

**Важнейшие результаты Института клеточного и внутриклеточного симбиоза
УрО РАН за 2025 год**

- по медицинским наукам

3.1.7.1. Роль микрофлоры в регуляции физиологических функций висцеральных систем организма

С применением омиксных технологий (ДНК метабаркодинг по 16S рНК и оценка метаболома методом 1H ЯМР-спектроскопии) исследованы бактериальные сообщества и метаболиты здоровых тканей (Н), опухолевых тканей аденоматозных полипов (АР) и колоректального рака (СТ). Установлены существенные различия бактериальных сообществ и метаболитов здоровых тканей, аденоматозных полипов, и колоректального рака. Установлено, что в тканях аденоматозных полипов вместе с накоплением ацетоацетата и бета-гидроксимасляной кислоты снижается обилие полезных бактерий, в особенности семейства *Lachnospiraceae*, увеличивается обилие бактерий-драйверов, включая *Gemella morbillorum* и *Morganella morganii*, которые могут перепрограммировать микроокружение полипа, что приводит к возникновению рака. Накопление бактерий-комменсалов *Aeromonas enteropelogenes*, *Aeromonas veronii* и *Fusobacterium nucleatum* subsp. *animalis* в совокупности с повышением концентрации фумарата может способствовать прогрессии колоректального рака. Полученные данные можно использовать в профилактике колоректального рака, ранней диагностике и прогнозировании (рис. 1) (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН совместно с Тебризским университетом медицинских наук (Тебриз, Иран), Госпиталем Аалинасаб Организации социального обеспечения (Тебриз, Иран), Тебризским филиалом Исламского университета Азад (Тебриз, Иран), Копенгагенским университетом, Копенгаген, Дания).

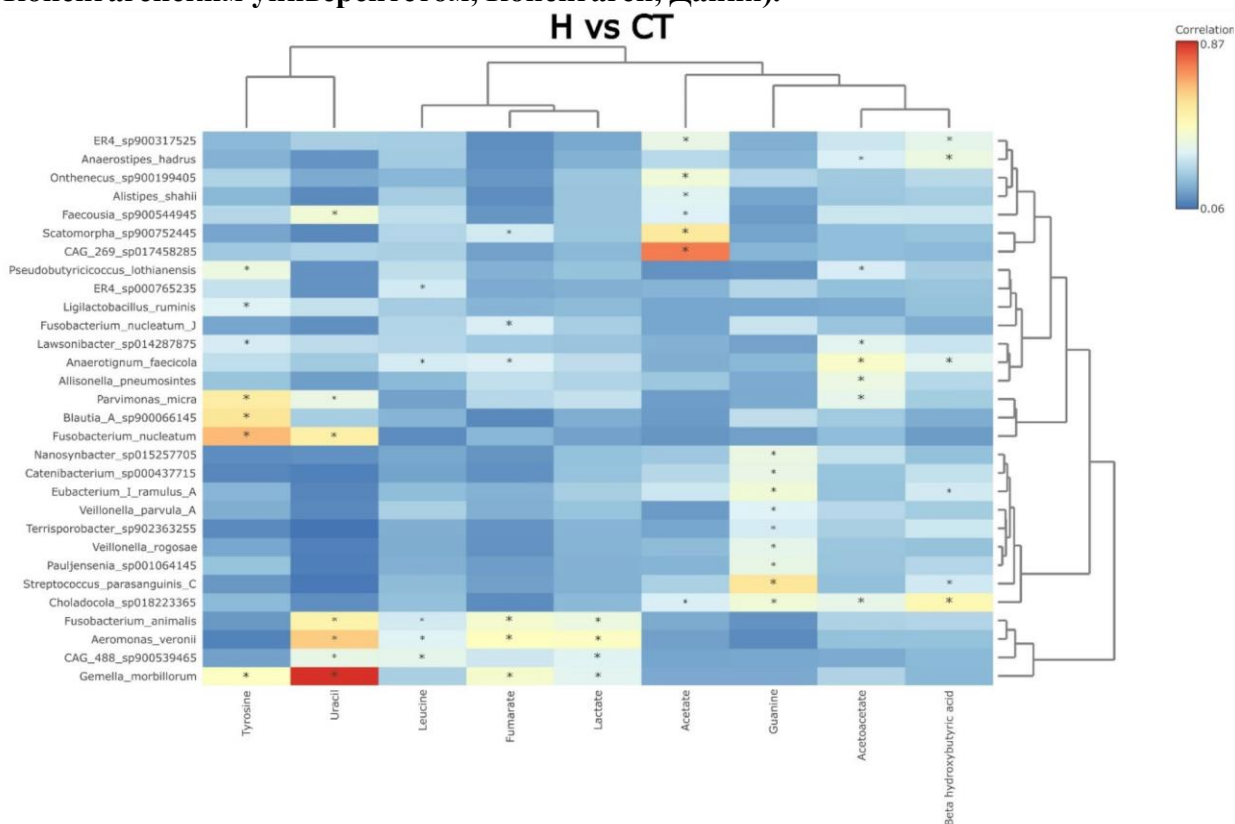


Рис. 1. Корреляционная тепловая карта метаболома и колоректального бактериома с использованием теста корреляции расстояний. Признаки со значением $p < 0,01$ считались значимыми. Значимые корреляции, превышающие порог $r=0,35$, отмечены звездочками. Н – здоровые ткани, СТ – колоректальный рак.

