

МІЖМІКРОБНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ АНТАГОНІСТІВ ТА СИМБІОНТІВ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО *HELICOBACTER PYLORI*

Бабич Є.М., Скляр Н.І., Волянський Ю.Л., Ждамарова Л.А., Білозерський В.І.
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Харків

«Познание взаимодействия – главное и наиболее существенное в науке, так как оно лежит в основании происходящих в мире процессов движения и развития» [1]. Цей вираз Блохіної І.М. та Угодчикова Г.О. на сьогодні в повній мірі можна віднести і до мікробного світу, погляди вчених на який починають змінюватись від уявлень про бактерії як строго одноклітинні організми до розгляду мікробних спільнот як цілісних структур, що регулюють свою життєдіяльність у залежності від зміни середовища оточення [2].

В літературі досить широко представлені дані по вивченню міжмікробних взаємовідносин у біотопах верхніх дихальних шляхів, шкіри, дистальних відділів шлунково-кишкового тракту [3-7]. Аналіз даних літератури, що стосуються асоціативних взаємовідносин представників мікробіоценозів шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема хелікобактерів із представниками супутньої мукозної мікрофлори, показав однонаправленість досліджень у даній області в напрямку вивчення антагоністичного впливу пробіотичних штамів на *H.pylori*. Так, виявлено конкурентні властивості лактобактерій та представників роду *Bacillus* стосовно хелікобактерів [8-10]. З літературних джерел відомо, що *H.pylori* персистує у патологічно змінених слизових оболонках в переважній більшості з іншими представниками мікробіоценозів гастроудоденальної зони, які можуть впливати не перебіг хронічних захворювань шлунка та ДПК [11-14]. Постійна персистенція різних видів мікроорганізмів в одних і тих же областях, особливо при такому тісному контакті, як у слизових оболонках проксимальних відділів травного тракту, напевне зумовлює різні форми взаємовідносин асоціантів, де члени біоти можуть конкурувати за поживні речовини та місце проживання і можуть “співпрацювати” один з одним у метаболітичних функціях і генетичному обміні [15, 16]. Тому метою дослідження було визначення особливостей міжмікробних взаємовідносин у представників мікробіоценозів слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки при запально-виразковій патології гастроудоденального тракту.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 61 штам *H.pylori*, 398 штамів бактерій, що віднесені до 9 різних таксономічних груп, та 37 штамів дріжджеподібних грибів, вилучені з біопатів слизових оболонок (СО) шлунка та ДПК 109 хворих на запально-виразкову патологію гастроудоденального тракту (ГДТ). Як тест-культури використовувались референс-штами бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51)), дріжджеподібних грибів роду *Candida* (*C.albicans* ATCC 885/653, *C.tropicalis* ВКПГУ 547/у), одержані з Філії Національного музею мікроорганізмів ІМІ ім. І.І. Мечникова.

Бактеріологічне дослідження біопатів на *H.pylori* та супутню умовно-патогенну мікрофлору проводили за методиками, описаним раніше [17, 18]. Виділення та ідентифікацію штамів бактерій проводили згідно з „Визначником бактерій Берджи”, 1997, грибів – „Визначником патогенних і умовно патогенних грибів”, 2001 за стандартними методиками.

Ферментативну активність мікроорганізмів визначали по їх здатності продукувати уреазу, лецитиназу, плазмокоагулазу, гемолізину за стандартними методиками [19, 20]. Гіалуронідазну активність виявляли за схемою McClean у модифікації Миронової Т.К. [21].

Мікроаерофільні умови культивування створювали у мікроанаеростатах за допомогою газогенеруючих пакетів Generator GENbox microaer (bioMerieux, Франція) або газової суміші, що була виготовлена у заводських умовах і складалась з 5% O₂, 10% CO₂ та 85% N₂.

Міжмікробні взаємовідносини *H.pylori* та супутньої мікрофлори були вивчені у 158 природних асоціаціях. Антагоністичні властивості 421 штаму мікроорганізмів, вилучених при гастродуоденальній патології, визначали до референс-штамів, 30 штамів *H.pylori* та 85 штамів супутньої мікрофлори.

