooperation. Elife. 2018. (7): e38594. DOI:10.7554/eLife.38594.
 103. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Вальшева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005. (6): 7-10.
 104. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Щуплова Е.А. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и ее роль в патогенезе анемии при инфекции. Гематология и трансфузиология. 2011. . 56(1): 3-6.
 105. Щуплова Е.А., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Внутриэритроцитарная инвазия штаммов *Escherichiacoli* с различным уровнем антигемоглобиновой активности в эксперименте. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. (4): 40-44.
 106. Flemming H. C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S. A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nat. Rev. Microbiol. 2016. 14: 563-575.
 107. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. Environ Chem Lett, 2024. 22: 1297–1326. DOI:10.1007/s10311-024-01715-5.
 108. Плакунов В.К., Журина М.В., Мартьянов С.В., Ганнесен А.В. Биопленки как предполагаемая базовая форма существования микроорганизмов: современные представления. Микробиология. 2025. 94(4): 303-329.
 109. Ciofu O., Moser C., Jensen P.Ø., Høiby N. Tolerance and resistance of microbial biofilms. Nat Rev Microbiol. 2022. 20:1–15.
 110. Bamford N.C., MacPhee C.E., Stanley-Wall N.R. Microbial Primer: An introduction to

- biofilms - what they are, why they form and their impact on built and natural environments. *Microbiology (Reading)*. 2023. 169(8):001338. DOI:10.1099/mic.0.001338.
111. Penesyanyan A., Paulsen I.T., Kjelleberg S. et al. Three faces of biofilms: a microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *npj Biofilms Microbiomes*. 2021. (7): 80. DOI:10.1038/s41522-021-00251-2.
 112. Yu S., Lu X., Lu H. Marine microbial biofilms on diverse abiotic surfaces. *Front. Mar. Sci.* 2025. 12:1482946. DOI: 10.3389/fmars.2025.1482946.
 113. Besemer K. Biodiversity, community structure and function of biofilms in stream ecosystems. *Res Microbiol*. 2015. 166(10):774-81. DOI: 10.1016/j.resmic.2015.05.006;
 114. Sentenac H., Loyau A., Leflaive J., Schmeller D. S. The significance of biofilms to human, animal, plant and ecosystem health. *Functional Ecology* 2022. 36 (2): 294-313. DOI:10.1111/1365-2435.13947
 115. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. 2(2):95-108. DOI:10.1038/nrmicro821.
 116. Zhao A., Sun J., Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023. 13:1137947. DOI:10.3389/fcimb.2023.1137947.
 117. Liu G., Verberk J.Q.J.C., Van Dijk J.C. Bacteriology of drinking water distribution systems: an integral and multidimensional review. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013. 97: 9265–9276 DOI:10.1007/s00253-013-5217-y.
 118. Hemdan B.A., El-Taweel G.E., Goswami P., Pant D., Sevda S. The role of biofilm in the development and dissemination of ubiquitous pathogens in drinking water distribution systems: an overview of surveillance, outbreaks, and prevention. *World J Microbiol Biotechnol*. 2021. 37(2):36. DOI:10.1007/s11274-021-03008-3.
 119. Ren A., Zhou Y., Xu Z. et al. Multiple-species biofilms as structuralized microbial communities for modulating microbiota homeostasis in human. *Curr Med*. 2024. 3: 12. DOI: 10.1007/s44194-024-00039-4.
 120. Sadekuzzaman M., Yang S., Mizan M., Ha S. Current and recent advanced strategies for combating biofilms. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015. 14: 491–509.
 121. Renner, L.D., Weibel D.B. Physicochemical regulation of biofilm formation. *MRS Bull* 2011. 36: 347–355.
 122. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. *Environ Chem Lett*. 2024. 22: 1297-1326.
 123. Sharma S., Mohler J., Mahajan S.D., Schwartz S.A., Bruggemann L., Aalinkel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection and Interventions. *Microorganisms*. 2023. 11(6): 1614.
 124. Saharan B. S., Beniwal N. , Duhan J. S. From formulation to function: A detailed review of microbial quorum sensing and biofilm formation. *J Biotechnol Adv.* 2024. 5: 100194 doi:10.1016/j.biotechadv.2024.108045.
 125. Gulec D., Eckford A.W. A Stochastic Biofilm Disruption Model based on Quorum Sensing Mimickers. *arXiv preprint*. 2023. 9(3): 346-350 DOI:10.1109/TMBMC.2023.3292321.
 126. Markowska K., Szymanek-Majchrzak K., Pituch H., Majewska A. Understanding Quorum-Sensing and Biofilm Forming in Anaerobic Bacterial Communities. *Int J Mol Sci*. 2024. 25(23):12808. DOI:10.3390/ijms252312808;
 127. Sahreen S., Mukhtar H., Imre K., Morar A., Herman V., Sharif S.. Exploring the Function of Quorum Sensing Regulated Biofilms in Biological Wastewater Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(17):9751. DOI: 10.3390/ijms23179751.
 128. Coolahan M., Whalen K.E. A review of quorum-sensing and its role in mediating interkingdom interactions in the ocean. *Commun Biol*. 2025. 8: 179. DOI:10.1038/s42003-025-07608-9.
 129. Wu L., Luo Y. Bacterial Quorum-Sensing Systems and Their Role in Intestinal Bacteria-Host Crosstalk. *Front. Microbiol*. 2021. 12: 611413. DOI: 10.3389/fmicb.2021.611413.

