



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Тулупов А.А.¹, Бесчастнов В.В.¹, Тюменков Ю.О.¹, Ковалишена О.В.¹, Широкова И.Ю.¹, Белова И.В.^{1,2}, Точилина А.Г.^{1,2}, Соловьева И.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Контактный адрес:

Александр Андреевич Тулупов
Эл. почта: tulupov.a.a@yandex.ru

Ключевые слова: пробиотики, микробиота кожи, раны мягких тканей, раневая инфекция, лечение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Результаты исследований показывают, что комменсальные микроорганизмы могут способствовать заживлению ран, стимулируя выработку иммунных клеток, активации процессов репаративной регенерации, а также проявляют антагонизм в отношении представителей патогенной микробиоты. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что местное применение пробиотиков для усиления микробиоты кожи в борьбе с возбудителями раневой инфекции является научно обоснованным направлением, демонстрирующим клинически значимые положительные результаты. Результаты лабораторных и экспериментальных исследований могут стать основой для дальнейшей разработки и развития методик клинического применения пробиотиков при лечении пациентов с инфицированными ранами.

Review

Probiotics as a means of strengthening commensal skin microbiota in the treatment of infected soft tissue wounds

Tulupov A.A.¹, Beschastnov V.V.¹, Tyumenkov Yu.O.¹, Kovalishena O.V.¹, Shirokova I.Yu.¹, Belova I.V.^{1,2}, Tochilina A.G.^{1,2}, Solovieva I.V.²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Contacts:

Alexander A. Tulupov
E-mail: tulupov.a.a@yandex.ru

Key words: probiotics, skin microbiota, soft tissue wounds, wound infection, treatment.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Probiotics can promote wound healing by stimulating the production of immune cells, activation of reparative regeneration processes as well as show antagonism against pathogenic microflora. The data presented in this review of the literature indicate that the local use of probiotics to enhance the microbiota of the skin in the fight against pathogens of wound infection is a scientifically sound direction demonstrating clinically significant positive results. The results of laboratory and experimental studies can form the basis for further development and development of methods for the clinical use of probiotics in the treatment of patients with infected wounds.

Введение

Пробиотики активно применяются в клинической практике. Для врачей различных специальностей пероральное назначение пробиотиков воспринимается как аксиома, что обосновано с позиций доказательной медицины. Однако, не многие клиницисты рассматривают пробиотики как средство для местного применения при лечении инфицированных ран. В условиях роста резистентности микробиоты к антибактериальным препаратам, доказанном влиянии антибиотикотерапии на формирование этой резистентности и негативных последствиях для микробиома, местное применение пробиотиков для борьбы с возбудителями раневой инфекции может перерасти в отдельное направление, разработка которого имеет большие перспективы.

В связи с этим был проведен обзор литературы с целью систематизации результатов исследований, посвященных возможности местного применения пробиотиков для усиления микробиоты кожи в борьбе с возбудителями раневой инфекции.

Важность поддержания баланса микробиоты, ее роль в процессах репаративной регенерации и борьбе с возбудителями раневой инфекции

Кожа человека является открытой экологической системой и плотно колонизирована представителями резидентной и транзитной микрофлоры, совокупность которых составляет микробиоту кожи [1]. Масштабная по

численности и биологически разнообразная микробиота кожи находится в непрерывном динамическом взаимодействии с микробиотой других органов и систем по примеру оси «кишечник – мозг», формируя целостный микробиом человека [2, 3].

Данные о положительной роли комменсальной микробиоты кожи в процессах репаративной регенерации ран мягких тканей и борьбе с возбудителями раневой инфекции представлены в результатах исследований, выполненных научными группами из Нидерландов [4], США [5], Швейцарии [6] Аргентины [7], Германии [8], Великобритании [9], Китая [10], Ирана [11], Франции [12]. Согласно результатам представленных исследований, комменсалы исходно занимают экологические ниши, создавая конкуренцию за питательные вещества представителям патогенной микробиоты, что препятствует их избыточной колонизации. Кроме того, представители комменсальной микробиоты кожи за счет секреции антимикробных факторов и модуляции местного иммунитета способны ингибировать рост патогенной микрофлоры [13].

Нормальное функционирование представителей комменсальной микробиоты кожи как части микробиома возможно лишь в условиях симбиоза всех его представителей и поддержания баланса «плохих» и «хороших» микроорганизмов во всем организме [14, 15]. По мнению Wexler H., адъюнкт-профессора лаборатории анаэробов медицинского факультета Калифорнийского института, к «хорошим» микроорганизмам относятся комменсалы [16]. К разряду «плохих» микроорганизмов относятся представители патогенной и условно-патогенной микробиоты, которые при определенных условиях способны вызывать инфекционный процесс различной степени выраженности [17].