Синхронізація культур перед постановкою дослідів досягалася одноразовим впливом низької температури (4⁰C) на протязі 30 хвилин [22].

Дослідження антагоністичної активності представників мукозної мікрофлори ГДТ проводили методом відстрочених посівів (перпендикулярних штрихів) [23]. Для цього з агарових культур мікроорганізмів готували суспензії з концентрацією мікробних клітин 10⁹ КУО/мл. По діаметру агарового середовища Гаузе робили штриховий посів мікроба-антагоніста, чашки інкубували в залежності від виду культур, що досліджувались, або мети досліду, у аеробних або мікроаерофільних умовах на протязі 72 годин. При визначенні конкурентів тест-штамів *H.pylori* посів мікробів-антагоністів проводили на відповідні середовища для вирощування хелікобактерів без додавання протимікробних речовин. Добові бульйонні культури тест-штамів мікроорганізмів підсівали перпендикулярно штриха мікроба-антагоніста петлею діаметром 3 мм, починаючи від штриха, не торкаючись його, до краю чашки. Відстань між посівами становила 1-1,5 см, на одній чашці досліджували 10-12 штамів. Чашки з посівами інкубували 24 години при дослідженні бактерій, 48 годин при дослідженні дріжджеподібних грибів та до семи діб при дослідженні хелікобактерів.

При визначенні антагоністичної активності анаеробних бактерій користувались методикою, викладеною у ФС 42-У-200/20-320-98, розділ 7 „Визначення антагоністичної активності препарату Біфікол”. Для створення анаеробних умов суспензію 18-годинної культури штаму *Serratia marcescens* №26 з концентрацією мікробних клітин 10⁹ КУО/мл засівали суцільним газоном на поживний агар, розлитий тонким шаром у кришці чашки Петрі та вирощували впродовж 4 годин при температурі 37⁰C. На дно чашки Петрі заливали агарове середовище Гаузе (при дослідженні тест-штамів *H.pylori* елективне середовище для хелікобактерів без протимікробних речовин) і петлею по діаметру чашки засівали смужкою стандартизовану мікробну суспензію досліджуваних анаеробних бактерій. Край чашки Петрі закривали стерильними резиновими обхватами шириною в 5 см (для створення анаеробних умов). Посіви інкубували впродовж 72 годин. Підсів тест-культур проводили як при дослідженні аеробних бактерій.

Контролями росту тест-культур були їх паралельні посіви на чашки з тими ж середовищами, але без досліджуємих культур-антагоністів. Облік результатів проводили шляхом виміру відстані, на якій був відсутній ріст тест-штамів. Тест-штами вважались нечутливими при зоні затримки росту (0-4) мм, малочутливими – зона (5-10) мм та високочутливими при зоні більшій ніж 10 мм [24].

Досліди проводили в трьох-, чотирьох- повторюваннях. Результати аналізували статистично за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2000 та "Biostat-4" з проведенням кореляційного аналізу та використанням параметричних критеріїв середнього значення (M) та його стандартного відхилення (m). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою критерію Ст'юдента, яка вважалась статистично значимою при p<0,05.

Результати та їх обговорення

В попередніх дослідженнях було показано, що мікробіоценози ГДТ при запально-виразковій патології представляють собою складні системи, які відрізняються не тільки багатокomпонентністю, але і видовим різноманіттям представників мікробного світу [17, 25]. Природно, що при цьому виникають певні взаємовідносини, які можуть впливати на кількісні та якісні характеристики мікробних спільнот.

Аналіз даних по частоті виявлення *H.pylori* у мікробіоценозах з різними показниками персистенції супутньої мікрофлори показав, що хелікобактери вірогідно більш часто (у 80,8% випадків) визначались у асоціаціях, що мали концентрацію супутньої мікрофлори $< \lg 5,0$ КУО/г біоптату. В той же час аналогічні по щільності заселення хелікобактернегативні мікробіоценози становили 54,1% ($p < 0,05$). При концентрації супутньої мікрофлори $> \lg 6,0$ КУО/г біоптату хелікобактери взагалі не вилучено. Майже у половині біоценозів персистенція *H.pylori* проходила на фоні концентрації супутньої УПМФ (4,1-5) \lg КУО/г біоптату, яка являється середнім показником щільності заселення СО ГДТ іншою мукозною мікрофлорою.