130. Mitra A. Combatting biofilm-mediated infections in clinical settings by targeting quorum sensing. *Cell Surf.* 2024. 12: 100133. DOI: 10.1016/j.tcs.2024.100133.
131. Yi L., Dong X., Grenier D., Wang K., Wang Y. Research progress of bacterial quorum sensing receptors: Classification, structure, function and characteristics. *Sci Total Environ.* 2021. 763:143031. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143031.
132. Azam F., Malfatti F. Microbial structuring of marine ecosystems. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. (5): 782-791.
133. Castillo-Juárez I., Maeda T., Mandujano-Tinoco E.A., Tomás M., Pérez-Eretza B., García-Contreras S.J., Wood T.K., García-Contreras R. Role of quorum sensing in bacterial infections. *World J Clin Cases.* 2015. 3(7): 575-598. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.575.
134. Holm A., Vikström E.. Quorum sensing communication between bacteria and human cells: signals, targets, and functions. *Front Plant Sci.* 2014. 5:309. DOI:10.3389/fpls.2014.00309.
135. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. *Environ Chem Lett.* 2024. 22: 1297–1326. DOI:10.1007/s10311-024-01715-5.
136. Liu D., Lu Y., Li Z., Pang X., Gao X. Quorum Sensing: Not Just a Bridge Between Bacteria. *Microbiologyopen.* 2025. 14(1):e70016. DOI: 10.1002/mbo3.70016.
137. Zeng X., Zou Y., Zheng J., Qiu S., Liu L., Wei C. Quorum sensing-mediated microbial interactions: Mechanisms, applications, challenges and perspectives. *Microbiol Res.* 2023. 273:127414. DOI:10.1016/j.micres.2023.127414.
138. Кено Л. Теория предварительной приспособленности. *Lethaea rossica. Российский палеоботанический журнал.* 2013. Т. 8. С. 29-34.
139. Назаров В.И. "Финализм в современном эволюционном учении". М.: Наука, 1984. 284 с.
140. Иорданский Н.Н. Эволюция жизни. М.: Изд-во Юрайт, 2017. 412 с.

Поступила 27 июня 2025 г.

(Контактная информация: **Немцева Наталия Вячеславовна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; e-mail: nvnemtseva@gmail.com;

Гриценко Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, г.н.с. лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; e-mail: vag59@mail.ru)

REFERENCES

1. Handbook of the Epidemiology of Infectious Diseases. / Ed. by V. I. Pokrovsky of the USSR Academy of Medical Sciences. / Vol. 1. Moscow: "Medicine", 1993. 464 p.
2. Krasilnikov A.P., Romanovskaya T. R. Microbiological Dictionary and Handbook. Minsk: "Asar", 1999. 400 p.
3. Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Deryabin D.G. The Place of Intraspecific Phenotypic Diversity in the Ecology of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 1997. No. 3: 34-40.
4. Bukharin O. V., Gritsenko V. A. Ecological Determinism of Intraspecific Diversity of Pathogenic Bacteria. *Russ. Microbiol., Epidemiol. and Immunobiol.* 2000, No. 1: 103-106.
5. Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 450-460. DOI: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
6. Somov G.P., Litvin V.Yu. Saprophytism and Parasitism of Pathogenic Bacteria: Ecological Aspects. Novosibirsk: Science. Siberian Branch, 1988, 208 p.
7. Bukharin O.V., Litvin V.Yu. Pathogenic Bacteria in Natural Ecosystems. Ekaterinburg: Ural

