

М.В. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАНИЯ И ГИБЕЛИ АССОЦИАТОВ МИКРОБНЫХ ПАТОГЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ЛЕКТИНОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ*Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (Москва)*

Предложена и развита концепция прогнозируемых ответов массива микропатогена в условиях системно локализованных лектинов пробиотиков. Она позволяет оценивать поведение ассоциата патогена как коммуникативного организма. Сформулированы правила поведения эукариотического патогена в присутствии каскада пробиотических лектинов. Предложены новые критерии патогенности. Развита концепция поможет конструировать детерминированные ландшафты и метаболические состояния микробиоценозов для медицинской биотехнологии.

Ключевые слова: ассоциатные микробиоценозы, лектины пробиотиков, патогены

PREDICTING SURVIVAL AND DEATH OF MICROBIAL PATHOGEN ASSOCIATES IN THE PRESENCE OF LECTINS OF PROBIOTICS: SIGNIFICANCE FOR THERAPY

M.V. Lakhtin, S.S. Afanasiev, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Developed by us conception of microorganism associate acting like communicative organism was proposed. It allows predicting some pathogen responses to the presence of systemic localized lectins of probiotics. The rules of eukaryotic pathogen behavior in the presence of cascade probiotic lectins are formulated. New criteria of pathogenicity are described. The data will provide understanding the relationships of microbiota in biotopes as well as constructing directed space cascades of microbiocenose landscapes for medical biotechnology.

Key words: associated microbiocenoses, lectins of probiotics, pathogens

ВВЕДЕНИЕ

В условиях химиотерапии и радиотерапии в организме пациентов нарушается баланс нормофлоры, повышается выраженность эукариотических патогенов и ассоциатов микробных патогенов (АМП) [2]. Среди микрогрибов и бактерий распространены наборы гликопротеиновых поверхностных регуляторов, противопоставленных в микробиоценозах функционально и организационно лектинам пробиотиков (ЛП) [6, 8, 12]. Мы исследовали поведение грибковых и стафилококковых ассоциатов в условиях их пролонгированного роста и выживания на твердых агаровых средах и в составе суспензий в присутствии ЛП [4, 10, 13]. При этом ЛП имитируют свойства пробиотиков [1].

Цель работы – суммирование собственных данных в рамках развития концепции предсказуемых ответов АМП на присутствие ЛП.

Концепция выживания АМП как коммуникационного тела

Признаки коммуникационного тела кандид:

- Разметка территории (симметричная, секторная, пограничная, поздняя или ранняя) [1, 10].
- Быстрое формирование внешней границы АМП.
- Максимальный захват пространства.
- Способность формировать ниши и валы (в том числе гребни по периметру круга чашки, нависающие над дисками и т.д.) в ответ на стресс.
- Способность к псевдоорганогенезу в коммуникационном биополе популяций клеток. Формирование функционально различных псевдоподий

и концевых «буров» (скоплений – выпячиваний соответственно организованных градиентов определенных субпопуляций клеток АМП) [9]. Это следует из различий организации и функционирования тела микрогриба в центральных и периферических областях массива.

- Узнавание образов и создание преемственной последовательности ответных инфообразов (их «сложение» из первоначальных «двоичных» ответов типа «Лакуна-Вал») сигналов стресса по всей территории АМП; необратимое расхождение территории на размещение образов; влияние предшествующих изображений на форму последующих; превращение массива гриба в островковый ландшафт [9] (для терапии: возможности разработки алгоритмов распознавания образов грибами; выбор алгоритмов направленного воздействия на АМП).
- Каннибализм, безотходные утилизация и перераспределение собственных ресурсов и биоматериала в направлении благоприятных для выживания областей, апоптоз пограничных сенсорных стрессовых популяций и в рамках ответов типа «двоичных» образов «Лакуна + Вал» [9] (для терапии: возможности использования аутопсевдоантагонизма и апоптоза для борьбы с АМП).

