

## ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

УДК 591.152:579.61

### ПАРАЗИТАРНЫЕ ИНВАЗИИ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ (ОБЗОР)

© 2022 г. Г. И. Извекова<sup>®</sup>

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанова РАН, Борок, 109,  
Некоузский р-н, Ярославская обл., 152742 Россия

<sup>®</sup>E-mail: izvekova@ibiw.ru

Поступила в редакцию 23.04.2021 г.

После доработки 29.05.2021 г.

Принята к публикации 20.12.2021 г.

В обзоре проанализированы работы, посвященные исследованиям взаимодействия паразитов, обитающих в кишечнике позвоночных животных, и микробиоты хозяина, а также влияния этих членов кишечной экосистемы на хозяина. Рассмотрено влияние гельминтов на состав микробиоты хозяина, его иммунитет, некоторые аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания кишечника, отмечена антимикробная активность гельминтов. Понимание сложных трехсторонних взаимодействий между хозяином, его микробиотой и паразитами – фундаментальная проблема паразитологии, лежащая в основе поиска новых подходов к оздоровлению животных и человека.

**Ключевые слова:** паразитические черви, кишечная микробиота, взаимоотношения хозяин–паразит–микробиота

**DOI:** 10.31857/S1026347022040072

К настоящему времени доказано, что существование высших организмов невозможно без постоянного взаимодействия с микроорганизмами, а многие физиологические процессы у человека, животных и растений неразрывно связаны с соответствующими процессами у населяющих их бактерий (Rowland *et al.*, 2018). Различные группы паразитов, в том числе гельминты, простейшие и членистоногие, прямо или косвенно взаимодействуют друг с другом и с микроорганизмами. Эти взаимодействия могут быть либо полезными, либо вредными для одного или обоих видов патогенов. Также и для хозяина эти взаимодействия могут быть вредными или выгодными. Выяснение масштабов и значения этого взаимодействия, а также оценка природы взаимоотношений паразитов и бактерий могут иметь большое значение для профилактики ряда инфекционных заболеваний (Ashour, Othman, 2020).

Симбионтные отношения между животными и микроорганизмами, населяющими пищеварительный тракт, – одна из наиболее важных характеристик пищеварительной системы. Животное-хозяин и его кишечная микробиота представляют комплексную экологическую систему, в которой микробиота оказывает значительное влияние на хозяина, а составляющие микробиоценоза – друг на друга. Нормальная микробиота пищеварительного тракта играет важную роль в формировании

иммунитета хозяина, синтезе ряда ферментов и витаминов, утилизации пищевых субстратов с продукцией незаменимых аминокислот (Извекова, 2008; Berrilli *et al.*, 2012; Rowland *et al.*, 2018). Существует обширная литература, посвященная количественному и качественному составу энтеральной микробиоты различных видов позвоночных животных (Austin, 2006; Goma, 2020). Исследования в этом направлении ведутся достаточно давно, а с развитием метагеномных методов расширяют и уточняют представления об экосистеме кишечника.

В последние годы особенно с развитием метагеномных исследований значительно возрос интерес к изучению микробиоты кишечника человека. Микробиота кишечника очень разнообразна и содержит триллионы микроорганизмов. Формирование и увеличение разнообразия кишечного микробиома начинается с рождения, в то время как изменение состава зависит от различных факторов. Изменения в составе и функциях кишечной микробиоты влияют на проницаемость кишечных оболочек, пищеварение и обмен веществ, а также иммунные ответы. Изменение баланса кишечной микробиоты приводит к нарушению метаболизма и развитию многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также иммунологических и психоневрологических болезней. Поэтому исследования взаимосвязи между кишечной микро-

биотой и хозяином приобретают важное значение (Goma, 2020).

Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта часто делят окружающую среду с паразитическими червями, что ведет к физическому и физиологическому взаимодействию между двумя группами. Такие ассоциации могут влиять на здоровье хозяина, а также на популяции бактерий и гельминтов. Исследования в области взаимодействия между микробиомом и паразитическими гельминтами находятся на ранних стадиях (Glendinning *et al.*, 2014; Zaiss, Harris, 2016). В то же время проблема взаимоотношений паразита и его хозяина – одна из фундаментальных проблем паразитологии. Для установления тесных специфических взаимоотношений при попадании в организм хозяина паразит всесторонне адаптируется к жизни в этих условиях. Хозяин, паразит и симбиотная микробиота представляют собой микробиоценоз со сложившимися за время совместной эволюции тесными взаимоотношениями, исследование которых важно для понимания происходящих в нем процессов (Извекова, 2008; Zaiss, Harris, 2016). Известно, что кишечные гельминты влияют на протекающие в кишечнике физиологические процессы, в первую очередь, секрецию слизи и продукцию антимикробных пептидов, которые, в свою очередь, могут влиять на выживаемость бактерий и их пространственную организацию (Dezfuli *et al.*, 2016). Взаимодействие между паразитом и его хозяином происходит в основном посредством секреторируемых белков, в совокупности называемых “секретомом”. Белки, секреторируемые паразитом, способны модифицировать окружающую среду хозяина и модулировать его иммунную систему. Состав и функция этих белков варьирует в зависимости от экологии, образа жизни и окружающей среды (Cuesta-Astroz *et al.*, 2017). Известно, что экскреторно-секреторные белки паразитарного происхождения играют важную роль при различных инфекциях и взаимодействиях хозяин–патоген (Ranganathan, Garg, 2009; Huang *et al.*, 2019), они регулируют баланс между паразитом и хозяином, в результате чего паразит может существовать в хозяине достаточно продолжительное время (Huang *et al.*, 2019). Кишечные паразиты сталкиваются не столько с реакциями иммунитета, сколько с задачей повышения устойчивости к протеолитическим ферментам хозяина, деструктивному воздействию которых обитатели кишечника постоянно подвергаются. Гельминты секретируют различные белки, в том числе протеазы, ингибиторы протеаз, аллергены, гликолитические ферменты и лектины. Однако относительное количество каждого из них варьирует у различных паразитов и на разных стадиях жизненного цикла (Hewitson *et al.*, 2009).

Некоторые исследователи считают, что гельминты, представляют собой важный компонент

биома позвоночных животных, во многом повлиявший на эволюцию их генов. Например, есть мнение, что отсутствие этих макроскопических организмов на раннем этапе развития и жизни людей в западной культуре, вероятно, приводит к возникновению различных иммунологических заболеваний человека (McKenney *et al.*, 2015). Однако взаимодействие между микробиомом и гельминтами остается плохо изученным.

Микробиота кишечника жизненно важна для здоровья хозяина, и поэтому различными авторами предпринимаются многочисленные попытки выяснить механизмы, влияющие на изменение ее состава и разнообразия. Взаимодействия хозяин–гельминт и хозяин–микробиота сравнительно хорошо изучены, в отличие от взаимоотношений микробиота–гельминт, которые обычно сосредоточены на экспериментальной инфекции одного вида гельминтов у лабораторных животных (Kreisinger *et al.*, 2015). Гельминты эволюционировали совместно с микробиотой кишечника и их хозяевами. В последнее время это трехстороннее взаимодействие начинают исследовать, что позволяет разработать новые терапевтические стратегии для лечения некоторых метаболических и воспалительных заболеваний (Loke, Lim, 2015).

