

Анализ микробиоты экспериментальной инфицированной раны

А.Ю. Григорьян¹, Т.Н. Кудрявцева², Е.С. Мишина¹, С.А. Ефанов², В.В. Сорока²,
Л.В. Жилыева¹, А.И. Бежин¹

¹ Курский государственный медицинский университет Минздрава России
305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Курский государственный университет
305000, г. Курск, ул. Радищева, 33

Резюме

Раны кожи встречаются часто и представляют собой серьезную проблему для здравоохранения и экономики из-за риска осложнений и значительного негативного влияния на качество жизни пациентов. Процесс заживления ран включает в себя взаимодействие множества клеток кожи, иммунных клеток, клеточных компонентов крови, факторов роста и цитокинов. Однако внешние факторы, такие как микробиота кожи, тоже могут играть важную роль в заживлении ран. Последние исследования показали взаимодействие между различными видами микроорганизмов, а также между микроорганизмами и иммунной системой макроорганизма в раневой среде. Цель исследования: на примере экспериментальной инфицированной раны провести анализ микробиоты и определить ее корреляцию с pH раневой среды. **Материал и методы.** В эксперименте на 60 крысах породы Вистар, у которых моделировали инфицированную рану, изучена ее микробиота методом масс-спектрометрии микробных маркеров с помощью газового хроматографа с масс-селективным детектором «Маэстро», также проводили измерение pH раневой поверхности. **Результаты и их обсуждение.** Микробиота инфицированной раны состояла из ассоциации 26 родов и отдельных видов микроорганизмов. Превосходство сохранялось за грампозитивными бактериями на протяжении всего срока эксперимента; более 70 % от общего числа микроорганизмов приходилось на строгие анаэробы. Обнаружена тесная положительная корреляция между 18 родами микроорганизмов, а также связь между pH раневой среды и уровнем контаминации раны. **Заключение.** При выборе средств для местного лечения инфицированных ран следует учитывать, что в состав раневой микробиоты входят грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, а также микроскопические грибы. Следовательно, лекарственные средства не только должны обладать бактерицидным эффектом в отношении аэробных бактерий как наиболее частой причины раневой инфекции, но и быть эффективными в отношении анаэробных бактерий и проявлять фунгицидную активность. Данные о корреляционной связи между pH и уровнем контаминации ран могут быть использованы для мониторинга раневого процесса.

Ключевые слова: раневой процесс, инфицированная рана, микробиота раны, мониторинг раны, pH-метрия ран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00021.

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность заведующей лабораторией микробиологии и магнитобиологии НИИ общей патологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России профессору О.А. Медведевой и младшему научному сотруднику Е.С. Ворсиной.

Автор для переписки. Григорьян А.Ю., e-mail: arsgrigorian@mail.ru

Для цитирования. Григорьян А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Мишина Е.С., Ефанов С.А., Сорока В.В., Жилыева Л.В., Бежин А.И. Анализ микробиоты экспериментальной инфицированной раны. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):77–85. doi: 10.18699/SSMJ20250108

Analysis of the microbiota of an experimental infected wound

A.Yu. Grigoryan¹, T.N. Kudryavtseva², E.S. Mishina¹, S.A. Efanov², V.V. Soroka²,
L.V. Zhilyaeva¹, A.I. Bezgin¹

¹Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia
305041, Kursk, Karla Marksa st., 3

²Kursk State University
305000, Kursk, Radishcheva st., 33

Abstract

Skin wounds are common and represent a major public health and economic problem due to the risk of complications and significant negative impact on patients' quality of life. The wound healing process involves the interaction of multiple skin cells, immune cells, blood cellular components, growth factors and cytokines. However, external factors such as the skin microbiota may also play an important role in wound healing. Recent studies have shown interactions between different types of microorganisms, as well as between microorganisms and the host immune system in the wound environment. The aim of the study: to analyze the microbiota and determine its correlation with the pH of the wound environment using an experimental infected wound as an example. **Material and methods.** In an experiment on 60 Wistar rats, in which an infected wound was modeled, its microbiota was studied by mass spectrometry of microbial markers using a gas chromatograph with a «Maestro» mass-selective detector, the pH of the wound surface was also measured. **Results and discussion.** The microbiota of the infected wound consisted of an association of 26 genera and individual species of microorganisms. Gram-positive bacteria remained dominant throughout the entire experiment; more than 70 % of the total number of microorganisms were strict anaerobes. A strong positive correlation was found between 18 genera of microorganisms, as well as a relationship between the pH of the wound environment and the level of wound contamination. **Conclusions.** When choosing agents for local treatment of infected wounds, it should be taken into account that the wound microbiota includes gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, as well as microscopic fungi. Therefore, drugs not only should have a bactericidal effect on aerobic bacteria, as the most common cause of wound infection, but also be effective against anaerobic bacteria and exhibit fungicidal activity. The data regarding the correlation between pH and the level of wound contamination can be used to monitor the wound process.