Концепция предсказуемых ответов АМП на присутствие ЛП [1, 5, 9, 10, 13]

Принципы и правила поведения системы «АМП – ЛП»:

- Существование карт оптимального расположения (распределения) антимикробных точек (дотов), зависящих от конфигурации массива патогена, для заданного ЛП-воздействия на АМП (распределения ЛП в рамках деления массива на неблагоприятные и благоприятные для выживания патогена области занимаемой территории) [10] (для терапии: проектирование эффективных оптимальных мозаичных ландшафтных каскадных комбинаций антимикробных мультидотов, в том числе с учетом выбранной мишени в составе мультивидового АМП).
- Скоординированное синергидное направление развития ЛП-эффекта против АМП (центробежное и/или центростремительное через массив, влево и/или вправо по периметрам массива, вверх и вниз в трехмерной проекции) [10, 13] (для терапии: возможности задания необходимого направления ЛП-воздействия на патоген, в том числе с учетом прогнозируемого биоискривления биопространства, когда, например, под воздействием соседних периферических ЛП-дотов синергидно искривляются первоначально прямые оси разметки территории гриба, соединяющие периферические доты с центральным [5]).
- Синергидное широкополосное проявление действия против АМП в периферической области массива при соседнем расположении двух ЛП-дотов в периферической области, приближенной к границе АМП (для терапии: возможность локализации АМП приграничными полосами анти-АМП-зон с целью временной консервации массива и недопущения дальнейшего его разрастания).
- Синергидная реализация сложных конфигураций (круговой и других) анти-АМП-зон (вторичных измененных образных ответов) при расположении соседних ЛП-дотов в периферической области массива (для терапии: возможность формирования дополнительных, расширяющих предшествующие, анти-АМП-зон путем расположения/ перераспределения ЛП-дотов в прогнозируемых для этого местах повышенной эффективности).
- АМП грамположительных бактерий (стафилококков) с нарушенной сборкой и метаболизмом в присутствии лектинов лактобацилл и/или бифидобактерий (для терапии: прогнозируемая ЛП-зависимая направленная деградация биопленок [3]).
- Отсутствие роста аспергиллов в местах реализованного действия ЛП против кандид (меченых грибом местах анти-АМП-действия для себя и близких в таксономическом отношении организмов: пограничной и околоцентральной анти-АМП-областях [7] (для терапии: возможность прерывания микробных экологических цепочек патогенов, в том числе в составе АМП, с использованием ЛП).

Из вышесказанного следует, что устранение АМП должно осуществляться как лечение системных болезней — синергидными препаратами си-

стемного действия (в том числе посредством приема лекарств внутрь с последующей доставкой кровью), а в случае грибковых инфекций — в сочетании (одновременном или в близких временных режимах) с внешним воздействием препаратов (в каждом конкретном случае) через кожу, легкие, слизистые, а также с использованием физиотерапии.

Новые признаки патогенности АМП (на примере кандид):

- Устойчивость массива к деградации в присутствии ЛП (на фоне варьирующей устойчивости к антибиотикам), в том числе в максимально благополучных местах для выживания (в центральных, внутренних защищенных областях [10] (для терапии: возможность тактики нарушения/разрыхления границ с последующей деградацией всех АМП).

- Отсутствие ландшафтного искривления под воздействием препаратов в центральной околодисковой области прямых размытых линий «периферический диск — центральный диск» как следствие резистентности патогена к антимикробным факторам.

- Способность АМП к скачкообразному (переход одного качества в другое) переключению ландшафта, метаболического состояния и развитию волнового направленного процесса изменений по всему непрерывному массиву в присутствии ЛП [13] (для терапии: возможность учета процессов переключения в выборе комбинаций эффективных антимикробных препаратов).

- Выраженность обратной связи, когда потенциально более вирулентные АМП (например, продуцирующий гидролазные факторы вирулентности штаммы или виды) инициируют более выраженную антагонистическую активность ЛП (существование эволюционно закрепленной обратной связи противопоставленных компартментов в микробиоценозах биотопов) [5, 11] (для терапии: конструирование чувствительных и спаренных с метаболизмом патогена противодействующих специфичных лектиновых систем, в том числе биодеградирующих с образованием антимикробных сигналов и эффекторов).

- Необходимость поиска мультисинергидных комбинаций ЛП и антибиотиков против АМП [5] (для терапии: возможность одновременного сравнительного тестирования вариантов мультисинергизма между наборами из вальвирующих трех дисковых носителей эффекторов против АМП) [1, 5, 10].

