

Раневой микробиом: механизмы патогенности и межмикробные взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*

А.В. Луценко^{1,2}, М.А. Самотруева¹, С.В. Поройский¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Астраханский государственный технический университет
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16/1

Резюме

Несмотря на обширный арсенал антибактериальных препаратов и разнообразие новых технологий лечения ран, с полным основанием можно утверждать, что проблема раневой инфекции не утратила своей актуальности. Как правило, у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ожирение, диабет, сенсорные нейропатии, аутоиммунные заболевания и др.) заживление раневых дефектов пролонгируется, что делает их особенно уязвимыми к инфекциям. Раневая инфекция служит одним из решающих факторов патогенеза хронических ран, связанных с увеличением числа полирезистентных бактериальных штаммов. Двумя наиболее распространенными раневыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Заживление ран опосредовано не только сложными скоординированными клеточными механизмами, но и воздействием раневого микробиома. Цель исследования – анализ механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в качестве значимого «инструмента» раневой инфекции для выявления приоритетных стратегий антимикробной терапии (комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, использование антимикробных пептидов и др.). **Материал и методы.** Выполнен поиск и анализ научной литературы за 2018–2025 гг. в информационных ресурсах PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, КиберЛенинка. Поисковые запросы включали следующие сочетания слов: для русскоязычных публикаций – хроническая раневая инфекция; биопленки в хронических ранах, патофизиологические механизмы заживления ран; для англоязычных публикаций – chronic wound infection, biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing, chronic wound infection bacteria, acute and chronic wounds, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, mechanisms of pathogenicity, virulent properties. **Результаты и их обсуждение.** В обзоре обобщены и представлены особенности инициации раневой инфекции, детерминанты вирулентности, патогенности, антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* и *S. aureus*, стратегии иммунного уклонения и особенности межмикробных взаимодействий. **Заключение.** Раневые инфекции представляют собой значительную глобальную угрозу из-за высоких показателей заболеваемости и смертности. *P. aeruginosa* и *S. aureus* по-прежнему являются наиболее распространенными патогенами, вызывающими раневые инфекции и образующими смешанные биопленки, которые препятствуют их восприимчивости как к антимикробным препаратам, так и к иммунной системе хозяина. Оба типа бактерий секретируют обширный спектр факторов вирулентности, включая токсины и ферменты, способствующие их прикреплению к раневой поверхности, и подавляют иммунный ответ хозяина, что приводит к дальнейшему повреждению тканей. Более того, пространственная организация, образованная этими патогенами, может влиять на их вирулентные свойства и является ключом к пониманию бактериальных взаимодействий внутри полимикробной биопленки. В настоящее время для решения проблемы роста мультирезистентных штаммов используются комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, антимикробные пептиды и др.

Ключевые слова: хронические раны, раневой микробиом, раневые биопленки, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, система «кворум-сенсинга», система эффлюксных насосов, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Луценко А.В., e-mail: ahrapova@yandex.ru

Для цитирования. Луценко А.В., Самотруева М.А., Поройский С.В. Раневой микробиом: механизмы патогенности и межмикробные взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(6):84–96. doi: 10.18699/SSMJ20250608

Wound microbiome: mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*

A.V. Lutsenko^{1,2}, M.A. Samottrueva¹, S.V. Poroyskiy¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia

414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

² Astrakhan State Technical University

414056, Astrakhan, Tatischcheva st., 16/1

Abstract

Despite the extensive arsenal of antibacterial drugs and the diversity of new wound treatment technologies, it is fair to say that the problem of wound infection has not lost its relevance. As a rule, in patients with concomitant diseases (obesity, diabetes, sensory neuropathies, autoimmune diseases, etc.), the healing of wound defects is prolonged, which makes them especially vulnerable to infections. Wound infection is one of the decisive factors in the pathogenesis of chronic wounds associated with an increase in the number of multiresistant bacterial strains. Two most common wound pathogens are *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Wound healing is mediated not only by complex coordinated cellular mechanisms, but also by the impact of the wound microbiome. Objective. Analysis of the mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *P. aeruginosa* and *S. aureus* as a significant "instrument" of wound infection to identify priority strategies for antimicrobial therapy (combination antibacterial drugs, phage therapy, use of antimicrobial peptides etc.). **Material and methods.** A search and analysis of scientific literature for 2018-2025 was performed in the information resources PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, CyberLeninka. The search queries included the following combinations of words: for Russian-language publications - chronic wound infection; biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing; for English-language publications - chronic wound infection, biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing, chronic wound infection bacteria, acute and chronic wounds, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, mechanisms of pathogenicity, virulent properties. **Results and discussion.** The review summarizes and presents the mechanisms of initiation of wound infection, determinants of virulence, pathogenicity, antibiotic resistance of *P. aeruginosa* and *S. aureus*, immune evasion strategies and features of intermicrobial interactions. **Conclusions.** Wound infections pose a significant global threat due to high rates of morbidity and mortality. *P. aeruginosa* and *S. aureus* remain the most common pathogens causing wound infections and form mixed biofilms that hamper their susceptibility to both antimicrobials and the host immune system. Both types of bacteria secrete a broad spectrum of virulence factors, including toxins and enzymes that facilitate their attachment to the wound surface and suppress the host immune response, leading to further tissue damage. Moreover, the spatial organization formed by these pathogens can influence their virulence properties and is key to understanding bacterial interactions within polymicrobial biofilms. Currently, combination antibacterial drugs, phage therapy, antimicrobial peptides, etc. are used to solve the problem of the growth of multidrug-resistant strains.

Key words: chronic wounds, wound microbiome, wound biofilms, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, quorum sensing system, efflux pump system, antibiotic resistance.

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

Correspondence author. Lutsenko A.V., e-mail: ahrapova@yandex.ru

Citation. Lutsenko A.V., Samottrueva M.A., Poroyskiy S.V. Wound microbiome: mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(6):84–96. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250608

Введение

Многовековая история изучения раневого процесса берет свои истоки в Месопотамии примерно в 2500 г. до н. э. с шумерских глиняных табличек, описывающих «три жеста» процесса заживления ран – промывание, наложение повязки и перевязка. Однако и в настоящий мо-

мент, несмотря на многолетний опыт лечения, хронические раны, нередко замаскированные под коморбидные состояния, представляют собой «тихую» эпидемию, поражающую значительную часть населения мира и несущую серьезную угрозу общественному здравоохранению и экономике [1, 2]. Несмотря на обширный арсенал противо-

микробных препаратов и разнообразие новых технологий лечения ран, с полным основанием можно утверждать, что проблема раневой инфекции не утратила своей актуальности [3]. Как правило, у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ожирение, диабет, сенсорные нейропатии, аутоиммунные заболевания и др.) заживление раневых дефектов пролонгируется, что делает их особенно уязвимыми к инфекциям [4].

Физиологическая реакция организма при нормальном заживлении включает множество структурированных механизмов, «сбой» которых может усложнить заживление и спровоцировать развитие хронических ран [5, 6], которые влекут за собой не только финансовые расходы, но и снижение подвижности, утрату способности выполнять повседневные задачи, депрессии и социальную изоляцию [7]. Более того, смертность многих пациентов с хроническими ранами в настоящее время соперничает со смертностью онкологических больных [8, 9].