Key words: wound process, infected wound, wound microbiota, wound monitoring, wound pH-metry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-25-00021.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to the head of the laboratory of microbiology and magnetobiology of the Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Professor O.A. Medvedeva, and junior research fellow E.S. Vorsina.

Correspondence author. Grigoryan A. Yu., e-mail: arsgriгорian@mail.ru

Citation. Grigoryan A. Yu., Kudryavtseva T.N., Mishina E.S., Efanov S.A., Soroka V.V., Zhilyaeva L.V., Bezhin A.I. Analysis of the microbiota of an experimental infected wound. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):77–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250108

Введение

Основополагающую роль в патогенезе хирургических инфекций кожи и мягких тканей играет устойчивость макроорганизма в отношении микроорганизмов-возбудителей раневой инфекции [1–3]. Кожа обладает защитными факторами, которые предохраняют организм от микробной инвазии [4–6]. Возбудителями большинства неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей являются грамположительные кокки, в свою очередь осложненные формы инфекций кожи и мягких тканей, а также некоторые неосложненные формы специфической локализации (например, перианальная область) представляют собой ассоциации бактерий, как грамположительных, так и грамотрицательных [1, 3, 5, 7]. В подобных ситуациях они могут вызывать тяжелые состояния, которые диктуют необходимость немедленного реагирования. На сегодняшний день в раневом отделяемом все чаще выделяют *Enterococcus* spp. (в основном *Enterococcus faecalis*), а также коагулазонегативные стафило-

кокки [4, 6–8]. Кроме того, важную роль в развитии инфекций кожи и мягких тканей играют вирусы, простейшие и грибы [2, 7, 9–11]. Также нередко в раневом отделяемом обнаруживаются представители семейства Enterobacteriaceae, среди которых кишечная палочка встречается в 30,6 % случаев, а клебсиелла – в 25,7 % [3, 12]. На фоне трофических нарушений при формировании язв в их отделяемом, как правило, высеваются представители строгих аэробов, факультативных и строгих анаэробных микроорганизмов. Преимущественно это *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [1, 4, 9, 10].

Около 90 % бактерий существуют в природе не в виде отдельных планктонных форм, а как прикрепленные к субстрату биопленки, которые обнаруживаются в 60 % случаях в хронических ранах и в 6 % – в свежих [10–12]. Биопленки способны снижать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам в 100–1000 раз. Некоторые

авторы отмечают наличие эффекта синергизма между различными видами микроорганизмов в биопленке, который обуславливает вирулентность биопленки и ключевой патогенетический эффект в развитии раневого процесса [2, 3, 6, 8]. С клинической точки зрения, способность микроорганизмов образовывать биопленку увеличивает время, необходимое для очищения раны, грануляции и формирования лимбального эпителия, что влияет на продолжительность пребывания больного в стационаре.

Одним из факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на мультипликацию микроорганизмов, является рН кожи, которая в среднем составляет 3,5–6,7 [3, 11]. Такая среда не только подавляет рост бактерий, но и усиливает рост фибробластов, приводит к большому снабжению кислородом тканей и является показателем успешного самозаживления ран [2, 3, 11]. Будучи результатом гликометаболизма большинства патогенов, рН широко используется для определения бактериальных инфекций. В слабощелочной среде микроорганизмы чувствуют себя комфортно, что способствует их размножению и распространению [4, 6, 7, 12]. Таким образом, колебания рН раны можно использовать для мониторинга раневого процесса.

Цель исследования: на примере экспериментальной инфицированной раны провести анализ микробиоты и определить ее корреляцию с рН раневой среды.

Материал и методы

Эксперимент выполнен в лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет (КГМУ) Минздрава России на 60 самцах крыс породы Вистар. Исследование одобрено региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 05.11.2013).