Нарушение баланса микробиома может возникать вследствие как эндогенных, так и экзогенных причин [18]. Частой причиной, приводящей к нарушению баланса микробиома, является системная антибиотикотерапия [19]. В условиях повсеместной доступности и бесконтрольного, часто нерационального применения системных антибактериальных препаратов широкого спектра действия все представители микробиома находятся под «бесприцельным обстрелом» [20, 21].

Гибель представителей комменсальной микробиоты позволяет антибиотикорезистентным микроорганизмам колонизировать освободившуюся нишу и использовать имеющиеся энергетические ресурсы, тем самым, запуская инфекционный процесс, выраженность которого во многом будет зависеть от реактивности организма [22]. Так, группой исследователей из США под руководством профессора Tomić-Sanić M. опубликованы данные о том, что в случае гибели комменсальной микробиоты кожи нарушается процесс репаративной регенерации поврежденных тканей, а также состояние местного иммунного статуса, что способствует развитию инфекционных осложнений и хронизации раневого процесса [23].

Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи

С накоплением знаний о важности комменсальной микробиоты кожи, ее роли в патогенезе развития заболеваний, многообещающим и перспективным является разработка методов ее усиления, поддержания путем использования имеющихся биологических средств [24]. Одним из наиболее очевидных способов достижения этого является использование пробиотиков [25].

Пробиотики – живые непатогенные, нетоксигенные микроорганизмы, которые при применении в адекватном количестве, благотворно воздействуют на организм человека, нормализуют состав и повышают биологическую активность его микробиома [26–28]. Восприятие пробиотиков как нового класса бактериальных препаратов явилось следствием развития идеи И.И. Мечникова по целенаправленному применению культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов. За основу им была взята гипотеза возможности вытеснения токсигенных протеолитических микробов из желудочно-кишечного тракта и замены их на полезные микроорганизмы – лактобактерии [29]. Результатом исследований Мечникова в этом направлении стало неофициальное признание его «отцом» пробиотиков и мировая слава йогурта. Мечников рассматривал йогурт как продукт, способствующий улучшению здоровья и долголетию за счет наличия в нем *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [30].

В научных источниках активно публикуются результаты лабораторных, экспериментальных и клинических исследований о возможности применения пробиотиков в качестве «союзника» комменсальной микробиоты кожи для борьбы с возбудителями раневой инфекции. Наибольший интерес уделяется применению микроорганизмов с доказанными пробиотическими свойствами – представителям родов *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [31].

Идея местного применения пробиотиков, помимо их антибактериальной активности в отношении возбудителей раневой инфекции, заключается в создании в области раневого дефекта искусственно сформированного «поселения» микроорганизмов, относящихся к «хорошим» [32]. Количественное преобладание и видовое разнообразие комменсалов и микроорганизмов с пробиотическими свойствами в области раневого дефекта создает для патогенной микрофлоры условия конкуренции за питательные вещества, при дефиците которых невозможен избыточный рост патогенов [33].

Исследования *in vitro*

На сегодняшний день растет количество публикаций результатов исследований *in vitro*, посвященных изучению антимикробной активности пробиотиков в отношении патогенов специфичных для развития раневой инфекции.

На базе отделения биотехнологий Пенджабского университета Индии выполнено *in vitro* исследование совместного культивирования штамма *Lactobacillus plantarum* NC8 и клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью [34]. В результате исследования получены данные о том, что совместное культивирование представленных штаммов приводит к снижению факторов вирулентности *P. aeruginosa* ($p < 0,001$) и уменьшению ее способности образования биопленок на 70–76% ($p < 0,02$). Данные особенности были обусловлены активностью лактоназы – фермента, ингибирующего бактериальный «quorum sensing» *P. aeruginosa*.

Согласно исследованию, выполненному в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, супернатант 48-часовой культуры *L. plantarum* проявляет высокую ингибирующую активность *in vitro* в отношении штаммов таких патогенов, как *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* [35]. Исследователи акцентируют внимание на том, что степень ингибирования была различной для каждого штамма: скорость роста *E. coli* снизилась в 3,7 раз, *P. aeruginosa* – в 9 раз, *S. aureus* – в 3,4 раз, *S. pyogenes* – в 5,2 раз ($p < 0,01$). Аналогичные данные были получены Jebur M. [36] в ходе *in vitro* исследования литической активности *Lactobacillus acidophilus*, в отношении 90 бактериальных изолятов, полученных от 50 пациентов с ожоговыми ранами. Учитывая ингибирующую активность *L. plantarum* и *L. acidophilus* как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, было выдвинуто предположение, что исследуемые пробиотики содержат по меньшей мере два антимикробных компонента.