Питома вага мікробіоценозів з різною кількістю асоціантів статистично не відрізнялась у хелікобактерпозитивних та хелікобактернегативних мікробних спільнотах. У половині випадків *H.pylori* виділявся з 3-4-х компонентних мікробних угруповань.

Виявлені особливості спонукали проаналізувати кількісні характеристики асоціацій супутньої умовно-патогенної мікрофлори (УПМФ) у хелікобактерпозитивних мікробіоценозах та концентрацію *H.pylori*. Встановлено, що у монокультурі мікроаерофіли виділялись тільки у високих концентраціях ($7,62 \pm 0,82$) \lg КУО/г біоптату проти середніх показників їх персистенції у СО ГДТ ($5,71 \pm 1,46$) \lg КУО/г біоптату ($p < 0,05$). Проте в інших випадках виявити вірогідний вплив кількісних характеристик персистенції супутньої УПМФ на щільність заселення СО *H.pylori* не вдалося. Хелікобактери як у низьких ($\leq 5,0$ \lg КУО/г біоптату), так і у високих ($> 7,0$ \lg КУО/г біоптату) концентраціях вилучено з біоматеріалу на фоні концентрації супутньої мікрофлори $> 4,0$ \lg КУО/г біоптату у 75,8% та 85,7% випадків відповідно.

Вищесказане свідчить про те, що для характеристики взаємовідносин хелікобактерів та супутньої УПМФ найважливішим, імовірно, є видовий склад мікробних спільнот, в які входив *H.pylori*, які, в силу своїх біологічних особливостей, можуть пригнічувати чи сприяти росту та розмноженню хелікобактерів.

Поставлене завдання було виконане шляхом визначення кореляційних зв'язків між якісними (частота вилучення) та кількісними (концентрація) показниками персистенції *H.pylori* та супутньої УПМФ. Значимими вважали зв'язки з коефіцієнтом кореляції $> 0,4$. Позитивний кореляційний зв'язок враховували як синергічні взаємовідносини між асоціантами, негативний – як конкурентні. Зв'язки у проміжку $(-0,4) - (0,4)$ вважали індивідуальними.

Визначення кореляційних зв'язків між показниками частоти вилучення та концентрації *H.pylori* та супутньої УПМФ показало, що хелікобактери можуть співіснувати у біоценозах ГДТ із значною групою мікроорганізмів: аеробними бацилами, дріжджеподібними грибами, ентеробактеріями, ентерококами, коринебактеріями, мікрококами, стафілококами (коефіцієнт кореляції визначено в межах $(-0,23) - (0,31)$). Сприятливі умови персистенції *H.pylori* відзначено в асоціаціях з анаеробними неспоруючими бактеріями, НФГНБ та стрептококами (прямий кореляційний зв'язок із коефіцієнтом у межах $0,41-0,54$). Інгібуючий вплив на хелікобактери опосередковано визначено у представників біфідо- та лактобактерій ($r = -0,61$ та $r = -0,59$ відповідно). Останні також мали конкурентні властивості в мікробіоценозах з неферментуючими грамнегативними бактеріями (НФГНБ) ($r = -0,63$).

Між представниками інших видів мікроорганізмів виявлено взаємний стимулюючий ефект при одночасній персистенції між анаеробними неспоруючими бактеріями та дріжджеподібними грибами, стрептококами ($r = 0,42-0,43$). Кандиди також сприяли розмноженню ентерококів ($r = 0,45$), а останні добре співіснували зі стрептококами ($r = 0,49$). Ентеробактерії мали такі ж взаємовідносини з НФГНБ, а останні зі стрептококами та коринебактеріями ($r = 0,42-0,44$). Взаємовигідні відносини визначені між стафілококами та мікрококами ($r = 0,41$).