3.1.7.1. Роль микрофлоры в регуляции физиологических функций висцеральных систем организма

Показан выраженный антипролиферативный эффект пероксидпродуцирующих лактобацилл - представителей нормальной микробиоты влагалища в отношении клеток карциномы шейки матки. Внеклеточные метаболиты лактобацилл уменьшали устойчивость клеток карциномы шейки матки к окислительному стрессу, что приводило к значительному увеличению доли клеток карциномы, погибших путем апоптоза (рис. 2). Данный эффект сопровождался снижением метаболической активности клеток карциномы.

Полученные данные раскрывают новый механизм, посредством которого вагинальные лактобациллы могут оказывать локальную противоопухолевую защиту, вызывая контролируемую гибель трансформированных клеток. Выявлена способность вагинальных лактобацилл оказывать антипролиферативный эффект в отношении клеток карциномы шейки матки, которая может быть использована как дополнительный критерий отбора потенциально пробиотических бактерий, предназначенных для лечения и профилактики данной патологии. (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

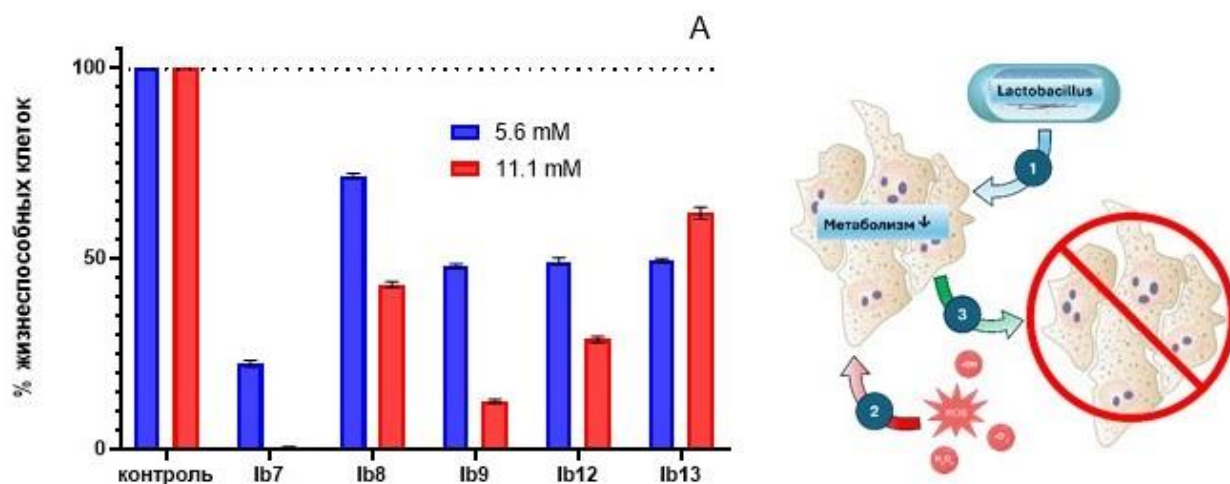


Рис.2. Влияние внеклеточных метаболитов вагинальных лактобацилл, стандартизированных по содержанию молочной кислоты, на выживаемость клеток HeLa в условиях окислительного стресса.

Условные обозначения по горизонтальной оси: Ib7–Ib13 — клетки, обработанные внеклеточными метаболитами лактобацилл

3.1.7.1. Роль микрофлоры в регуляции физиологических функций висцеральных систем организма

Исследованы морфологические изменения эритроцитов под влиянием микроорганизмов (рис. 3). Бактерии воздействуют на молекулы фосфолипидов мембран эритроцитов, способствуя асимметричному растяжению связи С-Н, снижению содержания насыщенных жирных кислот, и образованию неровной конформации и “текучести” мембраны. Выявлено уменьшение значений площади поверхности фазового изображения, фазового объема, а также увеличение толщины клеток эритроцитов под действием бактерий, что может приводить к трансформации двояковогнутой дискоидной формы, способствующей развитию процессов эритроцитоза. Полученные результаты расшифровывают механизмы взаимодействия бактерий с эритроцитами, что важно для понимания патогенеза инфекций, сопровождающихся бактериемией. (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН совместно с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Национальным исследовательским Мордовским государственным университетом им. Н.П. Огарёва)

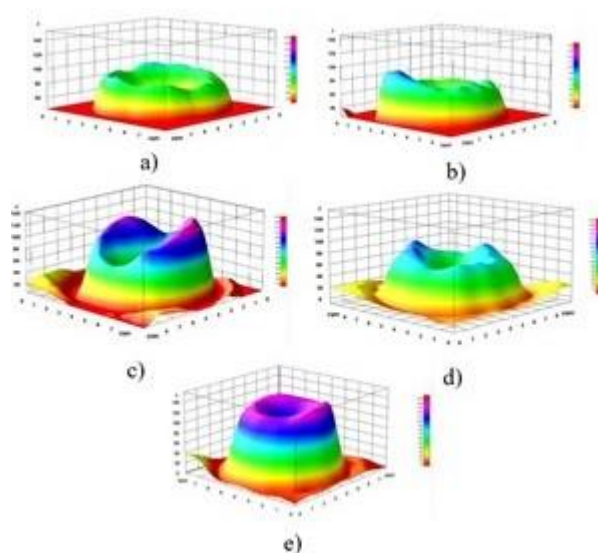


Рис. 3. 3D-моделирование эритроцитов после инкубации с микроорганизмами. Метод лазерной интерференционной микроскопии (X, Y: размеры эритроцитов, μm ; Z: оптическая разность хода (ОРХ, нм). а) контроль; б) при взаимодействии с *Escherichia coli*; в) при взаимодействии с *Staphylococcus aureus*; д) при взаимодействии с *Mycobacterium iranicum*; е) при взаимодействии с *M.rutilum*.