В исследовании 2020 г., выполненном группой из Италии [37], оценивалась эффективность пробиотического препарата SynBio в отношении таких возбудителей инфекции трофических язв, как *P. aeruginosa*, *Corynebacterium striatum*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *Candida parapsilosis*. Исследуемый препарат является комбинацией микроорганизмов с пробиотической активностью – *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501® и *Lactobacillus paracasei* IMC 502® в соотношении 1:1. Результаты показали, что используемая комбинация пробиотиков обладает хорошей литической активностью в отношении всех тестируемых патогенов. Кроме того, процент адгезии *L. rhamnosus* IMC 501® и *L. paracasei* IMC 502® к кератиноцитам и фибробластам человека составил 19% и 17% соответственно, что демонстрирует возможность создания защитной среды, предотвращающей образование и рост биопленок. Авторами исследования заявлено, что местное применение пробиотического препарата SynBio может быть эффективным дополнением основной терапии трофических язв благодаря их выраженной литической активности в отношении патогенных микроорганизмов, образование биопленок которых способно приводить к хронизации раневого процесса.

В лабораторном исследовании, выполненном научными группами из России и Ирака [38], произведена

оценка литической и антибиопленочной активности полимиксина Е в режиме монотерапии и в комбинации с двумя штаммами пробиотиков – *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 и *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. Клинические изоляты *Acinetobacter* spp. были разделены на 3 группы: чувствительные к полимиксину Е (1); способные образовывать биопленки (2) и изоляты, резистентные к полимиксину Е и тестируемым штаммам пробиотиков (3). Тестируемые штаммы пробиотиков были толерантны к полимиксину Е, что подтверждено диско-диффузионным методом. Исходная минимальная подавляющая концентрация (МПК) полимиксина Е в режиме монотерапии составила 3,13 мкг/мл для штаммов *Acinetobacter* spp. 3 группы и 6,25 мкг/мл для штаммов 1 и 2 групп. По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о том, что литическая и антибиопленочная активность полимиксина Е в отношении всех клинических изолятов *Acinetobacter* spp. была усилена за счет синергизма с бесклеточными супернатантами тестируемых пробиотиков. Так, при исследовании диско-диффузионным методом литической активности полимиксина Е в режиме монотерапии зона лизиса штаммов *Acinetobacter* spp. 1 и 2 группы составила 11 мм, для 3 группы – 10 мм. При добавлении тестируемых штаммов пробиотиков зона ингибирования составила 12, 14 и 16 мм для изолятов 1, 2 и 3 групп соответственно ($p < 0,01$). Также МПК полимиксина Е в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. в комбинации с *B. subtilis* KATMIRA1933 снизилась до 3,13 мкг/мл ($p < 0,05$) и 1,65 мкг/мл в сочетании с *B. amyloliquefaciens* B-1895 ($p < 0,001$). Минимальная концентрация полимиксина Е, подавляющая рост и образование биопленки изолятов 2 группы аналогично МПК сократилась с 6,25 мкг/мл при применении в режиме монотерапии до 3,13 мкг/мл в комбинации с пробиотиками ($p < 0,05$). На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что пробиотики могут воздействовать на оболочки бактериальных клеток, тем самым, повышая эффективность антибиотиков и снижая вероятность формирования устойчивости к ним.

Экспериментальные исследования *in vivo*

Коллективом из Исламского университета Азад выполнено исследование *in vivo* [39], на 30 крысах линии Wistar, целью которого было изучение влияния супернатанта *Lactobacillus casei* PTCC 1608 на процессы репаративной регенерации ожоговых ран, инфицированных *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью к антибактериальным препаратам. На коже животных моделировали контактный ожог второй степени и колонизировали *P. aeruginosa*. После чего, были сформированы 3 группы: 1 группа – контрольная, в которой животные не получали никакого терапевтического воздействия; 2 группа – поверхность ожоговых ран ежедневно обрабатывали 1% мазью сульфадиазина серебра; 3 группа – на раневую поверхность ежедневно наносили супернатант *L. casei* PTCC 1608. По данным жидкост-

ной хроматографии супернатанта *L. casei*, в его составе выявлены молочная, уксусная, лимонная и янтарная кислоты, способные вызывать лизис *P. aeruginosa* и влиять на процессы репаративной регенерации ожоговых ран. Используя метод сканирующей электронной микроскопии, выявлено, что обработка предметного стекла супернатантом *L. casei* PTCC 1608 препятствует формированию на его поверхности биопленок *P. aeruginosa*. На 28-ые сутки эксперимента отмечено, что раны животных 3 группы заживали быстрее, а гистологическая структура тканей раневой поверхности имела наибольшую толщину слоев эпидермиса и дермы ($p < 0,05$). По результатам проведенного исследования авторы сделали заключение, что местное применение супернатанта *L. casei* PTCC 1608 имеет большой терапевтический потенциал для лечения ожоговых ран второй степени, колонизированных *P. aeruginosa*.

