

ОБЗОР

© А.А. Яковлев^{1, 2}, А.В. Раков¹, Е.С. Поздеева²¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Российская Федерация² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемического процесса

В современный период эпидемический процесс рассматривают как сложную многоуровневую систему, включающую в себя суборганизменный (тканевой, клеточный, молекулярный), организменный и социосистемный (популяционный) уровни. В человеческой популяции одновременно циркулируют и вызывают заболевания у людей множество патогенных микроорганизмов. Как правило, они существуют в ассоциированном состоянии — универсальном явлении для подавляющего большинства представителей микромира. Тем не менее возможность взаимосвязей между ними и их отражения в развитии эпидемического процесса и его проявлениях, как правило, не учитывается. В представленной работе на основании анализа публикаций по результатам собственных исследований авторов и данных мировой литературы показано, что на суборганизменном уровне эпидемического процесса идёт активное меж- и внутривидовое взаимодействие между представителями разных видов микроорганизмов, реализуемое через интеграционно-конкурентные механизмы. Это взаимодействие находит отражение как на организменном, так и популяционном уровне эпидемического процесса. Именно поэтому эпидемиологические исследования требуют интеграционного подхода, учитывающего все процессы, проходящие на суборганизменном уровне. Понимание того обстоятельства, что микроорганизмы активно взаимодействуют между собой, существенно повысит наши возможности по разработке новых подходов к защите организма от инфекций, а также адекватному прогнозированию эпидемий и времени их развития.

Ключевые слова: микроорганизмы, взаимодействие, сочетанные инфекции, эпидемический процесс, интеграционный подход.

Для цитирования: Яковлев А.А., Раков А.В., Поздеева Е.С. Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(3):118–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID50013>

© А.А. Yakovlev^{1, 2}, A.V. Rakov¹, E.S. Pozdeeva²¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Significance of interspecies and intraspecies interactions of microorganisms as a sub-organism level in the hierarchy of the epidemic process

Currently, the epidemic process is considered a complex multilevel system, which involves the suborganismic (i.e., tissue, cellular, and molecular), organismic, and socio-ecosystem (population). In the human population, many pathogenic microorganisms circulate and may cause disease in humans simultaneously. As a rule, they exist in an associated state — a universal phenomenon for the vast majority of representatives of the microworld. However, possible interrelationships between them and their reflection in the epidemic development process and its manifestations, as a rule, has not been taken into account. In this study, based on an analysis of publications on the results of our own research by the authors and world literature, at the sub-organism level of the epidemic process there is an active inter- and intraspecies interaction among representatives of different types of microorganisms, realized through integration-competitive mechanisms. This interaction is reflected both at the organism and population levels of the epidemic process. Therefore, when conducting epidemiological studies, an integrative approach is needed to take into account processes happening at a suborganism level. Understanding that microorganisms actively interact with each other will significantly increase our ability to develop new approaches to protect organisms from infections, as well as adequately predict the occurrence and development of an epidemic.

Keywords: microorganisms, interaction, coinfection, epidemic process, integrative approach.

For citation: Yakovlev AA, Rakov AV, Pozdeeva ES. Significance of interspecies and intraspecies interactions of microorganisms as a sub-organism level in the hierarchy of the epidemic process. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(3):118–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID50013>

Обоснование

Как известно, все формы органического мира, включая *Homo sapiens*, прошли сложный путь эволюции и до сих пор существуют в сложных ассоциациях. В широком диапазоне разнообразных сред (почвы, озёра, коралловые рифы, горячие и кислотные экстремальные среды, подземные водоносные горизонты и живые организмы от растений до животных и человека) целые популяции микроорганизмов развили общесистемную гомеостатическую адаптацию к внешним факторам [1]. В сущности, вся биосфера Земли — это единая ассоциация миллионов различных форм жизни. На этой основе развивается наука биогеоценология — раздел экологии, посвящённый главным образом взаимоотношениям между компонентами биогеоценозов. Взаимоотношение между микробами, буквально пронизывающее все уровни организации живой материи, — магистральное направление, которое постепенно занимает собственную нишу в мировых научных исследованиях [2–4].

Ассоциированное состояние — явление универсальное для подавляющего большинства представителей микромира. Оно играет определяющую роль среди механизмов межвидового обмена и обеспечивает таким образом их распространение в биосфере. Это состояние отражает также одно из направлений эволюционного развития и инволюционных изменений, полезных с точки зрения сохранения биологического вида в окружающей среде [5].

Ассоциации с участием различных микроорганизмов можно условно разделить на два вида — устойчивые (или постоянные) как результат эволюционно сложившегося способа их существования в биосфере и временные (или ситуационные), обусловленные эпидемическими ситуациями [5]. При этом во взаимодействие могут вступать как близкородственные, так и микроорганизмы разных уровней организации: вирус–вирус, вирус–бактерия, вирус–простейшие, бактерия–бактерия, бактерия–простейшие, простейшие–простейшие, бактерии и вирусы с прочими видами микроорганизмов. А.А. Селиванов [6] и А.Б. Белов [7], основываясь на том, что филогенез всех возбудителей инфекционных болезней проходил в условиях тесного и избирательного взаимодействия отдельных видов с формирова-

нием в организме хозяина и во внешней среде различных биогеоценозов (паразитоценозов), высказали мнение, что постоянное взаимодействие в биогеоценозах потенциально патогенных для людей микроорганизмов регулируется посредством антагонистических (конкуренция) и синергетических (интеграция) отношений между сочленами паразитарных систем из-за острой конкуренции среди микроорганизмов за восприимчивые организмы хозяев, а в последних — за чувствительные ткани. В этой связи вполне естественно возникают вопросы:

- если взаимодействия между различными возбудителями существуют, то каким образом они реализуются и как отражаются на развитии эпидемического процесса (ЭП);
- развивается ли ЭП каждой инфекции автономно или взаимосвязан с ЭП других инфекционных болезней?

Эти вопросы всё больше привлекают внимание учёных [8–10].

Проявление меж- и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов на популяционном (соцэкосистемном) уровне эпидемического процесса

В эпидемиологии традиционно принято изолированно рассматривать ЭП отдельных инфекций. Понятно, что при таком подходе выявить какие-либо взаимосвязи в развитии ЭП между отдельными инфекциями весьма сложно. По-видимому, одним из первых, кто обосновал необходимость рассмотрения ЭП как единого целого явления (процесс одновременного распространения различных инфекций) и существование всеобщих согласованных закономерностей совместного их распространения, был Г.П. Надарая [8]. По мнению автора, каждая инфекция имеет изначально заданный ритм развития, отражённый в динамике заболеваемости, что, в частности, направлено и на предупреждение формирования микст-форм. На этой теоретической основе им было введено в научный обиход понятие «интеграционная эпидемиология».