Крысы содержались в виварии экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России в одинаковых условиях в индивидуальных боксах на стандартном пищевом рационе, доступ к пище и воде свободный. Всем животным под ингаляционным масочным наркозом изофлураном выполнено моделирование раны путем иссечения кожи и подкожной клетчатки диаметром 1,8 см в области спины (таким образом, площадь раны составляла $254 \pm 5,8$ мм²), затем подшивалось устройство, препятствующее попаданию в нее инородных тел. В полученную рану вводили марлевый шарик, содержащий 1 млн микробных тел суточной культуры *Staphylococcus aureus* 592 на 1 мл, после чего

устройство для защиты ран закрывалось крышкой. Следует отметить, что сохранялась возможность для инфицирования микроорганизмами, мигрирующими в область раны с окружающей неповрежденной кожи. Через трое суток после моделирования марлевый шарик извлекали из раны и начинали наблюдение за процессом заживления (первые сутки наблюдения). Животных выводили из эксперимента путем CO₂-индуцированной эвтаназии на 1-е, 3-е, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки по 10 особей.

У всех животных в контрольные сроки измеряли рН раны с помощью рН-метра "pH Bluetooth YY-1031". Следует отметить, что рН неповрежденной кожи у крыс составляла 5,2–5,9. Для определения микробиоты забирали ткань раны после эвтаназии, качественное и количественное определение микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии микробных маркеров с помощью газового хроматографа с масс-селективным детектором «Маэстро» ГХ 7820 (хроматограф) Agilent 5975 (детектор) (ООО «ИНТЕРАБ», Россия), число микроорганизмов выражали в 10⁵ клеток/г. Работа выполнена в условиях лаборатории микробиологии и магнитобиологии НИИ общей патологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Статистический анализ проведен при помощи программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica, версия 13 (TIBCO Software Inc., США). Согласно критерию Колмогорова – Смирнова выявлено, что изучаемые вариационные ряды не подчиняются закону распределения Гаусса. Учитывая данное обстоятельство, мы выражали цифровые данные как медиану, нижнюю и верхнюю квартили (Me [Q1; Q3]), для их попарного сравнения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента *r* Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

На первые сутки наблюдения у всех экспериментальных животных наблюдали гиперемию и отек краев раны, дно было покрыто налетом фибрина с участками некроза, отмечали наличие гнойного отделяемого из раны в объеме 0,5–0,7 мл, при этом общая обсемененность раны суммарно составила $415,7 \times 10^8$ клеток/г, что свидетельствовало о формировании инфицированной раны с развитием активного воспаления в ответ на контаминацию патогенными микроорганизмами. При этом ассоциации микроорганизмов состояли из следующих представителей (табл. 1): *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococ-*

Таблица 1. Динамика микрофлоры инфицированных ран, 10^5 клеток/г
Table 1. Dynamics of microbiota of infected wounds, 10^5 cells/g