Группами ученых из Военно-морского медицинского исследовательского университета и центра медицинских наук Техасского технического университета выполнено исследование эффективности применения *Lactobacillus gasseri* 63 AM при лечении инфекции ожоговых ран, вызванной *P. aeruginosa* [40]. Применение пробиотиков привело к подавлению роста *P. aeruginosa*, устранению имеющихся биопленок и предотвращению развития новых. Также отмечено, что в группе животных, получающих пробиотики, не было зафиксировано системного развития инфекционного процесса и смертности. По результатам исследования авторы заявляют о потенциале местного применения пробиотиков для предотвращения системной инфекции у пациентов с обширными ожогами и пациентов с ослабленным иммунитетом.

Научной группой из Аргентины [41] представлены результаты *in vitro* и *in vivo* исследования по оценке литической активности *L. plantarum* ATCC 10241 в отношении *P. aeruginosa*. На этапе лабораторного исследования добиться получения зон лизиса на газоне культуры *P. aeruginosa* удалось использованием супернатанта и цельноклеточной культуры *L. plantarum* ATCC 10241. Отмечено, что кислая среда, необходимая для роста *L. plantarum*, исходно обладала литической активностью в отношении *P. aeruginosa*. Учитывая этот факт, исследователями получены данные, что снижение кислотности супернатанта *L. plantarum* ATCC 10241 до pH 7, не приводит к формированию сплошных зон лизиса синегнойной палочки. Для проверки литической активности *L. plantarum* ATCC 10241 *in vivo* в эксперименте на мышах использовали модель ожоговой раны, инфицированной *P. aeruginosa*. В инфицированную ожоговую рану на 3, 4, 5, 7, 9 сутки после ее инфицирования вводили суспензию *L. plantarum* ATCC 10241 в концентрации 10^5 КОЕ/мл. Животным других групп в рану вводили физраствор, либо вовсе не проводили никакого воздействия. По данным микробиологического исследования тканей кожи, печени и селезенки животных, на 5, 10 и 15 сутки, рост *P. aeruginosa* был выявлен лишь в группе, не получавшей никакой терапии в отношении возбудителя раневой инфекции. Гистологическая кар-

тина тканей центральной части ожоговых ран, обработанных *L. plantarum* ATCC 10241, имела явные структурные отличия. Ткани были богаты фибробластами, коллагеновым матриксом и капиллярами, образованными структурно функциональными эндотелиальными клетками с выступающими ядрами, отмечался центростремительный процесс реэпителизации. Исследуемые ткани ожоговых ран животных других групп были представлены преимущественно воспалительным инфильтратом и участками некрозов. Исследователи указывают на то, что *L. plantarum* ATCC 10241 является перспективным средством для местного применения при лечении инфекции ожоговых ран, вызванных *P. aeruginosa*.

Группой исследователей из двух крупных медицинских центров Ирана выполнено совместное экспериментальное сравнение эффективности местного применения *L. plantarum* 299v в виде монотерапии и в комбинации с имипенемом при лечении ожоговых ран [42]. Исследование выполнено на 50 крысах линии Wistar, ожоговые раны которых были инфицированы штаммом *P. aeruginosa*. Используемый штамм *P. aeruginosa* обладал чувствительностью лишь к имипенему. В отношении отобранного штамма *P. aeruginosa* диско-диффузионным методом определили литическую активность 6 видов пробиотиков. Наибольшая зона лизиса была сформирована при использовании *L. plantarum* 299v – 16 мм. В качестве средства доставки лекарств и пробиотиков в область раны использовали мазь Эуцерин. Животных разделили на 5 групп: первая группа являлась контрольной и раневую поверхность обрабатывали 0,9% раствором NaCl; животные второй группы получали имипенем системно и местно; раневую поверхность животных третьей группы обрабатывали взвесью *L. plantarum* 299v; четвертой группы – супернатантом *L. plantarum* 299v; пятой группы – комбинацией взвеси и супернатанта *L. plantarum* 299v. Раны обрабатывали ежедневно в течение 14 суток. Взятие раневого отделяемого для микробиологического исследования выполняли на 7 и 14-е сутки. По окончании антимикробной терапии рост *P. aeruginosa* был выявлен лишь в ранах 8 животных 2 группы (т.е. получавших антибиотикотерапию имипенемом). При микробиологическом исследовании раневого отделяемого оставшихся 42 животных, роста *P. aeruginosa* не выявлено ($p < 0,05$). Средний размер раневой поверхности на 14 день эксперимента в группе животных, раны которых обрабатывали взвесью *L. plantarum* 299v, был значительно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$). Среднее количество лейкоцитов в группе животных, получавших имипенем, было значительно меньше, чем в группах животных, раны которых обрабатывали взвесью *L. plantarum* 299v ($p = 0,002$) и супернатантом ($p = 0,001$). Данное исследование демонстрирует, что местное применение *L. plantarum* 299v способствует заживлению ран и может применяться в качестве альтернативы антибиотикам для лечения ожоговых ран, инфицированных антибиотикорезистентной микробиотой.