Раневая инфекция служит одним из решающих факторов патогенеза хронических ран, связанных с увеличением числа полирезистентных бактериальных штаммов [10, 11]. Двумя наиболее распространенными раневыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Обычно они становятся причиной возникновения полимикробной инфекции и проявляют высокую антибиотикорезистентность при совместном культивировании *in vitro* и в экспериментальном моделировании раневого процесса [10]. Заживление ран опосредовано не только сложными скоординированными клеточными механизмами, но и воздействием раневого микробиома. К настоящему моменту базовые клеточные и молекулярные механизмы репарации и регенерации (гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование) детально изложены другими авторами, поэтому настоящая работа акцентирована на межмикробных взаимодействиях на примере раневых патогенов *P. aeruginosa* и *S. aureus* и роли их патогенного потенциала в генезе раневого процесса [7, 12].

Цель исследования – анализ механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в качестве значимого «инструмента» раневой инфекции для выявления приоритетных стратегий антимикробной терапии (комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, использование антимикробных пептидов и др.).

Материал и методы

Выполнен поиск и анализ научной литературы за 2018–2025 гг. в информационных ресурсах PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, КиберЛенинка. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: хронические раны, раневой микробиом, раневые биопленки, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, система «кровь-сенсинг», система эфлюксных насосов, антибиотикорезистентность.

Результаты и их обсуждение

Раневая инфекция: механизм инициации

Раневая инфекция – процесс, возникающий в результате инвазии патогенной микрофлоры в ткани при дисбалансе защитных реакций организма, приводящий к нарушению заживления ран [13]. Риск развития раневой инфекции – индивидуальное и многофакторное явление, напрямую зависящее от видовых особенностей, патогенных свойств возбудителя, интенсивности микробной нагрузки и иммунной защиты организма-хозяина [14]. Раны обычно содержат сложные микробные ассоциации, состоящие из различных видов микроорганизмов, которые могут существовать или, наоборот, конкурировать, воздействуя на вирулентные свойства отдельного возбудителя. При развитии раневого процесса каждый бактериальный агент проявляет свой индивидуальный вирулентный потенциал, поэтому важно оценивать степень вирулентности отдельных штаммов для выявления комменсалов и истинных патогенов, вызывающих инфекцию [4].

Несмотря на то что практически все раны колонизированы микроорганизмами, развитие инфекционного процесса не всегда вероятно [15, 16]. В одном случае микроорганизмы-комменсалы способствуют циркулированию и активации иммунных клеток, необходимых для регенерации, в другом, например, при дефектах иммунного ответа, становятся антибиотикорезистентными и проявляют вирулентность [15, 16]. Микробная контаминация поврежденной поверхности происходит, если физико-химические параметры раневой области благоприятны для пролиферации бактериальных клеток, в противном случае присутствие микроорганизмов не вызывает инфицирования раны. На данном этапе микроорганизмы-колонизаторы не обладают достаточными вирулентными свойствами для возникновения иммунного ответа и нарушения заживления [17].

Современные исследования содержат убедительные доказательства способности колонизирующей непролифицирующей микробиоты к смещению химического градиента раневого суб-

страта, тем самым подготавливая поврежденную область для внедрения и развития облигатных патогенов или микроорганизмов-комменсалов. Выживание и пролиферация колонизирующих микробных клеток в раневой области, в свою очередь, зависят от их количества, фенотипических и генетических характеристик, стратегий «ускользания» (формирование биопленки, выработка токсинов, факторы нейтрализации иммунного ответа) и распознавания иммунной системой организма [2, 18–20]. В случае, когда колонизирующие микроорганизмы реплицируются и инвазируют более глубокие слои раневого ложа, происходит изменение иммунного ответа с развитием местной инфекции [17].

Некоторые из наиболее распространенных групп микроорганизмов, обнаруживаемые как в острых, так и в хронических ранах, например, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Cutibacterium* spp., являются представителями нормальной кожной микробиоты [21]. Однако в момент травматизации кожного барьера происходит активация патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), а также быстрое высвобождение сигналов повреждения (дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны, DAMPs) и большого количества разнообразных молекул, включая белки HMGB1, гиалуроновую кислоту, белки теплового шока, формилированные пептиды, АТФ, хроматин и нуклеосомы [22]. Причиной возникновения полимикробной инфекции обычно становятся *P. aeruginosa* и *S. aureus*, которые проявляют стойкую антибиотикорезистентность при экспериментальном моделировании раневого процесса [10].

Staphylococcus aureus, патогенные характеристики в контуре раневой инфекции

S. aureus, в частности метициллин-резистентный штамм (MRSA), является одним из самых распространенных внутрибольничных патогенов, на его долю приходится существенная часть инфекций кожи и мягких тканей и смертельных исходов [22, 23]. Среди стафилококков наиболее инвазивен *S. aureus* [24]. Распространенность изолятов *S. aureus* при открытых раневых инфекциях составляет 76,9 % [24, 25]. Некоторые из его штаммов обладают высокой вирулентностью и значительной генетической пластичностью, что позволяет им адаптироваться к любой антимикробной терапии. Глобальную проблему представляет устойчивость к пенициллину более 90 % штаммов *S. aureus*, аметициллин-резистентные изоляты, часто обсеменяющие послеоперацион-

ные раны, несут потенциальную угрозу для жизни [25, 26].

Уникальная способность штаммов *S. aureus* к проявлению резистентности связана с наличием в геноме высокодивергентных и пластичных мобильных генетических элементов (15 % от всего генома), таких как стафилококковые кассетные хромосомы (staphylococcal cassette chromosome, SCC), бактериофаги, интегроны, интегративные конъюгативные элементы, транспозоны и локусы патогенности [27]. Стафилококковая кассетная хромосома *mec* (aSCC *mec*) обусловливает выраженную устойчивость к антибиотикам у штаммов MRSA. Она активирует ген резистентности к антибиотикам *mecA*, кодирующий белок, который препятствует β-лактамным антибиотикам инактивировать транспептидазы, имеющие решающее значение для синтеза клеточной стенки [28]. Мобильные генетические элементы кодируют обширный диапазон генов резистентности и вирулентности, а также группу факторов патогенности, называемую «клластером иммунного уклонения» (IEC), тем самым способствуя появлению новых устойчивых патогенных штаммов [27, 29].

Несмотря на то, что *S. aureus* изначально входит в состав транзиторной микробиоты, возбудитель не классифицируется как облигатный патоген. Около 20 % здорового населения считаются его бессимптомными носителями, а раневые дефекты являются входными воротами [30, 31]. Механизмы иммунного уклонения, обеспечиваемые биопленками *S. aureus*, в значительной степени не известны, но предположительно вызваны маскировкой молекулярных сигнатур патогена [32].