Интересен взгляд на различия жизненных стратегий между симбиотическими видами микробиоты и паразитическими или патогенными организмами. Симбиотные виды микробиоты воздействуют на среду обитания с минимальным ущербом для хозяина. Напротив, большинство паразитов и патогенных бактерий нарушают слизистый барьер, истощают запас питательных веществ и более глубоко влияют на иммунную систему хозяина, что функционально значительно сложнее. По мнению некоторых авторов, этим можно объяснить, почему большое число видов комменсальных и симбиотических бактерий колонизируют желудочно-кишечный тракт, но число гельминтов и патогенных бактерий, которые могут это сделать, ограничено (Reynolds *et al.*, 2015).

Кишечник млекопитающих содержит разнообразные комменсальные и патогенные организмы, которые играют существенную роль в формировании иммунной системы. Накапливающиеся данные подтверждают мнение о том, что гельминты могут изменять относительный состав микроорганизмов в кишечнике хозяина, в результате чего паразиты влияют на иммунный гомеостаз. Подчеркивается глубокое влияние, которое микробиом кишечника и гельминты оказывают на здоровье и болезни, что, отчасти проливает свет на причины различных воспалительных заболеваний кишечника (Giacomin *et al.*, 2016).

В представленном обзоре проанализированы работы, посвященные некоторым аспектам взаимодействия паразитов, обитающих в кишечнике

позвоночных животных, и микробиоты хозяина, а также влияния этих членов кишечной экосистемы на хозяина.

### ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТНЫХ ИНВАЗИЙ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ХОЗЯИНА

Микробиота кишечника, как присутствующая в химусе, так и ассоциированная со слизистой кишечника и паразитирующими в нем гельминтами, играет важную многофункциональную роль в жизни макроорганизмов. Роль микроорганизмов в кишечнике неоднозначна, изменяется в зависимости от различных факторов внешней и внутренней среды. Известно, что качественный и количественный состав кишечной микробиоты изменяется под действием различных эндогенных (структура пищеварительного тракта, pH кишечного содержимого, анаэробные условия, ферменты кишечника, осмотическое давление, иммунитет хозяина) и экзогенных (абиотические и биотические факторы окружающей среды, в том числе пищевые вещества) факторов (Извекова, 2006, 2008; Austin, 2006). Выдвинуто предположение, что при гельминтных инфекциях происходят значительные изменения в численности и составе микробиоты желудочно-кишечного тракта (Eckburg *et al.*, 2005). Хотя конкуренция между гельминтами за пищевые ресурсы, секреция ингибиторов роста бактерий некоторыми видами (Hewitson *et al.* 2011), а также возраст и диета хозяина (Berrilli *et al.*, 2012; Glendinning *et al.*, 2014) были предложены как факторы, влияющие на состав микробиоты кишечника, взаимодействие между хозяином, гельминтами и микробиотой привлекает большое внимание из-за способности гельминтов вызывать прямые или косвенные изменения в составе микробиоты (Glendinning *et al.*, 2014).

Гельминтами, передающимися через почву, заражены более 1.5 млрд человек по всему миру, однако мало что известно о том, как они взаимодействуют с кишечной микробиотой. Этими паразитами преимущественно заражены представители из развивающихся стран, чем могут объясняться различия в количественном и качественном составе их кишечной микробиоты по сравнению с жителями развитых стран (Lee *et al.*, 2014). Основная часть работ посвящена исследованиям взаимоотношений в системе хозяин – паразит – микробиота, где в качестве паразита выступают различные виды нематод. Чаше всего это представители родов *Ascaris*, *Trichuris*, *Necator*. Так, установлено, что зараженные нематодами *Trichuris* пациенты имели большее видовое богатство кишечной микробиоты, что свидетельствует о влиянии гельминтов на разнообразие, структуру бактериальных сообществ и функции кишечной микробиоты (Lee *et al.*, 2014).

Благодаря анатомическому, физиологическому и иммунологическому сходству между видами

при исследовании заболеваний человека в качестве модели широко используются свиньи. Более того, у свиней и человека сопоставимо биологическое разнообразие кишечной микробиоты (Li *et al.*, 2012). Гельминтные инвазии распространены в системах свиноводства во всем мире и среди людей из районов с ограниченными ресурсами. Нематоды *Trichuris suis* у свиней – пример распространенного гельминтоза, вызывающего диарею, анорексию и замедление роста, что можно контролировать приемом антигельминтных препаратов. Исследование инфекции *T. suis* у свиней имеет важное значение для здоровья человека, поскольку с его помощью можно выяснять механизмы взаимодействий между хозяином, паразитом и микробиотой. Изучено влияние инфекции *T. suis* на состав кишечной микробиоты свиней (Li *et al.*, 2012) и связь между состоянием слизистой оболочки, иммунным ответом, зараженностью и изменениями в составе микробиоты (Wu *et al.*, 2012). У инфицированных животных обнаружено большое количество бактерий *Mucispirillum* и уменьшение количества целлюлолитических бактерий *Ruminococcus*, колонизирующих слизь (Li *et al.*, 2012). Было отмечено, что 21-дневная инфекция *T. suis* у свиней вызывала в просвете проксимального отдела толстой кишки глубокие изменения, как состава микробиоты, так и метаболического потенциала. Изменения в количестве *Succinivibrio* и *Mucispirillum* были связаны с вызванными паразитом изменениями в метаболизме углеводов и аминокислот и нарушениями ниш их обитания при патологии слизистой оболочки (Li *et al.*, 2012). Кроме того показано, что популяции кишечной микробиоты изменяются после заражения свиней нематодой *T. suis* и авторы предполагают, что это связано с наличием различных питательных источников для бактерий в результате повреждения паразитом кишечного эпителия (Wu *et al.*, 2012).

Исследований с использованием метатаксономического подхода для изучения связи между желудочно-кишечными гельминтами и составом и разнообразием микробиоты у млекопитающих не так много (Walk *et al.*, 2010; Rausch *et al.*, 2013; Cooper *et al.*, 2013; Cantacessi *et al.*, 2014). Экспериментальное заражение лабораторных мышей нематодой *Heligmosomoides polygyrus bakeri* приводило к увеличению количества бактерий в месте колонизации гельминтов как в подвздошной/тонкой кишке (Walk *et al.*, 2010), так и в слепой и толстой кишке (Rausch *et al.*, 2013). В то время как, экспериментальное удаление власоглава *Trichurus trichuria* у людей или заражение анкилостомой *Necator americanus* не влияло на разнообразие и состав фекальной микробиоты хозяина. Однако экспериментальное заражение гельминтами может увеличить микробное разнообразие,

например, у лабораторных животных (Kreisinger *et al.*, 2015; Zaiss, Harris, 2016).