- Branch of the Russian Academy of Sciences, 1997. 277 p.
8. He X., McLean J.S., Edlund A. et al. Cultivation of a human-associated TM7 phylotype reveals a reduced genome and epibiotic parasitic lifestyle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. 112: 244-249. DOI: 10.1073/pnas.1419038112.
 9. Tian R., Ning D., He Z. et al. Small and mighty: adaptation of superphylum Patescibacteria to groundwater environment drives their genome simplicity. *Microbiome*. 2020. 8: 51 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00825-w>.
 10. Vigneron A., Cruaud P., Guyoneaud R., Goñi-Urriza M. Into the darkness of the microbial dark matter in situ activities through expression profiles of Patescibacteria populations. *Front. Microbiol.* 2023. 13: 1073483. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1073483.
 11. Wang Y., Gallagher L.A., Andrade P.A. et al. Genetic manipulation of Patescibacteria provides mechanistic insights into microbial dark matter and the epibiotic lifestyle. *Cell*. 2023, Vol. 186 (22): 4803-4817.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.017>.
 12. Stolp H., Petzold H. Untersuchungen fiber einen obligat parasitischen Mikroorganismus mit lytischer Aktivitat for *Pseudomonas-Bakterien*. *Phytopathol Z.* 1962. 45: 364-390.
 13. Stolp H, Starr M.P. *Bdellovibrio bacteriovorus* gen. et sp. n., a predatory, ectoparasitic, and bacteriolytic microorganism. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1963. 29: 217-248.
 14. Slukin P.V., Ermoolenko Z.M., Svetoch E.A., Fursova N.K. *Bdellovibrio bacteriovorus* – a unique biological object with potential for future use. *Bacteriology*. 2018. 3(3): 38–45. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-3-38-45.
 15. Khakhina L.N. *The Problem of Symbiogenesis*. Leningrad: Nauka, 1979. 156 p.
 16. Margelis L. *The Role of Symbiosis in Cell Evolution*. Moscow: Mir. 1983. 352 p.
 17. Cox F.E. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology*. 2001. 122: 23-38. doi: 10.1017/s003118200001698x.
 18. Maizels R.M., McSorley H.J. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. 138(3): 666-675. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.007.
 19. Hulse S.V., Antonovics J., Hood M.E., Bruns E.L. Host-pathogen coevolution promotes the evolution of general, broad-spectrum resistance and reduces foreign pathogen spillover risk. *Evol Lett*. 2023. 7(6): 467-477. DOI: 10.1093/evlett/grad051.
 20. Sorci G., Cornet S., Faivre B. Immune evasion, immunopathology and the regulation of the immune system. *Pathogens*. 2013. 2(1): 71-91. DOI: 10.3390/pathogens2010071.
 21. Vorburger C., Perlman S.J. The role of defensive symbionts in host-parasite coevolution. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018. 93(4): 1747-1764. DOI: 10.1111/brv.12417.
 22. Kamiya T., Oña L., Wertheim B., van Doorn G.S. Coevolutionary feedback elevates constitutive immune defence: a protein network model. *BMC Evol Biol*. 2016. 5(16): 92. doi: 10.1186/s12862-016-0667-3.
 23. 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. DOI:10.1007/s13199-016-0409-8.
 24. Leung T. L. F., Poulin R. Parasitism, commensalism, and mutualism: Exploring the many shades of symbioses. *Vie et Milieu*. 2008. 58(2): 107-115.
 25. Drew G.C., Stevens E.J., King K.C. Microbial evolution and transitions along the parasite–mutualist continuum. *Nat Rev Microbiol*. 2021. 19: 623-638. DOI: 10.1038/s41579-021-00550-7.
 26. Afonso A. C., Saavedra M. J., Gomes I. B., Simões M., Simões L. C. Current microbiological challenges in drinking water. *Journal of Water Process Engineering*, 2025. Vol. 72: 107614. DOI: 10.1016/j.jwpe.2025.107614.
 27. Kristanti, R.A., Hadibarata, T., Syafrudin, M. et al. Microbiological Contaminants in Drinking Water: Current Status and Challenges. *Water Air Soil Pollut*. 2022. 233: 299. DOI:10.1007/s11270-022-05698-3.
 28. Abkar L., Moghaddam H.S., Fowler S.J. Microbial ecology of drinking water from source to tap. *Sci Total Environ*. 2024. 15: 908: 168077. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168077.