Процесс инфицирования, как правило, определен двумя возможными механизмами – продукцией стафилококковых токсинов и инвазией возбудителя в ткани и органы [30, 31]. Адгезия и персистенция микробных клеток возбудителя в раневом ложе усиливается экспрессией значительного количества ферментов и токсинов (протеазы, липазы, нуклеазы, гиалуронидазы, гемолизины, коллагеназа), создавая оптимальный субстрат для дальнейшей инвазии тканей [4]. Многие штаммы *S. aureus*, особенно MRSA, выделяют один или несколько различных стафилококковых экзотоксинов, включая стафилококковые энтеротоксины, наиболее важные патогенные компоненты, принадлежащие к семейству суперантителов [33]. Сериновые протеазы, продуцируемые *S. aureus*, совмещают действие эксфолиативных токсинов, способствуя инвазии кожного покрова и, с другой стороны, несут функцию энтеротоксинов, вызывая хроническое воспаление в диабетических язвах [34]. В то же время, как показано в работе K. Shettigar et al., несмотря на схожесть маркеров

вирулентности и экспрессионных токсинов у штаммов *S. aureus*, персистирующих в различных типах ран, при инфицировании диабетических язв патоген проявляет отличительные черты клonalных линий и специфических детерминант вирулентности (TSST-1, лейкоцидины, энтеротоксины, эксфолиатины), определяющих течение раневого процесса и исход заживления [4].

Геномные исследования *S. aureus* позволили обнаружить высокий мутагенный потенциал, способствующий проявлению различных фенотипов иммунного уклонения [35]. Например, при внутриклеточной персистенции патогена активируется метаболически неактивный фенотип (атипичные колонии, SCV), не вызывающий иммунный ответ хозяина и устойчивый к антимикробной терапии [36]. Пептидная система «кворум-сенсинга», кодируемая регулятором вспомогательного гена *Agr*, позволяет клеткам возбудителя презентировать биологически выгодное поведение в зависимости от плотности популяции бактерий [37]. Индуцирование факторов вирулентности локусом *Agr*, включая секретирование α-токсина и лейкоцидинов, происходит с участием эффекторной молекулы RNAIII [38]. Ген *Agr* проявляется в комплексе со вторым регулятором *SarA*, выполняя контролирующую функцию экспрессии генов *SarA*. В то же время мутации любого из локусов являются причиной возникновения мутантных штаммов патогена, проявляющих слабые вирулентные свойства [37]. Экспрессия генов *Agr* и *SarA* играет определяющую роль на начальных стадиях инфекционного процесса, при этом у штаммов *S. aureus*, персистирующих при хронических инфекциях, выявлена мутация гена *Agr* [39]. В этом случае гены *Agr* и *SarA* активируют провоспалительные факторы, ингибирующие иммунный ответ хозяина и способствующие стойкому воспалению хронических ран. Возникший каскад реакций инициирует еще один регуляторный ген – альтернативный сигма-фактор *SigB*, ответственный за устойчивость к тепловому, окислительному и антибиотикорезистентному видам стресса и экспрессию генов, связанных с детерминантами вирулентности [40].

Различные штаммы *S. aureus* экспрессируют множество белков, ковалентно прикрепленных к пептидогликану клеточной стенки. Важную роль играет комплекс поверхностных протеинов MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules – микробные поверхностные компоненты, распознавающие адгезивные матричные молекулы), связывающий фибронектин и коллаген, способствуя адгезии бактериальных клеток к раневому субстрату и уклонению от врожденных иммунных реакций

макроорганизма. Данные структуры также распознают компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, эластин) и гликопротеинов, которые подвергаются воздействию при разрушении тканевой мембраны и стимулируют внедрение патогена в клетки, не обладающие фагоцитарной активностью. Ферментные комплексы MSCRAMM (серины, протеаза, липопротеиназа) лизируют клеточные мембранны хозяина, способствуя дальнейшей инвазии возбудителя [34, 41].

Среди основных белков MSCRAMM выделяют поверхностный белок SdrD, ориентированный на колонизацию, прикрепление патогена к эпителиальным клеткам с последующими осложнениями. Показано, что SdrD ингибитирует врожденное иммуноопосредованное уничтожение *S. aureus*, одновременно способствуя выживанию клеток возбудителя в кровеносной системе, однако на сегодняшний момент молекулярные механизмы этой стратегии выживания патогена не изучены [42]. Другой белок SdrE инициирует связывание фактора комплемента H, что также позволяет клеткам возбудителя уклоняться от иммунного надзора хозяина [43].

При формировании биопленок *S. aureus* запускается синтез полисахаридного межклеточного адгезина, экспрессируемого опероном межклеточной адгезии (IcaADBC), который кодирует три мембранных белка (IcaA, IcaD и IcaC) и один внеклеточный белок (IcaB) [23]. Также в процесс вовлекаются поверхностные белки – G, A, фибронектинсвязывающие белки. R. Neopane et al. выявили, что, чем выше адгезивные свойства и способность к биопленкообразованию (фенотип продуцента биопленки) у конкретного штамма *S. aureus*, тем большую патогенность он проявляет [23, 44]. Присутствие биопленок золотистого стафилококка в ранах различной этиологии (диабетические язвы, пролежни, трофические язвы венозной этиологии) подавляет реэпителизацию инфицированных тканей и значительно пролонгирует заживление. Кроме того, отслойка биопленки *S. aureus* способствует дальнейшему распространению раневой инфекции [23, 45].

Интенсивность экспрессии факторов вирулентности при стафилококковой инфекции может варьировать в зависимости от специфичности инфекционного процесса. Например, в исследовании R. Jacquet et al. обнаружено повышенное содержание протеаз Clp *S. aureus* в язвах у мышей с индуцированным диабетом в сравнении с эулигемическим контролем [46]. Известно, что протеазы Clp *S. aureus* принимают участие в адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды, биопленкообразовании и антибиотикорезистентности [34].

Другими авторами с помощью экспериментальной гипергликемии у мышей установлена повышенная восприимчивость к кожным инфекциям, вызванным штаммами *S. aureus* [46–48]. Показано, что избыточная экспрессия факторов вирулентности и хронизация инфекционного процесса в условиях гипергликемии опосредованы транспортерами глюкозы GlcA и GlcC, которые отсутствуют у коагулазоотрицательных стафилококков, но выявляются у других штаммов *S. aureus* [47]. Кроме того, доказано, что гипергликемия сопровождается нарушенной экспрессией и сигнализацией простагландина E265, подавляющего фагоцитоз клеток патогена в инфицированных тканях [48].

Pseudomonas aeruginosa, анализ раневого потенциала

P. aeruginosa, ключевой патоген раневых дефектов различной этиологии, принадлежит к группе ESKAPE-патогенов, карбапенем-резистентные штаммы включены в «критическую» группу возбудителей, что обусловлено развитием антибиотикорезистентности [49]. Хроническая раневая инфекция, вызываемая *P. aeruginosa*, сопровождается интенсивным воспалением и длительным заживлением в связи с высокой антибиотикорезистентностью возбудителя и повышенной способностью к формированию биопленок [34, 50]. Появление антибиотикорезистентности

P. aeruginosa зависит в первую очередь от множественных внутренних и приобретенных механизмов устойчивости, включая опосредованное биопленкой образование полирезистентных персистирующих клеток [49]. Наличие биопленки в настоящее время признано основной причиной хронических инфекций с сохраняющейся патологией, несмотря на антибактериальную терапию и постоянную индукцию защитных реакций организма [51].