Вивчення конкурентних властивостей супутньої УПМФ щодо *H.pylori* методом відстроченого антагонізму показало, що із 421 штаму 85 культур (20,2%) різною мірою виявились антагоністами хелікобактерів. До найбільш активних конкурентів віднесено

аерококи й аеробні спороутворюючі палички, відносно яких виявились чутливими (93,3±7,1) % та (64,5±11,3) % тест-культур *H.pylori* відповідно. Меншою мірою антагоністичні властивості виявляли морганели та представники псевдомонад (відповідно (27,5±13,9) % та (22,1±10,5) % штамів хелікобактерів виявляли чутливість). Серед антагоністів із помірною активністю провідне місце належить *Bifidobacterium spp*, *Corynebacterium spp*, *Lactobacillus spp* (зони затримки росту від 58,6% до 71,7% тест-культур хелікобактерів були в межах від 5 до 10 мм). Проміжну конкурентну здатність у цій групі мали інші представники ентеробактерій (цитробактери, ентеробактер, кишкові палички, клібсієли), стрептококи та стафілококи (від 10,0% до 28,3% помірно чутливих штамів хелікобактерів).

Проте характеристика супутньої мікрофлори по антагоністичній активності відносно *H.pylori* має важливе значення лише в поєднанні з даними їх потенціалу ферментативної активності. Штами, які можуть активно посилювати запальні процеси при наявності антагоністичної активності, мають можливість займати домінуюче місце в мікробній асоціації та обтяжувати перебіг хвороби. Встановлено, що серед виявлених конкурентів *H.pylori* інертними у ферментативному відношенні (не продукували ензимів в межах проведеного дослідження, або мали тільки гемолітичну активність) виявились 32 штами супутньої мікрофлори: серед малоактивних антагоністів *H.pylori* 12 штамів (*E.coli*, *E.faecalis*, *S.mitis*, *S.salivarius*), 15 штамів із середніми властивостями (*Bifidobacterium spp*, *C.xerosis*, *Lactobacillus spp*) та 5 культур з високим антагоністичним потенціалом стосовно *H.pylori* (*A.viridans*, *B.subtilis*, *Pseudomonas spp*) (табл. 1).

Вивчення конкурентних властивостей між антагоністами *H.pylori* – представниками мукозної мікрофлори являється тільки частиною складних взаємовідносин у межах біоценозів ГДТ. З усіх можливих варіантів впливу одних бактерій на інші найбільш важливими, крім характеристики антагоністичних стосунків, являється визначення взаємодії виявлених антагоністів із мукозної мікрофлорою, яка сприяє персистенції *H.pylori*. Таку групу бактерій ми вибирали з мікрофлори, виділеної з біоптатів ГДЗ хворих на пептичну виразку та ерозивний гастродуоденіт, в яких були виявлені у високих концентраціях популяції *H.pylori*. Серед супутньої мікрофлори, що виявлялась у біоптатах у концентрації > 1g 4,0 КУО/г на фоні високої щільності заселення популяції хелікобактера (> 1g 6,0 КУО/г біоптату) найбільш часто зустрічались представники родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, родини *Enterobacteriaceae* та групи НФГНБ (*Acinetobacter spp* та *Alcaligenes spp*). В окремих випадках у біоценозах разом із вказаними мікроаерофілами персистували представники анаеробних неспороутворюючих бактерій, коринібактерій, мікрококів, а також дріжджеподібні гриби.

Таблиця 1 Характеристика антагоністичної активності мукозної УПМФ з низьким потенціалом ферментативної активності

Мікроорганізми-антагоністи	Кількість штамів	Розподіл тест-культур у % по чутливості до антагоністів (M±m)							
		<i>H.pylori</i> (n=30)				мукозна мікрофлора (n=85)			
		нечутливі	мало-чутливі	високочутливі	3	нечутливі	мало-чутливі	високочутливі	3
<i>A.viridans</i>	2	0	6,7±7,1	93,3±7,1	12,8±4,7	12,8±4,9	16,9±7,6	70,3±8,6	16,3±5,8
<i>B.subtilis</i>	1	11,1±5,0	24,4±7,2	64,5±11,3	7,8±4,6	26,4±6,6	26,8±7,2	46,8±8,9	12,5±6,8
<i>Bifidobacterium spp</i>	2	23,4±9,4	71,7±7,1	4,9±2,3	6,7±4,1	42,1±9,7	25,6±5,5	32,3±8,9	8,3±2,9
<i>C.xerosis</i>	3	34,4±11,1	63,9±9,0	1,7±0,9	5,2±3,4	84,8±10,7	10,4±3,2	4,8±1,8	6,8±2,5
<i>E.coli</i>	8	75,3±16,8	24,7±16,8	0	5,4±2,5	75,0±12,1	8,0±5,6	17,0±5,6	8,6±4,3