Наименование микроорганизма	Допустимый уровень	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Enterococcus</i> spp.	266	50 [0; 141,3]	781 [491,3; 925,8]	962 [792; 1312]*	337,5 [267,3; 602]&	1372 [1204,5; 1457]*#@	833 [551,3; 1315,3]*
<i>Streptococcus</i> spp.	89	0 [0; 0]	116 [72,8; 180,3]	98 [0; 1163]	238 [144; 373,3]	368,5 [163,8; 635,5]*#	403 [273,3; 863,5]*#
<i>S. mutans</i>	645	1958,5 [1516; 2501,3]	4530 [3731,8; 6319,5]*	2631 [2153,5; 5197,5]*	1930,5 [1581,3; 2844]*	3544 [2592,8; 4410,8]*@	2578 [2196,8; 3136,3]*#
<i>S. aureus</i>	242	376,5 [331,5; 447]	526 [434,5; 581,3]	602 [509; 654,5]*	379,5 [286,3; 622]	434 [342,3; 462,8]&	353,5 [311; 369,3]*#&
<i>Bifidobacterium</i> spp.	455	0 [0; 0]	0 [0; 0]	682 [0; 1436]*#	600 [302,5; 1095]*#	0 [0; 559]	597 [192; 1228,5]*#^
<i>Clostridium</i> spp. (группа <i>C. tetani</i>)	225	185,5 [154,5; 233,8]	340,5 [228,8; 693,5]	533 [403; 2119,5]	608,5 [482,8; 1006]	601 [285; 896,3]	752 [509; 1228,5]
<i>C. difficile</i>	275	2895,5 [2662,8; 3689]	5628 [5238; 6668]*	3825 [3449; 10221]	3627,5 [3155,8; 4585,8]	8485,5 [6105,5; 10849,3]*@	6503,5 [4797,8; 6984,5]*@
<i>C. perfringens</i>	33	6 [4,3; 7]	43 [37,8; 65]	30 [21,5; 53]	22 [15,3; 31]*	25,5 [21; 99,5]	47 [27; 122,3]*@
<i>C. propionicum</i>	78	0 [0; 0]	0 [0; 31,8]	356 [129,5; 573]*	130,5 [34,5; 155,5]	16,5 [0; 67,8]&	274 [130,5; 496,8]*@^
<i>C. ramosum</i>	1484	5305 [4397; 5883,8]	8268 [7406; 9247]	7270 [6587,5; 8946,5]*	6859 [5688; 10484,8]	7041,5 [6141; 7407]*	6972,5 [6513,3; 7305]*
<i>Eubacterium</i> spp.	3564	11010,5 [5460,5; 12674,3]	19165,5 [9790,8; 19584,3]	8632 [5394; 13533,5]	6553,5 [3986; 8958,3]*	6791,5 [2877,8; 14431,8]	17053 [14145,8; 18353,8]*@^
<i>Lactobacillus</i> spp.	4323	7663 [7341; 9081,5]	12246 [10745,5; 14402,5]	10883 [9933; 12664]	12290 [10051; 18562,5]*	12900 [11137,3; 13627,5]*	12204 [10527,5; 13927,3]*
<i>P. anaerobius</i> 18623	0	70 [0; 140,3]	162,5 [62,5; 217]	395 [186,5; 860]*	0 [0; 92,8]&	518 [244,3; 1145,5]*@	358 [20,8; 706,3]
<i>P. anaerobius</i> 17642	0	142,5 [127; 173,3]	146 [143,5; 155]	150 [142; 167,5]	150 [134,5; 168,8]	117 [103,3; 128]*	157 [146,3; 164,8]^
<i>Prevotella</i> spp.	0	33,5 [25,5; 47,3]	137 [127,8; 154]*	35 [15; 54,5]*	108 [74,5; 139]*&	65,5 [33,3; 128,8]*&	102,5 [100; 116,8]*&
<i>Propionibacterium</i> spp.	0	0 [0; 0]	37 [1,3; 58,5]*	22 [0; 47]*	14 [0,3; 22,3]	46,5 [25,5; 54,3]*@	59,5 [40,5; 81,3]*@
<i>Ruminococcus</i> spp.	600	411 [366,8; 488,3]	544 [491,3; 778,3]	769 [525; 1478]*	461 [384,8; 678,8]&	972 [763,5; 1343,5]*#@	701 [612; 989,3]*
<i>Corynebacterium</i> spp.	177	118,5 [92,8; 155]	322,5 [300,8; 418,5]*	167 [100,5; 275]	142,5 [111,5; 180,5]*	414,5 [282,5; 552,8]*&@	259 [221,3; 358,5]*@

<i>Nocardia</i> spp.	53	67,5 [62; 88,8]	158,5 [105,3; 182,8]	205 [154,5; 341]*	112 [97,3; 142]&	149,5 [133,8; 191,5]@	179,5 [155,5; 192,3]
<i>N. asteroides</i>	900	459,5 [323; 488,8]	745 [566,8; 1007,8]*	1038 [911; 1331]*	370,5 [286,5; 663,3]&	817,5 [703,5; 866,8]*	890 [756,3; 2010]*@
Enterobacteriaceae spp. (<i>E.coli</i> и др.)	71	1247 [338; 2825,3]	2384 [1613,3; 2767,3]	356 [88,5; 771]*	1727 [939,5; 2074,8]&	819,5 [441,8; 1209]&@	1529 [1314,5; 1823,3]&^
<i>Alcaligenes</i> spp. / <i>Klebsiella</i> spp.	77	19 [16,5; 20,8]	127,5 [110,3; 142]*	0 [0; 24,5]*	43,5 [30; 47,3]&	114 [97,8; 127,8]*&@	36 [26,8; 39,3]&^
<i>Kingella</i> spp.	12	67,5 [52,5; 74]	22 [18; 25]*	50 [47,5; 56]*	19,5 [17,5; 26,5]*&	29 [19,3; 46,8]*&	21,5 [15,3; 31,5]*&
<i>C. trachomatis</i>	9	568 [419; 746]	1393 [1209; 1569,5]*	657 [372; 1289,5]*	600 [411,3; 1213,5]	1482,5 [1194; 1693,8]*@	1100,5 [962,5; 1271,8]*^
Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол	78	2542,5 [1976,3; 2812,3]	2081,5 [1780,5; 2196,8]	1137 [592; 1632,5]*#	1490,5 [1218,5; 2706,3]	2302,5 [1950,3; 2537,5]&	1379 [1138,3; 1997,5]*^
Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол	177	2727 [1782,5; 3892]	3185 [3004,5; 3565,3]	1493 [1013,5; 2340]*	1710,5 [1193; 2286]**	2720 [2477,8; 4751,3]&@	1993,5 [1504; 2433,5]*^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – 1-х суток, # – 3-х суток, & – 5-х суток, @ – 8-х суток, ^ – 10-х суток.