Не обнаружено влияния нематоды *Trichuris trichiura* на состав микробиоты фекалий детей по сравнению с неинфицированными детьми, а лечение инфекции не влияло на состав микробиоты. Однако при смешанных инвазиях *A. lumbricoides* и *T. trichiura* отмечено уменьшение общего разнообразия бактерий и, в частности, снижение относительной численности некоторых членов класса клостридий (Cooper *et al.*, 2013).

Показано, что, хотя заражение анкилостомой *Necator americanus* приводит к незначительному увеличению разнообразия в составе микроорганизмов, не выявляется значимое влияние на структуру сообщества, разнообразие или относительное обилие отдельных видов бактерий. Выдвинуто предположение, что анкилостомы и другие гельминты могут вызывать изменения состава микробиоты в месте инфекции (например, слизистой двенадцатиперстной кишки для анкилостомы), которые не отражаются на составе фекальных микробных сообществ (Cantacessi *et al.*, 2014).

Установлено, что заражение крупного рогатого скота нематодой *Ostertagia ostertagi* приводит к нарушению функции желудочно-кишечного тракта (Li *et al.*, 2011). Дана характеристика микробиоты сычуга в ответ на повторное заражение паразитом. Показано, что повторная инфекция не вызвала значительного изменения состава микробного сообщества у животных. Инфекция, по-видимому, имела минимальное влияние на микробное разнообразие сычуга на уровне рода у иммунизированных животных. Авторы считают, что полученные результаты демонстрируют способность иммунизированных животных развивать и поддерживать надлежащую стабильность микробной экосистемы сычуга, а минимальное нарушение микробиоты сычуга крупного рогатого скота в результате повторного инфицирования может в равной степени способствовать восстановлению функции желудка у иммунизированных животных (Li *et al.*, 2011). В ходе эволюции хозяин и его микробиота установили мутуалистические отношения. Микробиота сычуга содержит бактерии, которые продуцируют мощный ингибитор секреции гастрина в организме хозяина, что приводит к снижению уровня гастрина примерно на 90% и напрямую влияет на физиологию хозяина. Показано, что сычужная микробиота может продуцировать значительное количество серпинов, большого класса ингибиторов протеаз, участвующих в регуляции широкого спектра физиологических процессов. Серпины, продуцируемые сычужной микробиотой, предотвращают прикрепление протеаз хозяина, играя важную роль во взаимодействии между сычужной микробиотой и хозяином. Возможно, пара-

зитарная инфекция изменяет состав микробиоты кишечника и, таким образом, снижает производство незаменимых аминокислот микробиотой (Li *et al.*, 2011).

Некоторыми авторами высказано предположение, что состав микробиоты в двенадцатиперстной кишке мыши может влиять на выживание *Heligmosomoides polygyrus* в хозяине, а нематода, в свою очередь, может активно модифицировать микробиоту, чтобы способствовать собственному выживанию (Reynolds *et al.*, 2014). Эти данные согласуются с полученными ранее при исследовании другой паразитической нематоды свиней *Trichuris muris*, для которой установлена зависимость ее выживания от присутствия кишечной микробиоты. Это позволило авторам предположить существование более богатых и более интерактивных отношений между микробиотой и гельминтами в желудочно-кишечном тракте млекопитающих (Reynolds *et al.*, 2014).

Контролируемые лабораторные эксперименты на животных продемонстрировали, что заражение гельминтами приводит к существенным изменениям в составе кишечной микробиоты. Хроническая инфекция *Heligmosomoides polygyrus* в двенадцатиперстной кишке мышей вызывает увеличение численности видов Lactobacillaceae и Enterobacteriaceae в тонкой кишке (Walk *et al.*, 2010; Rausch *et al.*, 2013; Reynolds *et al.*, 2014). Сходным образом, хроническая инфекция мышей нематодами *Trichuris muris*, колонизирующими слепую кишку, приводит к уменьшению разнообразия бактерий в пределах *Bacteroidetes phyla* в фекалиях хозяев, а также к увеличению численности представителей семейства Lactobacillaceae (Houlden *et al.*, 2015). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что паразиты изменяют численность и относительное распределение бактерий в желудочно-кишечном тракте.

Наряду с влиянием на состав и функцию комменсальных и симбиотических видов микробиоты, заражение гельминтами также может изменять реакцию хозяина на инфекцию патогенными видами бактерий. Например, коинфекция у мышей нематод *H. polygyrus* или *Nippostrongylus brasiliensis* с патогенными бактериями *Salmonella enterica serovar typhimurium* (*S. typhimurium*), приводит к увеличению смертности мышей, отеку кишечника, эритроэрозиям и увеличению утолщения стенки кишки по сравнению с моноинфекцией *S. typhimurium* у этих млекопитающих (Reynolds *et al.*, 2015).

Аналогичные работы, связанные с исследованием цестод, единичны. Так, показано, что заражение крыс цестодой *Hymenolepis diminuta* приводит к изменениям в микробиоме слепой кишки хозяина. Большинство изменений происходит среди представителей Firmicutes: в присутствии

гельминтов уменьшается число видов *Bacilli* и увеличивается число видов *Clostridia*, что может свидетельствовать о существовании механизмов, с помощью которых этот гельминт может оказывать терапевтическое действие (McKenney *et al.*, 2015). В целом, присутствие гельминтов связано с высоким разнообразием микробиоты, что, по мнению некоторых авторов, может положительно влиять на здоровье хозяина (Ramanan *et al.*, 2016; Giacomini *et al.*, 2016). В системе диких грызунов вариации в составе и численности таксонов кишечных микроорганизмов, связанных с гельминтами, были специфичны для каждого вида гельминтов и наблюдались как выше, так и ниже положения гельминта в кишечнике. Наиболее выраженная ассоциация гельминтов и микробиоты была между присутствием ленточных червей в тонком кишечнике и увеличением количества *Bacteroidetes* в желудке (Kreisinger *et al.*, 2015). Авторы считают, что гельминты могут изменять гомеостаз кишечника, а свободноживущие грызуны с разнообразным сообществом гельминтов могут быть полезной моделью для выяснения взаимодействий между гельминтами и микробиотой.

Таким образом, исследование влияния гельминтов на состав и разнообразие микробиоты хозяина заслуживает пристального внимания.

#### ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАРАЗИТ–МИКРОБИОТА И ИММУНИТЕТ ХОЗЯИНА

Известно, что кишечная микробиота важна для развития зрелой иммунной системы позвоночных животных, а также для поддержания иммунологического гомеостаза в кишечном тракте (Zaiss, Harris, 2016). Хотя многие сотни видов бактерий колонизируют кишечник млекопитающих, баланс между этими видами варьирует в широких пределах между людьми в популяции.

