



Межмикробные взаимодействия в бактериально-грибковых ассоциациях

Марина Викторовна Николенко¹, Дарья Сергеевна Сивкова²,
Наталья Викторовна Барышникова^{3✉}, Лидия Валерьевна Сорогина⁴

¹⁻⁴ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

¹ nikolenko-marina@mail.ru

² dasivkova@yandex.ru

^{3✉} barnv7600@mail.ru

⁴ sorogina30@mail.ru

Аннотация. Одним из факторов, способствующих росту заболеваемости микозами, является образование межмикробных ассоциаций с условно-патогенной микробиотой. Изменение баланса в таких сообществах может приводить к появлению других сопутствующих заболеваний. Влияние микроорганизмов друг на друга происходит посредством сигнальных молекул и экзометаболических продуктов. Сложные бактериально-грибковые ассоциации возбудителей гнойно-воспалительных инфекций труднее поддаются антимикробной терапии и приводят к более тяжелому клиническому течению или летальному исходу. В данном обзоре рассмотрены особенности бактериально-грибковых взаимодействий *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. По литературным данным, решающую роль в вирулентной активности грибов в бактериально-грибковых ассоциациях играет видовой состав ассоциантов, участвующих в развитии патологического процесса. Кроме того, необходимо учитывать количественное соотношение микроорганизмов, а также степень вирулентности грибов, которая значительно увеличивается под воздействием метаболитов бактерий-ассоциантов. Поэтому дальнейшее изучение грибово-бактериальных ассоциаций необходимо для понимания фундаментальных вопросов, связанных с эволюцией микробной вирулентности, устойчивости к противомикробным препаратам. Взаимодействия в исследуемых бактериально-грибковых ассоциациях очень динамичны и разнообразны. Характер взаимоотношений микроорганизмов влияет не только на выживание, но и на вирулентность микробных компонентов.

Ключевые слова: бактериально-грибковые ассоциации, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., экзометаболические продукты, антагонизм

Для цитирования: Межмикробные взаимодействия в бактериально-грибковых ассоциациях / М. В. Николенко, Д. С. Сивкова, Н. В. Барышникова, Л. В. Сорогина // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2024. Вып. 3. С. 300–308. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-3-300-308>.

MICROBIOLOGY

Review article

Intermicrobial interactions in bacterial-fungal associations

Marina V. Nikolenko¹, Darya S. Sivkova², Natalya V. Baryshnikova^{3✉},
Lidiya V. Sorogina⁴

¹⁻⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

¹ nikolenko-marina@mail.ru

² dasivkova@yandex.ru

^{3✉} barnv7600@mail.ru

⁴ sorogina30@mail.ru

Abstract. One of the factors contributing to the increase in the incidence of mycoses is the formation of intermicrobial associations with opportunistic microbiota. Changing the balance in such communities may cause the emergence of other associated diseases. The influence of microorganisms on each other occurs through signaling molecules and exometabolites. Complex bacterial and fungal associations of pathogens of purulent-

inflammatory infections are more difficult to respond to antimicrobial therapy and lead to a more severe clinical course or death. This review examines the features of bacterial-fungal interactions of *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. According to literature, the decisive role in the virulent activity of fungi in bacterial-fungal associations is played by the species composition of associates involved in the development of the pathological process. In addition, it is necessary to take into account the quantitative ratio of microorganisms, as well as the degree of virulence of fungi, which increases significantly under the influence of metabolites of associated bacteria. Therefore, further study of fungal-bacterial associations is necessary to understand fundamental issues related to the evolution of microbial virulence and antimicrobial resistance. The interactions in the studied bacterial-fungal associations are very dynamic and diverse. The nature of the relationships between microorganisms affects not only survival, but also the virulence of each other.

Keywords: bacterial-fungal associations, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., exometabolites, antagonism

For citation: Nikolenko M. V., Sivkova D. S., Baryshnikova N. V., Sorogina L. V. [Intermicrobial interactions in bacterial-fungal associations]. *Bulletin of the Perm University. Biology*. Iss. 3 (2024): pp. 300-308. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-3-300-308>.

Введение

По данным ВОЗ, ежегодно микозы уносят жизни более полутора миллионов человек [Алыбаева, Олейникова, Елубаева, 2020]. Факторами, способствующими росту числа данных инфекций, являются повышение резистентности к антимикотикам и способность образовывать межмикробные ассоциации с условно-патогенной микробиотой хозяина. Влияние микроорганизмов друг на друга происходит посредством сигнальных молекул и экзометаболитов [Kim, 2016; Rodrigues, Gomes, Rodrigues, 2020; Martins-Santana et al., 2023]. Сложные бактериально-грибковые ассоциации возбудителей гнойно-воспалительных инфекций труднее поддаются антимикробной терапии и приводят к более тяжелому клиническому течению или летальному исходу [Шаталова, Парахина, Летова, 2019; Belvoncikova et al., 2022]. Взаимодействия в бактериально-грибковых микросимбиозах очень динамичны и разнообразны. Изменение баланса в таких сообществах может приводить к появлению других сопутствующих заболеваний [Wang et al. 2020; Martins-Santana et al., 2023]. Таким примером может служить исследование, в котором установлена связь между бактериально-грибковыми взаимодействиями в кишечнике новорожденных, включая продукцию SCFAs, и развитием астмы. Дисбактериоз в этом случае характеризовался общим увеличением патогенных грибов в кишечнике с преобладанием *Candida krusei* (*C. krusei*) и снижением уровня SCFAs в кале, что связано, вероятно, с угнетением бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты [Sharma et al. 2019; Voutin et al. 2021]. Взаимодействие между микроорганизмами может влиять и на чувствительность к антибиотикам, при этом исследования показывают, что образование бактериально-грибковых ассоциаций в большинстве случаев повышает устойчивость к данной группе препаратов [Köhler et al., 2017; Krüger et al., 2019]. Помимо традиционных типов взаимоотношений, между микроорганизмами возможно проявление кворум сенсинга (quorum sensing, QS). Это тип межклеточной передачи сигналов, зависящий от плотности популяции, который запускает изменения в поведении, когда популяция достигает критической плотности. Системы QS основаны на производстве и восприятии внеклеточных сигналов. Как правило, микробы постоянно генерируют сигнал, начиная с низкой концентрации. По мере увеличения плотности популяции сигнал накапливается, и при достижении пороговой концентрации происходит взаимодействие с белком-рецептором, вызывающее скоординированное изменение экспрессии генов в популяции [Abisado et al., 2018].