В качестве модельного организма *P. aeruginosa* служит одним из наиболее подходящих бактериальных видов для изучения фундаментальных механизмов коммуникации системы «кворум-сенсинга», регулирующей разнообразные механизмы вирулентности (внеклеточные протеазы, хелаторы железа, экспрессия эффлюксного насоса, биопленкообразование, роевая подвижность, ускользание от иммунных реакций организма [49]. Штаммы *P. aeruginosa* весьма неоднородны по своему генотипу, факторам вирулентности и физиологическим характеристикам. Общей чертой всех клинических вирулентных штаммов является наличие у них особого белкового комплекса – бактериальной системы секреции III типа (T3SS). Инжектосома T3SS функцион-

ирует как проводник, позволяя *P. aeruginosa* напрямую вносить эффекторные токсины в цитоплазму хозяина для модификации клеточных процессов. У *P. aeruginosa* идентифицировано четыре секреции эффектора III типа, вызывающих некротическую цитотоксичность в эукариотических клетках (ExoU), индукцию апоптоза (ExoS, ExoT), ингибирование цитокинеза в эпителиальных клетках (ExoT) и функционирующих как фактор отека (ExoY) [49, 52].

Прочная внешняя мембрана возбудителя сдерживает поглощение молекул антибиотиков, а различные порины способствуют невосприимчивости и активному эффлюксу ряда антибиотиков (тетрациклина, норфлоксацина, β-лактамов, карбапенемов), формированию и прикреплению биопленки. Согласно многочисленным исследованиям, главным консервативным механизмом развития антибиотикорезистентности остается система эффлюксных насосов [49]. В работе М.Э. Иванова и соавт. подробно изложены характеристики представителей шести известных суперсемейств эффлюксных насосов у *P. aeruginosa*: MFS (Major Facilitator Superfamily), MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion), ABC (ATP-Binding Cassette), SMR (Small Multidrug Resistance), RND (Resistance Nodulation-Division), PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux) [53].

Внутриклеточные ферментные системы патогена также способствуют проявлению лекарственной устойчивости. В настоящее время у *P. aeruginosa* выявлено три основных фермента – аминогликозидфотрансфераза (APH), аминогликозидацилтрансфераза (AAC) и аминогликозиднуклеотидтрансфераза (ANT), проявляющих мощную резистентную активность по отношению к различным типам антибиотиков, изменяя их химическую структуру. У различных штаммов патогена обнаружено более 50 ферментов, и данный список продолжает неуклонно расти [49, 54].

Образование биопленок у *P. aeruginosa* является наиболее типичной стратегией приобретения адаптивной устойчивости к антибиотикам. Известно, что мембранные микровезикулы (outer membrane vesicles, OMV), контролируемые QS-системами, усиливают гидрофобность клеточной оболочки и повышают способность к биопленкообразованию. Несмотря на тот факт, что для подавления инвазии клеток патогена необходима хорошо сбалансированная воспалительная реакция, чрезмерный воспалительный процесс провоцирует прогрессирование инфекции, тяжелое повреждение тканей и высокую смертность

[51, 55]. E.S. Gloag et al., воссоздав экспериментальную модель ожоговой раны у свиней, продемонстрировали эволюционную динамику мутантных штаммов *P. aeruginosa* с преобладанием колоний фенотипического варианта (rugose small colony variant). Полногеномное секвенирование раневых изолятов *P. aeruginosa* позволило установить драйверные мутации в хемосенсорной системе Wsp, стимулирующие появление субпопуляций бактерий биопленочного фенотипа [56].

Еще более примечательно то, что один и тот же вид бактерий может провоцировать различные симптомы заболеваний в зависимости от клинических условий, например, локализоваться в очагах инфекции в течение длительного времени без системного распространения. S.J. Morgan et al. обнаружили у раневых изолятов *P. aeruginosa* дефекты генов, ответственных за способность к биопленкообразованию, и другие вирулентные свойства. Геномный анализ выявленных мутантных фенотипов возбудителя позволил предположить, что некоторые факторы вирулентности не являются ключевыми в инфицировании раневого ложа и не определяют выживаемость клеток после развития хронической инфекции. По мнению авторов, способность к анаэробному росту и устойчивость к окислительному стрессу представляют собой более функционально важные детерминанты бактериальной инвазии и инфицирования раневого субстрата по сравнению с образованием биопленок [57].

Следовательно, можно предположить, что помимо биопленкообразования различные факторы вирулентности, используемые штаммами *P. aeruginosa* для развития хронических инфекций в ранах, являются индивидуальными и специфичными для каждого организма или раневой среды [57]. Течение инфекции так или иначе определяет химический состав раневого субстрата; так, например, обнаружено, что низкий уровень L-аргинина в ожоговых ранах мышей активизирует проявление подвижного фенотипа штаммов *P. aeruginosa*, а дополнительное введение L-аргинина препятствует системному распространению патогена, способствуя выживаемости животных [58].

Иммунный статус макроорганизма оказывает прямое воздействие на возникновение, развитие и последствия инфекционного процесса, и в то же время специфичность данного процесса регламентируется функциональной организацией возбудителя и детерминантами его патогенности. Поэтому необходимо детальное изучение взаимосвязи, регуляторных механизмов и особенностей действия факторов патогенности в отношении каждого отдельного макроорганизма [59,

60]. Таким образом, можно резюмировать, что понимание биологии определенного возбудителя и молекулярных механизмов его факторов вирулентности являются ключевыми в разработке новых терапевтических агентов и стратегий, направленных на борьбу с конкретным патогенным штаммом [61].

Межмикробные взаимодействия *S. aureus* и *P. aeruginosa* в раневом субстрате

Современные данные свидетельствуют о том, что патогенность бактерий усиливается при полимикробном инфицировании, и в таком случае выздоровление требует больше времени, чем при заражении монокультуральными инфекциями. В настоящий момент приобретают актуальность исследования *in vitro* и *in vivo*, сфокусированные на межвидовых взаимодействиях *S. aureus* и *P. aeruginosa* в смешанных биопленках [62]. В то же время не существует единого мнения об antagonистическом или мутуалистическом характере взаимодействия этих бактериальных видов в физиологических субстратах [63].