3.1.7.1. Роль микрофлоры в регуляции физиологических функций висцеральных систем организма

Охарактеризован биофиль профиль условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от больных с хроническим бактериальным простатитом (рис. 4). Установлена способность клинических изолятов (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*) инактивировать про- и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, TNF- α), лизоцим, а также формировать биопленки. Выделенные штаммы стафилококков характеризуются наличием комплекса генов вирулентности, включающих адгезию, колонизацию, инвазию, иммунорезистентность, с преобладанием генов, детерминирующих уклонение от иммунного ответа хозяина, что способствует хроническому течению бактериального простатита. Полученные результаты могут стать основой для разработки алгоритма прогнозирования персистенции патогенов в урогенитальном тракте мужчин и длительности течения инфекционно-воспалительного заболевания (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

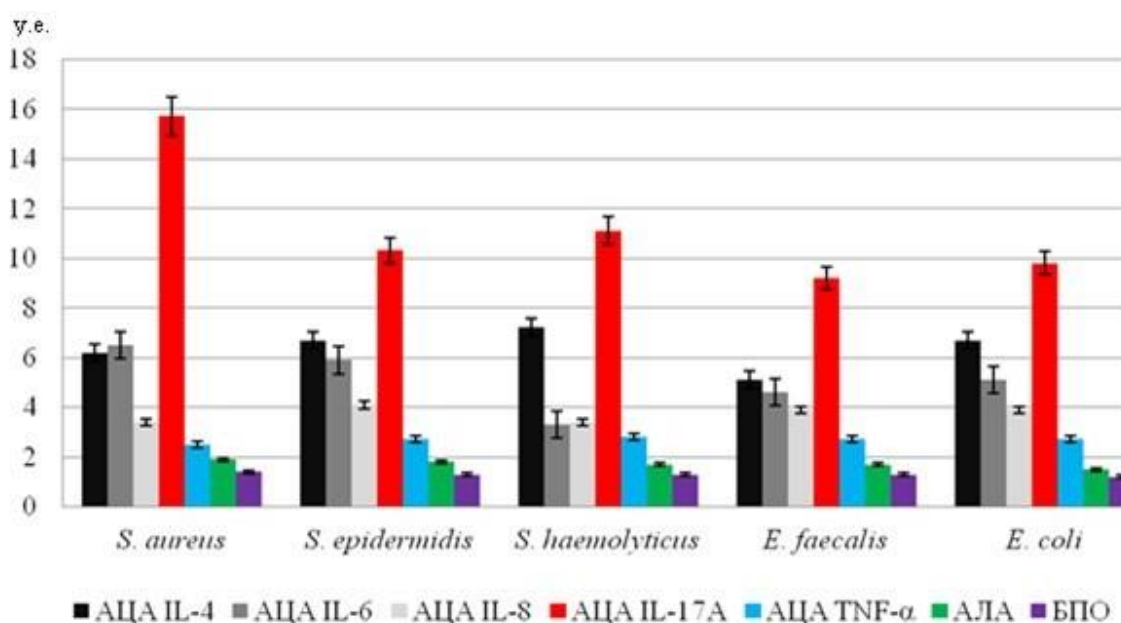


Рис. 4. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. АЦА IL-4 – антицитокиновая активность в отношении интерлейкина 4, IL-6 – АЦА в отношении интерлейкина 6, IL-8 – АЦА в отношении интерлейкина 8, IL-17A – АЦА в отношении интерлейкина 17A, TNF- α – АЦА в отношении фактора некроза опухоли-альфа, АЛА – антилизоцимная активность, БПО – биопленкообразование.

Для составления биофильного профиля выраженность АЦА IL-8, IL-17A, TNF- α приводили к условным единицам (y.e.): за 10 y.e. принимали 100% инактивации цитокинов.

3.1.7.2. Физиология микроорганизмов-симбионтов человека

Получены экспериментальные данные об ингибирующем действии супернатанта *Enterococcus faecium* 18 на формирующуюся и зрелую биоплёнку грибов рода *Candida*, а также с помощью сканирующей электронной микроскопии показана способность энтерококка к коагрегации с этими грибами (рис. 5). Полученные данные отражают сложные взаимодействия между грибами рода *Candida* и *E. faecium*, расширяют представления о механизмах межмикробного взаимодействия и открывают перспективы использования энтерококков в качестве основы для создания пробиотиков с антикандидозным действием (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