Цель исследования – систематизировать имеющуюся информацию об особенностях взаимодействия микроорганизмов в бактериально-грибковых ассоциациях *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.

В обзоре приведены данные исследований российских и зарубежных авторов об особенностях взаимодействия микроорганизмов в изучаемых бактериально-грибковых ассоциациях. Для поиска научной литературы использовались электронные базы PubMed, eLibrary.

Бактериально-грибковые взаимоотношения в ассоциациях с *Candida* spp.

Грибы рода *Candida* представляет собой условно-патогенные микроорганизмы, которые существуют как комменсалы у большинства людей и являются частой причиной инфекций слизистых оболочек и системных инфекций [d'Enfert et al., 2021]. Современные исследования по анализу микобиома выявили 66 родов грибов, присутствующих в образцах стула человека, из которых наиболее распространены *Saccharomyces* spp., *Candida* spp. и *Cladosporium* spp. [Karitan et al., 2019]. Изучение микобиоты новорожденных показало, что наиболее многочисленными видами грибов, обнаруженными в кишечном тракте, были *Candida parapsilosi*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida orthopsilosis*, соответствующие микробиоте влагалища матери. У детей, рожденных естественным путем, *C. albicans* была наиболее доминирующим грибом на

коже [Ward et al., 2018]. В исследовании Heisel T. et cetera выявили, что наиболее многочисленными и распространенными видами грибов, наблюдаемыми в грудном молоке, были *Paecilomyces dactylethromorphus*, *Fusarium equiseti*, *Malassezia limited* и *C. albicans*. В фекалиях младенцев обнаруживались *P. dactylethromorphus* и *C. albicans* в возрасте 1 и 6 месяцев. *C. parapsilosis* преобладал в фекалиях младенцев также в возрасте 1 и 6 месяцев [Abisado et al., 2018; Heisel et al., 2022].

Одним из наиболее изученных примеров антагонистических отношений *Candida* spp. является их взаимодействие с *Lactobacillus* spp., для которых характерна способность ферментировать глюкозу до молочной кислоты, продуцировать бактериоцины и противогрибковые пептиды. Разные виды *Lactobacillus* spp. обладают отличной бактериостатической функцией при формировании биопленки [Parolin et al., 2021]. *Lactobacillus* spp. проявляют антагонизм к грибам за счет продукции короткоцепочечных жирных кислот, в основном ацетата, пропионата и бутирата. SCFAs не только способствуют функции кишечного барьера, но также было показано, что они ингибируют филаментацию *C. albicans* и, следовательно, инвазивность. Однако, например, в толстой кишке *Lactobacillus* spp. обычно составляют менее 2% от общей микробиоты, и большинство SCFAs продуцируются несколькими другими таксонами и видами бактерий. Наиболее важным продуцентом пропионата является разлагающая слизь бактерия *Akkermansia muciniphila*, в то время как бутират в основном производится *Ruminococcus bromii* при разрушении резистентного крахмала [Fox et al., 2014; Baldewijns et al., 2021].

Липопептид, секретлируемый *Bacillus* spp., ингибирует образование грибковой биопленки благодаря своим поверхностно-активным свойствам и уменьшению экспрессии специфических генов формирования биопленки, таких как *hwp1* и *als3*. *Bacillus safensis* может снижать вирулентность *C. albicans* и угнетать образование биопленки за счет ингибирования грибкового меланоза и эксфолиации меланина при контакте. Кроме того, хитиназа, продуцируемая *B. safensis*, является жизненно важным активным веществом, которое повреждает целостность клеточных стенок грибов и влияет на выработку факторов вирулентности [Ashrit et al., 2022; Pohl, 2022; Oliveira et al., 2023].

Взаимодействие *Acinetobacter baumannii* с *C. albicans* также было описано как антагонистическое. Во время совместной инкубации *in vitro* бактерия может связываться с гифами *C. albicans* через белок A внешней мембраны (OmpA), что приводит к апоптозу гиф [Tan et al., 2016]. Синтез *n*-крезола *Clostridium difficile* также оказывает антагонистическое действие на гифы *Candida* spp. [van Leeuwen et al., 2016]. *Salmonella typhimurium* ингибирует процесс филаментации клеток *C. albicans*. После проведения соинкубации *in vitro* *S. typhimurium* способна значительно снижать жизнеспособность грибов и ингибировать их способность образовывать биопленку [Bratburd et al., 2018].