Заражение гельминтами также может изменять метаболизм хозяина, что в свою очередь влияет на его иммунный ответ (Zaiss, Harris, 2016). Взаимодействия между кишечной микробиотой, иммунной системой и патогенами описывают кишечник как сложную экосистему, где все компоненты взаимодействуют между собой для поддержания гомеостаза (Berrilli *et al.*, 2012). Микробиота кишечника оказывает большое влияние на развитие метаболического и иммунологического статуса хозяина – млекопитающего. И микроорганизмы, и гельминты должны противостоять иммунной системе хозяина. Например, экспериментальная инфекция нематодами *Trichuris muris* у мышей уменьшила в фекалиях количество таких метаболитов, как производные витамина D2/D3, жирные кислоты и связанные с ними метаболиты, глицерофосфолипиды, углеводы растительного происхождения и промежуточные продукты синтеза аминокислот (Houlden *et al.*, 2015). У хо-

мяков, инфицированных анкилостомами *Necator americanus*, также установлено значительное изменение уровней метаболитов в моче, что может быть связано с изменениями состава микробиоты кишечника (Reynolds *et al.*, 2015). При заражении свиней нематодами *Trichuris suis* изменяется состав микробиоты толстой кишки, сопровождающийся метаболическим сдвигом, при этом инфекция приводит к снижению уровня кофакторов углеводного обмена и биосинтеза аминокислот (Li *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012).

Считается, что кишечные гельминты и некоторые виды бактерий из состава микробиоты обладают сильными иммуномодулирующими свойствами. Так показано, что гельминты изменяют состав микробиоты кишечника и, наоборот, что присутствие и состав микробиоты влияет на колонизацию гельминтов у хозяев млекопитающих. Есть мнение, что понимание разнонаправленных комплексных взаимодействий между кишечными микроорганизмами, гельминтами и иммунной системой хозяина позволит применять более целостный подход при использовании про-, пре-, синбиотиков, антибиотиков и антигельминтиков, а также при разработке методов лечения аутоиммунных и аллергических состояний (Reynolds *et al.*, 2015).

#### ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАРАЗИТ–МИКРОБИОТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Как отмечено выше, кишечные паразиты взаимодействуют с микробным сообществом, изменяя играющий решающую роль для здоровья организма баланс между хозяином и комменсальной микробиотой. Вследствие этого растет интерес к исследованию возможных взаимодействий между микробиотой, паразитами, иммунным ответом хозяина на заражение и воспалительными процессами в кишечнике (Berrilli *et al.*, 2012).

На мышах и человеке продемонстрировано, что инфекции желудочно-кишечными гельминтами могут защищать от некоторых воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), вызывая иммунные реакции, которые изменяют баланс комменсальных и патогенных бактерий в кишечнике (Ramanan *et al.*, 2016). Предложена схема взаимодействия гельминтов и бактерий при воспалительном заболевании кишечника (Giacomini *et al.*, 2016). Согласно этой схеме, ВЗК связано с ограничением разнообразия бактерий и ухудшением барьерной функции эпителия, а также с нарушением формирования плотных межклеточных контактов и выработкой слизи. В результате такие бактерии, как *Bacteroidales*, могут прикрепляться к эпителиальной стенке или преодолевать эпителиальный барьер. Кишечные гельминты вызывают иммунную реакцию, защищающую эпителиальный барьер,

включая выделение цитокинов 2-го типа и интерлейкина IL22, которые совместно усиливают выработку слизи бокаловидными клетками и экспрессию антимикробных пептидов, препятствуя прикреплению бактерий. Усиление барьерной функции способствует развитию разнообразных бактерий (например, Clostridiales), влияющих на выздоровление, что в сочетании с индукцией регуляторных Т-клеток червями и их секреторными продуктами помогает остановить воспалительный процесс в кишечнике, таким образом облегчая тяжесть ВЗК (Ramanan *et al.*, 2016; Giacomini *et al.*, 2016).

В связи с выявленным влиянием паразитов на состав микробиоты кишечника было предложено исследовать возможность использования паразитов, компонентов паразита или их продуктов в качестве терапевтических средств при лечении воспалительных процессов в кишечнике (Chen *et al.*, 2005) и оценить гельминтов как терапевтическое средство для лечения некоторых иммуноопосредованных расстройств, включая определенные виды воспалительных заболеваний кишечника (Summers *et al.*, 2005). Авторы считают, что полученные результаты, обеспечат основу для понимания иммуномодулирующего действия гельминтов. В свою очередь, это позволит разработать более эффективные способы лечения иммуноопосредованных заболеваний и кишечные вакцины для профилактики и лечения вызванных микроорганизмами заболеваний в районах с многочисленными инфекциями (Weng *et al.*, 2007).

На моделях животных показано, что гельминтозы улучшают состояние пациентов при некоторых воспалительных заболеваниях. Гельминты по мере созревания, миграции и питания внутри хозяина способны вызывать серьезные повреждения его тканей. В организме хозяина эти паразиты могут сохраняться в течение многих лет. В этом случае иммунный ответ хозяина должен быть хорошо адаптирован для удаления крупных многоклеточных патогенов, заживления ран и восстановления тканей и смягчения воспалительной патологии, связанной с хронической инфекцией. Выдвинуто предположение, в соответствии с которым для изгнания желудочно-кишечных паразитов запускается иммунный ответ, включающий повышенное производство слизи, изменения в ее составе и повышенный обмен эпителиальных клеток. Все это может положительно влиять на восстановление барьерной функции слизистой оболочки во время воспалительного заболевания кишечника и уменьшать воспаление, вызванное болезнетворными кишечными бактериями. Изучение защитных механизмов хозяина, активируемых во время кишечной гельминтной инфекции, может выявить новые пути для поддержания барьерной функции слизистых оболочек (Wolff *et al.*, 2012).

В то же время существуют данные о том, что инфекция нематодами *Heligmosomoides polygyrus* обостряет колит, вызванный инфекцией грамотрицательными бактериями *Citrobacter rodentium*. Тяжесть заболевания у коинфицированных мышей коррелировала с высокой нагрузкой *Citrobacter* в кишечнике. Эти результаты демонстрируют, что инфекция гельминтами может нарушать защиту хозяина от одновременной кишечной бактериальной инфекции и способствовать индуцированному бактериями повреждению кишечника (Weng *et al.*, 2007).

Исследования вспышек *Giardia lamblia*, паразитических жгутиковых простейших, показали, что 40–80% инфицированных пациентов испытывают длительные функциональные желудочно-кишечные расстройства после избавления от паразитов. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунные реакции хозяина на собственную микробиоту из-за нарушения эпителиального барьера могут частично способствовать развитию постинфекционных расстройств кишечника. Понимание постинфекционных механизмов может помочь в разработке новых терапевтических подходов к лечению хронических заболеваний кишечника (Chen *et al.*, 2013).

#### ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАРАЗИТ– МИКРОБИОТА И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Как было упомянуто, хорошо известно, что кишечные гельминты обладают мощными иммуномодулирующими свойствами. В связи с этим проводятся исследования влияния гельминтных инвазий на некоторые аутоиммунные заболевания. Например, продемонстрировано на мышах, что гельминтоз изменяет состав бактериальной микробиоты и увеличивает концентрацию короткоцепочечных жирных кислот, которые облегчают течение аллергической астмы (Zaiss *et al.*, 2015). Предложена возможная схема влияния инвазии нематодами, приводящая к ослаблению аллергического воспаления дыхательных путей (Reynolds *et al.*, 2015). Исследуются механизмы воздействия гельминтов на такие разнообразные заболевания хозяина, как аллергия, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориатический артрит и аутизм (Wu *et al.*, 2012).