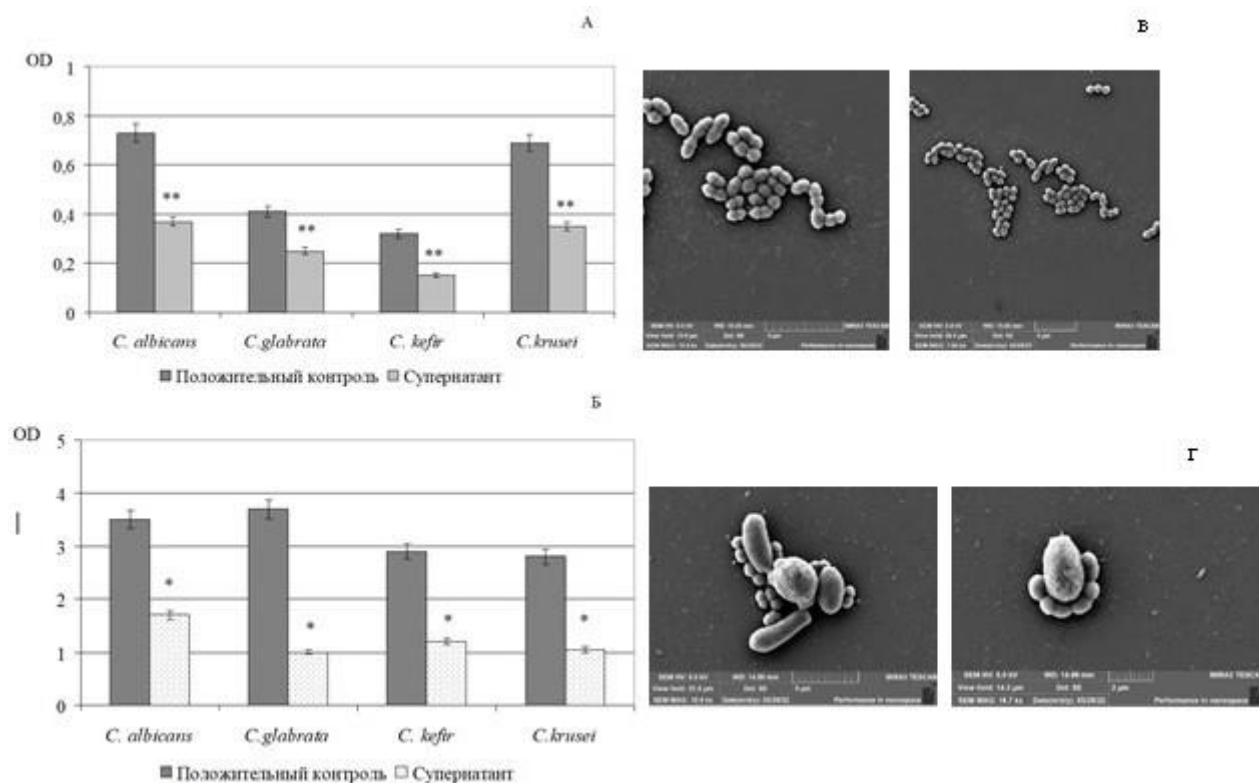


Рис. 5. Пробиотические свойства штамма *Enterococcus faecium* 18: влияние супернатанта *E. faecium* 18 на формирующуюся (А) и зрелую (Б) биопленку; аутоагрегация *E. faecium* 18 (В), коагрегация *E. faecium* 18 с грибами рода *Candida* (Г).

3.1.7.1. Роль микрофлоры в регуляции физиологических функций висцеральных систем организма

В условиях *in vitro* и *in vivo* показана способность бифидобактерий продуцировать нейроактивные соединения - продукты декарбоксилирования тирозина (L-3,4-дигидроксифенилаланин (L-DOPA), дофамин (DA), норадреналин (NA)) и триптофана (серотонин (5-НТ)), а также оказывать позитивное влияние на иммунологические показатели и органы иммуногенеза, микроэкологический статус кишечника и уровень сывороточного окситоцина экспериментальных животных (рис. 6). Полученные результаты свидетельствуют о системном действии метаболитов бифидобактерий на организм хозяина и способствуют пониманию механизмов межклеточных взаимодействий в симбиотической системе "микробиота-хозяин". Иммуномодулирующие и нейрорегуляторные свойства бифидобактерий следует использовать при разработке современных биопрепаратов и продуктов функционального питания (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