Синергетический эффект в ассоциациях на *Candida* spp. оказывает *Staphylococcus* spp. Оба этих микроорганизма обычно совместно колонизируют слизистые оболочки человека, например, слизистую оболочку женского репродуктивного тракта, полости рта и верхних дыхательных путей, а иногда и кожу. Они также часто встречаются совместно при некоторых заболеваниях, включая муковисцидоз, инфекции мочевыводящих путей, диабетическую стопу и ожоговые раны, а также инфекции, опосредованные биопленками, связанные с протезами, имплантатами, катетерами и эндотрахеальными трубками, вследствие чего происходит распространение грибов в кровотоки и грибковый сепсис [Maas, Penders, Venema, 2023]. *Staphylococcus aureus* повышает толерантность *C. albicans* к ванкомицину как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизмы, лежащие в основе снижения чувствительности к антибиотику, кроются во влиянии фарнезола, секретлируемого *S. aureus*, а также защитного действия компонентов внеклеточного матрикса, таких как β -1,3-глюкан *C. albicans* [He et al., 2017; Little, Black, Smith, 2021].

Маннаны, расположенные на внешней поверхности клеток *C. albicans*, опосредуют связывание экзофермента GtfB (β -глюкозилтрансферазы) *Streptococcus mutans*, чтобы контролировать развитие биопленки *in vivo* и улучшать продукцию матрикса глюкана, регулируя бактериально-грибковую ассоциацию [Bose et al., 2023; Lueyar et al., 2023]. В дополнение к обеспечению мест адгезии *Streptococcus* spp. выделяют лактат, который может действовать как источник углерода для роста дрожжей, что, в свою очередь, снижает напряжение кислорода до уровней, предпочтительных для самих *Streptococcus* spp., и обеспечивает факторы, стимулирующие рост бактерий [Metwalli et al., 2013].

Porphyromonas gingivalis и *C. albicans* могут коадгезировать как в суспензии, так и в «сидячих» сообществах, их связывание в обоих случаях опосредуется внутренним белком семейства InlJ на поверхности *P. gingivalis*, взаимодействующим с кандидозным белком гиф Als3 [Sztukowska et al., 2018]. Способность *C. albicans* продуцировать протеолитические ферменты, такие как аспартилпротеиназы (Saps), способствующие адгезии и деградации дентина посредством коллагенолиза, является важным фактором прогрессирования кариеса [Metwalli et al., 2013].

В некоторых случаях наблюдается смешанный тип взаимодействия бактерий с *Candida* sp. Так, *Escherichia coli* оказывает разные эффекты на *C. albicans*. Недавно было обнаружено, что штамм *E. coli* MG1655 секретрует фунгицидную молекулу, подавляющую *C. albicans* во время совместного культивирования *in vitro* в условиях дефицита магния. Напротив, энтерогеморрагическая *E. coli* (EHEC) приводила к усиленной инвазии *C. albicans* и повреждению энтероцитов *in vitro* во время коинфекции, вероятно, опосредованной активацией генов, связанных с гифами, таких как EFG1 и HWP1 [Krishnamoorthy et al., 2020].

При комбинированных инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *C. albicans*, часто формируется полимикробная биопленка, однако существуют разные данные о взаимодействии этих микроорганизмов. С одной стороны, некоторые исследователи считают, что микросимбионты способствуют росту друг друга, причем гифы *C. albicans* имеют решающее значение для прикрепления *P. aeruginosa*, а не самих дрожжевых клеток. Когда *P. aeruginosa* прикрепляется к гифам *C. albicans*, это обеспечивает достаточно питания для пролиферации и роста *P. aeruginosa*, и последующего формирования полимикробной биопленки. Основной механизм взаимодействия при этом связан с молекулами, чувствительными к кворуму, и феназином, которые могут вызывать образование гиф *C. albicans*. С другой стороны, несколько экспериментов показали, что *P. aeruginosa* ингибирует метаболические процессы *C. albicans* за счет продуцируемых феназинов. Липосахариды, секретируемые *P. aeruginosa*, также могут ингибировать образование гиф, влияя на экспрессию ключевых генов в процессе формирования биопленки и таким образом подавлять образование биопленки *C. albicans*. Напротив, *C. albicans* влияет на абсорбцию ионов металлов, ингибируя экспрессию пиовердина и связанных с трансферрином генов у *P. aeruginosa*. Это снижает инвазивную вирулентность *P. aeruginosa*, демонстрируя антагонистические эффекты в данной бактериально-грибковой ассоциации. Ионы Fe^{2+} и Cu^{2+} являются незаменимыми питательными веществами для роста *C. albicans*. Однако *P. aeruginosa* может воздействовать на рост грибов, модулируя процессы их абсорбции [Nogueira et al., 2019; Hattab, Dagher, Wheeler, 2022].

Бактериально-грибковые взаимоотношения в ассоциациях с *Aspergillus* spp.

Грибы рода *Aspergillus* являются возбудителями нескольких форм грибкового риносинусита (ФРС), таких как острые инвазивные, хронически-инвазивные и гранулематозно-инвазивные типы, а также неинвазивные формы: аспергиллома, аллергический ФРС (АФРС), эозинофильный ФРС и эозинофильный муциновый риносинусит.

Синергетическая ассоциация *Aspergillus fumigatus* с *S. aureus* наблюдалась в случаях неинвазивного хронического риносинусита, особенно АФРС [Kumari, Singh, 2019]. Также важно отметить, что низкомолекулярные аминокислоты, а именно оксалат, цитрат, малат, формиат, ацетат и сукцинат, продуцируемые *A. fumigatus*, способствуют снижению уровня pH среды. Патогенные грибы подкисляют окружающую среду, чтобы повысить активность ферментов, а также повредить ткани организма человека [Mishra, Bukavina, Ghannoum, 2021; Palmieri et al., 2022].