В экспериментальном исследовании на кроликах, проведенном в США, получены данные о том, что мест-

ная терапия *L. plantarum* ATCC 10241 уменьшает образование рубцовой ткани при заживлении инфицированных ожоговых ран [43]. У каждого кролика на спине моделировали 4 глубокие ожоговые раны. Первые раны являлись контрольными и не подвергались никакому воздействию. Вторые раны обрабатывали *L. plantarum* ATCC 10241, третьи – *P. aeruginosa*, четвертые – *P. aeruginosa* + *L. plantarum* ATCC 10241. Взвесь синегнойной палочки была биолюминисцентной, что позволяло осуществлять динамический контроль ее присутствия на раневой поверхности при помощи количественного определения излучаемого света. Так, зафиксировать свечение *P. aeruginosa* в ранах №4 можно было лишь в первые 4 суток, после чего произошла полная элиминация синегнойной палочки с их поверхности. В ранах №3 фиксировали присутствие *P. aeruginosa* в течение 3 недель. После самостоятельной контракции ран, что соответствовало 35 суткам эксперимента, их иссекали с подлежащими тканями и подвергали молекулярному и гистологическому анализу для качественного и количественного определения содержания коллагена. Местное применение *L. plantarum* ATCC 10241 привело к сокращению концентрации мРНК коллагена I типа в ранах №2 и №4 на 50%, а общего коллагена на 30%. Интересной особенностью является то, что в ранах, поверхность которых обрабатывали лактобактериями, преимущественно формировался коллаген III типа, высокое содержание которого не приводит к формированию грубой рубцовой ткани.

Аналогично выше представленной работе, группами из Медицинского центра Университета Питсбурга и Института регенеративной медицины Макгоуэна выполнено исследование [44], целью которого явилась оценка местного профилактического применения *L. plantarum* ATCC 10241 для снижения частоты развития сепсиса и смертности у животных с инфицированными ожоговыми ранами. Выживаемость животных группы контроля и животных, ожоговые раны которых были обработаны *L. plantarum* ATCC 10241, показали 100% выживаемость в течение одной недели. В группе животных, раны которых были инфицированы *P. aeruginosa*, смертность превысила 90% в течение 40 ч. после бактериальной контаминации. Напротив, у животных, раны которых были инфицированы *P. aeruginosa*, но дополнительно были обработаны *L. plantarum* ATCC 10241, смертность составила менее 10%. Использование биолюминисцентной *P. aeruginosa* продемонстрировало, что местное использование пробиотиков ингибирует септическое накопление патогена в удаленных органах – печени, легких и сердце. По завершении исследования авторами сделан вывод, что местное применение пробиотиков имеет большой потенциал в качестве средства вспомогательной терапии при лечении пациентов с термической травмой.

Клинические исследования

Учитывая новизну рассматриваемого направления, информация о результатах местного применения про-

биотиков в клинической практике на данный момент является фрагментарной. Однако имеющиеся данные обладают высокой ценностью и новизной.

Сотрудниками биомедицинского факультета национального университета города Тукуман (Аргентина) выполнено клиническое исследование эффективности *L. plantarum* ATCC 10241 в сравнении с кремом, содержащим сульфадiazин серебра, для лечения инфекции ожоговых ран у 80 пациентов [45]. На гранулирующую поверхность ожоговых ран пациентов первой группы наносили 3 мм 1% серебросодержащего крема. На раны пациентов второй группы накладывали влажно-высыхающие повязки с *L. plantarum* ATCC 10241 из расчета 1 мл/см² раны. Повязки меняли ежедневно в течение 10 дней. Микробиологическую оценку эффективности местной терапии проводили по изменению степени бактериальной нагрузки в тканях биоптата ран. В отношении снижения бактериальной нагрузки ожоговых ран *L. plantarum* ATCC 10241 показал такую же эффективность, как и серебросодержащий крем. Сроки эпителизации ожоговых ран второй степени были меньше при применении *L. plantarum* ATCC 10241. Однако, полученные данные не были статистически значимы. Из негативных последствий отмечено, что пять пациентов второй группы испытывали незначительное кратковременное чувство жжения в первые дни применения *L. plantarum*. Авторы акцентируют внимание на том, что несмотря на отсутствие статистически значимых данных эффективности *L. plantarum* ATCC 10241, местная терапия пробиотиками показала эффективность, равную таковой широко применяемого серебросодержащего крема, доказанная цитотоксичность которого негативно влияет на процессы репаративной регенерации тканей. В связи с этим местное применение *L. plantarum* ATCC 10241 может рассматриваться как разумная альтернатива для борьбы с возбудителями раневой инфекции.