В ходе гельминтозных инфекций показано общее снижение провоспалительных цитокинов, связанных с хроническим воспалением. Кроме того, в географических регионах с более высокой распространенностью паразитарных инфекций реже встречаются аутоиммунные расстройства (Sewell *et al.*, 2002). Высказывается мнение, что снижение гельминтных инвазий в развитых странах может быть причиной увеличения числа аутоиммунных и аллергических заболеваний в популяциях людей (Reddy, 2010). На основании не-

скольких исследований, проведенных в условиях развивающихся стран, были представлены доказательства роли кишечных нематод в профилактике аллергических реакций (Summers *et al.*, 2005). Это явление известно как “гигиеническая гипотеза” (Berrilli *et al.*, 2012). Есть данные об использовании живых гельминтов в клинических испытаниях в попытках облегчить аллергические и аутоиммунные расстройства (Khan, Fallon, 2013). Хотя во многих исследованиях были зафиксированы положительные клинические результаты, терапия с использованием нематод *Trichuris suis*, тем не менее, вызывает критику из-за опасности инвазии червей для физиологии человека (Van Kruiningen, West, 2005), а также потенциальных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (Bager *et al.*, 2011). Такие исследования имеют как сторонников, так и противников. В качестве аргументов “за” отмечаются сильные иммунные свойства живого паразита, небольшие материальные затраты на него, хорошие результаты этой терапии. В то же время аргументов “против” значительно больше. К ним относится, в первую очередь, этический аспект применения живых червей. Кроме того, на пациента оказывает действие полный спектр экскреторно-секреторных продуктов гельминтов, в процессе терапии гельминтами повреждается слизистая оболочка кишечника, после удаления паразитов отмечается повторное появление симптомов, отмечается сложность в правильном использовании плацебо-контролей и провоспалительная активность живых червей (Matuszewska—Cheruiyot *et al.*, 2018).

### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОВ

Одна из причин влияния кишечных гельминтов на микробиоту хозяина — секреция этими паразитами антимикробных пептидов (Ashour, Othman, 2020). Антимикробные пептиды — это природные антибиотики, вырабатываемые всеми живыми организмами. У многоклеточных животных они действуют как факторы защиты хозяина, устраняя бактериальные патогены (Bruno *et al.*, 2019). Например, у нематод было выявлено четыре группы антимикробных пептидов. В основном эти исследования ограничиваются видами *Caenorhabditis elegans* и *Ascaris suum*. Несмотря на отсутствие полной информации о геноме для большинства видов нематод, ясно, что ни одна из антимикробных пептидных групп не экспрессируется универсально всеми нематодами. И наоборот ни один вид не продуцирует все типы антимикробных пептидов (Tagg, 2012).

С целью исследования взаимоотношений паразитических нематод и микробиоты позвоночного хозяина изучали экскреторно-секреторные продукты и биологическую жидкость *A. suum*,

чтобы определить антимикробную активность этих образцов (Midha *et al.*, 2018). Экскреторно-секреторные продукты от различных стадий *A. suum* и биологическую жидкость от взрослых самцов анализировали с помощью масс-спектрометрии. В этих образцах были обнаружены антимикробные пептиды, лизоцим, а также с-белки, содержащие домены типа лектина. Секреторные продукты нематод от кишечных личинок L4-стадии и взрослых червей проявляли антимикробную активность широкого спектра действия. Кроме того, экскреторно-секреторные продукты взрослых *A. suum* вмешивались в процесс образования биопленки *Escherichia coli* и вызывали бактериальную агрегацию. По мнению авторов, эти результаты показывают, что *A. suum* продуцирует множество факторов, обладающих антимикробной активностью широкого спектра действия, для взаимодействия с микробиологической средой в кишечнике (Midha *et al.*, 2018). На формирование микробиоты кишечника влияет как иммунитет хозяина, так и метаболиты гельминтов, хотя последние остаются мало изученными. Учитывая, что нематоды изменяют состав микробиоты кишечника хозяина без видимого ущерба для него, некоторые авторы считают, что изучение развития паразитических нематод и их влияния на окружающую микробиоту может дать представление о том, как последнюю можно изменять в терапевтических целях (Midha *et al.*, 2018). Установлено, что *A. suum* на обитающих в кишечнике стадиях жизненного цикла, с помощью различных антимикробных стратегий влияет на состав микробиоты хозяина. При этом антимикробный потенциал экскреторно-секреторных продуктов нематод различается в зависимости от стадии жизненного цикла паразита и состава среды обитания. Влияние гельминтов будет более выраженным при сильной инвазии, так как локальная концентрация противомикробных веществ, вероятно, будет выше. Эти факторы позволяют нематодам выделять нишу для выживания в микробной среде и при этом частично отвечать за изменения в микробиоме кишечника во время паразитарной инфекции (Midha *et al.*, 2018).

Обнаружено, что экскреторно — секреторные продукты нематоды *Heligmosomoides polygyrus* проявляют антимикробную активность в отношении различных бактерий (Reynolds *et al.*, 2014, Rausch *et al.*, 2018). Высказано предположение, что нематоды изменяют микробное окружение и вырабатывают факторы, ограничивающие рост определенных микроорганизмов. Продемонстрировано, что *H. polygyrus* может активно формировать состав микробиоты хозяина, высвобождая противомикробные вещества, и нарушать приспособленность нематод в отсутствие бактерий хозяина (Rausch *et al.*, 2018). Другими исследователями установлено, что видовое обилие *Lactobacillus* в двенадцати

типерстной кишке положительно коррелирует с восприимчивостью к *H. polygyrus* (Reynolds *et al.*, 2014). Авторы сформулировали две основные гипотезы для объяснения изменений в составе микробиоты после заражения *H. polygyrus*. По их мнению, во-первых, *H. polygyrus* может активно модифицировать микробиоту с помощью секреторных антимикробных продуктов, например, лизоцима. А во-вторых, воспалительная реакция, вызванная гельминтной инвазией, или и то, и другое, или разрушение эпителиального барьера паразитами, могут изменить кишечную нишу в пользу определенных комменсальных микроорганизмов (Reynolds *et al.*, 2014).

### ХОЗЯИН, ПАРАЗИТ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У РЫБ

В отличие от млекопитающих очень ограниченное количество работ посвящено исследованию взаимоотношений между хозяином, паразитом и кишечной микробиотой у рыб. В тоже время с точки зрения взаимоотношений хозяин—паразит—кишечная микробиота рыбы — весьма интересный объект. Кишечник — один из основных путей заражения рыб, потому что они всегда находятся в тесном контакте с окружающей средой, водой и постоянно подвергаются воздействию бактерий, включая патогены. Известно, что микробиота кишечника рыб играет важную роль в стимулировании развития желудочно-кишечного тракта хозяина, содействует пищеварительной функции, поддерживает толерантность слизистой оболочки, стимулирует иммунный ответ хозяина и обеспечивает определенный уровень защиты от инфекций (Ghosh *et al.*, 2020). Поэтому небольшое количество работ, связанных с исследованием взаимоотношений хозяин—паразит—кишечная микробиота у рыб, заслуживает отдельного внимания.