P. aeruginosa часто выделяется вместе с различными условно-патогенными грибами человека у пациентов с муковисцидозом и является частой причиной инфекций у этих пациентов. В недавних исследованиях взаимоотношения между *P. aeruginosa* и *A. fumigatus* были описаны как антагонистические. Совместное культивирование *P. aeruginosa* и *A. fumigatus* приводит к высвобождению диффундирующих внеклеточных молекул, что снижает грибковую филаментацию, образование биопленки и биомассу конидий [Lai, Tan, Pavelka, 2019; Santus, Devlin, Behnsen, 2021]. Способность *P. aeruginosa* ингибировать образование биопленок грибов *A. fumigatus* объясняется продукцией молекул, чувствительных к кворуму LasIR. Выделяемые феназин, деканол, пирролнитрин, пиоцианин и 3-оксо-С12-гомосеринлактон влияют на развитие гиф путем образования высокотоксичных активных форм кислорода.

Обратное антагонистическое действие *A. fumigatus* на *P. aeruginosa* осуществляется путем продукции глиотоксина, который также оказывает ингибирующее действие и на *S. aureus*, и на *A. baumannii*. Конкуренция за железо в качестве субстрата также играет важную роль во взаимодействии *A. fumigatus* и *P. aeruginosa*. *A. fumigatus* продуцирует сидерофоры, которые помогают грибу защищаться от хелатирования железа *P. aeruginosa*. В свою очередь, *P. aeruginosa* обладает способностью продуцировать летучие соединения, которые стимулируют рост *A. fumigatus* на расстоянии, а не путем прямого контакта [Briard, Heddergott, Latgé, 2016; Mogavero et al., 2016].

K. pneumoniae может ингибировать прорастание спор, рост гиф и образование биопленок у нескольких видов *Aspergillus* sp. (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger* и *A. flavus*) *in vitro* [Lai et al., 2019].

В исследовании M. Balhara et al. [2014] у *E. coli* был обнаружен антиаспергиллезный белок (ААР), имеющий структурное сходство с бактериальным белком, участвующим в биосинтезе грибковых сидерофоров. Этим объясняется антагонистический эффект *E. coli* в опосредованном сидерофорами процессе поглощения и транспорта железа, вследствие чего снижается рост и вирулентность *Aspergillus* spp.

Бактериально-грибковые взаимоотношения в ассоциациях с *Cryptococcus* spp.

Cryptococcus spp. представляют собой инкапсулированный условно-патогенный дрожжевой патоген, обнаруживаемый преимущественно в почве, содержащей экскременты голубей. Передается он обычно воздушно-капельным путем при вдыхании из окружающей среды с последующим гематогенным распространением в ЦНС, что приводит к инфицированию мозговых оболочек и тканей головного мозга [Palmieri et al., 2022]. *Staphylococcus epidermidis* ингибирует рост колонии грибов *Cryptococcus neoformans* путем прикрепления к полисахаридной капсуле клеток *C. neoformans*, что активизирует митохондриальный

путь апоптоза, приводя клетки гриба к гибели [Ikeda, 2013; Sam, Chang, Chai, 2017]. Супернатанты бактериальных культур, клеточные экстракты, убитые нагреванием бактерии, не влияют на жизнеспособность *C. neoformans* при сокультивировании. Это явление, по-видимому, специфично для данной бактериально-грибковой комбинации, поскольку воздействие на *C. neoformans* других бактерий, таких как *Streptococcus pyogenes* и *E. coli*, или воздействие *S. epidermidis* на другие виды грибов, такие как *C. albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*, не вызывает подобных эффектов.

Прикрепление *S. aureus* к *C. neoformans* опосредуется триозофосфатизомеразой, гликолитическим ферментом, присутствующим на поверхности бактериальной клетки, который взаимодействует с α -(1,3)-связанными манноолигосахаридами в глюкуронооксиломаннановом компоненте бактериальной клетки [Ikeda et al., 2007; Todd, Peters, 2019; Hu et al., 2021].

Отношения между *Bacillus* spp. и *Cryptococcus* spp. являются антагонистическими и характеризуются снижением выработки меланина у *C. neoformans*. Лактаза, секретируемая *Bacillus* spp., может снижать вирулентность *C. neoformans*. Этот фермент является одним из важных факторов, влияющих на выработку меланина. Кроме того, хитиназа, продуцируемая *Bacillus* spp., является еще одним ингибитором, который может нарушать структурную стабильность клеточных стенок и ингибировать образование капсулы гриба [Mayer, Kronstad, 2017].

A. baumannii секретирует специфические факторы, влияющие на грибок, и индуцирует образование криптококковой капсулы и биопленки во время совместного культивирования [Abdulkareem et al., 2015].

Синергетические взаимоотношения *C. neoformans* проявляет при сокультивировании с *Klebsiella aerogenes*. Используя дофамин, выделяемый *K. aerogenes* в качестве предшественника для синтеза меланина, гриб обеспечивает себе защиту от макрофагов, увеличивая при этом вирулентность [Mayer, Kronstad, 2019].

Заключение

Таким образом, анализ результатов исследований показал, что решающую роль в вирулентной активности грибов в бактериально-грибковых ассоциациях играет видовой состав ассоциантов, участвующих в развитии патологического процесса. Кроме того, необходимо учитывать количественное соотношение микроорганизмов, а также степень вирулентности грибов; последняя значительно увеличивается под воздействием метаболитов бактерий-ассоциантов. Дальнейшее изучение грибково-бактериальных ассоциаций необходимо для понимания фундаментальных вопросов, связанных с эволюцией микробной вирулентности, устойчивости к противомикробным препаратам [Rodrigues, Gomes, Rodrigues, 2020].

