

Роль комменсальной кожной микробиоты в процессах репаративной регенерации ран мягких тканей

© А.А. ТУЛУПОВ, В.В. БЕСЧАСТНОВ, И.Е. ПОГОДИН, И.Ю. ШИРОКОВА, Е.В. ДУДАРЕВА, К.В. АНДРЮХИН, Э.Ф. БАДИКОВ

Университетская клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет", Нижний Новгород, Российская Федерация

Вопросы лечения ран мягких тканей и борьбы с осложнениями раневого процесса, обусловленных колонизацией раневого ложа патогенной микрофлорой, постоянно находятся в поле зрения специалистов хирургического профиля. Неуклонный рост травм, сопровождающихся повреждением мягких тканей и распространение антибиотикорезистентной микрофлоры подталкивают клиницистов к сохранению естественных защитных сил организма, с целью улучшения процессов тканевой репарации, за счет чего возможно сокращение сроков госпитализации и достижение рационального использования экономических ресурсов медицинской организации. В статье представлены обобщенные данные научных исследований, аргументирующие существенный вклад представителей комменсальной кожной микробиоты на процессы репаративной регенерации ран мягких тканей.

Ключевые слова: комменсальная микробиота кожи; раны мягких тканей; репаративная регенерация; противомикробная терапия

The Role of the Commensal Skin Microbiota in the Processes of Reparative Regeneration of Soft Tissue Wounds

© YA.A. TULUPOV, V.V. BESCHASTNOV, I.E. POGODIN, I.YU. SHIROKOVA, E.V. DUDAREVA, K.V. ANDRYUHIN, E.F. BADIKOV

University clinic Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

The issues of soft tissue wound management and combating complications of the wound process caused by colonization of the wound bed by pathogenic microflora are constantly in the field of view of surgical specialists. The steady growth of injuries accompanied by soft tissue damage and spread of antibiotic-resistant microflora prompt clinicians to preserve the body's natural defenses in order to improve tissue repair processes, thereby reducing hospital stay and achieving rational use of the economic resources of a health care facility. The article presents generalized data of scientific research arguing the significant contribution of representatives of the commensal skin microbiota to the processes of reparative regeneration of soft tissue wounds.

Keywords: commensal skin microbiota; soft tissue wounds; reparative regeneration; antimicrobial therapy

Несмотря на достижения в области антибиотикотерапии и хирургической техники, многие проблемы в лечении инфицированных ран мягких тканей остаются нерешенными, что на фоне распространения антибиотикорезистентной микрофлоры подталкивает клиницистов к сохранению естественных защитных сил организма, с целью улучшения процессов тканевой репарации. В сложившихся условиях необходима систематизация данных о комменсальной микробиоте кожи, являющейся компонентом естественной антибактериальной защиты организма, возможности её сохранения и общего вклада в течение раневого процесса.

Цель

Систематизировать данные о результатах исследований влияния комменсальной кожной микробиоты на процессы репаративной регенерации ран мягких тканей.

Материалы и методы

Обзор данных электронных научных библиотек: PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY, Cyberleninka проведен по ключевым словам «комменсальная микробиота кожи», «раны мягких тканей», «репаративная регенерация», «противомикробная терапия» на русском и английском языках. Кроме того, проведен ручной поиск статей в научных медицинских журналах. На основании указанных ключевых слов в предварительный анализ включено 1834 источника.

Критерии включения найденных источников в обзор: 1. Исследование комменсального микробиома; 2. Исследование репарации ран мягких тканей; 3. Исследование влияния микрофлоры на процессы тканевой репарации. Критерии исключения источников из обзора: 1. Описание отдельных клинических случаев осложненного течения раневого процесса; 2. Сравнение результатов антибактериальной терапии; 3. Исследования в области косметологии и эстетической хирургии.

В итоговый анализ, из 194 первично выявленных, вошли данные 37 научных источников, включая систематические обзоры, материалы лабораторных, клинических и экспериментальных исследований.

Результаты и их обсуждение

Кожа, являясь крупнейшим органом человеческого организма, помимо физической защиты, выполняет функцию микробного барьера, препятствуя инвазии патогенной микрофлоры, обеспечивая при этом дом для комменсальной микробиоты. Рассматривая кожные комменсалы с точки зрения эволюции логично предположить, что их присутствие на этапах регенерации потенцирует или, как минимум, не препятствует заживлению ран.

