

А. В. Семенов, С. В. Черкасов

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН
ул. Пионерская, 11, Оренбург, 460000, Россия
E-mail: lever3@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ АССОЦИАТИВНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ НА АНТАГОНИСТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ*

Изучено влияние ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность и продукцию антимикробных веществ доминантных представителей микрофлоры человека. Использовали оригинальный метод, основанный на тестировании антимикробной активности исследуемого антагониста, обработанного метаболитами и пептидогликанами клеточных стенок ассоциативных микроорганизмов, различных таксонов, выделенных из вагинального и кишечного биотопов, продуктов питания. Полученные данные обосновывают положение о том, что антагонистическая активность бактерий – это результат межмикробных взаимодействий, при которых возможность и выраженность продукции антимикробных веществ активным штаммом определяются ассоциативными микроорганизмами. Показано новое свойство бактериального пептидогликана – способность регулировать межмикробные отношения в системе «прокариот – прокариот». Обнаруженные эффекты регуляции антагонизма следует рассматривать как один из механизмов формирования и функционирования микробиоценозов человека, направленных на поддержание колонизационной резистентности биотопа, через стимуляцию антагонизма автохтонных бактерий ассоциативными микроорганизмами. Микробные стимуляторы бактериального антагонизма, на основе метаболитов и фрагментов клеточных стенок микроорганизмов, перспективны для получения новых противоинфекционных биопрепаратов.

Ключевые слова: антагонизм, ассоциативные микроорганизмы, межмикробные отношения, пробиотики, пептидогликан.

Антагонистические отношения между микроорганизмами являются одним из факторов формирования и функционирования микробных сообществ. В микробиоценозах человека доминантные микроорганизмы благодаря антагонистической активности (АА) выполняют функцию колонизационной резистентности [1]. Однако *in vivo* бактерии обитают не обособленно, а в окружении других микроорганизмов, поэтому свойства доминантов могут изменяться, что диктует необходимость в исследовании влияния ассоциативных микроорганизмов (АМ) на свойства индигенных бактерий.

Известно, что продукция бактериями различных антимикробных веществ – анти-

биотиков, бактериоцинов, литических ферментов – подвержена микробной регуляции [2–5], а также влиянию АМ [4; 6], в том числе чувствительных культур [4; 7]. К сожалению, антагонистические свойства бактерий при межмикробных отношениях недостаточно охарактеризованы. Не ясна роль индукторов антагонизма (сигнальных пептидов, фрагментов клеточных стенок и др.) при реализации отношений антагонистического типа на межвидовом уровне. Не определена для большого числа антимикробных факторов связь между изменением их продукции и выраженностью АА. К малоизученным явлениям следует отнести биотическую регуляцию антагонизма бактерий,

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-04-99085) и УрО РАН (грант по поддержке молодежных инновационных проектов).

Авторы выражают благодарность сотрудникам Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (Саратов) кандидату биологических наук М. П. Чернышовой и кандидату биологических наук Н. Ю. Селиванову за помощь в проведении химического анализа пептидогликана клеточных стенок микроорганизмов.

обусловленного литическими ферментами: β -гликозидазами, пептидазами, амидазой. Открытыми остаются вопросы о роли АМ в функционировании микробиоценозов и практическом использовании регуляторов АА бактерий в формировании колонизационной резистентности хозяина.

Цель исследования – изучить влияние ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность и продукцию антимикробных веществ доминантных представителей микрофлоры человека, выделенных из разных биотопов.

Материал и методы

Использовали штаммы-антагонисты из числа доминантных представителей микрофлоры человека *Lactobacillus* sp. и *Enterococcus* sp., выделенных из вагинального биотопа. В качестве ассоциативных микроорганизмов использовали представителей микрофлоры различных таксонов, выделенных из вагинального и кишечного биотопов, кисломолочных продуктов питания. Также в качестве антагонистов и ассоциантов использовали штаммы-пробиотики *E. coli* («Колибактерин», Россия), *Lactobacillus plantarum* («Лактобактерин», Россия), *B. bifidum* («Бифидумбактерин», Россия), *B. longum* («Бифиформ», Дания), *Enterococcus faecium* («Бифиформ», Дания), *Bacillus subtilis* («Споробактерин», Россия) и *Saccharomyces boulardii* («Энтерол», Франция). Идентификацию бактерий проводили общепринятыми методами по Берджи с использованием тест-систем Api («Bio Merieux», Франция).