Список источников

1. Алыбаева А.Ж., Олейникова Е.А., Елубаева М.Е. Межмикробные взаимодействия в бактериально-грибковых ассоциациях условно-патогенных микроорганизмов // Вестник Науки и Творчества. 2020. № 7(55). С. 19–25.
2. Шаталова Е.В., Парахина О.В., Летова Ю.С. Персистентный потенциал значимых возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях ассоциации с грибами рода *Candida* // Проблемы медицинской микологии. 2019. № 3. С. 46–48.
3. Abdulkareem A.F. et al. Fungal serotype-specific differences in bacterial-yeast interactions // Virulence. 2015. Vol. 6(6). P. 652–657.
4. Abisado R.G. et al. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions // mBio. 2018. Vol. 9(3). Art. e02331-17.
5. Ashrit P. et al. Polymicrobial biofilm dynamics of multidrug-resistant *Candida albicans* and ampicillin-resistant *Escherichia coli* and antimicrobial inhibition by aqueous garlic extract // Antibiotics. 2022. Vol. 11. Art. 573.
6. Baldewijns S. et al. The role of fatty acid metabolites in vaginal health and disease: Application to candidiasis // Front. Microbiol. 2021. Vol. 12. Art. 705779.
7. Balhara M. et al. An anti-*Aspergillus* protein from *Escherichia coli* DH5 α : utative inhibitor of siderophore biosynthesis in *Aspergillus fumigatus* // Mycoses. 2014. Vol. 57(3). P. 153–162.
8. Belvoncikova P. et al. The human mycobiome: Colonization, composition and the role in health and disease // J. Fungi. 2022. Vol. 8. Art. 1046.
9. Bose S. et al. *Escherichia coli*, but not *Staphylococcus aureus*, functions as a chelating agent that exhibits antifungal activity against the pathogenic yeast *Candida albicans* // J. Fungi. 2023. Vol. 9(3). Art. 286.
10. Boutin R.C. et al. Bacterial-fungal interactions in the neonatal gut influence asthma outcomes later in life // Elife. 2021. Vol. 10. Art. e67740.
11. Bratburd J.R. et al. Gut microbial and metabolic responses to *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* and *Candida albicans* // mBio. 2018. Vol. 9(6). Art. e02032-18.
12. Briard B., Heddergott C., Latgé J.P. Volatile compounds emitted by *Pseudomonas aeruginosa* stimulate growth of the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* // mBio. 2016. Vol. 7(2). Art. e00219.

13. d'Enfert C. et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: Current knowledge and new perspectives // FEMS Microbiol. Rev. 2021. Vol. 45(3). Art. fuaa060.
14. Fox E.P. et al. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures // Curr. Biol. 2014. Vol. 24(20). P. 2411–2416.
15. Hattab S., Dagher A.M., Wheeler R.T. Pseudomonas synergizes with fluconazole against *Candida* during treatment of polymicrobial infection // Infect Immun. 2022. Vol. 90(4). Art. e0062621.
16. He J. et al. RNA-seq reveals enhanced sugar metabolism in *Streptococcus mutans* co-cultured with *Candida albicans* within mixed-species biofilms // Front. Microbiol. 2017. Vol. 8. Art. 1036.
17. Heisel T. et al. Bacterial, fungal, and interkingdom microbiome features of exclusively breastfeeding dyads are associated with infant age, antibiotic exposure, and birth mode // Front. Microbiol. 2022. Vol. 13. Art. 1050574.
18. Hu Y. et al. *Staphylococcus aureus* synergized with *Candida albicans* to increase the pathogenesis and drug resistance in cutaneous abscess and peritonitis murine models // Pathogens. 2021. Vol. 10. Art. 1036.
19. Ikeda R. Apoptosis-like cell death of *Cryptococcus neoformans* mediated by *Staphylococcus aureus* contact. *Med. Mycol. J.* Vol. 54(1) (2013): pp. 49-52.
20. Ikeda R. et al. Contribution of the mannan backbone of cryptococcal glucuronoxylomannan and a glycolytic enzyme of *Staphylococcus aureus* to contact-mediated killing of *Cryptococcus neoformans* // J. Bacteriol. 2007. Vol. 189(13). P. 4815–4826.
21. Kapitan M. et al. Fungi as part of the microbiota and interactions with intestinal bacteria // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2019. Vol. 422. P. 265–301.
22. Kim J.Y. Human fungal pathogens: Why should we learn? // J. Microbiol. 2016 Vol. 54(3). P. 145–148.
23. Köhler J.R. et al. Fungi that infect humans // Microbiol. Spectr. 2017. Vol. 5(3). 10.1128/microbiolspec.funk-0014-2016.
24. Krishnamoorthy A.L. et al. Interactions between *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* in an organotypic oral epithelial model // Microorganisms. 2020. Vol. 8. Art. 1771.
25. Krüger W. et al. Fungal-bacterial interactions in health and disease // Pathogens. 2019. Vol. 8(2). Art. 70.
26. Kumari A., Singh R. Medically important interactions of staphylococci with pathogenic fungi // Future Microbiol. 2019. Vol. 14. P. 1159–1170.
27. Lai G.C., Tan T.G., Pavelka N. The mammalian mycobiome: A complex system in a dynamic relationship with the host // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2019. Vol. 11(1). Art. e1438.
28. Little W., Black C., Smith A.C. Clinical implications of polymicrobial synergism effects on antimicrobial susceptibility // Pathogens. 2021. Vol. 10(2). Art. 144.
29. Lueyar T.K. et al. Dynamic interactions between *Candida albicans* and different streptococcal species in a multispecies oral biofilm // Microbiologyopen. 2023. Vol. 12(5). Art. e1381.
30. Maas E., Penders J., Venema K. Studying fungal-bacterial relationships in the human gut using an *in vitro* model (TIM-2) // J. Fungi. 2023 Vol. 9. Art. 174.
31. Martins-Santana L. et al. Addressing microbial resistance worldwide: Challenges over controlling life-threatening fungal infections // Pathogens. 2023. Vol. 12. Art. 293.
32. Mayer F.L., Kronstad J.W. Disarming Fungal pathogens: *Bacillus safensis* inhibits virulence factor production and biofilm formation by *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* // mBio. 2017. Vol. 8(5). Art. e01537-17.
33. Mayer F.L., Kronstad J.W. The spectrum of interactions between *Cryptococcus neoformans* and bacteria // J. Fungi. 2019. Vol. 5(2). Art. 31.
34. Metwalli K.H. et al. Streptococcus mutans, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation // PLoS Pathog. 2013. Vol. 9(10). Art. e1003616.
35. Mishra K., Bukavina L., Ghannoum M. Symbiosis and dysbiosis of the human mycobiome // Front. Microbiol. 2021. Vol. 12. Art. 636131.
36. Mogavero S. et al. Enemies and brothers in arms: *Candida albicans* and gram-positive bacteria // Cell Microbiol. 2016. Vol. 18(12). P. 1709–1715.
37. Nogueira F. et al. Pathogenetic impact of bacterial-fungal interactions // Microorganisms. 2019. Vol. 7(10). Art. 459.
38. Oliveira M. et al. Clinical manifestations of human exposure to fungi // J. Fungi. 2023. Vol. 9(3). Art. 381.
39. Palmieri F. et al. Recent advances in fungal infections: From lung ecology to therapeutic strategies with a focus on *Aspergillus* spp. // Front. Med. 2022. Vol. 9. Art. 832510.
40. Parolin C. et al. *Lactobacillus* biofilms influence anti-*Candida* activity // Front. Microbiol. 2021. Vol. 12. Art. 750368.
41. Pohl C.H. Competition for iron during polymicrobial infections may Increase antifungal drug susceptibility-Hhw will it impact treatment options? // Infect. Immun. 2022. Vol. 90(4). Art. e0005722.
42. Rodrigues M.E., Gomes F., Rodrigues C.F. *Candida* spp. Bacteria mixed biofilms // J. Fungi. 2020. Vol. 6(1). Art. 5.