cus mutans, *Staphylococcus aureus*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*), *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium ramosum*, *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Nocardia asteroides*, Enterobacteriaceae spp. (включая *E. coli*), *Alcaligenes* spp./*Klebsiella* spp., *Kingella* spp., *Chlamydia trachomatis*, микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол, микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол.

Суммарное число микроорганизмов возрастало на 3-и и 5-е сутки (627,8 и 585,3×10⁸ клеток/г соответственно), на 8-е сутки снижалось в 1,3 раза, практически достигая уровня первых суток (456,9×10⁸ клеток/г), с последующим увеличением на 10-е и 15-е сутки (561,3 и 585,7×10⁸ клеток/г соответственно) до уровня показателя 5-х суток. Клинические признаки воспаления начиная с 6–7-х суток наблюдения были субъективно менее выражены по сравнению с состоянием на 1-е сутки эксперимента.

При распределении микроорганизмов на грамположительные / грамотрицательные / микроскопические грибы (в %) мы наблюдали следующую динамику: на первые сутки – 80/5,5/14,5, на 5-е сутки происходил максимальный прирост удельного веса грамположительных микроорганизмов (92,5/2,5/5), к 10-м суткам он постепенно уменьшался, и увеличивался удельный вес микроскопических грибов – 85,5/4,5/10, на 15-е сутки распределение было следующим – 89,1/4,8/6,1. На протяжении всего эксперимента превосходство сохранялось за грамположительными микроорганизмами, удельный вес грамотрицательных микроорганизмов составлял от 2,5 до 5,6 %, а микроскопических грибов – от 5 до 14,5 %. Также следует отметить, что удельный вес строгих анаэробов составлял от 71,2 до 78,3 % на протяжении всего срока наблюдения, однако признаков анаэробной инфекции у экспериментальных животных мы не наблюдали.

По динамике численности исследуемых микроорганизмов можно было выделить несколько групп: стабильный уровень на протяжении всего срока наблюдения (*C. ramosum*, *Lactobacillus* spp.); прогрессивный рост (*Streptococcus* spp., *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*)); прогрессивное снижение (*S. aureus*, *Kingella* spp.); волнообразное течение с уменьшением на 15-е сутки (*Alcaligenes* spp./*Klebsiella* spp., микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол, микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол, *Corynebacterium* spp., *C. trachomatis*, *Enterococcus* spp., *S. mutans*, *C. difficile*, *P. anaerobius*