Описанные выше принципы и правила поведения АМП в присутствии ЛП являются базовыми для прогнозирования, дают новые подходы к оценке патогенности зукариотических микроорганизмов и разработке эффективных каскадных препаратов и схем борьбы с патогеном. В частности, концепции позволяют прогнозировать развитие дрожжевых ландшафтов со сменой метаболических состояний под воздействием ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция прогнозируемых ответов указывает на широкие возможности прогнозируемого

использования бесклеточных ЛП против АМП. Она может служить руководством для скрининга патогенности штаммов, а также при испытании системных и каскадных антимикотических и антибиотик-подобных препаратов, в том числе в вариантах мультисинергизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. Борьба за пространство и ресурсы между пробиотическим и условно патогенным компартментами в потенциальном биотопе: лектиновые имитаторы пробиотиков против эукариотических патогенов — значение для биотехнологии // Ключови въпроси в съвременната наука : материали за 8-а международна научна практическа конференция. — 2012. — Т. 28. — С. 28—33 (Биологии. Селско стопанство. София. «Бял ГРАД-БГ» ООД, ISBN 978-966-8736-05-6).

2. Лектины пробиотиков при химиотерапии рака / В.М. Лахтин [и др.] // Сопроводительная фитотерапия в онкологии : сб. материалов международной НПК, 24—25 марта, Москва. — М., 2012. — С. 153—157.

3. М.В. Лахтин [и др.] Биопленки грамположительных бактерий с нарушенной сборкой и метаболизмом в присутствии лектинов лактобацилл и бифидобактерий: прогнозируемая деградация биопленок // Научное пространство Европы : сб. материалов международной НПК, 7—15 апреля, 2012, Польша. — Т. 32. — С. 57—63 (Materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Naukowa przestrzeń Europy — 2012» Volume 32. — P. 50-57. Nauk biologicznych.: Przemysł. Nauka i studia. ISBN 978-966-8736-05-6).

4. Поведение *Candida tropicalis* и *Candida krusei* в присутствии пробиотических лектинов / М.В. Лахтин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 97—101.

5. Поведение патогенных грибов рода *Candida* в присутствии пробиотических лектинов / М.В. Лахтин [и др.] // Астраханский мед. ж. — 2011. — № 2. — С. 73—76.

6. Пробиотические лектины человека в защите от дисбиозов в различных биотопах человека / М.В. Лахтин [и др.] // Практик. фитотер. — 2011. — № 1. — С. 4—13.

7. Противогрибной потенциал лектиновых пробиотических и фитопрепаратов: типы, механизмы и факторы действия против патогенных грибов человека / М.В. Лахтин [и др.] // Практик. фитотерапия. — 2009. — № 4. — С. 17—25.

8. Роль лектинов пробиотических микроорганизмов в жизнеобеспечении макроорганизма / М.В. Лахтин [и др.] // Вестник РАМН. — 2010. — № 2. — С. 3—8.

9. Фито- и пробиотик-аналоговая терапия грибных инфекций: теория и практический потенциал в развитии / М.В. Лахтин [и др.] // ARS MEDICA. — 2011. — № 15. — С. 183—187 (ISSN 2220-5497).

10. Фито- и пробиотические лектины — синергичные антипатогены / М.В. Лахтин [и др.] // Практик. фитотерапия. — 2010. — № 1. — С. 5—11.

11. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species / M. Lakhtin [et al.] // Науки и технологии: шаг в будущее : Сб. статей VIII международной научно-практической конференции, 27 марта — 5 апреля, 2012, Прага, Чехия. — Т. 29. — С. 34—41 (Materiály VIII mezinárodní vědecko-praktická conference «Věda a technologie: krok do budoucnosti — 2012». — Díl 29. Biologické vědy: Praha. Publishing House «Education and Science». ISBN 978-966-8736-05-6).

12. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily / M. Lakhtin [et al.] // Beneficial Microbes. — 2011. — Vol. 2. — P. 155—165 (DOI: 10.3920/BM2010.0014).

13. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: New class of pathogen biofilm destructors / M. Lakhtin [et al.] // Probiotics & Antimicrobial Proteins. — 2010. — Vol. 2. — P. 186—196 (DOI: 10.1007/s12602-010-9046-3).

Сведения об авторах

Лахтин Михаил Владимирович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrigh.com)

Афанасьев Станислав Степанович — заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrigh.com)

Лахтин Владимир Михайлович — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrigh.com)

Алешкин Владимир Андрианович — заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrigh.com)