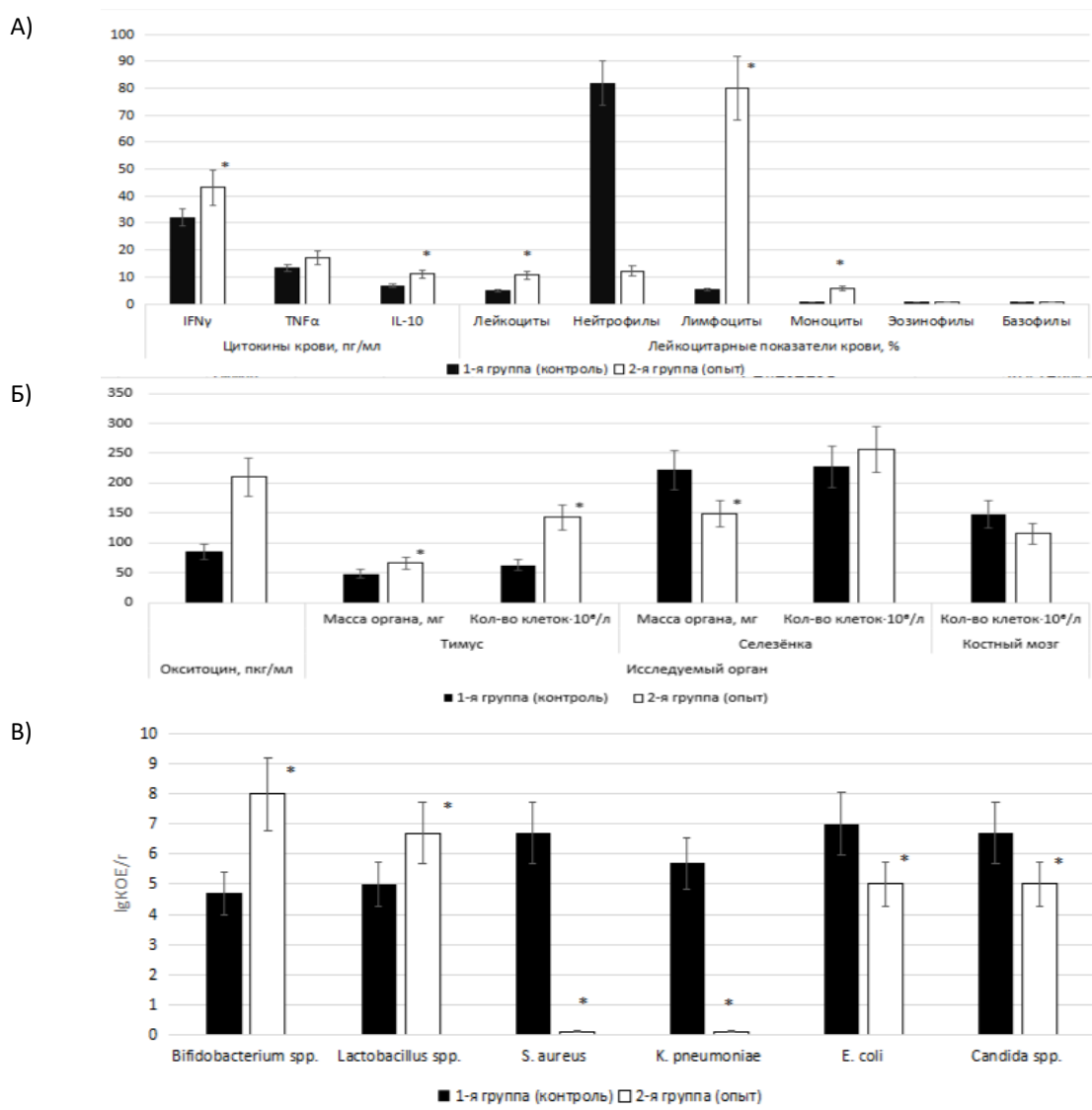


Рис. 6. Влияние бифидобактерий (*B. longum* ICIS-505 и *B. bifidum* ICIS-310) на иммунные показатели лабораторных животных (А), уровень сывороточного окситоцина и показатели лимфоидных органов (Б), показатели кишечной микробиоты (В) экспериментальных животных.

3.4.3.5. Симбиотические микробиоценозы пищеварительного тракта и роль микробиоты кишечника человека в норме и патологии

Предложено новое решение возможности управления иммунным гомеостазом толстого кишечника путем воздействия на ассоциации микросимбионтов, способных через продукцию метаболитов изменять цитокиновый статус и уровень эффекторов врожденного иммунитета. Выявлена разнонаправленность эффекта внеклеточных метаболитов бифидо- и лактобактерий на продукцию цитокинов иммунными клетками, что может служить основой технологии отбора штаммов с противовоспалительной активностью. Предложена «линейка» информативных параметров мишень-направленного действия, пригодная для оценки противовоспалительных эффектов новых пробиотических композиций (рис.7) (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

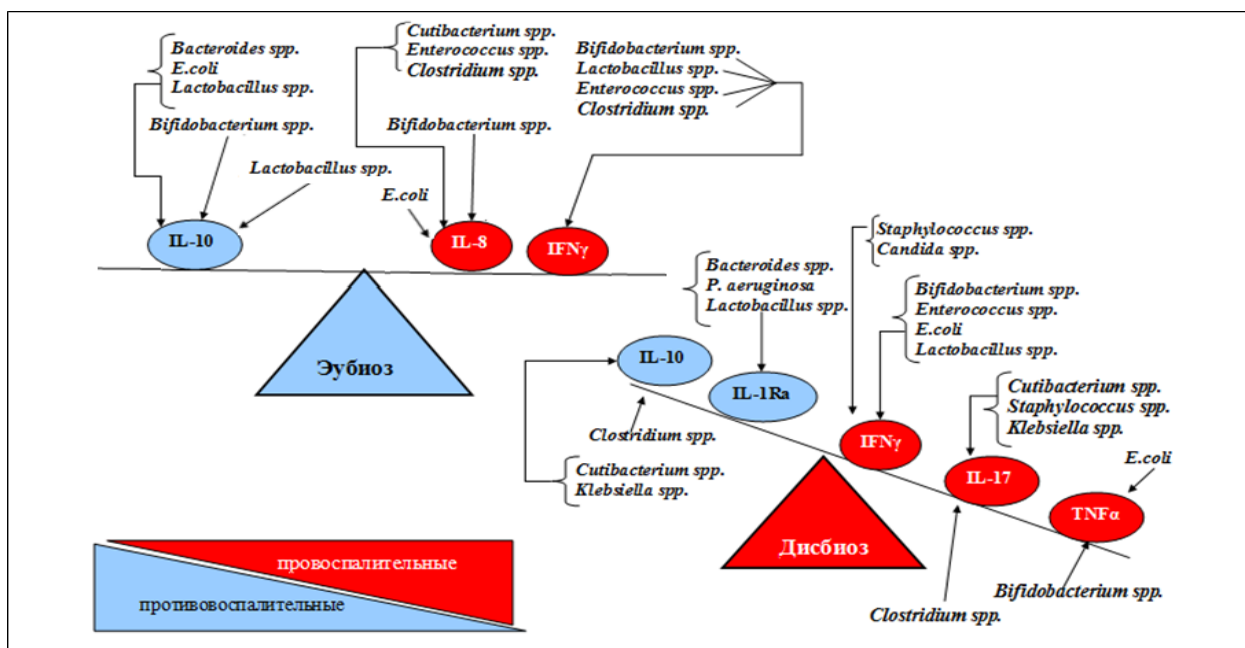


Рис. 7. Схема формирования баланса цитокинов под влиянием метаболитов микросимбионтов при эубиозе и дисбиозе толстого кишечника человека. Условные обозначения: { – ассоциации микроорганизмов.