В русле этого направления нами был разработан интеграционный метод, суть которого заключается в проведении сопряжённого анализа заболеваемости разными инфекциями по одним и тем же параметрам и за одинаковый период времени

[11]. Проводимые с 1989 г. на кафедре эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России с использованием указанного метода исследования по изучению эпидемиологии гепатита А и шигеллёзов [12], стрептококковой инфекции и респираторных вирусных инфекций [13], вирусных гепатитов В и С [11], ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов [14], туберкулёза и ВИЧ-инфекции [15], в том числе с применением системного подхода [16, 17], наглядно продемонстрировали на модели указанных инфекций взаимосвязь всех уровней ЭП в его развитии. На этой основе была разработана концепция интеграционно-конкурентного развития ЭП [18], в соответствии с которой инфекции, особенно имеющие общую локализацию и механизм передачи, могут прямо или опосредованно на популяционном уровне влиять на развитие ЭП друг друга (т.е. ЭП каждой из инфекций может запускаться и тормозиться самими микроорганизмами). В конечном итоге этот механизм способствует саморегуляции в биогеоценозе входящих в него паразитарных систем [19]. При этом, по мнению И.И. Шмальгаузена, крупного отечественного биолога XX столетия, теоретика эволюционного учения, именно биогеоценоз выступает в качестве управляющего устройства ко всем составляющим его популяциям видов. Его самонастройка составляет основу приспособленности видов к среде обитания и взаимного приспособления их друг к другу [20]. Именно поэтому при оценке эпидемиологической ситуации следует принимать во внимание, что такие проявления ЭП, как изменения структуры инфекционной патологии (в частности, уход «старых» и «приход» новых инфекций), тенденции в многолетней динамике заболеваемости отдельных нозоформ и другие, могут быть обусловлены самонастройкой биогеоценозов [19].

В соответствии с концепцией Б.Л. Черкасского [16], рассматривающего ЭП как сложную многоуровневую систему, процессы, протекающие на его суборганизменном уровне (тканевом, клеточном, молекулярном), отражаются на организменном и социосистемном (популяционном), т.е. на проявлениях ЭП.

В этой связи необходимо отметить, что ЭП на протяжении всего периода становления эпиде-

миологии как науки рассматривался в основном как ряд связанных и вытекающих друг из друга эпидемических очагов [21]. Это предполагало линейный характер в изучении вопросов, связанных с механизмом развития ЭП. Интенсивное развитие в 50-х годах прошлого века биологами и философами проблемы уровней организации живых систем способствовало проникновению этих идей и в медицину. Так, В.Д. Беляковым [22] и Б.Л. Черкасским [16] была обоснована необходимость рассмотрения ЭП не только «по горизонтали», но и «по вертикали». Тем не менее такой системный подход к эпидемиологической оценке проявлений ЭП на его различных уровнях пока не нашёл должного применения в эпидемиологических исследованиях [23].

Сочетанные инфекции как индикатор, отражающий результат взаимодействия между возбудителями в макроорганизме

По мнению А.А. Селиванова [6], конкурентные или интеграционные взаимоотношения между возбудителями могут реализовываться как при непосредственном взаимодействии, так и опосредованно — через иммунную систему хозяина или на межпопуляционном уровне. Поскольку антропонозные инфекции способны развиваться только в организме человека, то важную роль в ЭП играют сочетанные инфекции, в результате формирования которых собственно и происходит взаимодействие между отдельными микроорганизмами и обмен генетической информацией. При этом взаимодействия идут на уровне клеточной популяции, единичной клетки, клеточного генома или продуктов генов (суборганизменный уровень ЭП) и реализуются в широком спектре изменений всех основных параметров жизненного цикла микроорганизмов. Как показывают исследования, сочетанные инфекции, по-видимому, — не случайное явление, а фактор, способствующий саморегуляции различных паразитарных систем в биогеоценозе [19]. Именно в процессе сосуществования микробов в организме человека между ними и возникают различные взаимоотношения — интеграционные (синергетические) или конкурентные, благодаря которым формируется особый специфический микросимбиоз, который оказывает существенное влияние на характер инфекционного

процесса. Ассоциации микроорганизмов способны кардинально изменять форму и структуру инфекционного процесса: приводить к его генерализации, хронизации или персистенции, а также к преодолению естественной резистентности клетки к инфекции. При смешанных инфекциях усложняется механизм взаимосвязи различных патологических процессов, что чрезвычайно затрудняет своевременную диагностику, этиологическую расшифровку и выбор оптимальных методов терапии [24, 25].

Таким образом, сочетанные инфекции — своего рода индикатор, отражающий результат взаимодействия между возбудителями и процессы, которые при этом происходят в организме человека. Однако исторически сложилось так, что большинство исследований по инфекционным болезням сосредоточено на моноинфекциях, т.е. вызванных каким-то конкретным патогеном. Поэтому разработка проблемы смешанных инфекций, включающая выяснение взаимодействий возбудителей в микробных ассоциациях, изучение патогенеза и механизмов иммунитета, разработку средств диагностики, иммунопрофилактики, терапии, факторов риска и роли в развитии ЭП, имеет самостоятельное теоретическое и практическое значение [26–28].

По мнению О.В. Бухарина [29], ведущего специалиста в области инфекционной симбиологии, есть три вектора взаимодействия при развитии инфекционного процесса как модели ассоциативного симбиоза: хозяин—нормальная микрофлора, хозяин—ассоциативная микрофлора (условно-патогенная и патогенная) и микросимбиоз. И именно микросимбиоз наименее изучен, однако интерес к нему в последние годы значительно вырос. Микросимбиоз — открытая саморегулирующаяся система, представленная совокупностью популяций аутохтонных (индигенных) и аллохтонных микроорганизмов, находящихся в сложных взаимоотношениях, результат которых влияет на гомеостаз организма хозяина и отражается как на развитии инфекционного процесса, так и на проявлениях процесса эпидемического. Межмикробные взаимодействия могут определяться как направленностью, так и характером (эффектом) действия. По направленности можно выделить взаимодействия представителей индигенной микрофлоры между

собой, с условно-патогенной и патогенной микрофлорой; взаимодействия патогенных микроорганизмов между собой и с условно-патогенной микрофлорой [30]. По характеру взаимодействия микроорганизмов различают антагонистические (конкурентные), синергидные (интеграционные) и индифферентные (нейтральные) связи. Выбавывая микробные продукты в процессе жизнедеятельности, одни микроорганизмы могут действовать на другие по принципу синергизма, способствуя их росту, размножению, экспрессии факторов патогенности [31], либо антагонистически, что проявляется подавлением роста, размножения и факторов патогенности ассоцианта-конкурента [31, 32]. Важно подчеркнуть, что в условиях микросимбиоза регулятором микробного равновесия в организме хозяина и его функций является микробная клетка.