43. Sam Q.H., Chang M.W., Chai L.Y. The fungal mycobiome and its interaction with gut bacteria in the host // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18(2). Art. 330.
44. Santus W., Devlin J.R., Behnsen J. Crossing kingdoms: How the mycobiota and fungal-bacterial interactions impact host health and disease // *Infect Immun.* 2021. Vol. 89(4). Art. e00648-20.
45. Sharma A. et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 144(5). P. 1214–1227. Art. e7.
46. Sztukowska M.N. et al. Community development between *Porphyromonas gingivalis* and *Candida albicans* mediated by InlJ and Als3 // *mBio.* 2018. Vol. 9(2). Art. e00202-18.
47. Tan X. et al. *Candida albicans* airway colonization facilitates subsequent *Acinetobacter baumannii* pneumonia in a rat model // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60(6). P. 3348–3354.
48. Todd O.A., Peters B.M. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* pathogenicity and polymicrobial interactions: Lessons beyond Koch's postulates // *J. Fungi.* 2019. Vol. 5. Art. 81.
49. van Leeuwen P.T. et al. Interspecies interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans* // *mSphere.* 2016. Vol. 1(6). Art. e00187-16.
50. Wang F. et al. Interactions between invasive fungi and symbiotic bacteria // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 36(9). Art. 137.
51. Ward T.L. et al. Development of the human mycobiome over the first month of life and across body sites // *mSystems.* 2018. Vol. 3(3). Art. e00140-17.