3.1.7.2. Физиология микроорганизмов-симбионтов человека

Выявлена способность янусоподобных наночастиц CuO-Ag подавлять биопленкообразование, снижать адгезивную способность и повышать чувствительность к антимикробным соединениям клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* (рис.8). Выявлено, что физико-химические свойства янусоподобных наночастиц CuO-Ag, а именно размер, форма, поверхностный потенциал, играют решающую роль в формировании их антимикробной и антибиопленочной активности. Исследованные наночастицы CuO-Ag продемонстрировали высокую эффективность против биоплёнок по сравнению со смесью CuO и Ag, а также отдельными наночастицами Cu и Ag. Полученные результаты подтверждают потенциал янусоподобных наночастиц CuO-Ag в качестве перспективной альтернативы традиционным антибиотикам для борьбы с биоплёнко-ассоциированными инфекциями, вызываемыми патогенами группы ESKAPE (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН совместно с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации).

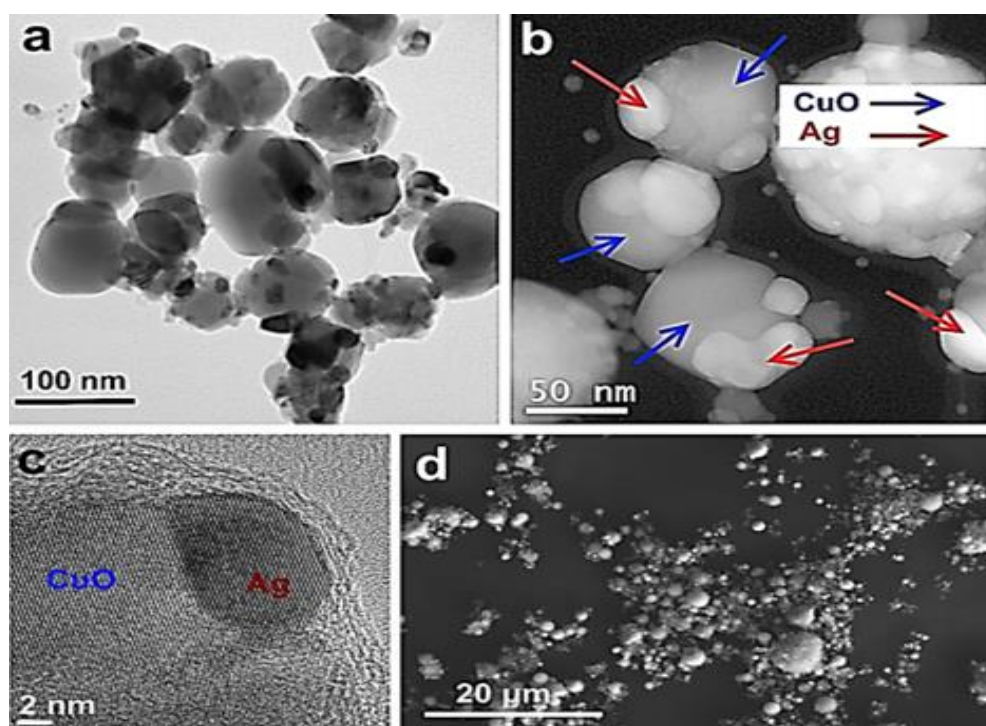


Рис. 8. Янусоподобные наночастицы, имеющие границы, разделяющие частицы на области, обогащенные Ag или CuO: трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) низкого разрешения (a, b); ТЭМ высокого разрешения (c); сканирующая электронная микроскопия (d).

- по биологическим наукам

1.6.6.2. Характеристика (в том числе метагеномный и транскриптомный анализ) микробных сообществ биосферы

С применением электронной микроскопии, анализа транскриптома и метаболома исследованы симбиотические взаимоотношения внутри ксиланолитического консорциума галофильных архей. Установлено, что наногалоархеи *Ca. Nanohalococcus occultus*, облигатные эктосимбионты галоархей, могут воздействовать как на своего основного хозяина *Haloferax volcanii*, так и на третьего члена консорциума *Halorhabdus* sp., модулируя экспрессию их генов. С помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) продемонстрирована возможность прикрепления *Ca. Nanohalococcus occultus* SVXNc к клеткам *Halorhabdus* sp. SVX81 и образования смешанных биопленок, в которых клетки архей связаны между собой клетками наногалоархей (рис. 9А-9D). Показано, что паразитизм *Ca. Nanohalococcus occultus* SVXNc на клетках *Haloferax volcanii* SVX82 может вызывать гибель клеток хозяина на поздних стадиях взаимодействия (рис. 9Е и 9F). Полученные данные открывают перспективу создания и регуляции ксиланолитических прокариотных консорциумов для утилизации отходов переработки древесины (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН совместно с Институтом полярных исследований (Мессина, Италия), Университетом Претории (Претория, ЮАР), Институтом катализа и нефтехимии (Мадрид, Испания)).