29. Novak Babič M., Gostinčar C., Gunde-Cimerman N. Microorganisms populating the water-related indoor biome. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020. 104(15): 6443-6462. DOI: 10.1007/s00253-020-10719-4.
30. Su Y., Gao R., Huang F., Liang B., Guo J., Fan L., Wang A., Gao S.H. Occurrence, transmission and risks assessment of pathogens in aquatic environments accessible to humans. *J Environ Manage.* 2024. 354:120331. DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.120331.
31. Husnik F., Tashyreva D., Boscaro V., George E.E., Lukes J., Keeling P.J. Bacterial and archaeal symbioses with protists. *Curr Biol.* 2021. 31(13): R862–77.
32. Zhang B., Xiao L., Lyu L., Zhao F., Miao M. Exploring the landscape of symbiotic diversity and distribution in unicellular ciliated protists. *Microbiome.* 2024. (12): 96 DOI: 10.1186/s40168-024-01809-w.
33. Richards A.M., Von Dwingelo J.E. Price C.T., Abu Kwaik Y. Cellular microbiology and molecular ecology of Legionella-amoeba interaction. *Virulence.* 2013. 4(4): 307-314.
34. Gomez-Valero L., Rusniok C., Carson D., Mondino S. et al. More than 18,000 effectors in the Legionella genus genome provide multiple, independent combinations for replication in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019. 116(6): 2265-2273.
35. Kroken A.R., Klein K.A., Mitchell P.S., Nieto V., Jedel E.J., Evans D.J., Fleiszig S.M.J. Intracellular replication of *Pseudomonas aeruginosa* in epithelial cells requires suppression of the caspase-4 inflammasome. *mSphere.* 2023. 8(5): e00351–23.
36. Tsao H.F., Scheickl U., Volland J.M., Kohsler M., Bright M., Walochnik J., et al. 'Candidatus Cochliophilus cryoturris' (Coxiellaceae), a symbiont of the testate amoeba *Cochliopodium minus*. *Sci Rep.* 2017. 7(1): 3394.
37. Watanabe K., Motonaga A., Tachibana M., Shimizu T., Watarai M.. *Francisella novicida* can utilize *Paramecium bursaria* as its potential host. *Environ Microbiol Rep.* 2022. 14(1): 50-59.
38. La Scola B., Raoult D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoeba *Acanthamoeba castellanii*. *Clin Microbiol Infect.* 2001.7(2): 75-79.
39. Salah I.B., Ghigo E., Drancourt M. Free-living amoebae, a training field for macrophage resistance of mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2009. 15(10): 894-905.
40. Amaro F., Martín-González A. Microbial warfare in the wild-the impact of protists on the evolution and virulence of bacterial pathogens. *Int Microbiol.* 2021. 24(4): 559-571. DOI: 10.1007/s10123-021-00192-y.
41. Sun S., Noorian P., McDougald D. Dual Role of Mechanisms Involved in Resistance to Predation by Protozoa and Virulence to Humans. *Front. Microbiol.* 2018. 9:1017. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01017.
42. Jeong K.C., Ghosal D., Chang Y.W., Jensen G.J., Vogel J.P. Polar delivery of Legionella type IV secretion system substrates is essential for virulence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017. 114(30): 8077-8082. DOI: 10.1073/pnas.1621438114.
43. Uribe-Querol E. and Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front. Immunol.* 2017. 8:1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368.
44. Hampton MB, Dickerhof N. Inside the phagosome: A bacterial perspective. *Immunol Rev.* 2023. 314(1): 197-209. DOI: 10.1111/imr.13182.
45. McDougald D., Longford S.R. Protozoa hosts lead to virulence. *Nat Microbiol.* 2020. 5: 535. DOI: 10.1038/s41564-020-0699-8.
46. Barker J., Brown M.R. Trojan horses of the microbial world: protozoa and the survival of bacterial pathogens in the environment. *Microbiol.*1994. 140: 1253-1259.
47. Snelling W. J. , Moore J. E., McKenna J. P., Lecky D. M. , Dooley J. S.G. Bacterial–protozoa interactions; an update on the role these phenomena play towards human illness. *Microbes and Infection.* 2006. 8 (2): 578-587.
48. Price C.T.D., Hanford H.E., Al-Quadani T., Santic M., Shin C.J., Da'as M.S.J., Abu Kwaik Y. Amoebae as training grounds for microbial pathogens. *mBio.* 2024. 15(8): e0082724. DOI: 10.1128/mbio.00827-24.
49. Oliva G., Sahr T., Buchrieser C. The Life Cycle of *L. pneumophila*: Cellular Differentiation