References

1. Alybaeva A.Zh., Oleynikova E.A., Elubaeva M.E. [Intermicrobial interactions in bacterial-fungal associations of opportunistic microorganisms]. *Vestnik Nauki i Tvorčestva.* No. 7(55) (2020): pp. 19-25.
2. Shatalova E.V., Parakhina O.V., Letova Yu.S. [Persistent potential of significant pathogens of nosocomial infections in association with fungi of the genus *Candida*] *Problemy medicinskoj mikoologii.* No. 3 (2019): pp. 46-48. (In Russ.).
3. Abdulkareem A.F., Lee H.H., Ahmadi M., Martinez L.R. Fungal serotype-specific differences in bacterial-yeast interactions. *Virulence.* V. 6(6) (2015): pp. 652-657.
4. Abisado R.G., Benomar S., Klaus J.R., Dandekar A.A., Chandler J.R. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *mBio.* V. 9(3) (2018): e02331-17.
5. Ashrit P., Sadanandan B., Shetty K., Vaniyamparabath V. Polymicrobial biofilm dynamics of multidrug-resistant *Candida albicans* and ampicillin-resistant *Escherichia coli* and antimicrobial inhibition by aqueous garlic extract. *Antibiotics.* V. 11 (2022): 573.
6. Baldewijns S., Sillen M., Palmans I., Vandecruys P., Van Dijck P., Demuyser L. The role of fatty acid metabolites in vaginal health and disease: Application to candidiasis. *Front. Microbiol.* V. 12 (2021): 705779.
7. Balhara M., Ruhil S., Kumar M., Dhankhar S., Chhillar A.K. An anti-*Aspergillus* protein from *Escherichia coli* DH5 α : Putative inhibitor of siderophore biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*. *Mycoses.* V. 57(3) (2014): pp. 153-162.
8. Belvoncikova P., Splichalova P., Videnska P., Gardlik R. The human mycobiome: Colonization, composition and the role in health and diseases. *J. Fungi.* V. 8 (2022): 1046.
9. Bose S., Singh D.V., Adhya T.K., Acharya N. *Escherichia coli*, but not *Staphylococcus aureus*, functions as a chelating agent that exhibits antifungal activity against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *J. Fungi.* V. 9(3) (2023): 286.
10. Boutin R.C., Petersen C., Woodward S.E., Serapio-Palacios A., Bozorgmehr T., Loo R. et al. Bacterial-fungal interactions in the neonatal gut influence asthma outcomes later in life. *Elife.* V. 10 (2021): e67740.
11. Bratburd J.R., Keller C., Vivas E., Gemperline E., Li L., Rey F.E., Currie C.R. Gut Microbial and Metabolic Responses to *Salmonella enterica* serovar typhimurium and *Candida albicans*. *mBio.* V. 9(6) (2018): e02032-18.
12. Briard B., Heddergott C., Latgé J.P. Volatile Compounds Emitted by *Pseudomonas aeruginosa* stimulate growth of the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *mBio.* V. 7(2) (2016): e00219.
13. d'Enfert C., Kaune A.K., Alaban L.R., Chakraborty S., Cole N., Delavy M. et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: Current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol. Rev.* V. 45(3) (2021): fuaa060.
14. Fox E.P., Cowley E.S., Nobile C.J., Hartooni N., Newman D.K., Johnson A.D. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr. Biol.* V. 24(20) (2014): pp. 2411-2416.
15. Hattab S., Dagher A.M., Wheeler R.T. *Pseudomonas* synergizes with fluconazole against *Candida* during treatment of polymicrobial infection. *Infect. Immun.* V. 90(4) (2022): e0062621.
16. He J., Kim D., Zhou X., Ahn S.J., Burne R.A., Richards V.P., Koo H. RNA-seq reveals enhanced sugar metabolism in *Streptococcus mutans* co-cultured with *Candida albicans* within mixed-species biofilms. *Front. Microbiol.* V. 8 (2017): 036.

17. Heisel T., Johnson A.J., Gonia S., Dillon A., Skalla E., Haapala J. et al. Bacterial, fungal, and interkingdom microbiome features of exclusively breastfeeding dyads are associated with infant age, antibiotic exposure, and birth mode. *Front. Microbiol.* V. 13 (2022): 1050574.
18. Hu Y., Niu Y., Ye X., Zhu C., Tong T., Zhou Y. et al. *Staphylococcus aureus* synergized with *Candida albicans* to increase the pathogenesis and drug resistance in cutaneous abscess and peritonitis murine models. *Pathogens.* V. 10 (2021): 1036.
19. Ikeda R. Apoptosis-like cell death of *Cryptococcus neoformans* mediated by *Staphylococcus aureus* contact // *Med. Mycol. J.* 2013. V. 54(1). P. 49–52.
20. Ikeda R., Saito F., Matsuo M., Kurokawa K., Sekimizu K., Yamaguchi M., Kawamoto S. Contribution of the mannan backbone of cryptococcal glucuronoxylomannan and a glycolytic enzyme of *Staphylococcus aureus* to contact-mediated killing of *Cryptococcus neoformans*. *J. Bacteriol.* V. 189(13) (2007): pp. 4815-4826.
21. Kapitan M., Niemiec M.J., Steimle A., Frick J.S., Jacobsen I.D. Fungi as part of the microbiota and interactions with intestinal bacteria. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* V. 422 (2019): pp. 265-301.
22. Kim J.Y. Human fungal pathogens: Why should we learn? *J. Microbiol.* V. 54(3) (2016): pp. 145-148.
23. Köhler J.R., Hube B., Puccia R., Casadevall A., Perfect J.R. Fungi that infect humans. *Microbiol. Spectr.* V. 5(3) (2017). 10.1128/microbiolspec.funk-0014-2016.
24. Krishnamoorthy A.L., Lemus A.A., Solomon A.P., Valm A.M., Neelakantan P. Interactions between *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* in an organotypic oral epithelial model. *Microorganisms.* V. 8 (2020): 1771.
25. Krüger W., Vielreicher S., Kapitan M., Jacobsen I.D., Niemiec M.J. Fungal-bacterial interactions in health and disease. *Pathogens.* V. 8(2) (2019): 70.
26. Kumari A., Singh R. Medically important interactions of staphylococci with pathogenic fungi. *Future Microbiol.* V. 14 (2019): pp. 1159-1170.
27. Lai G.C., Tan T.G., Pavelka N. The mammalian mycobiome: A complex system in a dynamic relationship with the host. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* V. 11(1) (2019): e1438.
28. Little W., Black C., Smith A.C. Clinical implications of polymicrobial synergism effects on antimicrobial susceptibility. *Pathogens.* V. 10(2) (2021): 144.
29. Lueyar T.K., Karygianni L., Attin T., Thurnheer T. Dynamic interactions between *Candida albicans* and different streptococcal species in a multispecies oral biofilm. *Microbiologyopen.* V. 12(5) (2023): e1381.
30. Maas E., Penders J., Venema K. Studying fungal-bacterial relationships in the human gut using an *in vitro* model (TIM-2). *J. Fungi.* V. 9 (2023): 174.
31. Martins-Santana L., Rezende C.P., Rossi A., Martinez-Rossi N.M., Almeida, F. Addressing microbial resistance worldwide: Challenges over controlling life-threatening fungal infections. *Pathogens.* V. 12 (2023): 293.
32. Mayer F.L., Kronstad J.W. Disarming fungal pathogens: *Bacillus safensis* inhibits virulence factor Production and Biofilm Formation by *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans*. *mBio.* V. 8(5) (2017): e01537-17.
33. Mayer F.L., Kronstad J.W. The spectrum of interactions between *Cryptococcus neoformans* and bacteria. *J. Fungi.* V. 5(2) (2019): 31.
34. Metwalli K.H., Khan S.A., Krom B.P., Jabra-Rizk M.A. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog.* V. 9(10) (2013): e1003616.
35. Mishra K., Bukavina L., Ghannoum M. Symbiosis and dysbiosis of the human mycobiome. *Front. Microbiol.* V. 12 (2021): 636131.
36. Mogavero S., Dräger A., Graf K., Polke M., Jacobsen I.D., Hube B. Enemies and brothers in arms: *Candida albicans* and gram-positive bacteria. *Cell Microbiol.* V. 18(12) (2016): pp. 1709-1715.
37. Nogueira F., Sharghi S., Kuchler K., Lion T. Pathogenetic impact of bacterial-fungal interactions. *Microorganisms.* V. 7(10) (2019): 459.
38. Oliveira M., Oliveira D., Lisboa C., Boechat J.L., Delgado L. Clinical manifestations of human exposure to fungi. *J. Fungi.* V. 9(3) (2023): 381.
39. Palmieri F., Koutsokera A., Bernasconi E., Junier P., von Garnier C., Ubags N. Recent advances in fungal infections: From lung ecology to therapeutic strategies with a focus on *Aspergillus* spp. *Front. Med.* V. 9 (2022): 832510.
40. Parolin C., Croatti V., Laghi L., Giordani B., Tondi M.R., De Gregorio P.R. et al. *Lactobacillus* biofilms influence anti-*Candida* activity. *Front. Microbiol.* V. 12 (2021): 750368.
41. Pohl C.H. Competition for iron during polymicrobial infections may increase antifungal drug susceptibility-how will it impact treatment options? *Infect. Immun.* V. 90(4) (2022): e0005722.
42. Rodrigues M.E., Gomes F., Rodrigues C.F. *Candida* spp. Bacteria mixed biofilms. *J. Fungi.* V. 6(1) (2020): 5.
43. Sam Q.H., Chang M.W., Chai L.Y. The fungal mycobiome and its interaction with gut bacteria in the host. *Int. J. Mol. Sci.* V. 18(2) (2017): 330.