С помощью методов сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии изучена симбионтная микрофлора, ассоциированная с поверхностью цестод *Eubothrium rugosum*, паразитирующих в кишечнике налима (Поддубная, 2005), *Caryophyllaeus laticeps* из кишечника леща и *Khawia armeniaca* из кишечника храмули (*Varicorinus capoeta sevangi*) (Poddubnaya, Izvekova, 2005), нескольких видов цестод рода *Proteocephalus*, паразитирующих в различных видах рыб-хозяев (Корнева, Плотников, 2006а) и цестод *Triaenophorus nodulosus* из кишечника щуки (Корнева, Плотников, 2006б). В этих работах получены убедительные доказательства прочной ассоциации бактерий с пищеварительно-транспортными поверхностями цестод. Локализация между микротрихиями и тесное прилегание к ним бактерий с тонкой клеточной стенкой может свидетельствовать об их участии в пищеварительно-абсорбционных процессах, протекающих на поверхности тегумента (Поддубная,

2005). Отсутствие очевидных повреждений тегумента клетками микроорганизмов, позволяет считать обнаруженные бактерии симбионтами. На основании полученных данных авторы констатируют наличие у цестод нормальной симбионтной микробиоты, обитающей на поверхности тегумента и обладающей специфическими морфологическими чертами (Корнева, Плотников, 2006а, 2006б). Особенности взаимодействия симбионтной микробиоты и цестод свидетельствуют о взаимной адаптации бактерий и паразитов. Это проявляется, в частности, в наличии специализированных клеточных контактов и отсутствии ультраструктурных признаков патогенного воздействия бактерий на тегумент цестод. Другим подтверждением симбиотических взаимоотношений цестод и микробиоты служит специфичность морфологического состава бактерий у цестод разной видовой принадлежности (Корнева, Плотников, 2006а). Анализ разнообразия бактерий в желудочно-кишечном тракте окуня и на поверхности паразитирующих в нем цестод *Proteocephalus* sp. показал значительное сходство в его составе у хозяина и паразита (Kashinskaya *et al.*, 2020). С целью понимания взаимоотношений в системе хозяин—паразит—микробиота авторы рекомендуют учитывать наличие эндопаразитов и их бактериальную нагрузку при исследовании микробиома рыб. Изучение состава и разнообразия микробиоты кишечника карпа, инфицированного двумя видами ленточных червей *Khawia japonensis* и *Atractolytocoestus tenuicollis* позволило установить, что заражение двумя видами цестод существенно не повлияло на микробное разнообразие и богатство, но изменило микробный состав на уровне рода. Большее влияние на состав кишечной микробиоты оказала *K. japonensis* (Fu *et al.*, 2019).

Кроме того установлено, что со слизистой кишечника рыб и тегументом цестод бактерии ассоциируются с различной степенью прочности. Определена общая численность и биомасса этих бактерий (Извекова, Лаптева, 2002). Показано, что с пищеварительно-транспортными поверхностями кишечника рыб (щука, налим, лещ) и тегументом обитающих в них цестод (*T. nodulosus*, *E. rugosum*, *C. laticeps* соответственно) ассоциированы бактерии, способные выделять ферменты, гидролизующие основные пищевые субстраты — белки и углеводы (Извекова, 2005, 2006). Микроорганизмы вносят существенный вклад в деградацию этих веществ ферментами кишечника. Высказано предположение о том, что кишечник рыбы и тегумент ее паразита заселены одинаковыми группами бактерий и о возможности использования паразитом гидролаз микробиоты, позволяющих ему успешно конкурировать с хозяином за источники питания (Извекова, 2008).



\* \* \*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Для понимания эволюционной основы ассоциаций гельминтов и микробиоты крайне важно исследовать природные системы, в которых сообщества микроорганизмов и гельминтов не повреждены. По мнению некоторых авторов, работа должна быть сосредоточена на исследовании некоторых механизмов, играющих роль в трехстороннем взаимодействии между микробиотой, хозяином и гельминтами (Kreisinger *et al.*, 2015).

Обитающие в кишечнике хозяина микроорганизмы при определенных условиях становятся патогенными и могут служить источником возбудителей различных болезней (Llewellyn *et al.*, 2017). Установление такой динамики сообщества в развитии заболеваний или предрасположенности к трансмиссивным болезням является важной целью будущих исследований. Поддержание стабильности в микробных сообществах с помощью пре- или про-синбиотиков может обеспечить эффективные средства для смягчения паразитарных заболеваний. Авторы подчеркивают важность целостного подхода, который включает наблюдения за изменениями физиологических показателей хозяина, паразита и микробиома, чтобы оценить их относительную роль в изменении исхода заболевания. Взаимодействия между паразитом, хозяином и микробиотой, ассоциированной с хозяином, все чаще рассматриваются как определяющие при прогрессировании заболевания и заболеваемости (Llewellyn *et al.*, 2017).

С точки зрения некоторых авторов понимание взаимодействия между микробиотой и кишечными паразитами интересно в плане разработки альтернативных методов лечения, не основанных на химиотерапии и не приводящих к развитию устойчивости к лекарственным средствам (Ras *et al.*, 2015). Кроме того показано, что аутохтонная микробиота влияет на колонизацию бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами. Определение механизмов этих взаимодействий, вероятно, может выявить новые терапевтические способы в борьбе с инфекционными заболеваниями. Вместе с тем, учитывая текущие клинические испытания с использованием гельминтов и продуктов гельминтов, а также способность модулировать функцию микробиоты с использованием про-, пре- и синбиотиков, важно определить вклад микробиоты во взаимодействие с гельминтами, чтобы обеспечить синергетические пути, которые будут направлены на лечение иммунной дисрегуляции (Reynolds *et al.*, 2015).

Можно предположить, что целостное понимание сложных трехсторонних взаимодействий между хозяином, его микрофлорой и паразитами приведет к улучшению здоровья животных и человека.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания (тема 121051100100-8).

*Извекова Г.И.* Активность карбогидраз симбионтной микрофлоры и их роль в процессах пищеварения у рыб и паразитирующих в них цестод (на примере шуки и *Triaenophorus nodulosus*) // Журн. эвол. биохим. физиол. 2005. Т. 41. № 4. С. 325–331.

*Извекова Г.И.* Пищевые адаптации у низших цестод – паразитов рыб // Успехи соврем. биол. 2006. Т. 126. № 6. С. 630–642.

*Извекова Г.И.* Функциональное значение микрофлоры кишечника для рыб и цестод // Успехи соврем. биол. 2008. Т. 128. № 5. С. 507–517.

*Извекова Г.И., Лантеева Н.А.* Микрофлора пищеварительно-транспортных поверхностей кишечника шуки и паразитирующего в нем *Triaenophorus nodulosus* (Pallas, 1781) (Cestoda, Pseudophyllidea) // Биол. внутр. вод. 2002. № 4. С. 75–79.