- Is Linked to Virulence and Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. (8): 3. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00003.
50. Hautefort I., Thompson A., Eriksson-Ygberg S., Parker M.L., Lucchini S., Danino V., Bongaerts R.J., Ahmad N., Rhen M. Hinton J.C. During infection of epithelial cells *Salmonella enterica* serovar Typhimurium undergoes a time-dependent transcriptional adaptation that results in simultaneous expression of three type 3 secretion systems. *Cell Microbiol.* 2008. 10(4): 958-984. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01099.x.
 51. Deng W., Marshall N.C., Rowland J.L., McCoy J.M., Worrall L.J., Santos A.S., Strynadka N.C.J., Finlay B.B. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems. *Nat Rev Microbiol.* 2017. 15(6): 323-337. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.20.
 52. Su T., Zhang L., Shen J., Qian D., Guo Y., Li Z. Beyond pathogenicity: applications of the type III secretion system (T3SS) of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2025. 16: 1663945. DOI:10.3389/fmicb.2025.1663945.
 53. Uribe-Querol E, Rosales C. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens. *Front Immunol.* 2017. 8:1368. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01368.
 54. Andriukov B.G., Timchenko N.F., Lyapun I.N., Bynina M.P., Matosova E.V. Heterogeneity in isogenic bacterial populations and modern cell phenotyping technologies. *Journal of Microbiology, Epidemiology. and immunobiol.*, 2021. 98(1): 73-83.
 55. Mai Y., Zheng J., Zeng J., Wang Z., Liu F., Ma L., Zhou M., Zhao S., Wu B., Wang C., Yan Q., He Z., Shu L. Protozoa as Hotspots for Potential Pathogens in the Drinking Water of a Subtropical Megacity: Diversity, Treatment, and Health Risk. *Environ Sci Technol.* 2023. 57(15): 6108-6118. DOI: 10.1021/acs.est.2c09139.
 56. Gao R., Gao S-H., Li J., Su Y., Huang F., Liang B., Fan L., Guo J., Wang A. Emerging Technologies for the Control of Biological Contaminants in Water Treatment: A Critical Review. *Engineering.* 2025. 48(5): 185–204. DOI: 10.1016/j.eng.2024.08.022.
 57. Bukharin O.V., Vasiliev N.V. *Lysozyme and its role in biology and medicine.* Tomsk: TSU Publishing House, 1974. 207 p.
 58. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. *Antibiotics (Basel).* 2021.10(12): 1534. DOI: 10.3390/antibiotics10121534.
 59. Jiang L., Li Y., Wang L., Guo J., Liu W., Meng G., Zhang L., Li M., Cong L., Sun M. Recent Insights Into the Prognostic and Therapeutic Applications of Lysozymes. *Front Pharmacol.* 2021.12:767642. DOI: 10.3389/fphar.2021.767642.
 60. Nawaz N.,Wen S.,Wang F., Nawaz S., Raza J., Iftikhar M., Usman M. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules,* 2022. 27: 6305. DOI: 10.3390/molecules27196305.
 61. Nawaz N.,Wen S.,Wang F., Nawaz S., Raza J., Iftikhar M., Usman M. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules,* 2022. 27: 6305. DOI: 10.3390/molecules27196305.
 62. Vanderkelen L., Ons E., Van Herreweghe J.M., Callewaert L., Goddeeris B.M., et al. Role of Lysozyme Inhibitors in the Virulence of Avian Pathogenic *Escherichia coli*. *PLoS ONE.* 2012. 7(9): e45954. DOI: 10.1371/journal.pone.0045954.
 63. Abergel C., Monchois V., Byrne D., Chenivresse S., Lembo F., Lazzaroni J.C., Claverie J.M. Structure and evolution of the Ivy protein family, unexpected lysozyme inhibitors in Gram-negative bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. 104(15): 6394-9. DOI: 10.1073/pnas.0611019104.
 64. Callewaert L., Van Herreweghe J.M., Vanderkelen L., Leysen S., Voet A., Michiels C.W. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. *Trends Microbiol.* 2012. 20(10): 501-510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005.
 65. Andryushchenko S.V., Perunova N.B., Bukharin O.V. Molecular mechanisms of bacterial interaction with lysozyme and their role in microsymbiogenesis. *Advances in Modern Biology.* 2015. 135(5): 453-463.

66. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Malyshkin A.P., Nemtseva N.V. Method for determining anti-lysozyme activity of microorganisms. *Zh. Microbiol., Epidemiol. i Immunobiol.* 1984. (2): 27-28.
67. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. Moscow: Meditsina, 1999. 367 p.
68. Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V., Cherkasov S.V. Associative symbiosis. Ekaterinburg: Publishing House of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2007. 264 p.
69. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.*, 2017. 13(9): e1006512. DOI:10.1371/journal.ppat.1006512.
70. Bondarenko V.M., Yablochkov A.L., Romanova Yu.M. Characteristics of the *Klebsiella pneumoniae* plasmid carrying markers of drug resistance and anti-lysozyme activity. *Zh. Microbiol., Epidemiol. i Immunobiol.* 1988. (3): 28-32.
71. Bukharin O.V., Perunova N.B. Microsymbiocenosis. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 260 p.
72. Bukharin O.V., Nemtseva N.V. The "lysozyme-anti-lysozyme" system and its role in ensuring symbiotic relationships between aquatic organisms. *Advances in Modern Biology* 2002. 122(4): 326-333.
73. Bukharin O.V., Nemtseva N.V. Microbiology of biocenoses of natural reservoirs. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2008. 156 p.
74. Balkin A.S., Cherkasov S.V., Gogolev Y.V., Plotnikov A.O. The Phase-Specific Dynamics in Gene Expression of *Salmonella Typhimurium* During *Acanthamoeba castellanii* Infection. *Curr Microbiol.* 2025. 82(6): 270. DOI: 10.1007/s00284-025-04256-4.
75. Stevens K.M., Swadling J.B., Hocher A., Bang C., Gribaldo S., Schmitz R.A., Warnecke T. Histone variants in archaea and the evolution of combinatorial chromatin complexity. *Proc Natl. Acad. Sci USA.* 2020.117(52): 33384-33395. DOI: 10.1073/pnas.2007056117.
76. Reeck G.R., Swanson E., Teller D.C. The evolution of histones. *J. Mol Evol.* 1978. 10(4): 309-317. DOI: 10.1007/BF01734220.
77. Gang Wu, Andrew G. McArthur, András Fiser, Andrej Šaliž, Mitchell L. Sogin, Miklós M. Core Histones of the Amitochondriate Protist, *Giardia lamblia*, *Molecular Biology and Evolution.* 2000. 17(8): 1156-1163, DOI:10.1093/oxfordjournals.molbev.a026398.
78. Duong L., Gross S.P. Siryaporn A. A novel antibacterial strategy: histone and antimicrobial peptide synergy. *Microb Cell.* 2020. 7(11):309-311. DOI:10.15698/mic2020.11.736.
79. Chen R., Kang R., Fan XG. et al. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis.* 2014. 5: e1370. DOI:10.1038/cddis.2014.337.
80. Hoeksema M, van Eijk M, Haagsman HP, Hartshorn KL. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis. *Future Microbiol.* 2016. 11(3): 441-53. DOI: 10.2217/fmb.15.151.
81. Morgan M.A.J., Shilatifard A. Reevaluating the roles of histone-modifying enzymes and their associated chromatin modifications in transcriptional regulation. *Nat Genet.* 2020. 52(12): 1271-1281. DOI: 10.1038/s41588-020-00736-4.
82. Nitzsche R., Köhler J., Kreikemeyer B., Oehmcke-Hecht S. *Streptococcus pyogenes* Escapes Killing from Extracellular Histones through Plasminogen Binding and Activation by Streptokinase. *J Innate Immun.* 2016. 8(6):589-600. DOI: 10.1159/000448039.
83. Tagai C., Morita S., Shiraishi T., Miyaji K., Iwamuro S. Antimicrobial properties of arginine- and lysine-rich histones and involvement of bacterial outer membrane protease T in their differential mode of actions. *Peptides.* 2011. 32(10): 2003-2009. DOI:10.1016/j.peptides.2011.09.005.
84. Hoeksema M., van Eijk M., Haagsman H.P., Hartshorn K.L. Histones as mediators of host defense, inflammation and thrombosis. *Future Microbiol.* 2016. 11(3): 441-53. DOI:10.2217/fmb.15.151.
85. Skopelja-Gardner S., Theprungsirikul J., Lewis K.A., Hammond J.H., Carlson K.M., Hazlett

- H.F., Nymon A., Nguyen D., Berwin B.L., Hogan D.A., Rigby W.F.C. Regulation of *Pseudomonas aeruginosa*-Mediated Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2019. 10: 1670. DOI:10.3389/fimmu.2019.01670.
86. Silmon de Monerri NC, Kim K. Pathogens hijack the epigenome: a new twist on host-pathogen interactions. *Am J Pathol.* 2014. 184(4):897-911. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.022.
87. Fol M., Włodarczyk M., Druszczyńska M. Host Epigenetics in Intracellular Pathogen Infections. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(13): 4573. DOI: 10.3390/ijms21134573.
88. Rajeev R., Dwivedi A.P., Sinha A., Agarwaal V., Dev R.R., Kar A., Khosla S. Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts. *J Biosci.* 2021. 46(4): 94. DOI: 10.1007/s12038-021-00215-w.
89. Grabiec A.M., Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases. *Crit Rev Microbiol.* 2018. 44(3): 336-350. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1373063.
90. Plotnikov A.O., Nemtseva N.V., Bukharin O.V. Persistent properties of bacteria – associates of protozoa. *Microbiology, 2002.* (4): 60-62.
91. Nemtseva N.V., Selivanova E.A., Plotnikov A.O. The role of symbiotic interactions in the survival of microorganisms in hypersaline reservoirs. *Zh. Mekh. Inst. Matematicheskaya Izd. [Journal of Microbiology and Ecology].* 2006. (4): 117-120.
92. Bukharin O.V., Plotnikov A.O., Nemtseva N.V., Kovbyk L.V. Histone-antihistone interactions in the community of *Escherichia coli* bacteria and *Tetrahymena pyriformis* ciliates. *Microbiology.* 2008. 77(2): 219-225.
93. Loginova A.K., Plotnikov A.O. Universal mechanism of interaction of bacteria possessing antihistone activity with eukaryotic cells. *Bulletin of OSU.* 2011. 16 (135): 300-302.
94. Loginova A.K., Plotnikov A.O., Nemtseva N.V., Klimushkin A.V., Stadnikov A.A. *Escherichia coli* antihistone activity can modify the chromatin organization in rat testicular germ cells. *The FASEB Journal.* 2012. No. 26. 835.18.
95. Hood M.I., Skaar E.P. Nutritional immunity: Transition metals at the pathogen–host interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012. 10: 525-537.
96. Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y. Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. *Trends. Mol. Med.* 2016. 22(12): 1077-1090. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
97. Marvig R.L., Damkiær S., Khademi S.M.H. et al. Within-host evolution of *Pseudomonas aeruginosa* reveals adaptation toward iron acquisition from hemoglobin. *mBio.* 2014. 5(3): e00966-14. DOI: 10.1128/mBio.00966-14.
98. Marchetti M., De Bei O., Bettati S., Campanini B., Kovachka S., Gianquinto E., Spyraakis F., Ronda L.. Iron Metabolism at the Interface between Host and Pathogen: From Nutritional Immunity to Antibacterial Development. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(6): 2145. DOI:10.3390/ijms21062145.
99. Valente de Souza L., Hoffmann A., Weiss G.. Impact of bacterial infections on erythropoiesis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021. 19(5): 619-633. DOI:10.1080/14787210.2021.1841636
100. Caza M., Kronstad J.W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. (3): 80. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00080
101. Cornelis P., Dingemans J.. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. (3): 75. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00075.
102. Andersen S.B., Ghouli M., Marvig R.L., Lee Z.B., Molin S., Johansen H.K., Griffin A.S. Privatisation rescues function following loss of cooperation. *Elife.* 2018. (7): e38594. DOI:10.7554/eLife.38594.
103. Bukharin O.V., Kartashova O.L., Kirgizova S.B., Valysheva I.V. Antilactoferrin activity of microorganisms. *Jour. of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2005. (6): 7-10.
104. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Shchuplova E.A. Antihemoglobin activity of bacteria