44. Santus W., Devlin J.R., Behnsen J. Crossing kingdoms: How the mycobiota and fungal-bacterial interactions impact host health and disease. *Infect. Immun.* V. 89(4) (2021): e00648-20.
45. Sharma A., Laxman B., Naureckas E.T., Hogarth D.K., Sperling A.I., Solway J. et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* V. 144(5) (2019): pp. 1214-1227. e7.
46. Sztukowska M.N., Dutton L.C., Delaney C., Ramsdale M., Ramage G., Jenkinson H.F. et al. Community Development between *Porphyromonas gingivalis* and *Candida albicans* mediated by InlJ and Als3. *mBio.* V. 9(2) (2018): e00202-18.
47. Tan X., Chen R., Zhu S., Wang H., Yan D., Zhang X. et al. *Candida albicans* airway colonization facilitates subsequent *Acinetobacter baumannii* pneumonia in a rat model. *Antimicrob. Agents Chemother.* V. 60(6) (2016): pp. 3348-3354.
48. Todd O.A., Peters B.M. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* pathogenicity and polymicrobial interactions: Lessons beyond Koch's postulates. *J. Fungi.* V. 5 (2019): 81.
49. van Leeuwen P.T., van der Peet J.M., Bikker F.J., Hoogenkamp M.A., Oliveira Paiva A.M., Kostidis S. et al. Interspecies interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans*. *mSphere.* V. 1(6) (2016): e00187-16.
50. Wang F., Xin C., Liu J., Ran Z., Zhao C., Song Z. Interactions between invasive fungi and symbiotic bacteria. *World J. Microbiol. Biotechnol.* V. 36(9) (2020): 137.
51. Ward T.L., Dominguez-Bello M.G., Heisel T., Al-Ghalith G., Knights D., Gale C.A. Development of the human mycobiome over the first month of life and across body sites. *mSystems.* V. 3(3) (2018): e00140-17.

Статья поступила в редакцию 06.05.2024; одобрена после рецензирования 07.06.2024; принята к публикации 27.09.2024.

The article was submitted 06.05.2024; approved after reviewing 07.06.2024; accepted for publication 37.09.2024.

Информация об авторах

М. В. Николенко – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, заведующий лабораторией микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий;

Д. С. Сивкова – ассистент кафедры микробиологии, м.н.с. лаборатории микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий;

Н. В. Барышникова – старший преподаватель кафедры микробиологии;

Л. В. Сорогина – студент 4 курса Института клинической медицины.

Information about the authors

M. V. Nikolenko – doctor of biology, associate professor, professor of the Department of microbiology, Head of the Laboratory of microbiome, regenerative medicine and cell technologies;

D. S. Sivkova – assistant at the Department of microbiology, junior researcher at the Laboratory of microbiome, regenerative medicine and cell technologies;

N. V. Baryshnikova – senior lecturer at the Department of microbiology;

L. V. Sorogina – 4th year student of the Institute of Clinical Medicine.

Вклад авторов:

Николенко М. В. – научное руководство; итоговые выводы.

Сивкова Д. С. – написание исходного текста.

Барышникова Н. В. – доработка текста.

Сорогина Л. В. – написание исходного текста.

Contribution of the authors:

Nikolenko M. V. – research supervision; final conclusions.

Sivkova D. S. – writing the draft.

Baryshnikova N. V. – text revision.

Sorogina L. V. – writing the draft.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.