Мікроорганізми-антагоністи	Кількість штамів	Розподіл тест-культур у % по чутливості до антагоністів (M±m)							
		H.pylori (n=30)				мукозна мікрофлора (n=85)			
		нечутливі	малочутливі	високочутливі	3	нечутливі	малочутливі	високочутливі	3
<i>E.faecalis</i>	1	92,0± 3,8	8,0± 3,8	0	4,4± 2,5	78,0± 8,5	16,0± 5,7	6,0± 2,8	4,0± 2,6
<i>Lactobacillus spp</i>	10	32,4± 8,9	58,6± 7,2	9,0± 3,7	8,8± 3,9	38,0± 6,0	42,0± 4,0	20,0± 8,6	7,8± 1,6
<i>Pseudomonas spp</i>	2	37,6± 7,3	40,3± 8,2	22,1± 10,5	7,7± 3,3	73,6± 10,4	4,8± 1,8	21,6± 6,8	10,4± 3,8
<i>S.mitis</i>	1	70,1± 8,4	29,9± 7,1	0	4,1± 2,5	100,0	0	0	4,6± 1,9
<i>S.salivarius</i>	2	80,5± 8,4	19,5± 7,1	0	4,1± 2,5	98,5± 1,0	1,5± 1,0	0	5,2± 2,0
	32	50,5± 8,9	33,1± 12,1	16,4± 7,1	6,1± 3,2	72,9± 8,9	13,3± 4,1	13,8± 3,9	8,2± 3,6

Примітки:

1. n – кількість штамів;
2. 3 – зони затримки росту тест-культур у мм (M±m).

Встановлено конкурентні властивості вказаної групи бактерій стосовно високоактивних у ферментативному відношенні антагоністів та симбіонтів *H.pylori*. До найбільш активних віднесено штами *A.viridans* та *B.subtilis* (подавляли життєдіяльність від 67% до 92,1% тест-культур, середні зони затримки росту реєструвались у межах від 12,5 до 16,3 мм). Із числа антагоністів, що мали помірні конкурентні властивості відносно хелікобактерів, згаданими вище ознаками частіше характеризувались лактобактерії та псевдомонади (майже половина штамів пригнічувала тест-культури в середніх межах від 7,8 до 10,4 мм). Заслуговують на окрему увагу конкуренти відносно найбільш поширених серед мукозної мікрофлори при ГДП стафілококів та стрептококів. Інгібіторами *Staphylococcus spp*, крім високоактивних антагоністів із низькою ферментативною активністю, були визначені також представники біфідобактерій – зони затримки росту (12,4±3,3) мм, кишкові палички – (15,6±3,9) мм, лактобактерії – (13,4±3,5) мм та псевдомонади – (15,4±4,2) мм. Тест-об'єкти *Streptococcus spp* проявляли високу чутливість до штамів *A.viridans*, *B.subtilis* (середні зони інгібіції від 12,4 до 22,3 мм) та середню до представників *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp*, *C.xerosis* та *S.salivarius* (від 5,2 до 7,2 мм).

Визначення векторної спрямованості взаємодії між антагоністами *H.pylori* з низьким набором продукуємих ензимів до відповідних конкурентів, що характеризувались високою ферментативною активністю, показало, що до штамів *A.viridans*, *B.subtilis*, *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp*, *C.xerosis* та меншою мірою *E.coli* активних конкурентів виявлено не було.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено достовірний вплив на частоту вилучення та концентрацію *H.pylori* у слизових оболонках гастродуоденального тракту у хворих на пептичні виразки та гастродуоденіти показників персистенції супутньої мукозної мікрофлори, зокрема щільності заселення слизових оболонок та видового складу асоціацій. Окреслені групи мікроорганізмів супутньої мікрофлори, серед яких є конкуренти та симбіонти хелікобактерів. Визначені бактерії-антагоністи *H.pylori* охоплюють представників різних таксономічних груп, що характеризуються як високою, так і низькою ферментативною активністю в межах досліджених ензимів (уреаза, гіалуронідаза, лецитиназа, плазмокоагулаза, гемолізину). Відібрано ферментативноінертні високоактивні конкуренти *H.pylori* (бактерії родів *Bacillus*, *Pseudomonas* та штами *Aerococcus viridans*), що