Культивирование лактобацилл и грибов проводили в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С в течение 20–24 ч на среде Манна – Рогоза – Шарпа (МРС, «HiMedia», Индия), остальных микроорганизмов – в 1,5 % пептонной воде (ПВ) на основе гидролизата рыбной муки («Питательные среды», Россия). Бифидобактерии культивировали на среде МРС при 37 °С в течение 72 ч в анаэробных условиях с использованием «GasPakPlus» («Becton Dickinson», США).

Антагонистическую активность выражали в процентах угнетения прироста КОЕ индикаторной культуры при инкубации

с метаболитами антагониста по сравнению с приростом КОЕ культуры при влиянии среды роста антагониста.

Для определения влияния ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность бактерий использовали оригинальный метод [8], основанный на тестировании антимикробной активности исследуемого антагониста, обработанного метаболитами и пептидогликаном клеточных стенок культуры-ассоцианта. Антагонизм клеточных компонентов бактерий-ассоциантов исключали. Метаболиты получали центрифугированием культуральной жидкости при 3 000 g в течение 20 мин, обеззараживали фильтрованием (0,30 мкм, «Millipore»). Пептидогликан клеточных стенок бактерий получали по Герхардту с дополнениями [7; 9]. Исследование традиционными методами газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографией состава образцов пептидогликана показало содержание нетипичных для клеточных стенок данного вида микроорганизма аминокислот по 0–2,8 % (по массе), нейтральных углеводов по 0–2 % (по массе) и отсутствие жирных кислот, что указывает на достаточную чистоту препарата.

Для оценки изменения количества и / или активности конкретного антимикробного фактора параллельно антагонизму исследовали активность литических ферментов – лизоцима, аминидазы, амидазы и пептидаз, из которых у изученных антагонистов достоверно выявлялась только β -N-ацетилглюкозаминидазная активность.

Определение β -N-ацетилглюкозаминидазной активности бактерий (КФ 3.1.2.52) проводили микрометодом в 96-луночной планшете с использованием хромогенного субстрата N-ацетилглюкозамина, меченого по β -1,4-гликозидной связи паранитрофенолом [10]. Ферментную активность выражали в мкмоль/ч*мл – микромоль продукта, образующегося за 1 ч инкубации при 37 °С в 0,025 М натрий-калий-фосфатном буфере (pH = 6,2) субстрата с культуральной жидкостью исследуемой культуры, в пересчете на 1 мл.

Все эксперименты проводили в двух сериях при трехкратном воспроизведении. Полученные результаты обрабатывали с использованием *t*-критерия Фишера – Стьюдента и представляли в виде средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$).

Результаты исследования и обсуждение

При изучении антагонизма доминантных *E. faecalis* и *L. casei* по отношению к различным индикаторным культурам под воздействием различных АМ установлено, что АА бактерий при межвидовых отношениях подвержена регуляции со стороны микроорганизмов различных таксонов. Модулирующим антагонизм эффектом обладали метаболиты и фрагменты пептидогликана клеточных стенок АМ. Влияние на антагонизм было различным: индифферентное, стимулирующее, ингибирующее и инвертирующее. Инвертирование означало замену антагонизма на стимуляцию роста. Изменение активности не связано с совокупным действием антимикробных веществ ассоцианта и исследуемой культуры антагониста.

Изученные *Staphylococcus hominis* и *Enterobacter* sp. обладали в основном способностью ингибировать и инвертировать проявление антагонизма. Так, например *E. faecalis* в контроле был антагонистически активен в отношении *S. aureus*, *L. casei* и *E. cloacea*, но при обработке антагониста метаболитами указанных ассоциантов наблюдали ингибирование или инвертирование активности энтерококка (табл. 1). Изученные *S. aureus* и *Corynebacterium minutissimum* обладали преимущественно способностью стимулировать проявление антагонизма.

Отмечено, что клеточные компоненты бактерии-ассоцианта действовали по-разному в отношении одного и того же антагониста. Например, метаболиты стафилококков и *E. agglomerans* ингибировали антагонизм *E. faecalis* в отношении индикаторной культуры *S. aureus*, а пептидогликаны, напротив, стимулировали. Вопрос о том, какой эффект будет преобладать при совместном их действии, остается открытым. На данном этапе работы исследованы общие модулирующие свойства штамма-ассоцианта.