При первоначальной колонизации *P. aeruginosa* проявляет выраженный антагонизм по отношению к *S. aureus* за счет секреции широкого спектра антистафилококковых молекул и протеаз, ингибирующих рост и пролиферацию клеток *S. aureus*. Данный процесс вызывает метаболический переход *S. aureus* к анаэробному типу обмена веществ, в который вовлекаются сидерофоры и ингибитор цепи переноса электронов (2-гептил-4-гидроксихинолин-N-оксид (HQNO)), что, в конечном итоге, приводит к снижению жизнеспособности клеток *S. aureus* [62]. Однако взаимодействие между видами может быть и симбиотическим, например, секреция альгината *P. aeruginosa* оказывает защитное действие на *S. aureus* [64]. В анаэробных условиях штаммы *S. aureus* способны адаптироваться к факторам вирулентности *P. aeruginosa* путем интенсивного биопленкообразования и формирования атипичных колоний [62]. В свою очередь подобное взаимодействие наделяет *S. aureus* выраженной невосприимчивостью к антимикробной терапии бета-лактамами, гликопептидами, аминогликозидами и макролидами [62]. Кроме того, рамнолипиды HQNO и LasA15, производимые *P. aeruginosa*, подавляют развитие антибиотикорезистентности у клинических изолятов *S. aureus* [63, 64].

Известно, что экзопродукты *P. aeruginosa* стимулируют синтез каротиноидных пигментов, что еще сильнее повышает вирулентность *S. aureus* [63]. С другой стороны, при совместном культивировании *in vitro* HQNO, Pel и Psl и пиоцианин

вызывают гибель клеток *S. aureus* [65]. Кроме того, *S. aureus* поддерживает колонизацию и патогенность *P. aeruginosa*, подавляя фагоцитоз последнего клетками макроорганизма. Существует предположение, что в случае развития хронической инфекции штаммы *P. aeruginosa* моделируют эволюционную стратегию поддержания популяции клеток *S. aureus* для эффективного подавления иммунного ответа хозяина. *P. aeruginosa* персистируют в присутствии токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* при раневых инфекциях. Более того, мутантные штаммы *P. aeruginosa* со сниженной антистафилококковой способностью обычно изолируются у пациентов с хроническими инфекциями различной этиологии [63].

P.M. Alves et al. обнаружили явное мутуалистическое взаимодействие между *S. aureus* и *P. aeruginosa* при полимикробной инфекции, приводящее к дифференцированному иммунному ответу и повышению вирулентности. Однако при анализе отделяемого раневых дефектов выявлена четкая сегрегация двух патогенных видов, что еще раз свидетельствует о взаимодействии между *S. aureus* и *P. aeruginosa* только на ранней стадии инфицирования с целью выживания клеток и взаимного усиления вирулентных свойств, после чего бактерии развиваются в разных областях раневого ложа независимо друг от друга [66]. Следует подчеркнуть, что *P. aeruginosa* локализуется глубже, чем *S. aureus*, и продуцирует факторы вирулентности, которые поддерживают стабильный и постоянный воспалительный статус [67].

Заключение

Раневые инфекции представляют собой значительную глобальную угрозу из-за высоких показателей заболеваемости и смертности. Инфекции ожоговых, хирургических ран и незаживающие трофические язвы ежегодно становятся причиной летального исхода. Высокая полимикробная нагрузка препятствует заживлению и способствует появлению штаммов, устойчивых к антибиотикам, по сравнению с одновидовыми биопленками [34, 68].

Раневые патогены обладают специализированными механизмами, которые позволяют адаптироваться к защитным реакциям хозяина. Несмотря на известные антагонистические взаимодействия между *S. aureus* и *P. aeruginosa*, они по-прежнему являются наиболее распространенными патогенами, вызывающими раневые инфекции и образующими смешанные биопленки, которые препятствуют их восприимчивости как

к антимикробным препаратам, так и к иммунной системе хозяина [10, 62]. Оба типа бактерий секретируют обширный спектр факторов вирулентности, включая токсины и ферменты, способствующие их прикреплению к раневой поверхности, и подавляют иммунный ответ хозяина, что приводит к дальнейшему повреждению тканей [69]. Более того, пространственная организация, образованная этими патогенами, может влиять на их вирулентные свойства и является ключом к пониманию бактериальных взаимодействий внутри полимикробной биопленки. Основная гипотеза заключается в том, что оба микроорганизма, конкурирующие за один и тот же ресурс, присутствуют, но занимают разные области раны, не взаимодействуя [65, 67]. По мере развития исследований в данном направлении, персонализированные стратегии, направленные на уникальный микробный пейзаж ран различной этиологии, могут повысить точность и эффективность антимикробной терапии [34]. К настоящему моменту альтернативные подходы к решению проблемы роста мультирезистентных штаммов включают комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапию, использование антимикробных пептидов и др. [70]. Например, N.M. Coronado-Álvarez et al. выявили перспективность комбинации фосфомицина и даптомицина в отношении инфекций, вызываемых штаммами *S. aureus* [71]. Результаты экспериментов *in vitro* позволили установить эффективность комбинированных препаратов, содержащих даптомицин или ванкомицин в сочетании с другими антибиотиками (например, цефтариолин), против *S. aureus* [70].

В работе C. Rezzoagli et al. исследован потенциал комбинирования противовирулентных соединений галлия и фуранона C-30, являющихся ингибиторами сидерофоров и системы «кворум-сенсинга», с клинически значимыми антибиотиками цiproфлоксацином, колистином, меропенемом и тобрамицином, направленными против *P. aeruginosa*. Авторы обнаружили, что данное сочетание противомикробных агентов имеет синергетический эффект и препятствует развитию резистентных изолятов *P. aeruginosa* [72].

Еще одним инновационным методом борьбы с возникновением бактериальной устойчивости является терапия бактериофагами [70]. V.C. Lerdsittikul et al. изучили свойства нового стафилококкового фага VL10, выделенного из образцов городских сточных вод в Бангкоке (Таиланд), и установили, что бактериофаг обладает литической активностью (выявлен лизис 79,06 % исследованных штаммов *S. aureus*), ингибирует биопленки MRSA, способствует повышению выживаемости

личинок *G. mellonella*, инфицированных MRSA, что доказывает видоспецифичность фага VL10 и подтверждает его перспективность для фаговой терапии [73]. В другой работе [74] бактериофаги против *P. aeruginosa*, полученные из сточных вод (Тебриз, Иран), были инкапсулированы в гидрогелевую матрицу раневого покрытия, приготовленную из полимеров альгината натрия и карбоксиметилцеллULOзы. Антимикробное действие нескольких вариантов покрытия (содержащее только фаги, только ципрофлоксацин, комбинацию фагов и ципрофлоксацин, только гидрогель) исследовалось *in vitro* и *in vivo* при моделировании раневой инфекции на мышах. Результаты экспериментов выявили, что варианты гидрогелей, содержащих только фаги или только антибиотик, проявляют аналогичные противо-микробные свойства, однако первый эффективнее восстанавливает область раневого дефекта; наилучшие результаты заживления показало покрытие, содержащее фаг и ципрофлоксацин, что указывает на синергетический эффект данных антибактериальных агентов.

Альтернативой традиционным антибиотикам для борьбы с множественной лекарственной устойчивостью патогенов являются антимикробные пептиды, вызывающие лизис и механическую деструкцию микробных клеток посредством электростатических взаимодействий, тем самым блокируя резистентные свойства бактерий [70, 75]. C. Li et al. предложили новые антимикробные пептиды, содержащие фрагменты интерферона I из *Aristicluthys nobilia* и ингибирующие гены биопленкообразования (*spa*, *hld* и *sdrC*) и другие факторы вирулентности у штаммов MRSA. Как заявляют авторы, полученные антимикробные пептиды не имеют побочных эффектов и могут успешно применяться при лечении инфекций, вызываемых MRSA [76]. Другими исследователями разработан антимикробный пептид 6K-F17, способный эффективно разрушать биопленки *P. aeruginosa*, усиливать бактерицидную активность тобрамицина и не проявляющий гемолитические и цитотоксические свойства [77].