Рассматривая проблему взаимодействия микроорганизмов, конечно, нельзя обойти вниманием такое явление, как их общение, которое в современный период получило очень широкий резонанс. Открытие явления «quorum sensing» — способности бактерий по концентрациям сигнальных веществ оценивать и регулировать собственную плотность популяции — одно из важнейших открытий в микробиологии современного периода [9, 33]. Это явление используется бактериями в качестве механизма контроля за различными физиологическими процессами: ограничением численности популяции, формированием биоплёнок, дифференцировкой клеток при образовании покоящихся форм, экспрессией факторов вирулентности. Поэтому надо полагать, что развитие инфекционного процесса у отдельных индивидуумов зависит не только от дозы возбудителя, его вирулентности и восприимчивости организма, но и результата «договоренностей» между представителями бактериального сообщества.

Следует заметить, что еще в 20-х годах прошлого столетия исследования нашего отечественного учёного А.Г. Гурвича указывали на возможность общения живых организмов посредством физических полей [34]. Изучение возможности общения микробов с помощью электромагнитных и ультразвуковых сигналов на расстоянии демонстрирует удивительные явления, не вписывающиеся в сложившиеся парадигмы. Например,

феномен «шёпота бактерий», когда гибнущая культура посылает сигнал, стимулирующий рост другой культуры, даже когда она отделена от первой слоем кварцевого стекла [34].

Исследования учёных Массачусетского технологического института (США) показали, что взаимодействие микроорганизмов можно сравнить со всемирной генетической сетью, внутри которой постоянно циркулирует важная генетическая информация. Перенос генетического материала между отдалённо родственными видами микроорганизмов рассматривается как естественный процесс, обеспечивающий их адаптацию и выживание в меняющемся микро- и макром мире [35]. В частности, кишечник — это не только прибежище значительной части микроорганизмов, но и арена их сигнально-информационного взаимодействия. Выясняется любопытный феномен, что обмен генетической информацией (плазмидами) носит не случайный, спонтанный характер, а, видимо, регулируется макроорганизмом, в котором, собственно, и происходит обмен плазмидами, и это отражается на эволюции микроорганизмов вследствие появления новых генетических комбинаций и формирования генотипов, способных стать проблемными для человека [36, 37]. Как считают, появление энтерогеморрагической кишечной палочки, вызвавшей крупную эпидемию в европейских странах в конце прошлого века, или холеры O139 Бенгал, — результат именно таких преобразований.

Меж- и внутривидовые взаимодействия микроорганизмов на суборганизменном уровне эпидемического процесса

Несмотря на то что в последние годы существенно увеличивается количество публикаций по обозначенной проблеме, исследования, охватывающие далеко не все возможные варианты взаимодействий между различными микроорганизмами, находятся на начальном этапе и пока ещё в меньшей степени направлены на познание непосредственных механизмов взаимодействия. В большинстве доступных источников отражены в основном результаты изучения взаимоотношений между вирусами, вирусами—бактериями и бактериями—бактериями.

Так, по данным Ф.И. Ларина с соавт. [10], вирус полиомиелита способен подавлять реплика-

цию вируса гепатита А, поэтому, по мнению авторов, вакцинопрофилактика полиомиелита живой вакциной повлияла на тенденцию к снижению заболеваемости гепатитом А в современный период.

Установлено, что вирус гепатита В (hepatitis В virus, HBV) способен оказывать ингибирующее влияние на развитие гуморального иммунного ответа к вирусу гепатита С (hepatitis С virus, HCV). Кроме того, коинфекция, как, впрочем, и суперинфекция гепатотропными вирусами, может привести к их интерференции и подавлению репликации как HBV, так и HCV. При одновременном инфицировании различными вирусами гепатита, как правило, активно реплицируется только один из инфекционных агентов. По-видимому, это связано с явлением интерференции при конкуренции за клетки хозяина [26]. При хронической сочетанной инфекции гепатита С (ГС) и гепатита В (ГВ) редко можно обнаружить сразу два исследуемых вирусных генома. При этом имеют место как ситуации взаимного ингибирования двух геномов, проявляющиеся впоследствии изолированным доминированием одного из них, так и единичные случаи, когда оба маркера вирусной репликации (HBV-ДНК и HCV-РНК) перестают определяться [25]. Данные, полученные В.В. Горбаковым с соавт. [38], свидетельствуют о том, что инфицирование HCV больных с хроническим ГВ спустя 1,5–2 года приводит к стойкому исчезновению из сыворотки крови того или иного генома более чем у половины больных, причем наиболее часто обнаруживается элиминация HBV-ДНК. Кроме того, авторами было установлено, что концентрация HBV-ДНК и HCV-РНК при микст-гепатитах в несколько раз ниже, чем при моноинфекции. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о взаимном редуцирующем влиянии двух вирусов, что подтверждается и результатами других исследователей [26]. В конечном итоге коинфекция вирусами гепатитов В и С вследствие указанного выше взаимного ингибирующего влияния на их репликацию отражается на манифестности инфекционного процесса, тем самым на его выявлении и, соответственно, на динамике регистрируемой заболеваемости [11].

Экспериментальные исследования по изучению взаимодействия вирусов гриппа между собой

и другими вирусами показали, что в результате совместного размножения вирусов гриппа A(H2N2) и парагриппа 2-го и 3-го серотипов репродукция гриппозного возбудителя резко снижается, причем степень подавляющей активности вирусов парагриппа зависит от последовательности инфицирования культуры ткани и от интервалов между заражением её первым и вторым агентом. При заражении культуры ткани сначала вирусами парагриппа того или иного серотипа, а затем гриппа подавляющее действие первого на второй наиболее выражено. Влияние вирусов парагриппа на репродукцию вируса гриппа А становится слабее при одновременном заражении или заражении культуры ткани сначала вирусом гриппа, а через 24 ч — вирусом парагриппа. При этом снижается также и интенсивность репродукции вирусов парагриппа [39].

Таким образом, как показывают приведённые выше результаты экспериментов, преимущество репликации, как правило, имеет вирус, первый занявший клетку. При одновременном заражении может подавляться репликация обоих вирусов. В этой связи особо значимыми в условиях развивающейся пандемии новой коронавирусной инфекции нам представляются экспериментальные исследования китайских учёных, показавших, что предварительное инфицирование вирусами гриппа А значительно повышало инфекционную способность SARS-CoV-2, усиливая проникновение вируса в клетки, увеличивая вирусную нагрузку и способствуя более тяжёлому повреждению лёгких у инфицированных мышей [40].

Вирусы и бактерии часто занимают одни и те же экологические ниши, однако интерес к их потенциальному сотрудничеству в сохранении здоровья или формировании болезнетворных состояний только в последние годы стал привлекать всё большее внимание учёных. Существует два основных типа бактериально-вирусных инфекций, обусловленных их взаимодействием: прямое взаимодействие, которое каким-то образом помогает вирусам, и косвенное взаимодействие, помогающее бактериям. Прямые взаимодействия, способствующие распространению вируса, происходят тогда, когда вирус использует бактериальный компонент для облегчения проникновения в клетку хозяина. И, наоборот, не прямые взаимодействия приводят к усилению бактери-

ального патогенеза в результате вирусной инфекции. Например, кишечные вирусы в основном используют прямой путь, в то время как респираторные вирусы в значительной степени влияют на бактерии косвенным образом [3]. Общие способы, которыми вирусы помогают патогенезу бактерий, включают в себя сложную комбинацию клеточной регуляции рецепторов, нарушение эпителиальных слоёв, вытеснение комменсальных бактерий и подавление иммунной системы.