Также наблюдали, что действие (стимулирование, инверсия и др.) одних и тех же клеточных компонентов АМ может быть различным в зависимости от вида тест-культур. Например, фрагменты пептидогликана *S. hominis* стимулировали антагонизм *E. faecalis* в отношении *S. aureus*, ингибировали – в отношении *L. casei*, инвертировали – в отношении *E. cloacea*. При использовании в качестве тест-культуры *E. cloacea* наблюдали одинаковое действие регуляторных молекул: влияние пептидогликанов изученных бактерий приводило в основном к инверсии антагонизма.

При исследовании антагонистических отношений в ассоциации из близкородственных бактерий установлено, что микробной регуляции подвержен не только межродовой, но и внутривидовой антагонизм.

На примере отношений между антагонистом *L. casei* и тест-культурой *L. acidophilus*

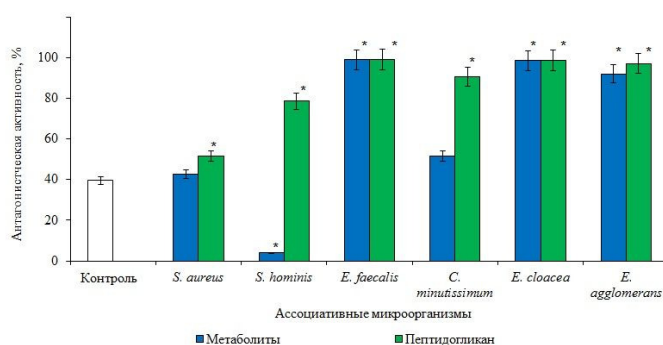
Таблица 1

Влияние ассоциативных микроорганизмов различных таксонов на антагонистическую активность *Enterococcus faecalis*

Ассоциативные микроорганизмы	Вид КК	Индикаторные культуры		
		<i>S. aureus</i>	<i>L. casei</i>	<i>E. cloacea</i>
<i>S. aureus</i>	М	–	+	+
	ПГ	+	+	И
<i>S. hominis</i>	М	И	–	0
	ПГ	+	–	И
<i>C. minutissimum</i>	М	+	0	+
	ПГ	+	+	И
<i>E. agglomerans</i>	М	–	И	–
	ПГ	+	+	–
<i>E. cloacea</i>	М	+	–	–
	ПГ	И	–	И

Примечание: КК – вид клеточного компонента: метаболиты (М) и пептидогликан (ПГ); действие на антагонизм штамма-антагониста: 0 – индифферентное; «+» – стимулирующее; «–» – ингибирующее; И – инвертирующее.

Влияние ассоциативных микроорганизмов на внутриродовой антагонизм *Lactobacillus casei*. Тест-культура – *Lactobacillus acidophilus*; * – отличия достоверны по сравнению с контролем антагонистической активности ($p < 0,05$)



показано, что АА *L. casei* возрастал после ее обработки клеточными компонентами изученных бактерий-ассоциантов, особенно их пептидогликанами (см. рисунок).

Таким образом, показано, что антагонизм бактерий подвержен влиянию АМ. Эффект регуляции АА зависел от видовых особенностей штамма-ассоцианта, штамма-антагониста и индикаторной культуры.

Механизмы микробной регуляции АА бактерий могут быть разнообразными. К усилению антагонистических свойств культуры могут приводить как условия улучшения ее метаболических и ростовых характеристик, например под влиянием ацетата [3; 11], так и действие специфических индукторов [4; 5]. Ингибирование АА может быть связано с инактивацией бактерией-регулятором антимикробных факторов [12] с негативным действием на активность генов продуктов обмена, например формиата [11], а также с отрицательным влиянием бактерии-регулятора на метаболизм антагониста, например за счет ее антимикробных веществ. В случае микробной регуляции внутриродового антагонизма, обусловленного, вероятно, бактериоцинами, ингибирование признака можно объяснить интерферирующим действием регуляторных молекул или действием ферментов бактерий-регуляторов, разрушающих индукторы их синтеза [13]. Повышение близкородственного антагонизма под действием метаболитов микроорганизмов может быть связано с перекрестным действием кворум молекул, опосредующих проявление бактериоциногенности [4]. Стимулирующее действие пептидогликанов бактерий-регуляторов на внутриродовой антагонизм до настоящего времени не изучено. Возможно, оно связано с активацией авто-

литических ферментов антагониста, способных разрушать клеточные стенки родственных микроорганизмов.