Таблица 2. Корреляционные связи между численностью

Table 2. Correlation relationships between the number

Наименование микроорганизмов	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>S. mutans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Clostridium</i> spp. (группа <i>C. tetani</i>)	<i>C. difficile</i>	<i>C. perfringens</i>	<i>C. propionicum</i>	<i>C. ramosum</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.											
<i>Streptococcus</i> spp.	0,64										
<i>S. mutans</i>	0,64	0,30									
<i>S. aureus</i>	0,33	0,19	0,74								
<i>Bifidobacterium</i> spp.	-0,02	0,08	-0,24	-0,19							
<i>Clostridium</i> spp. (группа <i>C. tetani</i>)	0,58	0,89	0,32	0,33	0,22						
<i>C. difficile</i>	0,62	0,34	0,74	0,44	-0,05	0,27					
<i>C. perfringens</i>	0,65	0,69	0,65	0,47	0,05	0,71	0,50				
<i>C. propionicum</i>	0,48	0,63	0,33	0,32	0,36	0,72	0,25	0,62			
<i>C. ramosum</i>	0,61	0,56	0,70	0,62	0,04	0,65	0,51	0,69	0,53		
<i>Eubacterium</i> spp.	0,21	0,02	0,34	0,09	0,21	0,11	0,24	0,32	0,26	0,31	
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,73	0,65	0,65	0,47	0,09	0,64	0,58	0,65	0,48	0,80	0,19
<i>P. anaerobius</i> 18623	0,46	0,26	0,64	0,53	-0,11	0,24	0,80	0,38	0,36	0,36	0,12
<i>P. anaerobius</i> 17642	-0,32	-0,35	-0,30	-0,19	0,29	-0,25	-0,22	-0,15	-0,09	-0,13	0,12
<i>Prevotella</i> spp.	0,07	0,23	0,26	0,06	0,19	0,24	0,21	0,31	0,06	0,34	0,53
<i>Propionibacterium</i> spp.	0,35	0,28	0,29	-0,11	0,08	0,15	0,68	0,26	0,17	0,26	0,23
<i>Ruminococcus</i> spp.	0,74	0,40	0,65	0,42	0,21	0,41	0,68	0,60	0,47	0,45	0,28
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,48	0,06	0,68	0,26	-0,01	-0,06	0,79	0,41	0,06	0,32	0,41
<i>Nocardia</i> spp.	0,71	0,69	0,61	0,49	0,04	0,76	0,52	0,74	0,68	0,59	0,18
<i>N. asteroides</i>	0,62	0,52	0,46	0,30	0,18	0,59	0,49	0,68	0,45	0,50	0,25
Enterobacteriaceae spp. (<i>E. coli</i> и др.)	-0,39	-0,12	0,07	0,07	0,02	-0,09	-0,04	-0,02	-0,25	0,06	0,35
<i>Alcaligenes</i> spp. / <i>Klebsiella</i> spp.	0,40	0,26	0,42	0,04	-0,24	0,11	0,37	0,41	-0,15	0,25	0,15
<i>Kingella</i> spp.	-0,07	-0,39	0,10	0,37	-0,26	-0,30	0,08	-0,27	-0,06	-0,14	-0,12
<i>C. trachomatis</i>	0,38	-0,02	0,31	-0,02	0,07	-0,07	0,42	0,11	-0,21	0,35	0,29
Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол	-0,11	-0,35	0,13	0,06	-0,33	-0,45	0,13	-0,34	-0,42	-0,06	0,14
Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол	0,02	-0,31	0,36	0,12	-0,40	-0,39	0,25	-0,02	-0,43	0,03	0,36

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи.

18623, *Ruminococcus* spp.); волнообразное течение с ростом на 15-е сутки (*Prevotella* spp., Enterobacteriaceae spp. (*E. coli* и др.), *Eubacterium* spp., *C. propionicum*, *C. perfringens*, *Propionibacterium* spp., *Nocardia* spp., *N. asteroides*, *Bifidobacterium* spp., *P. anaerobius* 17642). Чаще всего рост числа одних и снижение количества других микроорганизмов наблюдались на 5-е и 8-е сутки наблюдения.

В табл. 2 представлены корреляционные зависимости между численностью всех исследованных микроорганизмов. Наиболее выраженную положительную связь (r от 0,7 до 0,9) имели

Enterococcus spp. (с *Lactobacillus* spp., *Ruminococcus* spp., *Nocardia* spp.), *S. mutans* (с *S. aureus*, *C. difficile*, *C. ramosum*), *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*) (с *C. perfringens*, *C. propionicum*, *Nocardia* spp., *Streptococcus* spp.), *C. difficile* (с *P. anaerobius* 18623, *Corynebacterium* spp., *S. mutans*), *C. perfringens* (с *Nocardia* spp.), *C. ramosum* (с *Lactobacillus* spp., *S. mutans*), *Prevotella* spp. (с Enterobacteriaceae spp. (*E. coli* и др.)), микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол (с микроскопическими грибами, продуцирующими ситостерол).