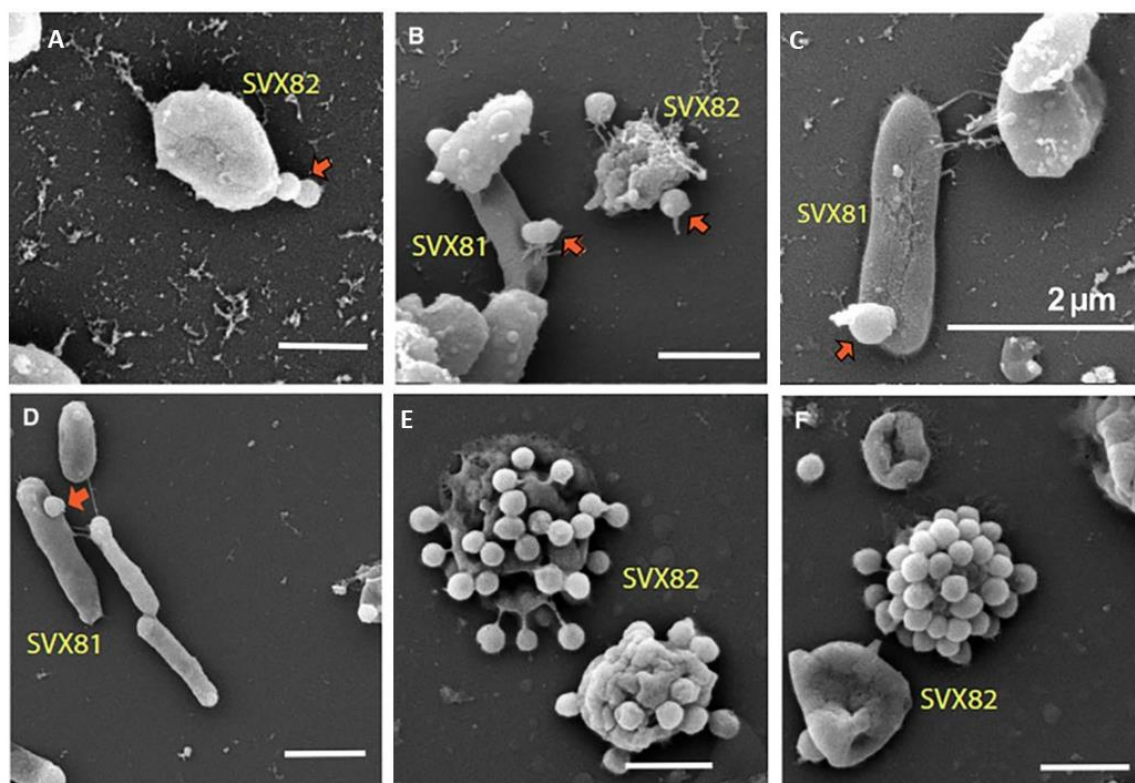


Рис. 9. Колонизация клеток архей в консорциуме эктосимбионтом *Ca. Nanohalococcus occultus* SVXNc: (А) колонизация первичного хозяина, *Haloferax volcanii* SVX82 (72 ч культивирования); (В) колонизация *H. volcanii* SVX82 и *Halorhabdus* sp.; (С и D) колонизация *Halorhabdus* sp. (120 ч культивирования); (Е и F) гиперколонизация *H. volcanii* (более одного месяца культивирования). *Ca. N. occultus* обозначен стрелками. СЭМ. Масштабная линейка: 2 мкм.

1.6.6.2. Характеристика (в том числе метагеномный и транскриптомный анализ) микробных сообществ биосферы

На модели сальмонеллезной инфекции свободноживущих амёб *Acanthamoeba castellanii* проанализирована динамика экспрессии генов на разных стадиях взаимодействия (рис. 10). Ранняя стадия характеризуется наиболее выраженным ответом на окислительный стресс, усилением экспрессии генов хемотаксиса и активацией генов SPI-1, отвечающих за проникновение в клетку хозяина. На второй стадии (8 ч) наблюдается повышение экспрессии генов вирулентности (SPI-2 и SPI-3), сопровождающееся максимальной экспрессией генов поглощения железа и ингибиторов лизоцима. Участие этих генов, вероятно, определяет успешность выживания сальмонелл в клетках акантамеб. На третьей стадии (15 ч) снижается регуляция метаболизма углерода и генов ответа на окислительный стресс, а также экспрессия всех остальных генов, что может быть свидетельством адаптации сальмонелл к внутриклеточным условиям. Гены, кодирующие вирулентность, поглощение железа и реакцию на окислительный стресс, активируются в клетках амёб, а их экспрессия зависит от стадии инфекции. Полученные данные открывают перспективы для разработки новых стратегий контроля сальмонелл в окружающей среде, направленных на разрыв звена «патоген-простейшее», что позволит повысить биологическую безопасность воды и пищевых продуктов (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН)