Учитывая, что изученные антагонисты реагировали на фрагменты клеточных стенок бактерий-ассоциантов, мы посчитали целесообразным изучить регуляцию продукции литических ферментов. В нашем исследовании у *E. faecalis* достоверно выявляли только β -N-ацетилглюкозаминидазную активность (далее – аминидазная). Результаты представлены в табл. 2.

Аминидазная активность *E. faecalis* в контроле составила 550 ± 20 мкмоль/ч*мл. После обработки антагониста пептидогликанами АМ наблюдали достоверное повышение аминидазной активности энтерококка, что сопровождалось увеличением его АА, в частности, в отношении *S. aureus*. Связи между снижением антагонистической и аминидазной активностями не выявлено.

Следует отметить, что параллельно повышению аминидазной активности *E. faecalis* наблюдали увеличение его АА в отношении грамположительных тест-культур *S. aureus* и *L. casei*, тогда как в отношении грамотрицательной *E. cloacea* регистрировали инвертирование признака.

Механизм повышения такой активности при действии пептидогликанов микроорганизмов, вероятно, связан с индукцией / стимуляцией продукции или экспрессии генов синтеза литических ферментов [14]. Различия в силе стимулирующего действия можно объяснить видовыми особенностями строения пептидогликанов бактерий-регуляторов [5]. Тот факт, что снижение АА энтерококка под действием некоторых АМ не сопровождалось уменьшением аминидазной активности, свидетельствует, вероятно, о

наличии других механизмов регуляции антагонизма, связанных не только с синтезом и активностью литических ферментов.

Таким образом, на примере регуляции аминиазной активности антагониста показано, что бактерии-ассоцианты могут действовать по-разному на одну мишень, а также иметь различные мишени при регуляции антагонизма активных штаммов, что может объяснить наличие у ассоциативного микроорганизма разнообразных типов влияния на АА бактерий. Установлено, что регуляция АА может осуществляться за счет регуляции продукции антимикробных веществ.

Для повышения колонизационной резистентности биотопа используют препараты на основе живых микроорганизмов и их метаболитов – пробиотики и антибиотики, основной механизм действия которых основан на прямом антимикробном действии, а также пребиотики, стимулирующие ростовые свойства микроорганизмов. До настоящего времени явление стимуляции АА представителей нормальной микрофлоры при получении и применении противомикробных средств не учитывалось. В связи с этим оценено влияние различных АМ, в том числе и из числа доминантных бактерий, на антагонизм доминантной микробиоты и пробиотиков в отношении патогена *S. aureus*.

Установлено, что АА индигенной *Lactobacillus* sp. ингибировали *L. casei*, выделенные из влагилица и питьевого йогурта «Actimale» соответственно с 46 ± 2 % в контроле до 25 ± 1 и $30,5 \pm 1,5$ % в опыте, *S. aureus* – до $32,5 \pm 2,5$ %, *Saccharomyces* sp. из кисломолочного продукта питания – до $27,0 \pm 0,5$ % и *Candida* sp. – инвертировали до $23,5 \pm 2,5$ % (для всех $p < 0,05$). Антагонизм стимулировали штамм-пробиотик *B. bifidum* – до 55 ± 2 %, автохтонные *Bifidobacterium* sp. 1 – до 55 ± 1 % и *Bifidobacterium* sp. 2 – до 61 ± 3 %, *Staphylococcus* sp. (КОС), индигенный *E. faecium*, пробиотический *E. faecium*, *S. boulardii* – каждый до $63 \pm 1-3$ % (для всех $p < 0,05$) и *C. minutissimum* – до $62,5 \pm 4,5$ % ($p > 0,05$). Пробиотические бактерии *E. coli*, *L. plantarum* и *B. longum*, индигенные и выделенные из продуктов питания штаммы *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp. и *Enterobacter* sp. достоверного влияния на антагонизм автохтонной *Lactobacillus* sp. не оказывали. Основными факторами регуляции антимикробных антагонистов были метаболиты изученных ассоциантов.