*Корнева Ж.В., Плотников А.О.* Симбионтная микрофлора, колонизирующая тегумент протеоцефалидных цестод и кишечник их хозяев – рыб // Паразитология. 2006а. Т. 40. № 4. С. 313–327.

*Корнева Ж.В., Плотников А.О.* Симбионтная микрофлора, колонизирующая тегумент *Triaenophorus nodulosus* (Cestoda) и кишечник его хозяина – шуки // Паразитология. 2006б. Т. 40. № 6. С. 535–546.

*Поддубная Л.Г.* Электронно-микроскопическое исследование микрофлоры, ассоциированной с тегументом цестоды *Eubothrium rugosum*, паразита кишечника налима // Паразитология. 2005. Т. 39. № 4. С. 293–298.

*Ashour D.S., Othman A.A.* Parasite–bacteria interrelationship // Parasitology Res. 2020. V. 119. P. 3145–3164.

*Austin B.* The bacterial microflora of fish, revised. Review Article // The Scientific World J. 2006. V. 6. P. 931–945.

*Bager P., Kapel C., Roepstorff A., Thamsborg S., Arved J., Rønborg S., Kristensen B., Poulsen L.K., Wohlfahrt J., Melbye M.* Symptoms after ingestion of pig whipworm *Trichuris suis* eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial // PLoS ONE. 2011. V. 6(8): e22346. P. 1–11.

*Berrilli F., Di Cave D., Cavallero S., D'Amelio S.* Interactions between parasites and microbial communities in the human gut // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012. V. 2. Art. 141. P. 1–6.

*Bruno R., Maresca M., Cnaan S., Cavalier J.-F., Mabrouk K., Boidin-Wichlacz C., Olleik H., Zeppilli D., Brodin P., Massol F., Jollivet D., Jung S., Tasiemski A.* Worms' antimicrobial peptides // Mar. Drugs. 2019. V. 17(9). 512. P. 1–22.

*Cantacessi C., Giacomini P., Croese J., Zakrzewski M., Sotillo J., McCann L., Nolan M.J., Mitreva M., Krause L., Loukas A.* Impact of experimental hookworm infection on the human gut microbiota // J Infect Dis. 2014. V. 210. P. 1431–1434.

*Chen C.C., Louie S., McCormick B., W. Walker A., Shi H.N.* Concurrent infection with an intestinal helminth parasite impairs host resistance to enteric *Citrobacter rodentium* and enhances *Citrobacter*-induced colitis in mice // Infect Immun. 2005. V. 73. P. 5468–5481.

*Chen T.-L., Chen S., Wu H.-W., Lee T.-C., Lu Y.-Z., Wu L.-L., Ni Y.-H., Sun C.-H., Yu W.-H., Buret A.G., Yu L.C.-H.*

- Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of Giardia infection in mice // *Gut Pathogens*. 2013. V. 5. Art. 26. P. 1–12.
- Cooper P., Walker A.W., Reyes J., Chico M., Salter S.J., Vaca M., Parkhill J. Patent human infections with the whipworm, *Trichuris trichiura*, are not associated with alterations in the faecal microbiota // *PLoS ONE*. 2013. V. 8. e76573. P. 1–12.
- Cuesta-Astroz Y., de Oliveira F., Nahum L.A., Oliveira G. Helminth secretomes reflect different lifestyles and parasitized hosts // *Inter. J. Parasitol.* 2017. V. 47. P. 529–544.
- Dezfuli B.S., Bosi G., DePasquale J.A., Manera M., Giari L. Fish innate immunity against intestinal helminthes // *Fish Shellfish Immunol.* 2016. V. 50. P. 274–287.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S.R., Nelson K.E., Relman D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. V. 308. P. 1635–1638.
- Fu P.P., Xiong F., Feng W.W., Zou H., Wu S.G., Li M., Wang G.T., Li W.X. Effect of intestinal tapeworms on the gut microbiota of the common carp, *Cyprinus carpio* // *Parasites Vectors*. 2019. V. 12. Art. 252. P. 1–11.
- Ghosh K., Mukherjee A., Dutta D., Banerjee S., Breines E.M., Hareide E., Ringø E. Endosymbiotic pathogen-inhibitory gut bacteria in three Indian Major Carps under polyculture system: A step toward making a probiotics consortium // *Aquaculture and Fisheries*. 2020. V. 6. P. 192–204.
- Giacomin P., Agha Z., Loukas A. Helminths and intestinal flora team up to improve gut health // *Trends in Parasitol.* 2016. V. 32. P. 664–666.
- Glendinning L., Nausch N., Free A., Taylor D.W., Mutapi F. The microbiota and helminths: sharing the same niche in the human host // *Parasitol.* 2014. V. 141. P. 1255–1271.
- Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review // *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020. V. 113. P. 2019–2040.
- Hewitson J.P., Grainger J.R., Maizels R.M. Review Helminth immunoregulation: The role of parasite secreted proteins in modulating host immunity // *Mol. Biochem. Parasitol.* 2009. V. 167. P. 1–11.
- Hewitson J.P., Harcus Y., Murray J., van Agtmaal M., Filbey K.J., Grainger J.R., Bridgett S., Blaxter M.L., Ashton P.D., Ashford D.A., Curwen R.S., Wilson R.A., Dowle A.A., Maizels R.M. Proteomic analysis of secretory products from the model gastrointestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* reveals dominance of Venom Allergen-Like (VAL) proteins // *J. Proteom.* 2011. V. 74. P. 1573–1594.
- Houlden A., Hayes K.S., Bancroft A.J., Worthington J.J., Wang P., Grencis R.K., Roberts I.S. Chronic *Trichuris muris* infection in C57BL/6 mice causes significant changes in host microbiota and metabolome: effects reversed by pathogen clearance // *PLoS One*. 2015. V. 10. e0125945. P. 1–25.
- Huang S.-Y., Yue D.-M., Hou J.-L., Zhang X.-X., Zhang F., Wang C.-R., Zhu X.-Q. Proteomic analysis of *Fasciola gigantica* excretory and secretory products (FgESPs) interacting with buffalo serum of different infection periods by shotgun LC-MS/MS // *Parasitol. Res.* 2019. V. 118. P. 453–460.
- Kashinskaya E.N., Simonov E.P., Izvekova G.I., Parshukov A.N., Andree K.B., Solovyev M.M. Composition of the microbial communities in the gastrointestinal tract of perch (*Perca fluviatilis* L. 1758) and cestodes parasitizing the perch digestive tract // *J Fish Dis.* 2020. V. 43. Iss 1. P. 23–38.
- Khan A.R., Fallon P.G. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns // *Inter. J. Parasitol.* 2013. V. 43. P. 293–299.
- Kreisinger J., Bastien G., Hauffe H.C., Marchesi J., Perkins S.E. Interactions between multiple helminthes and the gut microbiota in wild rodents // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2015. V. 370: 20140295. P. 1–13.
- Lee S.C., Tang M.S., Lim Y.A.L., Choy S.H., Kurtz Z.D., Cox L.M., Gundra U.M., Cho I., Bonneau R., Blaser M.J., Chua K.H., Loke P. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota // *PLoS Negl Trop Dis.* 2014. V. 8(5): e2880. P. 1–15.
- Li R.W., Wu S., Li W., Huang Y., Gasbarre L.C. Metagenome plasticity of the bovine abomasal microbiota in immune animals in response to *Ostertagia ostertagi* infection // *PLoS One*. 2011. V. 6: e24417. P. 1–10.
- Li R.W., Wu S., Li W., Navarro K., Couch R.D., Hill D., Urban J.F. Jr. Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis* // *Infect Immun.* 2012. V. 80. P. 2150–2157.
- Llewellyn M.S., Leadbeater S., Garcia C., Sylvain F.E., Custodio M., Ang K.P., Powell F., Carvalho G.R., Creer S., Elliott J., Derome N., Parasitism perturbs the mucosal microbiome of *Atlantic Salmon* // *Scientific Reports*. 2017. V. 7: 43465. P. 1–10.
- Loke P., Lim Y.A.L. Helminths and the microbiota: parts of the hygiene hypothesis // *Parasite Immunol.* 2015. V. 37. P. 314–323.
- Maruszewska-Cheruiyot M., Donskow-Łysoniewska K., Doligalska M. Helminth therapy: Advances in the use of parasitic worms against Inflammatory Bowel Diseases and its challenges. Review // *Helminthologia*. 2018. V. 55. P. 1–11.
- McKenney E.A., Williamson L., Yoder A.D., Rawls J.F., Bilbo S.D., Parker W. Alteration of the rat cecal microbiome during colonization with the helminth *Hymenolepis diminuta* // *Gut Microbes*. 2015. V. 6. P. 182–193.
- Midha A., Janek K., Niewianda A., Henklein P., Guenther S., Serra D.O., Schlosser J., Hengge R., Hartmann S. The intestinal roundworm *Ascaris suum* releases antimicrobial factors which interfere with bacterial growth and biofilm formation // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. V. 8. Art. 271. P. 1–13.
- Poddubnaya L.G., Izvekova G.I. Detection of bacteria associated with the tegument of caryophyllidean cestodes // *Helminthologia*. 2005. V.42. № 1. P. 9–14.
- Ramanan D., Bowcutt R., Lee S.C., Tang M.S., Kurtz Z.D., Ding Y., Honda K., Gause W.C., Blaser M.J., Bonneau R.A., Lim Y.A.L., Loke P., Cadwell K. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity // *Science*. 2016. V. 352. P. 608–612.
- Ranganathan S., Garg G. Review Secretome: clues into pathogen infection and clinical applications // *Genome Medicine*. 2009. V. 1: 113. P. 1–7.