<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>P. anaerobius</i> 18623	<i>P. anaerobius</i> 17642	<i>Prevotella</i> spp.	<i>Propionibacterium</i> spp.	<i>Ruminococcus</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Nocardia</i> spp.	<i>N. asteroides</i>	Enterobacteriaceae spp. (<i>E. coli</i> и др.)	<i>Alcaligenes</i> spp./ <i>Klebsiella</i> spp.	<i>Kingella</i> spp.	<i>C. trachomatis</i>	Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол
0,32													
−0,20	−0,32												
0,31	−0,09	0,01											
0,33	0,45	0,07	0,16										
0,61	0,54	−0,24	0,09	0,37									
0,41	0,53	−0,02	0,37	0,53	0,59								
0,62	0,59	−0,28	0,06	0,26	0,61	0,26							
0,49	0,38	−0,09	0,14	0,33	0,65	0,35	0,69						
−0,04	−0,20	0,14	0,73	−0,06	−0,20	0,10	−0,27	−0,12					
0,43	0,06	−0,12	0,45	0,27	0,24	0,56	0,20	0,16	0,14				
−0,24	0,38	−0,03	−0,58	−0,18	0,10	−0,07	0,04	−0,15	−0,33	−0,46			
0,41	0,07	−0,02	0,29	0,38	0,25	0,58	−0,03	0,19	0,05	0,49	−0,26		
0,01	0,01	−0,17	0,18	−0,08	−0,08	0,25	−0,31	−0,31	0,29	0,18	0,15	0,38	
−0,02	0,12	−0,19	0,34	−0,01	0,02	0,43	−0,15	−0,10	0,35	0,45	0,03	0,37	0,75

Обсуждение

поврежденной кожи в область раневого дефекта (при условии, что рана не подвергалась лечебному воздействию). Кроме того, в ране преобладали грамположительные бактерии, при этом доля грамотрицательных бактерий и микроскопических грибов достигала 5,6 и 14,5 % соответственно, что соотносится с данными литературы. Также в ранах обнаружено значительное количество облигатных анаэробных бактерий, при определенных условиях вызывающих анаэробные инфекции, смертность от которых достигает 80 %. В настоящем исследовании мы не наблюдали анаэробной инфекции, так как отсутствовали необходимые условия для ее развития в связи с видом моделируемой раны. Различия в динамике численности микроорганизмов указывали на различные типы взаимоотношений между ними. Установлено, что число бактерий рода *Clostridium* тесно коррелировало с большим количеством других видов микроорганизмов. Очевидно, поглощение кислорода аэробными бактериями создает благоприятные условия для развития анаэробной флоры. Критическим сроком для большинства микроорганизмов были 5-е и 8-е сутки наблюдения, можно предположить, что в этот период времени конкуренция между микроорганизмами достигала своего пика, после чего происходило либо дальнейшее снижение, либо повышение концентрации исследуемых микроорганизмов.

Корреляционная связь, выявленная между pH раневой поверхности и численностью микроорганизмов, указывала на то, что слабощелочная среда более предпочтительна для мультимпликации микроорганизмов и поддержания воспалительной фазы раневого процесса.

Заключение

Таким образом, при выборе препаратов для местного лечения ран следует учитывать полимикробный состав микрофлоры инфицированной раны, в ассоциацию которых входят грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы, а также микроскопические грибы. Следовательно, следует применять многокомпонентные препараты с бактерицидной активностью широкого спектра действия в отношении аэробных бактерий (как наиболее частых возбудителей раневой инфекции) с обязательным включением в состав компонентов, направленных на уничтожение анаэробных бактерий, и фунгицидной активностью, даже при отсутствии признаков анаэробной и/или грибковой инфекции с целью ее профилактики, а данные о pH раны можно использовать для мо-

нитинга раневого процесса в аспекте повышения уровня контаминации ран при смещении pH в щелочную сторону.