Эффективность применения *L. plantarum* ATCC 10241 подтверждена и при лечении пациентов с инфицированными трофическими язвами нижних конечностей [46]. Местное нанесение взвеси *L. plantarum* ATCC 10241 на трофические язвы, колонизированные антибиотикорезистентной *P. aeruginosa*, 14 пациентам с сахарным диабетом и 20 пациентам без диабета привело к активной эпителизации и полному заживлению ран через 30 дней у 6 (43%) пациентов с диабетом и 10 (50%) без него. Исследование клеточного состава дна язвенного дефекта спустя 10 дней применения *L. plantarum* ATCC 10241 показало снижение количества полиморфноядерных, апоптотических и некротических клеток, а также повышение продукции интерлейкина-8 в сравнении с исходными значениями ($p < 0,001$).

В исследовании, проведенном в отделении раневых инфекций Военно-морского медицинского исследовательского центра (США), изучено влияние *L. acidophilus* ATCC 4356, *L. casei* ATCC 393 и *L. reuteri* ATCC 23272 на инфицированные раны [47]. Результаты показали, что местное применение *Lactobacillus* spp. не вызывало по-

бочных эффектов и было эффективным против грамотрицательных раневых патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, таких как *A. baumannii*.

Группой итальянских исследователей под руководством Venosi S. описан клинический случай лечения женщины 83 лет с критической ишемией конечностей и трудно поддающейся лечению инфицированной трофической язвой на правой нижней конечности [48]. В дополнение к основному лечению раневой дефект обрабатывали смесью пробиотических штаммов – *L. plantarum* NCIBMB 43029, *L. acidophilus* NCIBMB 43030, *S. thermophilus* NCIMB 30438. За время лечения отмечено прогрессирование репаративных процессов в области раны и элиминация возбудителей полимикробной раневой инфекции. Полученные результаты подтверждают эффективность местного применения пробиотиков в качестве дополнения к терапии инфицированных ран трофической этиологии.

Необходимо отметить, что описанные в данном обзоре эффекты применения пробиотиков связаны не со всеми представителями перечисленных видов, а с отдельными штаммами и обуславливаются их уникальными штаммоспецифическими свойствами.

Заключение

Систематизация данных результатов исследований о возможности местного применения пробиотиков для

усиления микробиоты кожи в борьбе с возбудителями раневой инфекции показала, что это направление имеет научное обоснование, является безопасным, демонстрирует клинически значимые положительные результаты и активно развивается.

Неоспоримым преимуществом местного применения пробиотиков является их положительное влияние на процессы репаративной регенерации ран мягких тканей и уменьшение формирования грубой рубцовой ткани. Имеющиеся данные о высокой литической активности пробиотических штаммов и препаратов, сконструированных на их основе, в отношении антибиотикорезистентной микробиоты, могут лечь в основу для разработки и развития методик клинического применения пробиотиков при лечении пациентов с инфицированными ранами.

Перспективным направлением является изучение эффективности местного применения пробиотиков в комбинации с бактериофагами в качестве комбинированной противомикробной терапии раневой инфекции, вызванной антибиотикорезистентной микробиотой.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России № 056-00015-21-00 «Изучение механизмов комплексной устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам и физическим антимикробным факторам и разработка способов ее преодоления» (2021–2023).

Литература

1. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-253. DOI: 10.1038/nrmicro2537
2. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-1114. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503
3. Silbergeld E.K. The Microbiome. *Toxicol Pathol.* 2017;45(1):190-194. DOI: 10.1177/0192623316672073
4. Zeeuwen P.L., Boekhorst J., van den Bogaard E.H., de Koning H.D., van de Kerkhof P.M., Saulnier D.M., et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13(11):R101. DOI: 10.1186/gb-2012-13-11-r101
5. Pastar I., Nusbaum A.G., Gil J., Patel S.B., Chen J., Valdes J., et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One.* 2013;8(2):e56846. DOI: 10.1371/journal.pone.0056846
6. Di Domizio J., Belkhdja C., Chenuet P., Fries A., Murray T., Mondéjar P.M., et al. The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nat Immunol.* 2020;21(9):1034-1045. DOI: 10.1038/s41590-020-0721-6
7. Gonzalez C.D., Ledo C., Cela E., Stella I., Xu C., Ojeda D.S., et al. The good side of inflammation: *Staphylococcus aureus* proteins SpA and Sbi contribute to proper abscess formation and wound healing during skin and soft tissue infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(10):2657-2670. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.07.004
8. Götz F., Perconti S., Popella P., Werner R., Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(1):63-71. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.08.012
9. Elias A.E., McBain A.J., O'Neill C.A. The role of the skin microbiota in the modulation of cutaneous inflammation – lessons from the gut. *Exp Dermatol.* 2021;30(10):1509-1516. DOI: 10.1111/exd.14420
10. Wang G., Sweren E., Liu H., Wier E., Alphonse M.P., Chen R., et al. Bacteria induce skin regeneration via IL-1β signaling. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):777-791. DOI: 10.1016/j.chom.2021.03.003
11. Roudsari M.R., Karimi R., Sohrabvandi S., Mortazavian A.M. Health effects of probiotics on the skin. *Crit*