Таким образом, детальный анализ и понимание механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, знание биологии возбудителей, а также современные достижения в разработке приоритетных стратегий борьбы с мультирезистентными штаммами являются ключевыми аспектами эффективной антимикробной терапии раневой инфекции.

Список литературы/References

1. Ahmad W., Aquil Z., Alam S.S. Historical background of wound care. *Hamdan Medical Journal*. 2020;13(4):189–195. doi: 10.4103/HMJ.HMJ_37_20
2. Sen C.K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(2):39–48. doi: 10.1089/wound.2019.0946
3. Drago F., Gariazzo L., Cioni M., Trave I., Parodi A. The microbiome and its relevance in complex wounds. *Eur. J. Dermatol.* 2019;29(1):6–13. doi: 10.1684/ejd.2018.3486
4. Shettigar K., Murali T.S. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic footi nfection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(12):2235–2246. doi: 10.1007/s10096-020-03984-8
5. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: New Insights. *Dermatology*. 2020;236(6):593–600. doi: 10.1159/000505291
6. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Демьяненко И.А. Моделирование заживления ран кожи. Крым. ж. эксперим. и клин. мед. 2020;10(4):64–71. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71
7. Tsibulevsky A.Yu., Dubovaya T.K., Demyanenko I.A. Models of wound healing. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(4):64–71. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71
8. Ellis S., Lin E. J., Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr. Dermatol. Rep.* 2018;7(4):350–358. doi: 10.1007/s13671-018-0234-9
9. Bowers S., Franco E. Chronic wounds: evaluation and management. *Am. Fam. Physician*. 2020;101(3):159–166.
10. Sachdeva C., Satyamoorthy K., Murali T.S. Microbial interplay in skin and chronic wounds. *Current Clin. Microbiol. Rep.* 2022;9(3):21–31. doi: 10.1007/s40588-022-00180-4
11. Луценко А.В., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А. Молекулярные механизмы противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2025;33(1):133–144. doi: 10.17816/PAVLOVJ569343
- Lutsenko A.V., Yasenyavskaya A.L., Samottrueva M.A. Molecular mechanisms of antimicrobial defense strategy of bacterial cell. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2025;33(1):133–144. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ569343

12. Peña O.A., Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2024;25(8):1–18. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1
13. Maheswary T., Nurul A.A., Fauzi M.B. The insights of microbes' roles in wound healing: A comprehensive review. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):981. doi: 10.3390/pharmaceutics13070981
14. di Domizio J., Belkhodja C., Chenuet P., Fries A., Murray T., Mondéjar P.M., Demaria O., Conrad C., Homey B., Werner S., Speiser D. E., Ryffel B., Gilliet M. 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
15. Uberoi A., Bartow-McKenney C., Zheng Q., Flowers L., Campbell A., Knight S.A.B., Chan N., Wei M., Lovins V., Bugayev J., ... Grice E.A. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe.* 2021;29(8):1235–1248.e8. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.011
16. Flowers L., Grice E.A. The skin microbiota: balancing risk and reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190–200. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.017
17. Yuriko F., Chua H., Phe K., Lee E.P., Brown C.A. Infectious diseases management in wound care settings: common causative organisms and frequently prescribed antibiotics. *Adv. Skin Wound Care.* 2022;35(10):535–543. doi: 10.1097/01.ASW.0000855744.86686.ea
18. Robert A.Q., Comstock W., Zhang T., Morton J.T., Silva R., Tran A., Aksakov A., Nothias L.F., Wangpraseurt D., Melnik A.V., ... Dorrestein P.C. Niche partitioning of a pathogenic microbiome driven by chemical gradients. *Sci. Adv.* 2018;4(9):eaau1908. doi: 10.1126/sciadv.aau1908
19. Walter J., Maldonado-Gómez M.X., Martínez I. To engraft or not to engraft: an ecological framework for gut microbiome modulation with live microbes. *Curr. Opin Biotechnol.* 2018;49:129–139. doi: 10.1016/j.copbio.2017.08.008
20. Tomic-Canic M., Burgess J.L., O'Neill K.E., Strbo N., Pastar N. Skin microbiota and its interplay with wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020;21(Suppl 1):36–43. doi: 10.1007/s40257-020-00536-w
21. Harris-Tryon T.A., Grice E.A. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science.* 2022;376(6596):940–945. doi: 10.1126/science.abo0693
22. Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.* 2021;12(1):547–569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688
23. Neopane P., Nepal H.P., Shrestha R., Uehara O., Abiko Y. In vitro biofilm formation by *Staphylococcus aureus* isolated from wounds of hospital-admitted patients and their association with antimicrobial resistance. *Int. J. Gen. Med.* 2018;11:25–32. doi: 10.2147/IJGM.S153268
24. Mlynarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Wojciech M. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8088. doi: 10.3390/ijms23158088
25. Rasmi A.H., Ahmed E.F., Darwish A.M.A., Gad G.F.M. Virulence genes distributed among *Staphylococcus aureus* causing wound infections and their correlation to antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):652. doi: 10.1186/s12879-022-07624-8
26. Коваленко Т., Сиротников Д., Штанюк Е. Общая терапия инфекций хирургических ран, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком. Влияние β-лактамных антибиотиков на метициллин резистентный золотистый стафилококк. *Norwegian J. Development of the Intern. Sci.* 2021;(57-1):16–18.
27. Kovalenko T., Sirotnikov D., Shtanyuk E. General therapy of surgical wound infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The effect of β-lactam antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Norvezhskiy zhurnal razvitiya mezhdunarodnoy nauki = Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2021;57-1:16–18. [In Russian].
28. Bitrus A.A., Peter O.M., Abbas M.A., Goni M.D. *Staphylococcus aureus*: A review of antimicrobial resistance mechanisms. *Veterinary Sciences: Research and Reviews.* 2018;4(2):43–54. doi: 10.17582/journal.vssr/2018/4.2.43.54
29. Тихомиров Т.А., Дмитренко О.А., Федорова Н.И., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г. Анализ распространности у больных атопическим дерматитом и здоровых детей *Staphylococcus aureus*, несущего гены лейкотоксинов и «клUSTER иммунного уклонения» (IEC). *Педиатрия.* 2019;98(3):93–98. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98
30. Tikhomirov T.A., Dmitrenko O.A., Fedorova N.I., Tikhomirov A.A., Korotkiy N.G. Analysis of the prevalence of *Staphylococcus aureus* carrying leukotoxin genes and the “immune evasion cluster” (IEC) in patients with atopic dermatitis and healthy children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2019;98(3):93–98. [In Russian]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98
31. Буйлова И.А., Савкина М.В., Саяпина Л.В., Кривых М.А., Обухов Ю.И. Оценка современных стратегий борьбы с *Staphylococcus aureus*. В: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education.* Ed. A. Nendez-Vilas. V. 1. Formatex, 2013, Badajoz. P. 297–305.