Так, грипп является наиболее известной моделью бактериально-вирусной коинфекции [3]. Эпидемии гриппа приводят к увеличению числа госпитализаций с бактериальной пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. После вспышек гриппа с двухнедельной задержкой может наблюдаться рост заболеваемости менингококковой инфекцией, особенно тяжёлыми её формами. Хотя точный механизм неизвестен, по-видимому, речь идёт о подавлении бактерицидной активности фагоцитов хозяина вирусом гриппа [41]. В ряде исследований показано, что вирус гриппа А и некоторые респираторные вирусы, взаимодействуя с возбудителем скарлатины и других стрептококковых инфекций — бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) или *Streptococcus pyogenes*, повышают вирулентность последнего [13, 41]. При этом и бактерии способны влиять на развитие ЭП вирусной инфекции. Так, БГСА обладает антиинтерферирующим действием и влияет на выработку антител к респираторным вирусам. Как показывают исследования, указанные явления находят отражение в развитии ЭП респираторных стрептококковых и респираторных вирусных инфекций [13]. С эволюционных позиций эти результаты вполне объяснимы, ибо одновременная циркуляция среди населения (причём преимущественно детского) высоко-вирулентных штаммов БГСА и гриппа способна оказать неблагоприятное влияние на его жизнедеятельность. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют об усилении летального эффекта от стрептококковой инфекции даже в случае инфицирования авирулентным вариантом, если этому предшествовало заболевание гриппом [42].

Микросимбиоз верхних дыхательных путей при гриппе складывается из преимущественного взаимодействия в ассоциациях патогенных

и условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых людей он стабильный и представлен разнообразными вариантами взаимодействия индигенных микроорганизмов. При гриппе, на фоне общего преобладания патогенной и условно-патогенной микрофлоры, в ассоциациях создаются условия, благодаря которым индигенная микрофлора также вовлекается в патологический процесс, приобретая патогенный потенциал, что усиливает дисбиоз и способствует бактериальным осложнениям [30].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является уникальным примером взаимозависимости между вирусом и бактериями. Существуют убедительные доказательства того, что люди, инфицированные ВИЧ, более восприимчивы к микобактериям туберкулёза, и заражение ими ускоряет прогрессирование синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД) [3, 15]. ВИЧ и микобактерии туберкулёза — два патогенетически тесно связанных инфекционных агента, которые взаимодействуют друг с другом опосредованно через многие структуры реципиента. Однако в основном органы лимфатической системы являются той зоной, где происходит наиболее активное взаимодействие вируса и микобактерий [15]. Именно поэтому взаимодействие ВИЧ и микобактерий туберкулёза происходит опосредованно, прежде всего через иммунную систему. ВИЧ-инфекция, увеличивая восприимчивость к туберкулёзной инфекции, вызывает быстрое прогрессирование заболевания (экзальтирующий или интеграционный эффект взаимодействия) и тем самым влияет на показатели распространённости болезни (инцидентность и превалентность). Как показывают исследования [15], важную роль в развитии сочетанной инфекции играют цитокины, способные активизировать (запуск интеграционного механизма развития ЭП) или тормозить репликацию ВИЧ в организме (запуск конкурентного механизма развития ЭП).

Корь — персистирующий вирус, часто выделяемый из Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов, а также проникающий в центральную нервную систему и лимфатические узлы. Хотя вирусы кори довольно редко приводят к летальному исходу, они повышают восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям [3]. Вирусы кори подавляют антибактериальные реакции

как врождённой, так и адаптивной иммунной системы, создавая широкие возможности для вторжения условно-патогенных микроорганизмов. В ряде публикаций авторы связывают развитие инфекций, вызванных *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* и *Mycobacterium tuberculosis*, с вирусами кори. Вероятно, и другие бактериальные агенты также извлекают выгоду из ослабленного вирусом иммунитета хозяина [43–45].

Как установлено [3], ветряная оспа способствует повышению частоты инвазивных случаев, особенно некротизирующего фасциита и синдрома токсического шока, при заражении БГСА. Причина этой ассоциации неясна и, по-видимому, не ограничивается нарушением кожного барьера, которое приводит к кожным инфекциям при ветряной оспе.

Принято считать, что способность вирусов герпеса к уклонению от воздействия иммунной системы человека и его пожизненная персистенция — явление исключительно неблагоприятное. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что персистенция этого вируса является симбиозом с иммунными выгодами для хозяина. Так, экспериментальные исследования показали [46], что мыши, латентно инфицированные мышинным гаммагерпесвирусом 68 или мышинным цитомегаловирусом, генетически схожими с возбудителями болезней человека, в частности с вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом человека 2 соответственно, устойчивы к заражению бактериальными патогенами *L. monocytogenes*, а также *Yersinia pestis*.

Вместе с тем ряд работ свидетельствует о том, что и бактериальные популяции могут влиять на развитие вирусной инфекции. Так, было установлено, что микробиота желудочно-кишечного тракта не только повышает инфекционность полиовируса, но и может способствовать его передаче следующему хозяину [47]. По-видимому, кишечные бактерии-комменсалы способны усиливать патогенез норовирусной инфекции [3].

В других публикациях, напротив, показано, что бактерии способны ингибировать вирусную инфекцию. В частности, имеются данные о потенциальных антагонистических эффектах, когда бактериальный микробиом верхних дыхательных путей и кишечника защищает хозяина от вирусной инфекции [48, 49].

Бактериальные виды часто выигрывают от присоединения вирусных инфекций. Хотя вирус существует независимо от проксимальных видов бактерий, вызванное им состояние болезни может позволить обычно безвредным бактериям стать условно-патогенными. В нормальных условиях прямая конкуренция между микробами ограничивает инвазию патогенов в результате захвата мест колонизации, подавления барьерного иммунитета и усиления иммунного ответа на вторгающиеся микроорганизмы [3]. Когда микробные популяции разрушаются, патогены захватывают ранее недоступные для них ниши.

Таким образом, вирусы используют бактериальные компоненты для проникновения в клетки-мишени, в то время как бактерии извлекают выгоду из разрушительной природы репликации вирусов, чтобы закрепиться в ранее недоступных органах и тканях хозяина. По всему организму эти микроорганизмы могут сотрудничать ему в ущерб, влияя на патогенез.