- Rev Food Sci Nutr. 2015;55(9):1219-1240. DOI: 10.1080/10408398.2012.680078
12. Guet-Revillet H., Domp martin A., Join-Lambert O. Microbiote cutané: rôle physiologique et pathologique [Skin microbiome: role in human health and skin inflammatory diseases]. Rev Prat. 2020;70(6):653-656. PMID: 33058612.
 13. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018;16(3):143-155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
 14. Tiffany C.R., Bäuml er A.J. Dysbiosis: from fiction to function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317(5):602-608. DOI: 10.1152/ajpgi.00230.2019
 15. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8(1):51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
 16. Wexler H.M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):593-621. DOI: 10.1128/CMR.00008-07
 17. Kumamoto C.A., Gresnigt M.S., Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. Curr Opin Microbiol. 2020;56:7-15. DOI: 10.1016/j.mib.2020.05.006
 18. Dréno B. The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. Eur J Dermatol. 2019;29(Suppl. 1):15-18. DOI: 10.1684/ejd.2019.3535
 19. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016;8(1):39. DOI: 10.1186/s13073-016-0294-z
 20. Schwartz D.J., Langdon A.E., Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. Genome Med. 2020;12(1):82. DOI: 10.1186/s13073-020-00782-x
 21. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science. 2016;352(6285):544-545. DOI: 10.1126/science.aad9358
 22. Sattler S. The role of the immune system beyond the fight against infection. Adv Exp Med Biol. 2017;1003:3-14. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8_1
 23. Tomic-Canic M., Burgess J.L., O'Neill K.E., Strbo N., Pastar I. Skin microbiota and its interplay with wound healing. Am J Clin Dermatol. 2020;21(1):36-43. DOI: 10.1007/s40257-020-00536-w
 24. Al-Ghazzewi F.H., Tester R.F. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. Benef Microbes. 2014;5(2):99-107. DOI: 10.3920/BM2013.0040
 25. Nelson M.H., Diven M.A., Huff L.W., Paulos C.M. Harnessing the microbiome to enhance cancer immunotherapy. J Immunol Res. 2015;2015:368736. DOI: 10.1155/2015/368736
 26. GOST R 56139-2014: Functional food products. Methods of determination and counting of probiotic microorganisms. М.: Standartinform; 2015. 36 p. Russian. (ГОСТ Р 56139-2014: Продукты пищевые функциональные. Методы определения и подсчета пробиотических микроорганизмов. М.: Стандартиформ; 2015. 36 с.)
 27. World Gastroenterology Organization practice guideline: probiotics and prebiotics. J Clin Gastroenterol. 2017;51(9):755-767. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000919
 28. Ganguly N.K., Bhattacharya S.K., Sesikeran B., Nair G.B., Ramakrishna B.S., Sachdev H.P.S., et al. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. Indian J Med Res. 2011;134(1):22-25. PMID: 21808130.
 29. Shabrov A.V., Knyazkin I.V., Maryanovich A.T. Илья Ильич Мечников: encyclopedia of life and creativity. – SPb: DEAN; 2008. 1263 p. Russian. (Шабров А.В., Князькин И.В., Марьянович А.Т. Илья Ильич Мечников: энцикл. жизни и творчества. – СПб.: ДЕАН; 2008. 1263 с.)
 30. Мечников И.И. Milk microbes and the benefits they bring to health: (Yagurt). Translated from the French by L.Y. Gdansk. – SPb: knigoizd. "A.F. Sukhova"; 1911. 32 p. Russian. (Мечников И.И. Молочные микробы и польза, приносимая ими здоровью: (Ягурт). Пер. с фр. Л.Ю. Гданского. – СПб.: книгоизд. "А.Ф. Сухова"; 1911. 32 с.)
 31. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(5):4745-4767. DOI: 10.3390/ijerph110504745
 32. Lukic J., Chen V., Strahinic I., Begovic J., Lev-Tov H., Davis S.C., et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. Wound Repair Regen. 2017;25(6):912-922. DOI: 10.1111/wrr.12607
 33. Kern L., Abdeen S.K., Kolodziejczyk A.A., Elinav E. Commensal inter-bacterial interactions shaping the microbiota. Curr Opin Microbiol. 2021;63:158-171. DOI: 10.1016/j.mib.2021.07.011
 34. Joshi S., Kaur A., Sharma P., Harjai K., Capalash N. Lactonase-expressing *Lactobacillus plantarum* NC8 attenuates the virulence factors of multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in co-culturing environment. World J Microbiol Biotechnol. 2014;30(8):2241-2249. DOI: 10.1007/s11274-014-1645-9
 35. Danilova T.A., Adzhieva A.A., Danilina G.A., Polyakov N.B., Soloviev A.I., Zhukhovitsky V.G. Antimicrobial activity of supernatant of *Lactobacillus plantarum* against pathogenic microorganisms. Bull Exp Biol Med. 2019;167(6):751-754. DOI: 10.1007/s10517-019-04615-9
 36. Jebur M.Sh. Therapeutic efficacy of *Lactobacillus acidophilus* against bacterial isolates from burn wounds. N Am J Med Sci. 2010;2(12):586-591. DOI: 10.4297/najms.2010.2586
 37. Coman M.M., Mazzotti L., Silvi S., Scalise A., Orpianesi C., Cresci A., Verdenelli M.C. Antimicrobial activity of SYN BIO® probiotic formulation in pathogens isolated from chronic ulcerative lesions: *in vitro* studies. J Appl Microbiol. 2020;128(2):584-597. DOI: 10.1111/jam.14482
 38. Al-Dulaimi M., Algburi A., Abdelhameed A., Mazanko M.S., Rudoy D.V., Ermakov A.M., et al. Antimicrobial and anti-biofilm activity of polymyxin E alone and in combination with probiotic strains of *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 and *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895