- менного состояния фармацевтической разработки противостафилококковых профилактических препаратов. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2024;101(4):560–572. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-512
- Builova I.A., Savkina M.V., Sayapina L.V., Kripykh M.A., Obukhov Yu.I. Assessment of the current state of pharmaceutical development of anti-staphylococcal prophylactic drugs. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2024;101(4):560–572. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-512
32. Giulieri S.G., Baines S.L., Guerillot R., Seemann T., Gonçalves da Silva A., Schultz M., Massey R.C., Holmes N.E., Stinear T.P., Howden B.P. Genomic exploration of sequential clinical isolates reveals a distinctive molecular signature of persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Genome Med.* 2018;10(1):65. doi: 10.1186/s13073-018-0574-x
33. Tam K., Torres V.J. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes. *Microbiol. Spectr.* 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018
34. Uberoi A., McCready-Vangi A., Grice E.A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2024;22(8):1–15. doi: 10.1038/s41579-024-01035-z
35. Howden B.P., Giulieri S.G., Lung W.F.T., Baines S.L., Sharkey L.K., Lee G.Y.H., Hachani A., Monk I.R., Stinear T.P. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21(6):380–395. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y
36. Lee J., Zilm P.S., Kidd S.P. Novel research models for *Staphylococcus aureus* small colony variants (SCV) development: co-pathogenesis and growth rate. *Front. Microbiol.* 2020;11:321. doi: 10.3389/fmicb.2020.00321
37. Tan L., Li S.R., Jiang B., Hu X.M., Li S. Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (*agr*) system. *Front. Microbiol.* 2018;9:55. doi: 10.3389/fmicb.2018.00055
38. Huyen K.B.L., Gonzalez C.D., Pascreau G., Bordeau V., Cattoir V., Liu W., Bouloc P., Felden B., Chabelskaya S. A small regulatory RNA alters *Staphylococcus aureus* virulence by titrating RNAIII activity. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(18):10644–10656. doi: 10.1093/nar/gkab782
39. Suligoy C.M., Lattar S.M., Noto Llana M., Gonzales C.D., Alvarez L.P., Robinson D.A., Gomez M.I., Buzzola F.R., Sordelli D.O. Mutation of *Agr* is associated with the adaptation of *Staphylococcus aureus* to the host during chronic osteomyelitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:18. doi: 10.3389/fcimb.2018.00018
40. Peng Q., Tang X., Dong W., Sun N., Yuan W. A review of biofilm formation of *Staphylococcus aureus* and its regulation mechanism. *Antibiotics (Basel)*. 2022;12(1):12. doi: 10.3390/antibiotics12010012
41. Foster T.J. Surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Spectr.* 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018.
42. Askarian F., Uchiyama S., Valderrama J.A., Ajayi C., Sollid J.U.E., van Sorge N.M., Nizet V., van Strijp J.A.G., Johannessen M. Serine-aspartate repeat protein D increases *Staphylococcus aureus* virulence and survival in blood. *Infect. Immun.* 2017;85(1):e00559-16. doi: 10.1128/IAI.00559-16
43. Zhang Y., Wu M., Hang Y., Wang C., Yang Y., Pan W., Zang J., Zhang M., Zhang X. *Staphylococcus aureus* SdrE captures complement factor H's C-terminus via a novel ‘close, dock, lock and latch’ mechanism for complement evasion. *Biochem. J.* 2017;474(10):1619–1631. doi: 10.1042/BCJ20170085
44. Kalan L.R., Meisel J.S., Loesche M.A., Horwinski J., Soaita I., Chen I., Uberoy A., Gardner S.E. Grice E.A. Strain and species-level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe.* 2019;25(5):641–655.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.006
45. Harika K., Shenoy V.P., Narasimhaswamy N., Chawla K. Detection of biofilm production and its impact on antibiotic resistance profile of bacterial isolates from chronic wound infections. *J. Glob. Infect. Dis.* 2020;12(3):129–134. doi: 10.4103/jgid.jgid_150_19
46. Jacquet R., LaBauve A.E., Akoolo L., Patel S., Alqarzaee A.A., WongFok T., Lung T., Poorey K., Stinear T.P., Thomas V.C., Meagher R.J., Parker D. Dual gene expression analysis identifies factors associated with *Staphylococcus aureus* virulence in diabetic mice. *Infect. Immun.* 2019;87(5):e00163-19. doi: 10.1128/IAI.00163-19
47. Thurlow L.R., Stephens A.C., Hurley K.E., Richardson A.R. Lack of nutritional immunity in diabetic skin infections promotes *Staphylococcus aureus* virulence. *Sci. Adv.* 2020;6(46):eabc5569. doi: 10.1126/sciadv.abc5569
48. Klopsenstein N., Hibbs K., Blackman A., Serezani C.H. Prostaglandin E2 production is required for phagocyte CXCR2-mediated skin host defense in obese and hyperglycemic mice. *Preprint at bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.10.02.510554
49. Qin S., Xiao W., Zhou C., Pu Q., Deng X., Lan L., Liang H., Song X., Wu M. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal. Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):199. doi: 10.1038/s41392-022-01056-1
50. Malone M., Bjarnsholt T., McBain A.J., James G.A., Stoodley P., Leaper D., Tachi M., Schultz G., Swanson T., Wolcott R.D. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J. Wound Care.* 2017;26(1):20–25. doi: 10.12968/jowc.2017.26.1.20