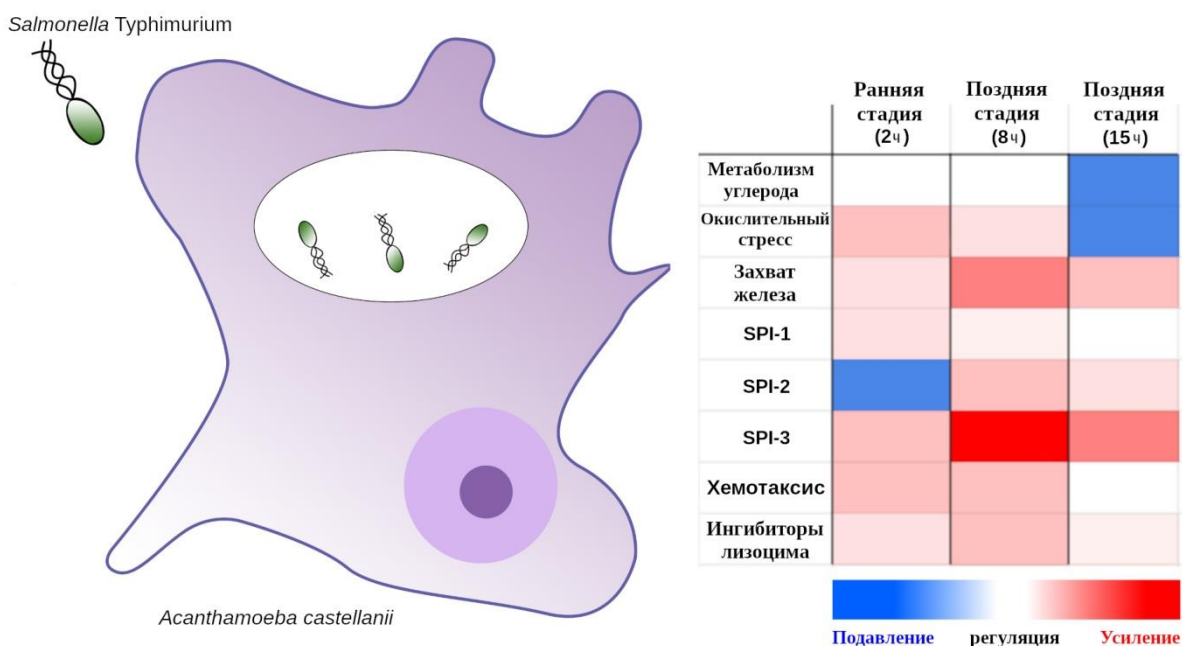


Рис. 10. Предлагаемая модель динамики экспрессии генов *Salmonella Typhimurium* 14028S на разных стадиях инфекции *Acanthamoeba castellanii*. Тепловая карта показывает относительную экспрессию ключевых функциональных групп генов сальмонелл через 2 ч, 8 ч и 15 ч после инфекции.

1.6.3.1. Разнообразие микроорганизмов

В результате изучения биоразнообразия водорослей водоемов государственного заповедника «Оренбургский» и биологического заказника «Светлинский» (Южный Урал) на основе ультраструктурных особенностей кремнеземных покровов клетки, исследованных с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), описаны два новых для науки вида рода *Mallomonas* Perty (Synurales, Chrysophyceae) — *M. kalmykovae* Ignatenko, E.S. Gusev & Yatsenko-Stepanova (рис. 11 А) и *M. prominentia* Ignatenko, E.S. Gusev & Yatsenko-Stepanova (рис. 11 Б). Описаны три новых для науки морфотипа стоматоцист Chrysophyceae: Stomatocyst 8 Ignatenko et al. (рис. 11 В), Stomatocyst 9 Ignatenko et al. (рис. 11 Г), Stomatocyst 10 Ignatenko et al. (рис. 11 Д); четыре морфотипа стоматоцист впервые зарегистрированы на территории России: Stomatocyst 68 Van de Vijver et Beyens emend. Ignatenko et al. (рис. 11 Е), Stomatocyst 99 Pang et Wang (рис. 11 Ж); Stomatocyst 101 Pang et Wang. (рис. 11 З), Stomatocyst 373 Taylor et Smol emend. Ignatenko et al. (рис. 11 И). Полученные данные расширяют сведения о разнообразии хризифитовых водорослей, а также о распространении и экологии редких видов.

(Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза ОФИЦ УрО РАН совместно с Институтом физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН (Москва) и Институтом проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН (Москва)).

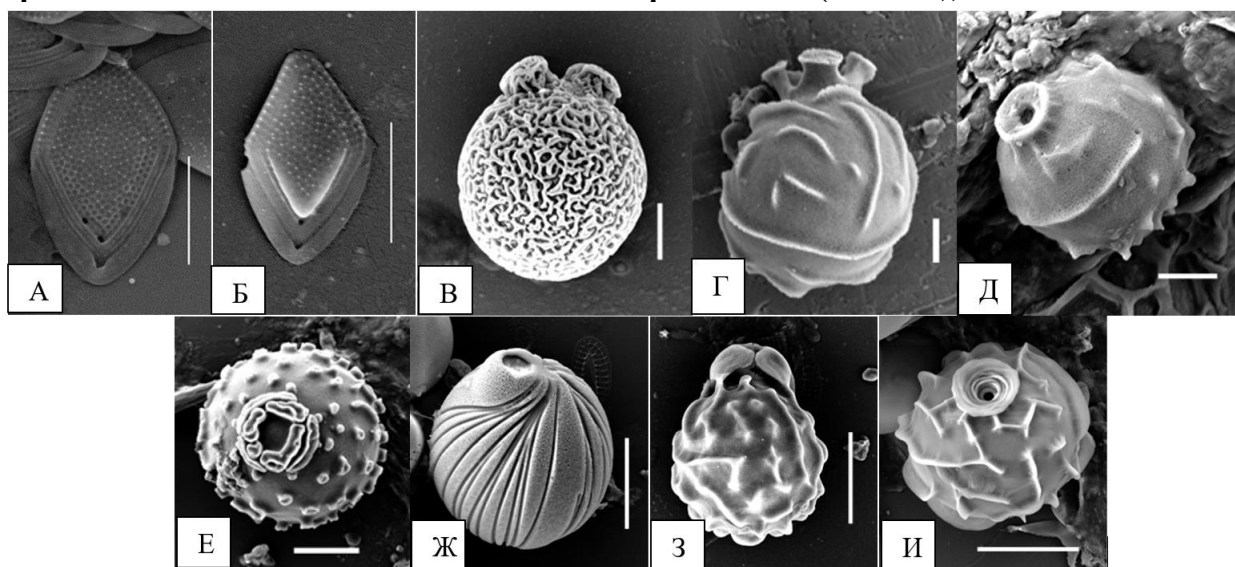


Рис. 11. Новые для науки виды рода *Mallomonas* Perty, новые для науки и впервые зарегистрированные на территории России морфотипы стоматоцист Chrysophyceae из водоемов Южного Урала. СЭМ. Масштабная линейка: 2 мкм.