Список литературы / References

1. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2018;11(1):175–180.
- Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2018;11(1):175–180. [In Russian].
2. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019;27(1):114–125. doi: 10.1111/wrr.12683
3. Wolcott R., Sanford N., Gabriliska R., Oates J.L., Wilkinson J.E., Rumbaugh K.P. Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J. Wound Care.* 2016;25(10):33–43. doi: 10.12968/jowc.2016.25.Sup10.S33
4. Ярец Ю.И., Славников И.А., Дундаров З.А. Микробиота острых и хронических ран с учетом клинического состояния и стадии инфекционного процесса. *Хирургия. Вост. Европа.* 2022;11(3):329–344. doi: 10.34883/PI.2022.11.3.014
- Yarets Yu., Slavnikov I., Dundarov Z. Microbiota of acute and chronic wounds with respect to clinical condition and the stage of infection process. *Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa = Surgery. Eastern Europe.* 2022;11(3):329–344. [In Russian]. doi: 10.34883/PI.2022.11.3.014
5. Сухопарова Е.П., Зиновьев Е.В., Хрусталёва И.Э., Князева Е.С. Прогнозирование осложненного течения раневого процесса у больных с избыточной массой тела в зависимости от состава микробиоты кишечника. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* 2023;16(1):10–17. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-10-17
- Sukhoparova E.P., Zinoviev E.V., Khrustaleva I.E., Knyazeva E.S. Prediction of the complicated wound process in overweight patients depending on the composition of the intestinal microbiota. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2023;16(1):10–17. [In Russian]. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-10-17
6. Федянин С.Д. Влияние совместного применения септомирин и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран. *Пробл. здоровья и экол.* 2021;18(1):35–40. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5
- Fedyanin S.D. Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidine on bacterial load of pu-

purulent wounds. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2021;18(1):35–40. [In Russian]. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5

7. Легонькова О.А., Коротаева А.И., Стаффорд В.В., Оганнисян А.С., Терехова Р.П. Оценка биобезопасности аэрогелей при местном лечении гнойных ран. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2021;24(5):38–45. doi: 10.29296/25877313-2021-05-05

Legonkova O.A., Korotaeva A.I., Stafford V.V., Ogannisyan A.S., Terekhova R.P. Aerogels' biosafety assessment in local treatment of purulent wounds. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(5):38–45. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2021-05-05

8. Ostroushko A.P., Glukhov A.A., Andreev A.A., Vecherkin V.A., Shishkina V.V., Laptiyova A.Yu., Lobas S.V., Sazhnev D.I., Shmarin A.A., Mikulich E.V., Boyev S.N. Flow sorption debridement of aseptic and purulent soft tissue wounds. *International Journal of*

Biomedicine. 2022;12(1):49–54. doi: 10.21103/Article12(1)_OA6

9. Ueroi A., McCready-Vangi A., Grice E.A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2024;22(8):507–521. doi: 10.1038/s41579-024-01035-z

10. Zielinska M., Pawlowska A., Orzel A., Sulej L., Muzyka-Placzynska K., Baran A., Filipecka-Tyczka D., Pawlowska P., Nowinska A., Boguslawska J., Scholz A. Wound microbiota and its impact on wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17318. doi: 10.3390/ijms242417318

11. Xu Z., Hsia H.C. The Impact of microbial communities on wound healing: a review. *Ann. Plast. Surg.* 2018;81(1):113–123. doi: 10.1097/SAP.0000000000001450

12. Canchy L., Kerob D., Demessant A., Amici J. Wound healing and microbiome, an unexpected relationship. *Acad. Dermatol. Venereol.* 2023;37(Suppl. 3):7–15. doi: 10.1111/jdv.18854

Сведения об авторах:

Григорьян Арсен Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgregorian@mail.ru

Кудрявцева Татьяна Николаевна, к.х.н., ORCID: 0000-0003-1009-3004, e-mail: kudr15@yandex.ru

Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net

Ефанов Сергей Анатольевич, ORCID: 0000-0001-5971-0654, e-mail: efanoff.sergey2016@yandex.ru

Сорока Виталий Витальевич, ORCID: 0000-0002-9374-8258, e-mail: alpenlogs@gmail.com

Жилыева Людмила Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net

Бежин Александр Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net

Information about the authors:

Arsen Yu. Grigoryan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgregorian@mail.ru

Tatyana N. Kudryavtseva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-1009-3004, e-mail: kudr15@yandex.ru

Ekaterina S. Mishina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net

Sergey A. Efanov, ORCID: 0000-0001-5971-0654, e-mail: efanoff.sergey2016@yandex.ru

Vitaly V. Soroka, ORCID: 0000-0002-9374-8258, e-mail: alpenlogs@gmail.com

Lyudmila V. Zhilyaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net

Alexandr I. Bezhin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net

Поступила в редакцию 29.07.2024

После доработки 02.09.2024

Принята к публикации 23.12.2024

Received 29.07.2024

Revision received 02.09.2024

Accepted 23.12.2024