51. Moser C., Jensen P.Q., Thomsen K., Kolpen M., Rybtke M., Lauland A.S., Trqstrup H., Tolker-Nielsen T. Immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections. *Front. Immunol.* 2021;12:625597. doi: 10.3389/fimmu.2021.625597
52. Wood T.E., Howard S.A., Förster A., Nolan L.M., Manoli E., Bullen N.P., Yau H.C.L., Hachani A., Hayward R.D., Whitney J.C., ... Filloux A. The *Pseudomonas aeruginosa* T6SS delivers a periplasmic toxin that disrupts bacterial cell morphology. *Cell. Rep.* 2019;29(1):187–201.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.094
53. Иванов М.Э., Фурсова Н.К., Потапов В.Д. Суперсемейства эффлюксных насосов *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы). *Клин. лаб. диагноз.* 2022;67(1):53–58. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58
- Ivanov M.E., Fursova N.K., Potapov V.D. *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump superfamily (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(1):53–58. [In Russian]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58
54. Subedi D., Vijay A.K., Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clin. Exp. Optom.* 2018;101(2):162–171. doi: 10.1111/cxo.12621
55. Cooke A.C., Florez C., Dunshee E.B., Lieber A.D., Terry M.L., Light C.J., Schertzer J.W. *Pseudomonas quinolone* signal-induced outer membrane vesicles enhance biofilm dispersion in *Pseudomonas aeruginosa*. *mSphere.* 2020;5(6):e01109–20. doi: 10.1128/mSphere.01109-20
56. Gloag E.S., Marshall C.W., Snyder D., Lewin G.R., Harris J.S., Santos-Lopez A., Chaney S.B., Whiteley M., Cooper V.S., Wozniak D.J. *Pseudomonas aeruginosa* interstrain dynamics and selection of hyperbiofilm mutants during a chronic infection. *MBio.* 2019;10(4):e01698–19. doi: 10.1128/mBio.01698-19
57. Morgan S.J., Lippman S.I., Bautista G.E., Harrison J.J., Harding C.L., Gallagher L.A., Cheng A.C., Siehnel R., Ravishankar S., Usui M.L., ... Singh P.K. Bacterial fitness in chronic wounds appears to be mediated by the capacity for high-density growth, not virulence or biofilm functions. *PLoS Pathogens.* 2019;15(3):e1007511. doi: 10.1371/journal.ppat.1007511
58. Everett J., Turner K., Cai Q., Gordon V., Whiteley M., Rumbaugh K. Arginine is a critical substrate for the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *MBio.* 2017;8(2): 02160-16. doi: 10.1128/mBio.02160-16
59. Карапулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Бондаренко Н.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Алешкин А.В., Борисова А.Ю., Овсянникова Е.Г., ... Махмудов Р.С. Механизмы приобретения вирулентности условно-патогенными микроорганизмами и формирования пула нозокомиальных штаммов в микробиоценозах слизистых открытых полостей. *Астрах. мед. ж.* 2018;13(2):17–31. doi: 10.17021/2018.13.2.17.31
- Karaulov A.V., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Nesvizhsky Yu.V., Aleshkin A.V., Borisova A.Yu., Ovsyannikova E.G., ... Makhmudov R.S. Mechanisms of virulence acquisition of opportunistic microorganisms and nosocomial strains pool formation in mucosal microbiocenoses of open cavities of the body. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2018;13(2):17–31. [In Russian]. doi: 10.17021/2018.13.2.17.31
60. Бурова Л.А., Тотолян А.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes*. *Инфекц. и иммунитет.* 2022;12(1):33–50. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723
- Burova L.A., Totolyan A.A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Infektsiya i imunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(1):33–50. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723
61. Leitão J.H. Microbial virulence factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5320. doi: 10.3390/ijms21155320
62. Trizna E.Y., Yarullina M.N., Baidamshina D.R., Mironova A.V., Akhatova F.S., Rozhina E.V., Fakhrulin R.F., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Bidirectional alterations in antibiotics susceptibility in *Staphylococcus aureus* – *Pseudomonas aeruginosa* dual-species biofilm. *Sci. Rep.* 2020;10(1):14849. doi: 10.1038/s41598-020-71834-w
63. Landa G., Clarhaut J., Buyck J., Mendoza G., Arruebo M., Tewes F. Impact of mixed *Staphylococcus aureus* – *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on susceptibility to antimicrobial treatments in a 3D in vitro model. *Sci. Rep.* 2024;14(1):27877. doi: 10.1038/s41598-024-79573-y
64. Radlinski L., Rowe S.E., Kartchner L.B., Maile R., Cairns B.A., Vitko N.P., Gode C.J., Lachiewicz A.M., Lachiewicz A.M., Wolfgang M.C., Conlon B.P. *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts determine antibiotic efficacy against *Staphylococcus aureus*. *PLoS Biol.* 2017;15(11):e2003981. doi: 10.1371/journal.pbio.2003981
65. Pouget C., Dunyach-Remy C., Bernardi T., Provot C., Tasse J., Sotto A., Lavigne J.P. A relevant wound-like in vitro media to study bacterial cooperation and biofilm in chronic wounds. *Front. Microbiol.* 2022;13:705479. doi: 10.3389/fmicb.2022.705479
66. Alves P.M., Al-Badi E., Withycombe C., Jones P.M., Purdy K.J., Maddocks S.E., Interaction between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is beneficial for colonisation and pathogenicity in a mixed biofilm. *Pathog. Dis.* 2018;76(1). doi: 10.1093/femspd/fty003
67. Pouget C., Dunyach-Remy C., Magnan C., Pantel A., Sotto A., Lavigne J.P. Polymicrobial biofilm or

- ganization of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in a chronic wound environment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10761. doi: 10.3390/ijms231810761
68. Anju V.T., Busi S., Imchen M., Kumavath R., Mohan M.S., Salim S.A., Subhaswaraj P., Dyavaiah M. Polymicrobial infections and biofilms: clinical significance and eradication strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1731. doi: 10.3390/antibiotics11121731
69. Cavallo I., Sivori F., Mastrofrancesco A., Abril E., Pontone M., di Domenico E.G., Pimpinelli F. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):109. doi: 10.3390/biology13020109
70. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tware M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front. Microbiol.* 2019;10:539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539
71. Coronado-Álvarez N.M., Parra D., Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin. (Engl. Ed)*. 2019;37(1):4–10. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
72. Rezzoagli C., Archetti M., Mignot I., Baumgartner M., Kümmerli R. Combining antibiotics with antivirulence compounds can have synergistic effects and reverse selection for antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Biol.* 2020;18(8):e3000805. doi: 10.1371/journal.pbio.3000805
73. Lerdsittikul V., Apiratwarrasakul S., Atithep T., Withatanung P., Indrawattana N., Pumirat P., Chaiwat-tanarungruengpaisan S., Thongdee M. Isolation and characterisation of a novel Silviavirus bacteriophage promising antimicrobial agent against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Sci. Rep.* 2024;14(1):9251. doi: 10.1038/s41598-024-59903-w
74. Shafigh K.F., Hesari F.S., Aminifazl M.S., Skurnik M., Gholadze S., Zarrini G. Design of phage-cocktail-containing hydrogel for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* – infected wounds. *Viruses*. 2023;15(3):803. doi: 10.3390/v15030803
75. Pfalzgraaff A., Brandenburg K., Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front. Pharmacol.* 2018;9:281. doi: 10.3389/fphar.2018.00281
76. Li C., Zhu C., Ren B., Yin X., Shim S.H., Gao Y., Zhu J., Zhao P., Liu C., Yu R., Xia X., Zhang L. Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;183:111686. doi: 10.1016/j.ejmec.2019.111686
77. Beaudoin T., Stone T.A., Glibowicka M., Adams C., Yau Y., Ahmadi S., Bear C.E., Grasemann H., Waters V., Deber C.M. Activity of a novel antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14728. doi: 10.1038/s41598-018-33016-7

Сведения об авторах:

Луценко Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8423-3351, e-mail: ahrapova@yandex.ru
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID:0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru
Поройский Сергей Викторович, д.м.н., ORCID: ORCID:0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Lutsenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8423-3351, e-mail: ahrapova@yandex.ru
Marina A. Samottrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455,
e-mail: ms1506@mail.ru
Sergey V. Poroyskiy, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025
После доработки 03.09.2025
Принята к публикации 10.10.2025

Received 09.06.2025
Revision received 03.09.2025
Accepted 10.10.2025