Микробной регуляции подвержен антагонизм и пробиотических бактерий. Ранее нами был показан данный эффект при использовании в качестве ассоциантов штам-

Таблица 2

Влияние ассоциативных микроорганизмов на аминиазную и антагонистическую активности *Enterococcus faecalis*; тест-культура – *Staphylococcus aureus*

Ассоциативные микроорганизмы	Вид КК	Антагонистическая активность, %	Аминиазная активность, мкмоль/ч*мл
Контроль	–	12 ± 2	550 ± 20
<i>S. aureus</i>	М	7 ± 3	$1\ 050 \pm 140$ *
	ПГ	79 ± 5 *	960 ± 120 *
<i>S. hominis</i>	М	-17 ± 1 *	700 ± 50
	ПГ	$21 \pm 0,5$ *	850 ± 15 *
<i>C. minutissimum</i>	М	20 ± 5	700 ± 60
	ПГ	31 ± 3 *	$1\ 260 \pm 20$ *
<i>E. agglomerans</i>	М	7 ± 1	530 ± 10
	ПГ	42 ± 4 *	$1\ 220 \pm 40$ *
<i>E. cloacea</i>	М	39 ± 8 *	600 ± 15
	ПГ	-39 ± 9 *	650 ± 30

Примечание: КК – вид клеточного компонента: метаболиты (М) и пептидогликан (ПГ); * – достоверность отличия показателей по сравнению с контролем при $p < 0,05$; отрицательные значения антагонизма означают инверсию признака – смену активности на стимуляцию роста тест-культуры.

мов-пробиотиков [15]. В настоящем исследовании среди изученных микроорганизмов наиболее выраженным регулирующим действием обладал *S. aureus*. Метаболиты золотистого стафилококка ингибировали антагонизм *L. plantarum* с 89 ± 5 до 69 ± 3 % ($p < 0,05$) и *E. coli* – с 34 ± 2 до 22 ± 1 % ($p < 0,05$), но стимулировали активность *E. faecium* – с 5 ± 2 до 50 ± 5 % ($p < 0,05$). Также стимулирующим антагонизм действием обладали фрагменты пептидогликана *S. aureus* в отношении пробиотических *B. subtilis* и *B. longum*. Активность бациллы возросла с 51 ± 3 % в контроле до 65 ± 2 % в опыте, а бифидобактерии – с 63 ± 5 до $82,5 \pm 0,5$ % (для всех $p < 0,05$).

Таким образом, показана возможность использования АМ, в частности их метаболитов и пептидогликана, для усиления защитного потенциала индигенных и пробиотических бактерий. Полученные результаты демонстрируют, что назначаемые человеку пробиотики могут вступать с индигенными бактериями и патогенами в сложные взаимоотношения, определяющие лечебный эффект препарата. Эти данные могут быть использованы в персонализированной медицине, при которой оптимальный назначаемый пробиотик должен обладать: 1) АА к инфекции индивидуума, причем его активность должна быть стимулируемой или не ингибироваться инфектом; 2) стимулировать антагонизм и / или ростовые свойства нормофлоры индивидуума.

Заключение

Установлено, что АМ могут регулировать АА доминантных микроорганизмов по следующим направлениям: индифферентное, стимулирующее, ингибирующее и инвертирующее. Микробной регуляции подвержен внутривидовой и межвидовой антагонизм. Модулирующим антагонизм эффектом обладают метаболиты и пептидогликан клеточных стенок микроорганизмов. Способность регулировать межмикробные отношения в системе «прокариот – прокариот» является новым свойством бактериального пептидогликана.

Регуляция АА осуществляется за счет регуляции продукции антимикробных веществ, в частности литических ферментов.

Полученные результаты позволяют рассматривать АА штамма не только как спо-

собность одного вида микроба подавлять развитие других микроорганизмов, но и как результат межмикробных взаимодействий, при которых возможность и выраженность продукции антимикробных веществ активным штаммом определяются ассоциативными микроорганизмами.

Обнаруженные эффекты регуляции антагонизма можно рассматривать как один из механизмов формирования и функционирования микробиоценозов человека, направленных на поддержание колонизационной резистентности биотопа, через стимуляцию антагонизма автохтонных бактерий АМ, а также способствуют пониманию роли каждого члена микробиоценоза в выполнении сообществом защитной функции.