- during interaction with erythrocytes and its role in the pathogenesis of anemia during infection. *Hematology and Transfusiology*. 2011. 56(1): 3-6.
105. Shchuplova E.A., Fadeev S.B., Bukharin O.V. Intraerythrocytic invasion of *Escherichia coli* strains with different levels of antihemoglobin activity in an experiment. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015. (4): 40-44.
 106. Flemming H. C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S. A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. 14: 563-575.
 107. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. *Environ Chem Lett*, 2024. 22: 1297–1326. DOI:10.1007/s10311-024-01715-5.
 108. Plakunov V.K., Zhurina M.V., Martyanov S.V., Gannensen A.V. Biofilms as a putative basic form of microorganism existence: modern concepts. *Microbiology*. 2025. 94(4): 303-329.
 109. Ciofu O., Moser C., Jensen P.Ø., Høiby N. Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2022. 20:1–15.
 110. Bamford N.C., MacPhee C.E., Stanley-Wall N.R. *Microbial Primer: An introduction to biofilms - what they are, why they form and their impact on built and natural environments*. *Microbiology (Reading)*. 2023. 169(8):001338. DOI:10.1099/mic.0.001338.
 111. Penesyán A., Paulsen I.T., Kjelleberg S. et al. Three faces of biofilms: a microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *npj Biofilms Microbiomes*. 2021. (7): 80. DOI:10.1038/s41522-021-00251-2.
 112. Yu S., Lu X., Lu H. Marine microbial biofilms on diverse abiotic surfaces. *Front. Mar. Sci.* 2025. 12:1482946. DOI: 10.3389/fmars.2025.1482946.
 113. Besemer K. Biodiversity, community structure and function of biofilms in stream ecosystems. *Res Microbiol.* 2015. 166(10):774-81. DOI: 10.1016/j.resmic.2015.05.006;
 114. Sentenac H., Loyau A., Leflaive J., Schmeller D. S. The significance of biofilms to human, animal, plant and ecosystem health. *Functional Ecology* 2022. 36 (2): 294-313. DOI:10.1111/1365-2435.13947
 115. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. 2(2):95-108. DOI:10.1038/nrmicro821.
 116. Zhao A., Sun J., Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023. 13:1137947. DOI:10.3389/fcimb.2023.1137947.
 117. Liu G., Verberk J.Q.J.C., Van Dijk J.C. Bacteriology of drinking water distribution systems: an integral and multidimensional review. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013. 97: 9265–9276 DOI:10.1007/s00253-013-5217-y.
 118. Hemdan B.A., El-Taweel G.E., Goswami P., Pant D., Sevda S. The role of biofilm in the development and dissemination of ubiquitous pathogens in drinking water distribution systems: an overview of surveillance, outbreaks, and prevention. *World J Microbiol Biotechnol.* 2021. 37(2):36. DOI:10.1007/s11274-021-03008-3.
 119. Ren A., Zhou Y., Xu Z. et al. Multiple-species biofilms as structuralized microbial communities for modulating microbiota homeostasis in human. *Curr Med.* 2024. 3: 12. DOI:10.1007/s44194-024-00039-4.
 120. Sadekuzzaman M., Yang S., Mizan M., Ha S. Current and recent advanced strategies for combating biofilms. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015. 14: 491–509.
 121. Renner, L.D., Weibel D.B. Physicochemical regulation of biofilm formation. *MRS Bull* 2011. 36: 347–355.
 122. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. *Environ Chem Lett*. 2024. 22: 1297-1326.
 123. Sharma S., Mohler J., Mahajan S.D., Schwartz S.A., Bruggemann L., Aalinkeel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection and Interventions. *Microorganisms*. 2023. 11(6): 1614.