одночасно подавляють життєдіяльність симбіонтів та конкурентів хелікобактерів з високим потенціалом ферментативної активності. Вказані штами є перспективними для розробки пробіотичних препаратів.

Список літератури

1. Блохина И.Н., Угодчиков Г.А. Исследование динамики микробных популяций (системный подход). – Горький: Волго-Вятское изд-во, 1980. – С.7.
2. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т.48, №10. – С.32-39.
3. Сытник С.И. Антагонистическое действие коринебактерий и бацилл кожного экотипа на стафилококки // Микробиол. журн. – 1989. – Т.51, №1. – С. 82-86.
4. Несвижский Ю.В., Воробьев А.А., Белоносов С.С. и соавт. Анализ простых межмикробных взаимоотношений в микробиоценозе толстой кишки человека // Вестн. Рос. Акад. Мед. наук. – 1997. – №3. – С.23-26.
5. Волянский Ю.Л., Бабич Е.М., Москаленко В.Ф. и соавт. Механизмы саморегуляции в микробиоценозах и новые аспекты профилактики менингококковой инфекции / Под ред. Волянского Ю.Л. – Харьков, 1999. – 280 с.
6. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодействия (в норме и при патологии) // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2000. – № 4 (прил.). – С.82-85.
7. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora // Gut. – 1998. – Vol.42, №1. – P.2-7.
8. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Огай Д.К. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori* // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1997. – №3. – С. 89-91.
9. Coconnier M.-H, Lievin V., Hemery E., Servin A.L. Antagonistic Activity against *Helicobacter* Infection In Vitro and In Vivo by the Human *Lactobacillus acidophilus* Strain LB // Appl. and Environm. Microbiology. – 1998. – Vol.64, №11. – P. 4573-4580.
10. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In Vitro Anti-*Helicobacter pylori* Activity of the Probiotic Strain *Bacillus subtilis* 3 Is Due to Secretion of Antibiotics // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2001. – Vol.45, №11. – P.3156-3161.
11. Преображенский В.Н., Климов Н.П., Катков В.И. и соавт. Роль *Campylobacter pylori* и мукозной микрофлоры в патогенезе длительно незаживающих язв желудка // Терапевт. арх. – 1991. – №2. – С.19-21.
12. Гулевський С.М. *Helicobacter pylori* та інша мукозна мікрофлора шлунка при хірургічному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, Дніпропетр. держ. мед. акад, 1999. – 19 с.
13. Бондаренко В.М., Червинец В.М., Воробьев А.А. Роль персистирующих условнопатогенных бактерий в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол. – 2003. – №4. – С. 11-17.
14. Adamsson I., Nord C.E., Lundquist P. et al. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients // J. of Antimicrob. Chemotherapy. – 1999. – Vol.44, №5 – P.629-640.
15. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.1: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Грантъ, 1998. – 286 с.
16. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. Межбактериальные взаимодействия // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2003. – №4. – С.3-8.