Полученные результаты по стимуляции антагонизма индигенных и пробиотических бактерий обосновывают использование стимуляторов антагонизма на основе метаболитов и фрагментов клеточных стенок микроорганизмов, а также штаммов их продуцентов, в качестве биопрепаратов для повышения колонизационной резистентности биотопов человека.

Список литературы

1. Черкасов С. В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности // Журн. микробиол. 2006. № 4. С. 100–105.
2. Хохлов А. С. Низкомолекулярные ауторегуляторы развития микроорганизмов. М., 1988.
3. Вахитов Т. Я., Петров Л. Н., Бондаренко В. М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты // Журн. микробиол. 2005. № 5. С. 108–114.
4. Barefoot S. F. Identification and Purification of a Protein that Induces Production of the *Lactobacillus acidophilus* Bacteriocin Lactacin B // Appl. Environ. Microbiol. 1994. Vol. 60, № 10. P. 3522–3528.
5. Bronneke V., Fiedler F. Production of Bacteriolytic Enzymes by *Streptomyces globisporus* Regulated by Exogenous Bacterial Cell Walls // Appl. Environ. Microbiol. 1994. Vol. 60, № 3. P. 785–791.
6. Yan L. Biofilm-Specific Cross-Species Induction of Antimicrobial Compounds in *Bacilli* // Appl. Environ. Microbiol. 2003. Vol. 69, № 7. P. 3719–3727.

7. Семенов А. В., Сгибнев А. В., Черкасов С. В., Бухарин О. В. Микробная регуляция антагонистической активности бактерий // Бюл. эксп. биол. и мед. 2007. № 11. С. 545–548.
8. Бухарин О. В., Семенов А. В., Черкасов С. В., Сгибнев А. В. Способ определения способности микроорганизмов регулировать антагонистическую активность бактерий // Патент РФ № 2376381. 2009. Бюл. № 35.
9. Методы общей бактериологии: Пер с англ. / Под ред. Ф. Герхардта и др. М., 1984. Т. 2.
10. Fermor T. R. Bacteriolysis by *Agaricus bisporus* // J. Gen. Microbiol. 1991. Vol. 130. P. 761–769.
11. Kirkpatrick C., Maurer L., Oyelakin N. Acetate and Formiate Stress: Opposite Response in the Proteome of *Escherichia coli* // J. Bacteriol. 2001. Vol. 83, № 21. P. 6466–6477.
12. Сидоренко С. В., Тишков В. И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биол. химии. 2004. № 4. С. 263–306.
13. Rasmussen T., Givskov M. Quorum Sensing Inhibitors: A Bargain of Effects // Microbiology. 2006. Vol. 152. P. 895–904.
14. Haran S., Schickler H., Chet I. Molecular Mechanisms of Lytic Enzymes Involved in the Biocontrol Activity of *Trichoderma harzianum* // Microbiology. 1996. Vol. 142. P. 2321–2331.
15. Бухарин О. В., Семенов А. В., Черкасов С. В. Характеристика антагонистической активности пробиотических бактерий при их взаимодействии // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010. Т. 12, № 4. С. 347–352.

Материал поступил в редколлегию 25.03.2011

A. V. Semenov, S. V. Cherkasov

INFLUENCE ASSOCIATIVE MICROORGANISMS ON ANTAGONISTIC ACTIVITY OF BACTERIA

Study the influence associative microorganisms on antagonistic activity and production antimicrobial factors by dominant normal microflora of human. Used the original method, founded on determination survival sensitive test-culture under the action cultural liquids of the antagonist, processed metabolites and peptidoglycan cell wall of the associative microorganisms, isolated from vaginal and gastrointestinal tracts, milk products. The received data motivate the position that antagonistic activity bacteria – a result cross-species interaction between microorganisms, where stain-antagonist executes the role producent antimicrobial factors, but associative stains define the possibility and expression of the antagonism. New properties bacterial peptidoglycan cell wall is shown – ability regulated the cross-species interaction between prokaryotes. The discovered effects the regulation antagonism possible to consider as one of the mechanism of the forming and function microbiocenosis of the human, directed on maintenance colonization resistance biotope and connected with stimulation of the defensive potential indigenous microflora by associative microorganisms. The microbial stimulators of bacterial antagonism, on base metabolites and fragments of cell wall of the microorganisms, perspective for development new anti-infectious drugs.

Keywords: antagonism, associative microorganisms, cross-species, probiotic, peptidoglycan.