124. Saharan B. S., Beniwal N. , Duhan J. S. From formulation to function: A detailed review of microbial quorum sensing and biofilm formation. *J Biotechnol Adv.* 2024. 5: 100194 doi:10.1016/j.biotechadv.2024.108045.
125. Gulec D., Eckford A.W. A Stochastic Biofilm Disruption Model based on Quorum Sensing Mimickers. arXiv preprint. 2023. 9(3): 346-350 DOI:10.1109/TMBMC.2023.3292321.
126. Markowska K., Szymanek-Majchrzak K., Pituch H., Majewska A. Understanding Quorum-Sensing and Biofilm Forming in Anaerobic Bacterial Communities. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(23):12808. DOI:10.3390/ijms252312808;
127. Sahreen S., Mukhtar H., Imre K., Morar A., Herman V., Sharif S.. Exploring the Function of Quorum Sensing Regulated Biofilms in Biological Wastewater Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(17):9751. DOI: 10.3390/ijms23179751.
128. Coolahan M., Whalen K.E. A review of quorum-sensing and its role in mediating interkingdom interactions in the ocean. *Commun Biol.* 2025. 8: 179. DOI:10.1038/s42003-025-07608-9.
129. Wu L., Luo Y. Bacterial Quorum-Sensing Systems and Their Role in Intestinal Bacteria-Host Crosstalk. *Front. Microbiol.* 2021. 12:611413. DOI: 10.3389/fmicb.2021.611413.
130. Mitra A. Combatting biofilm-mediated infections in clinical settings by targeting quorum sensing. *Cell Surf.* 2024. 12:100133. DOI: 10.1016/j.tcs.2024.100133.
131. Yi L., Dong X., Grenier D., Wang K., Wang Y. Research progress of bacterial quorum sensing receptors: Classification, structure, function and characteristics. *Sci Total Environ.* 2021. 763:143031. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143031.
132. Azam F., Malfatti F. Microbial structuring of marine ecosystems. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. (5): 782–791.
133. Castillo-Juárez I., Maeda T., Mandujano-Tinoco E.A., Tomás M., Pérez-Eretza B., García-Contreras S.J., Wood T.K., García-Contreras R. Role of quorum sensing in bacterial infections. *World J Clin Cases.* 2015. 3(7):575-98. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.575.
134. Holm A., Vikström E.. Quorum sensing communication between bacteria and human cells: signals, targets, and functions. *Front Plant Sci.* 2014. 5:309. DOI:10.3389/fpls.2014.00309.
135. Elumalai P., Gao X., Cui J. et al. Biofilm formation, occurrence, microbial communication, impact and characterization methods in natural and anthropic systems: a review. *Environ Chem Lett.* 2024. 22: 1297–1326. DOI:10.1007/s10311-024-01715-5.
136. Liu D., Lu Y., Li Z., Pang X., Gao X. Quorum Sensing: Not Just a Bridge Between Bacteria. *Microbiologyopen.* 2025. 14(1):e70016. DOI: 10.1002/mbo3.70016.
137. Zeng X., Zou Y., Zheng J., Qiu S., Liu L., Wei C. Quorum sensing-mediated microbial interactions: Mechanisms, applications, challenges and perspectives. *Microbiol Res.* 2023. 273:127414. DOI:10.1016/j.micres.2023.127414.
138. Keno, L., "The Theory of Preliminary Fitness." *Lethaea rossica. Russian Paleobotanical Journal.* 2013. Vol. 8, pp. 29-34.
139. Nazarov, V.I., "Finalism in Modern Evolutionary Theory." Moscow: Nauka, 1984. 284 p.
140. Iordansky, N.N., "The Evolution of Life." Moscow: Yurait Publishing House, 2017. 412 p.

Образец ссылки на статью:

Немцева Н.В., Гриценко В.А. Феномен преадаптации в эволюции патогенности бактерий. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2025. 2. 64с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2025-2/Articles/NVN-2025-2.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2025-12004.