Важное значение имеет изучение межбактериальных взаимодействий. Самые первые экспериментальные исследования этого плана были проведены в середине 90-х годов в лаборатории экологии патогенных бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии. В частности, в исследовании А.В. Кузьмина по проблеме микробиологии и эпидемиологии псевдотуберкулёза [50] показано, что при совместном культивировании *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica* последняя существенно подавляет рост первого, что отражается на динамике заболеваемости этими нозоформами. В последующем наши наблюдения за микробной ассоциацией в периодической культуре *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium* показали, что в условиях обитания в LB-бульоне (lysogeny broth — лизогенная среда) *S. typhimurium* подавляет размножение *S. enteritidis*, т.е. является более конкурентоспособной [51].

Интересные в этом плане данные приводятся в публикации S. Faruque и J. Mekalanos [52], указывающих на значение фагов, способствующих переносу генов экологической приспособленности и вирулентности, что приводит к появлению новых эпидемических штаммов *Vibrio cholerae*. Авторы также отмечают, что фаги, видимо, игра-

ют решающую роль в модуляции сезонных эпидемий холеры.

В современный период установлено, что микробные взаимодействия, включая генетический обмен, сигнализацию и обмен метаболитов, происходят между микроорганизмами в сообществах биоплёнок [4]. В течение многих лет считалось, что микроорганизмы населяют планету в основном в планктонной форме как свободноживущие клетки, но сейчас широко признано, что большинство из них обитает преимущественно в биоплёнках [53]. Установлено, что биоплёнка представляет собой сообщество одного или нескольких видов бактерий, прикреплённых к поверхности или друг к другу и заключённых в матрикс, состоящий из экзополисахаридов, белков, внеклеточной ДНК и других веществ. Биоплёнка защищает бактерии от неблагоприятных абиотических и биотических факторов среды обитания. При этом в современный период становится всё более понятным, что в естественных условиях биоплёнки чаще формируются не одним, а несколькими видами бактерий [54–56], поскольку общинный образ жизни является нормальным способом роста и выживания для многих их видов. Сообщества в биоплёнке образуют единую генетическую систему в виде плазмид, несущую поведенческий код для членов биоплёнки, определяющую их трофические, энергетические и другие связи между собой и внешним миром [57]. Микробное разнообразие в этих сообществах приводит к формированию сложных взаимосвязей, включающих как межвидовые, так и внутривидовые взаимодействия [58]. При этом стабильность микробного сообщества может быть достигнута только тогда, когда устанавливается естественный баланс между различными микроорганизмами в пределах одной биологической ниши, и этот баланс часто является результатом постоянной деятельности «войны и мира», которую испытывают все члены сообщества.

Изучению биоплёнок, образованных одним видом бактерий, посвящено множество исследований, однако в последние годы постепенно происходит смещение акцента в сторону изучения сложности и взаимодействия бактерий в многовидовых биоплёнках [53, 54, 59]. Уже сейчас становится понятным, что биоплёнки следует рассматривать как непрерывно развивающиеся

динамические образования, а не просто как сумму всех составляющих их компонентов [55, 56]. Физиология и функции этих сложных бактериальных сообществ сильно отличаются от физиологии отдельных видов, рассматриваемых в качестве монокультур. Такие взаимодействия могут влиять на рост и выживаемость членов сообщества биоплёнок, а также на их потенциальные вирулентные свойства, которые в свою очередь отражаются на общей патогенности таких структур [60]. Межклеточные взаимодействия влияют как на временное, так и на пространственное формирование высокоорганизованной архитектуры сообщества и классифицируются как кооперативные (интеграционные) или конкурентные [57]. В истинном кооперативном партнёрстве все виды в той или иной степени извлекают выгоду из присутствия других видов, что приводит к повышению общей устойчивости всего консорциума. Так, некоторые исследования показали, что взаимодействие между бактериями в биоплёнке может влиять на их относительную резистентность к химиопрепаратам, т.е. поликультуральные биоплёнки более устойчивы к антибактериальным агентам и стрессу, чем одноклеточные [61, 62]. При этом даже если ни один из членов сообщества не обладает устойчивостью, то повышенная резистентность всего консорциума всё равно может отмечаться [5]. Отсюда следует, что выявление, например, чувствительности к тому или иному антибиотику у одного из видов, входящих в биоплёнку, не означает, что его применение способно привести к положительному результату.

Заключение

Таким образом, меж- и внутривидовые взаимодействия микроорганизмов, формирующиеся на суборганизменном уровне ЭП и реализуемые в виде интеграционно-конкурентных взаимоотношений между сочленами микросимбиоза, отражаются как на организменном, так и популя-

ционном (соцэкосистемном) уровнях ЭП. Проведение эпидемиологических исследований требует интеграционного подхода, учитывающего в том числе процессы на суборганизменном уровне. Дальнейшее изучение возможных взаимоотношений между микроорганизмами, вовлечёнными в инфекцию, а также механизмов этого взаимодействия имеет решающее значение и является новым направлением в микробиологии. Недооценка и тем более непризнание того обстоятельства, что микроорганизмы активно взаимодействуют между собой, существенно снижает наши возможности по разработке новых подходов к защите организма от инфекций, а также адекватного прогнозирования появления и времени развития эпидемий.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Яковлев — поиск публикаций по теме, их обобщение и написание статьи; А.В. Раков, Е.С. Поздеева — подбор публикаций, выполнение отдельных исследований по теме. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Funding. The publication had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Authors contribution. A.A. Yakovlev — publications search, summarizing and writing the manuscript; A.V. Rakov, E.S. Pozdeeva — publications selection, performing several studies. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandez L., Mercader J.M., Planas-Fèlix M., Torrents D. Adaptation to environmental factors shapes the organization of regulatory regions in microbial communities // BMC Genomics. 2014. Vol. 15, N 1. P. 877. doi: 10.1186/1471-2164-15-877
2. Comolli L.R. Intra- and inter-species interactions in microbial communities // Front Microbiol. 2014. N 5. P. 629. doi: 10.3389/fmicb.2014.00629
3. Almand E.A., Moore M.D., Jaykus L.A. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection // Viruses. 2017. Vol. 9, N 3. P. 58. doi: 10.3390/v9030058
4. Giaouris E., Heir E., Desvaux M., et al. Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens // Front Microbiol. 2015. N 6. P. 841. doi: 10.3389/fmicb.2015.00841

5. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов // Вестник РАМН. 2000. № 1. С. 45–51.
6. Селиванов А.А. Экология аденовирусов человека // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1983. № 5. С. 40–44.
7. Белов А.Б. Соотношение заноса инфекций и внутренних резервуаров возбудителей в эпидемическом процессе // Материалы научно-практ. конференции «Теоретические и практические аспекты современной эпидемиологии»; Январь 28, 2009. Москва, 2009. С. 32–44.
8. Надарая Г.П. Проблема одновременного распространения различных инфекций (интеграционная эпидемиология). Тбилиси, 1980.
9. Андреев И.А. Человек и бактериальный мир: проблемы взаимодействия // Вестник РАН. 2009. Т. 79, № 1. С. 41–49.
10. Ларин Ф.И., Жукова Л.И., Лебедев В.В., Рафеев Г.К. Интерферирующее взаимодействие вирусов в регуляции эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 1. С. 25–29.
11. Поздеева Е.С., Яковлев А.А. Интеграционный метод в эпидемиологической диагностике гепатитов В и С на модели Приморского края. Saarbrücken : Lambert, 2012.
12. Чекунина С.Н., Яковлев А.А., Колпаков С.Л. Эпидемиологическая оценка влияния интеграционно-конкурентных взаимоотношений между гепатитом А и шигеллезом на развитие эпидемического процесса указанных инфекций // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 35–38.
13. Яковлев А.А., Колпаков С.Л. Стрептококковая инфекция у моряков (морская эпидемиология). Владивосток : Медицина ДВ, 2013.
14. Яковлев А.А., Лаптева Н.И. Интеграционная эпидемиология инфекций с гемоконтактным механизмом передачи (ВИЧ, гепатиты В и С) на модели Республики Саха (Якутия). Владивосток : Медицина ДВ, 2016.
15. Яковлев А.А., Бурнашева Л.С., Жданова С.Н. Интеграционная эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции (на модели республики Саха (Якутия). Владивосток : Медицина ДВ; 2017.
16. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. Москва : Медицина, 1988.
17. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О необходимости системного подхода к изучению сочетанных форм вирусных гепатитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. Т. 15, № 4. С. 54–56. doi: <https://doi.org/10.17816/EID40509>
18. Яковлев А.А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. № 3. С. 10–14.
19. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе // Вестник РАМН. 2018. Т. 73, № 3. С. 184–194. doi: [10.15690/vrgam880](https://doi.org/10.15690/vrgam880)
20. Шмальгаузен И.И. Кибернетические вопросы биологии. Новосибирск : Наука, 1968.
21. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. Москва : Медицина, 1965.
22. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. Москва : Медицина, 1989.
23. Литвин В.Ю., Гинзбург А.Л. Интегративные процессы в современной эпидемиологии // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2002. № 4. С. 63–72.
24. Бароян О.В., Портер Д.Р. Проблема смешанных инфекций // Бароян О.В., Портер Д.Р. Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии. Москва : Медицина, 1975.
25. Белая О.Б., Белая Ю.Б. Проблема смешанных инфекций и их диагностика // Белая О.Б., Белая Ю.Б. Смешанные инфекции. Москва, 1986.
26. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Монография в 2-х частях. Ч. II. Санкт-Петербург : Береста, 2011.
27. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2016. № 4. С. 66–75. doi: [10.36233/0372-9311-2016-4-66-75](https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-66-75)
28. Шкарик В.В., Благонравова А.С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций. Нижний Новгород, 2017.
29. Бухарин О.В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 1. С. 93–97.
30. Паньков А.С. Особенности межбактериальных взаимодействий при гриппе // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2011. № 2. С. 278–281.
31. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург : УрО РАН, 2007.
32. Бельский В.В., Шаталова Е.В. Взаимное влияние возбудителей при смешанной инфекции ожоговой травмы // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 1999. № 4. С. 3–7.
33. Гинзбург А.Л., Ильина Т.О., Романова Ю.М. «QUORUM SENSING» или социальное поведение бактерий // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2003. № 5. С. 86–93.
34. Николаев Ю.А. Дистантные информационные взаимодействия у бактерий // Вестник РАН. 2000. № 5. С. 597–605.
35. Smillie C.S., Smith M.B., Friedman J., et al. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. Nature. 2011. Vol. 480, N 7376. P. 241–244. doi: [10.1038/nature10571](https://doi.org/10.1038/nature10571)
36. Романова Ю.М., Ильина Т.С., Гинзбург А.Л. Мобильные генетические элементы и их роль в эволюции патогенных бактерий // Вестник РАМН. 2001. № 11. С. 15–20.
37. Christensen B.B., Sternberg C., Andersen J.B., et al. Establishment of new genetic traits in a microbial biofilm community. Appl Environ Microbiol. 1998. Vol. 64, N 6. P. 2247–2255. doi: [10.1128/AEM.64.6.2247-2255.1998](https://doi.org/10.1128/AEM.64.6.2247-2255.1998)
38. Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина И.П., и др. Естественное течение сочетанных гепатитов В и С // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 3, № 3. С. 209–214.
39. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии. Новосибирск : Наука, 2015.
40. Bai L., Zhao Y., Dong J., et al. Co-infection of influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. bioRxiv. 2020. N 2020. S. 10.14.335893. doi: [10.1101/2020.10.14.335893](https://doi.org/10.1101/2020.10.14.335893)
41. Mancini D.A., Alves R.C., Mendonça R.M., et al. Influenza virus and proteolytic bacteria co-infection in respiratory tract from individuals presenting respiratory manifestations. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008. Vol. 50, N 1. P. 41–46. doi: [10.1590/s0036-46652008000100009](https://doi.org/10.1590/s0036-46652008000100009)
42. Дубровина Т.Я., Грабовская К.Б., Иванова И.А. Летальный синергизм вирус-бактериальных инфекций (модель: грипп-стрептококк) // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1989. № 11. С. 17–22.
43. Hahn B., Arbour N., Oldstone M.B. Measles virus interacts with human SLAM receptor on dendritic cells to cause immunosuppression. Virology. 2004. Vol. 323, N 2. P. 292–302. doi: [10.1016/j.virol.2004.03.011](https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.011)
44. Servet-Delprat C., Vidalain P.O., Bausinger H., et al. Measles virus induces abnormal differentiation of CD40 ligand-activated human dendritic cells. J Immunol. 2000. Vol. 164, N 4. P. 1753–1760. doi: [10.4049/jimmunol.164.4.1753](https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.4.1753)
45. Slifka M.K., Homann D., Tishon A., et al. Measles virus infection results in suppression of both innate and adaptive immune responses to secondary bacterial infection. J Clin Invest. 2003. Vol. 111, N 6. P. 805–810. doi: [10.1172/JCI13603](https://doi.org/10.1172/JCI13603)

46. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S., et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. 2007. Vol. 447, N 7142. P. 326–329. doi: 10.1038/nature05762
47. Kuss S.K., Best G.T., Etheredge C.A., et al. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*. 2011. Vol. 334, N 6053. P. 249–252. doi: 10.1126/science.1211057
48. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, N 13. P. 5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108
49. Wilks J., Golovkina T. Influence of microbiota on viral infections. *PLOS Pathog*. 2012. Vol. 8, N 5. e1002681. doi: 10.1371/journal.ppat.1002681
50. Кузьмин А.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности псевдотуберкулеза в Приморском крае в современный период: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1997. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000048905>. Дата обращения: 12.06.2020.
51. Раков А.В., Яковлев А.А., Кузнецова Н.А. Взаимодействие *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium* в формируемой ими микробной ассоциации в эксперименте in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. № 7. С. 80–82. doi: 10.1007/s10517-019-04649-z
52. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012. Vol. 3, N 7. P. 556–565. doi: 10.4161/viru.22351
53. Hoiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS*. 2017. Vol. 125, N 4. P. 272–275. doi: 10.1111/apm.12686
54. Yang L., Liu Y., Wu H., et al. Current understanding of multi-species biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011. Vol. 3, N 2. P. 74–81. doi: 10.4248/IJOS11027
55. Elias S., Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS Microbiol Rev*. 2012. Vol. 36, N 5. P. 990–1004. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00325.x
56. Burmølle M., Ren D., Bjørnsholt T., Sørensen S.J. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol*. 2014. Vol. 22, N 2. P. 84–91. doi: 10.1016/j.tim.2013.12.004
57. Nadell C.D., Xavier J.B., Foster K.R. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol Rev*. 2009. Vol. 33, N 1. P. 206–224. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x
58. Moons P., Michiels C.W., Aertsen A. Bacterial interactions in biofilms. *Crit Rev Microbiol*. 2009. Vol. 35, N 3. P. 157–168. doi: 10.1080/10408410902809431
59. Тимченко Н.Ф., Раков А.В., Терентьева Н.А., Яковлев А.А. Характеристика смешанных биопленок бактерий семейства Enterobacteriaceae *Yersinia pseudotuberculosis* и *Salmonella Enteritidis* in vitro // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. № 1. С. 19–22.
60. Peters B.M., Jabra-Rizk M.A., O'May G.A., et al. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 193–213. doi: 10.1128/CMR.00013-11
61. Giaouris E., Chorianopoulos N., Doulgeraki A., Nychas G.J. Co-culture with *Listeria monocytogenes* within a dual-species biofilm community strongly increases resistance of *Pseudomonas putida* to benzalkonium chloride. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 10. e77276. doi: 10.1371/journal.pone.0077276
62. Lee K.W., Periasamy S., Mukherjee M., et al. Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *ISME J*. 2014. Vol. 8, N 4. P. 894–907. doi: 10.1038/ismej.2013.194

REFERENCES

1. Fernandez L., Mercader JM, Planas-Fèlix M, Torrents D. Adaptation to environmental factors shapes the organization of regulatory regions in microbial communities. *BMC Genomics*. 2014;15(1):877. doi: 10.1186/1471-2164-15-877
2. Comolli LR. Intra- and inter-species interactions in microbial communities. *Front Microbiol*. 2014;(5):629. doi: 10.3389/fmicb.2014.00629
3. Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses*. 2017;9(3):58. doi: 10.3390/v9030058
4. Giaouris E, Heir E, Desvaux M, et al. Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2015;(6):841. doi: 10.3389/fmicb.2015.00841
5. Miller GG. Biological significance of microbial associations [Biologicheskoe znachenie assotsiatsii mikroorganizmov]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 2000;(1):45–51. (In Russ).
6. Selivanov AA. Ecology of human adenoviruses [Ekologiya adenovirusov cheloveka]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 1983;(5):40–44. (In Russ).
7. Belov AB. Correlation of infection introduction and internal reservoirs of pathogens in the epidemic process. Proceedings of the nauchno-prakt. konferentsiya «Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoi ehpidemiologii»; January 28, 2009. Moscow, 2009. P. 32–44. (In Russ).
8. Nadaraya GP. The problem of simultaneous spread of various infections (integration epidemiology). Tbilisi; 1980. (In Russ).
9. Andreev IA. Human and bacterial world: problems of interaction [Chelovek i bakterial'nyi mir: problemy vzaimodeistviya]. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2009;79(1):41–49. (In Russ).
10. Larin FI, Zhukova LI, Lebedev VV, Rafeenko GK. Interference interaction of viruses in the regulation of an epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;(1):25–29. (In Russ).
11. Pozdeeva ES, Yakovlev AA. Integratsionnyi metod v epidemiologicheskoi diagnostike gepatitov B i C na modeli Primorskogo kraya. Saarbrücken: Lambert; 2012. (In Russ).
12. Chekunina SN, Yakovlev AA, Kolpakov SL. Epidemiological assessment of the integrative and competitive relations between hepatitis A and shigellosis impact on the epidemic process of the infection evolution. *Pacific Medical Journal*. 2015;(3):35–38. (In Russ).
13. Yakovlev AA, Kolpakov SL. Streptococcal infection in seafarers (marine epidemiology). Vladivostok: Medicina DV; 2013. (In Russ).
14. Yakovlev AA, Lapteva NI. Integration epidemiology of infections with a hemocontact transmission mechanism (HIV, hepatitis B and C) on the model of the Republic of Sakha (Yakutia). Vladivostok: Medicina DV; 2016. (In Russ).
15. Yakovlev AA, Burnasheva LS, Zhdanova SN. Integration epidemiology of tuberculosis and HIV infection (based on the model of the Republic of Sakha (Yakutia). Vladivostok: Medicina DV; 2017. (In Russ).
16. Cherkassky BL. System approach in epidemiology. Moscow: Meditsina; 1988. (In Russ).
17. Yakovlev AA, Pozdeyeva YS. The need for systems approach to studying the concomitant forms of viral hepatitis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2010;15(4):54–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/EID40509>
18. Yakovlev AA. The concept of integration-competitive development of epidemic process. *Pacific Medical Journal*. 2006;(3):10–14. (In Russ).
19. Yakovlev AA, Pozdeeva ES. Possible mechanisms of self-regulation of parasitic systems in the biogeocenosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):184–194. (In Russ). doi: 10.15690/vramn880