- Ras R., Huynh K., Desoky E., Badawy A., Widmer G. Perturbation of the intestinal microbiota of mice infected with *Cryptosporidium parvum* // *Inter. J. Parasitology*. 2015. V. 45. P. 567–573.
- Rausch S., Held J., Fischer A., Heimesaat M.M., Kühl A.A., Bereswill S., Hartmann S. Small intestinal nematode infection of mice is associated with increased Enterobacterial loads alongside the intestinal tract // *PLOS ONE*. 2013. V. 8. P. 1–13.
- Rausch S., Midha A., Kuhring M., Affinass N., Radonic A., Kühl A.A., Bleich A., Renard B.Y., Hartmann S. Parasitic nematodes exert antimicrobial activity and benefit from microbiota-driven support for host immune regulation // *Front. Immunol.* 2018. V. (92282). P. 1–12.
- Reddy M.V.R. Immunomodulators of helminthes: promising therapeutics for autoimmune disorders and allergic diseases // *Indian J. Clin. Biochem.* 2010. V. 25. P. 109–110.
- Reynolds L.A., Finlay B.B., Maizels R.M. Cohabitation in the intestine: Interactions among helminth parasites, bacterial microbiota, and host immunity // *J. Immunol.* 2015. V. 195. P. 4059–4066.
- Reynolds L.A., Smith K.A., Filbey K.J., Harcus Y., Hewitson J.P., Redpath S.A., Valdez Y., Yebra M.J., Finlay B.B., Maizels R.M. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract Lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites // *Gut Microbes*. 2014. V. 5. P. 522–532.
- Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // *Eur. J. Nutr.* 2018. V. 57. P. 1–24.
- Sewell D.L., Reinke E.K., Hogan L.H., Sandor M., Fabry Z. Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections // *Immunol. Lett.* 2002. V. 82. P. 101–110.
- Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F., Thompson R.A., Weinstock J.V. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. 2005. V. 128. P. 825–832.
- Tarr D.E.K. Nematode antimicrobial peptides // *Invertebrate Surv. J.* 2012. V. 9. P. 122–133.
- Van Kruiningen H.J., West A.B. Potential danger in the medical use of *Trichuris suis* for the treatment of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2005. V. 11. P. 515.
- Walk S.T., Blum A.M., S. Ewing A.-S., Weinstock J.V., Young V.B. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus* // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2010. V.16. P. 1841–1849.
- Weng M., Huntley D., Huang I.F., Foye-Jackson O., Wang L., Sarkissian A., Zhou Q., Walker W.A., Cherayil B.J., Shi H.N. Alternatively activated macrophages in intestinal helminth infection: effects on concurrent bacterial colitis // *J. Immunol.* 2007. V. 179. P. 4721–4731.
- Wolff M.J., Broadhurst M.J., Loke P. Helminthic therapy: improving mucosal barrier function // *Trends Parasitol.* 2012. V. 28. P. 187–194.
- Wu S., Li R.W., Li W., Beshah E., Beshah E., Dawson H.D., Urban J.F., Jr. Worm burden-dependent disruption of the porcine colon microbiota by *Trichuris suis* infection // *PLoS ONE*. 2012. V. 7(4): e35470. P. 1–9.
- Zaiss M.M., Harris N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites // *Parasite Immunol.* 2016. V. 38. P. 5–11.
- Zaiss M.M., Rapin A., Lebon L., Dubey L.K., Mosconi I., Sarter K., Piersigilli A., Menin L., Walker A.W., Rougemont J., Paerewijck O., Geldhof P., McCoy K.D., Macpherson A.J., Croese J., Giacomini P.R., Loukas A., Junt T., Marsland B.J., Harris N.L. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation // *Immunity*. 2015. V. 43. P. 998–1010.

## Parasitic Infections and Intestinal Microbiota: (Review)

G. I. Izvekova<sup>#</sup>

*Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS, Borok, 109, Yaroslavl obl., 152742 Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: izvekova@ibiw.ru*

The review analyzes articles devoted to the relationships between the parasites dwelling in the vertebrate intestines and the host microbiota, as well as the influence of these members of the intestinal ecosystem on the host. The effect of helminths on the composition of the microbiota of the host and its immunity, some autoimmune disorders, and inflammatory bowel diseases are considered, and the antimicrobial activity of helminths is noted. Understanding the complex three-way interactions between the host, its microbiota, and parasites is a fundamental parasitological problem underlying the search for new approaches to improve animal and human health.

*Keywords:* parasitic worms, intestinal microbiota, host–parasite–microbiota relationships