17. Ромашкина Л.Н., Скляр Н.И. Микробиоценозы желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальных пептических язвах // Сучас. гастроентерол. – 2003. – №1(11). – С.67-71.
18. Скляр Н.І., Бабич О.Є. Характеристика штамів *Helicobacter pylori*, виділених від хворих з гастродуоденальною патологією // Буковинський мед. вісник. – 2004. – № 4. – С.51-54.
19. Методы общей бактериологии: Пер. с англ. В 3-х т./ Под ред. Ф. Герхардта – Т.2. – М.: Мир, 1984. – 472 с.
20. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика. / Под ред. М.Х. Турьянова, М. Каппа – Ч. I. – М.: Каппа, 1995. – 111 с.
21. Миронова Т.К. Гиалуронидаза у менингококка // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1978. – №2. – С.91-93.
22. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. – М.: Медицина, 1992. – С.29-59.
23. Егоров Н.С. Микробы-антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности. – М.: Высшая школа, 1965. – 211 с.
24. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В. Вивчення на прикладі *E.coli* шт. М-17, введеної в препарат біфікол, закономірностей прояву антагоністичних властивостей мікроорганізмів, що належать до різних таксономічних одиниць, є збудниками дисбактеріозу кишечника, гнійно-запальних процесів та пробіотичними штамми // Галиц. лікар. вісник. – 2004. – Т.11, №4. – С.9-11.
25. Скляр Н.І., Ромашкіна Л.М., Бабич О.Є. і співавт. Мікрофлора шлунку та дванадцятипалої кишки хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденальної зони // Медицина сьогодні и завтра. – 2005. – №1. – С.38-43.

УДК 579.262/266:616.3-092

МІЖМІКРОБНІ ВЗАЄМВІДНОСИНИ АНТАГОНІСТІВ ТА СИМБІОНТІВ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО *HELICOBACTER PYLORI*

Бабич Є.М., Скляр Н.І., Волянський Ю.Л., Ждамарова Л.А., Білозерський В.І.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Харків

В роботі представлені результати визначення характеру міжмікробних взаємовідносин 158 асоціацій, вилучених з біоптатів гастродуоденального тракту 109 хворих на пептичні виразки та гастродуоденіти. По відношенню до *Helicobacter pylori* встановлені мікроорганізми-симбіонти та антагоністи, що характеризувались як високим так і низьким потенціалом ферментативної активності. Серед групи бактерій, що активно подавляли життєдіяльність хелікобактерів, визначені штами, які також виявились конкурентами супутньої мукозної мікрофлори з високим потенціалом ферментативної активності та мікроорганізмів-симбіонтів *Helicobacter pylori*. Вилучені штами є перспективними для розробки пробіотичних препаратів.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, мукозна мікрофлора, міжмікробні взаємовідносини, гастродуоденальна патологія.

МЕЖМИКРОБНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ И СИМБИОНТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К HELICOBACTER PYLORI

Бабич Е.М., Скляр Н.И., Волянский Ю.Л., Ждмарова Л.А., Белозерский В.И.

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков

В работе представлены результаты определения характера межмикробных взаимоотношений 158 ассоциаций, изолированных из биоптатов гастродуоденального тракта 109 больных с пептическими язвами и гастродуоденитами. По отношению к *Helicobacter pylori* установлены микроорганизмы-симбионты и антагонисты, которые характеризовались как высоким, так и низким потенциалом ферментативной активности. Среди группы бактерий, активно ингибирующих жизнедеятельность хеликобактеров, определены штаммы, которые также установлены как конкуренты сопутствующей мукозной микрофлоры с высоким потенциалом ферментативной активности и микроорганизмов-симбионтов *Helicobacter pylori*. Выделенные штаммы перспективны для разработки пробиотических препаратов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, мукозная микрофлора, межмикробные взаимоотношения, гастродуоденальная патология.

UDC 579.262/266:616.3-092

MICROBIAL INTERACTIONS OF ANTAGONISTS AND SYMBIONTS IN RELATION TO HELICOBACTER PYLORI

Babych E.M., Sklyar N.I., Volyansky Y.L., Zhdamarova L.A., Belozersky V.I.

I.Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology AMS of Ukraine, Kharkiv

The results on determination of character of microbial interactions of 158 associations isolated from bioptic samples of gastroduodenal tract in 109 patients with peptic ulcer and gastroduodenites are presented in this paper. Microorganisms-symbionts and antagonists in relation to *Helicobacter pylori* have been determined which were characterized by both high and low potential of enzyme activity. Within the group of bacteria which actively inhibited vital functions of helicobacters there were determined strains which are found to be competitors as well to the concomitant mucosal microflora with high potential of enzyme activity and to microorganisms-symbionts for *Helicobacter pylori*. The strains isolated are promising for development of probiotic preparations.

Key words: *Helicobacter pylori*, mucosal microflora, microbial interactions, gastroduodenal pathology