20. Schmalhausen II. Cybernetic questions of biology. Novosibirsk: Nauka; 1968. (In Russ).
21. Gromashevsky LV. General epidemiology. Moscow: Meditsina; 1965. (In Russ).
22. Belyakov VD, Yafaev RH. Epidemiology. Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ).
23. Litvin VYu, Ginzburg AL. Integrative processes in modern epidemiology. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2002;(4):63–72. (In Russ).
24. Baroyan OV, Porter DR. The Problem of mixed infections. In: Baroyan OV, Porter DR. *International and national aspects of modern epidemiology and microbiology*. Moscow: Meditsina; 1975. (In Russ).
25. Belaya OB, Belaya YuB. The Problem of mixed infections and their diagnostics. In: Belaya OB, Belaya YuB. *Mixed infections*. Moscow; 1986. (In Russ).
26. Nechaev VV, Ivanov AK, Pantelev AM. Socially significant infections. Part II. Saint Petersburg: Beresta; 2011. (In Russ).
27. Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. The comorbidity in epidemiology – new trend in public health research. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2016;(4):66–75. (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-2016-4-66-75
28. Shkarin VV, Blagonravova AS. Epidemiological features of combined infections. Nizhny Novgorod; 2017. (In Russ).
29. Buharin OV. Symbiotic interactions of microorganisms during infection. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2013;(1):93–97. (In Russ).
30. Pan'kov AS. Peculiarities of influenza bacterial interactions. *Izvestia Orenburg state agrarian university*. 2011;(2):278–281. (In Russ).
31. Bukharin OV, Lobakova ES, Nemtseva NV, Cherkasov SV. Associative symbiosis. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2007. (In Russ).
32. Bel'skij VV, Shatalova EV. The reciprocal effect of the causative agents in a mixed infection in burn injury. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 1999;(4):3–7 (In Russ).
33. Ginzburg AL, Il'ina TO, Romanova JuM. “QUORUM SENSING” or social behavior of bacteria. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2003;(5):86–93. (In Russ).
34. Nikolaev YuA. Distant information interactions in bacteria [Distantnye informatsionnye vzaimodeistviya u bakterii]. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2000;(5):597–605. (In Russ).
35. Smillie CS, Smith MB, Friedman J, et al. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature*. 2011;480(7376):241–244. doi: 10.1038/nature10571
36. Romanova YuM, Ilina TS, Ginzburg AL. Mobile genetic elements and their role in the evolution of pathogenic bacteria [Mobil'nye geneticheskie ehlementy i ikh rol' v ehvolyutsii patogennykh bakterii]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 2001;(11):15–20. (In Russ).
37. Christensen BB, Sternberg C, Andersen JB, et al. Establishment of new genetic traits in a microbial biofilm community. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64(6):2247–2255. doi: 10.1128/AEM.64.6.2247-2255.1998
38. Gorbakov VV, Hazanov AI, Blohina IP, et al. Natural course of combined hepatitis B and C [Estestvennoe techenie sochetannykh gepatitov B i C]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;3(3):21–23. (In Russ).
39. Yakovlev AA, Savilov ED. Problematic issues of General epidemiology. Novosibirsk: Nauka; 2015. (In Russ).
40. Bai L, Zhao Y, Dong J, et al. Co-infection of influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. *bioRxiv*. 2020;(2020):10.14.335893. doi: 10.1101/2020.10.14.335893
41. Mancini DA, Alves RC, Mendonça RM, et al. Influenza virus and proteolytic bacteria co-infection in respiratory tract from individuals presenting respiratory manifestations. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(1):41–46. doi: 10.1590/s0036-46652008000100009
42. Dubrovina TYa, Grabovskaya KB, Ivanova IA. Lethal synergy of virus-bacterial infections (model: influenza-Streptococcus) [Letal'nyi sinergizm virus-bakterial'nykh infektsii (model': gripp-streptokokk)]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*. 1989;(11):17–22. (In Russ).
43. Hahm B, Arbour N, Oldstone MB. Measles virus interacts with human SLAM receptor on dendritic cells to cause immunosuppression. *Virology*. 2004;323(2):292–302. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.011
44. Servet-Delprat C, Vidalain PO, Bausinger H, et al. Measles virus induces abnormal differentiation of CD40 ligand-activated human dendritic cells. *J Immunol*. 2000;164(4):1753–1760. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.1753
45. Slifka MK, Homann D, Tishon A, et al. Measles virus infection results in suppression of both innate and adaptive immune responses to secondary bacterial infection. *J Clin Invest*. 2003;111(6):805–810. doi: 10.1172/JCI13603
46. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. 2007;447(7142):326–329. doi: 10.1038/nature05762
47. Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, et al. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*. 2011;334(6053):249–252. doi: 10.1126/science.1211057
48. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108
49. Wilks J, Golovkina T. Influence of microbiota on viral infections. *PLOS Pathog*. 2012;8(5):e1002681. doi: 10.1371/journal.ppat.1002681
50. Kuz'min AV. *Mikrobiologicheskie i ehpidemiologicheskie osobennosti psevdotuberkuleza v Primorskom krae v sovremennyy period* [dissertation abstract]. Vladivostok; 1997. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000048905>. (In Russ).
51. Rakov AV, Yakovlev AA, Kuznetsova NA. Interaction of Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium in microbial association formed by them in vitro experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2019;(7):80–82. doi: 10.1007/s10517-019-04649-z
52. Faruque SM, Mekalanos JJ. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic Vibrio cholerae. *Virulence*. 2012;3(7):556–565. doi: 10.4161/viru.22351
53. Høiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):272–275. doi: 10.1111/apm.12686
54. Yang L, Liu Y, Wu H, et al. Current understanding of multi-species biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011;3(2):74–81. doi: 10.4248/IJOS11027
55. Elias S, Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(5):990–1004. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00325.x
56. Burmølle M, Ren D, Bjørnsholt T, Sørensen SJ. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol*. 2014;22(2):84–91. doi: 10.1016/j.tim.2013.12.004
57. Nadell CD, Xavier JB, Foster KR. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol Rev*. 2009;33(1):206–224. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x
58. Moons P, Michiels CW, Aertsen A. Bacterial interactions in biofilms. *Crit Rev Microbiol*. 2009;35(3):157–168. doi: 10.1080/10408410902809431
59. Timchenko NF, Rakov AV, Terent'eva NA, Yakovlev AA. Characteristic of the mixed bacteria of the Enterobacteriaceae family Yersinia pseudotuberculosis and S. enteritidis in vitro. *Zdorov'e. Meditsinskaya ehkologiya. Nauka*. 2019;(1):19–22. (In Russ).
60. Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):193–213. doi: 10.1128/CMR.00013-11
61. Giaouris E, Chorianopoulos N, Doulgeraki A, Nychas GJ. Co-culture with Listeria monocytogenes within a dual-species biofilm community strongly increases resistance of Pseudomonas putida to benzalkonium chloride. *PLoS One*. 2013;8(10):e77276. doi: 10.1371/journal.pone.0077276
62. Lee KW, Periasamy S, Mukherjee M, et al. Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *ISME J*. 2014;8(4):894–907. doi: 10.1038/ismej.2013.194

Яковлев Анатолий Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора [**Anatoly A. Yakovlev**, MD, PhD, Professor]; **тел.:** +7 (423) 244-63-53, **e-mail:** yakovlev-epid@yandex.ru, **SPIN-код:** 8049-7571, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7008-3804>

***Раков Алексей Владимирович**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора [**Alexey V. Rakov**, MD, PhD]; **адрес:** 690087, Владивосток, ул. Сельская, д. 1 [**address:** 1 Selskaya street, 690087, Vladivostok, Russia]; **тел.:** +7 (423) 224-26-04, **e-mail:** alexeyrakov@mail.ru, **SPIN-код:** 5819-3561, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1917-9189>

Поздеева Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России [**Ekaterina S. Pozdeeva**, MD, PhD]; **e-mail:** ka1383@mail.ru, **SPIN-код:** 6872-5720, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5507-9751>

** Для корреспонденции / For correspondence*

Поступила 12.11.2020

Принята к печати 28.11.2020

Опубликована 06.12.2020

Received 12.11.2020

Accepted 28.11.2020

Published 06.12.2020