- against clinical isolates of selected *Acinetobacter* spp.: a preliminary study. *Pathogens*. 2021;10(12):1574. DOI: 10.3390/pathogens10121574
39. Abootaleb M., Mohammadi Bandari N., Arbab Soleimani N. Interference of *Lactobacillus casei* with *Pseudomonas aeruginosa* in the treatment of infected burns in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(2):143-149. DOI: 10.22038/IJBMS.2020.47447.10920
40. Lenzmeier T.D., Mudaliar N.S., Stanbro J.A., Watters C., Ahmad A., Simons M.P., et al. Application of *Lactobacillus gasseri* 63 AM supernatant to *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds prevents sepsis in murine models of thermal injury and dorsal excision. *J Med Microbiol*. 2019;68(10):1560-1572. DOI: 10.1099/jmm.0.001066
41. Valdéz J.C., Peral M.C., Rachid M., Santana M., Perdigón G. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):472-479. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01142.x
42. Soleymanzadeh Moghadam S., Mohammad N., Ghooshchian M., FathiZadeh S., Khodaii Z., Faramarzi M., et al. Comparison of the effects of *Lactobacillus plantarum* versus imipenem on infected burn wound healing. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:94. DOI: 10.34171/mjiri.34.94
43. Satish L., Gallo P.H., Johnson S., Yates C.C., Kathju S. Local Probiotic Therapy with *Lactobacillus plantarum* mitigates scar formation in rabbits after burn injury and infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):119-127. DOI: 10.1089/sur.2016.090
44. Argenta A., Satish L., Gallo P., Liu F., Kathju S. Local Application of Probiotic bacteria prophylaxes against sepsis and death resulting from burn wound infection. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165294. DOI: 10.1371/journal.pone.0165294
45. Peral M.C., Martinez M.A., Valdez J.C. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J*. 2009;6(1):73-81. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00577.x
46. Peral M.C., Rachid M.M., Gobbato N.M., Human Martinez M.A., Valdez J.C. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(3):281-286. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02793.x
47. Stanbro J., Park J.M., Bond M., Stockelman M.G., Simons M.P., Watters C. Topical delivery of *Lactobacillus* culture supernatant increases survival and wound resolution in traumatic *Acinetobacter baumannii* infections. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(3):809-818. DOI: 10.1007/s12602-019-09603-z
48. Venosi S., Ceccarelli G., de Angelis M., Laghi L., Bianchi L., Martinelli O., et al. Infected chronic ischemic wound topically treated with a multi-strain probiotic formulation: a novel tailored treatment strategy. *J Transl Med*. 2019;17(1):364. DOI: 10.1186/s12967-019-2111-0