Ишемические и/или некротические ткани, формирующиеся вследствие нарушения целостности кожных покровов, являются идеальной средой для колонизации патогенной микрофлорой и развития инфекционного процесса [1]. Обитающие на поверхности кожи представители комменсальной микробиоты так же успешно могут колонизировать раневую поверхность [2, 3]. Следовательно, понимание роли комменсальной микробиоты в контексте повреждения кожи имеет важное значение, однако внимание отечественных исследователей недостаточно сосредоточено на этой области [4, 5].

Последствия рутинного применения системной антибиотикотерапии в протоколах лечения ран мягких тканей вызывает серьезную озабоченность в медицинском сообществе, поскольку под «обстрел» антибиотиков так же попадают представители естественного микробиома, среди которых имеются представители, необходимые для реализации физиологического процесса тканевой регенерации. В результате этого, за короткий период времени возникает дезорганизация естественного микробного барьера, формировавшегося с момента рождения человека. Улучшение и разработка новых стратегий терапевтического лечения ран мягких тканей, ориентированных на сохранение комменсальной микробиоты, является перспективным направлением

По данным исследователей из Канады, США и Израиля, соотношение микробных клеток к клеткам человека составляет 1:1 [6, 7]. Суммарное количество клеток в составе только лишь микробиоты кишечника человека равно 10^{13} — 10^{14} , совокупность которых содержит как минимум в 100 раз больше генов, чем геном человека [8]. По данным E. Grice, плотность заселения кожи микроорганизмами достигает 1×10^6 на 1 см^2 [9]. Из-за сильных различий в плотности колонизации различных областей человеческого тела, точная оценка численности комменсальной микробиоты, колонизирующей кожу, затруднительна и является приблизительной [10]. Учитывая тот факт, что бактериальное разнообразие на коже выше, чем в кишечнике,

необходимо оценивать всю значимость этой сложной экосистемы человеческого организма [11].

Состав кожной микробиоты здорового взрослого человека изучен и детально описан на базе национального исследовательского института генома человека США, под руководством E. Grice. В ходе исследования выделено 19 таксономических отделов, среди которых преобладали Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (17%) и Bacteroidetes (7%) и 205 родов микроорганизмов с превалированием *Propionibacterium* (23%), *Corynebacterium* (23%) и *Staphylococcus* (17%) [12-14].

Репаративная регенерация ран мягких тканей является сложным и организованным процессом, нарушение которого препятствует восстановлению кожных покровов. Несмотря на многовековую историю изучения физиологии и патологии раневого процесса, клеточные и молекулярные механизмы нарушения заживления дефектов кожных покровов содержат еще множество факторов, роль которых на сегодняшний день остается недооцененной. В частности, роль микроорганизмов в процессах тканевой регенерации до конца не изучена и постоянно обсуждается с учетом новых терапевтических стратегий антибактериального воздействия [15, 16].

Образовавшаяся в результате травмы или патологического процесса раневая поверхность является входными воротами в нижележащие ткани не только для патогенной микрофлоры, но и для комменсальной микробиоты, колонизирующей кожные покровы.

Считается, что взаимодействие комменсальной микробиоты с клетками кожи во время раневого процесса активирует систему врожденного иммунного ответа, что благотворно влияет на процессы репарации [17, 18]. Так, исследователями из США [19] описана фундаментальная роль кожной микробиоты в индукции специфичных Т-клеточных реакций, контролирующей противомикробную активность организма и репаративные функции. В ходе эксперимента на мышах, имеющих полнослойные кожные раны, у группы колонизированной представителями комменсальной микробиоты - *S. epidermidis* и *C. albicans* в концентрации 10^9 КОЕ/мл, отмечено 30%-е повышение выработки внутриклеточных цитокинов, эозинофилов и базофилов в коже, по сравнению с мышами из контрольной группы, что, в конечном счете, способствовало физиологической адаптации тканей.

Группой авторов из Швейцарии, Франции и Германии [20] доказано влияние комменсальной микробиоты, колонизирующей кожные раны, на активацию и выработку интерферона I типа, выработка которого способствует ускорению эпителизации раневой поверхности, независимо от Т-клеток, через опосредованную выработку макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток, играющих ключевую роль в производстве факторов роста, необходимых для физи-

ологической реакции репаративной регенерации кожных ран.

Согласно данным исследования, проведенного на базе Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США [21], колонизация кожных покровов *S. Epidermalis* индуцирует выработку IL-17A+, CD8+ и Т-клеток, локализующихся в эпидермисе, за счет чего повышается врожденный иммунный барьер, ограничивающий инвазию патогенной микрофлоры. Данное взаимодействие комменсалов с клетками иммунной системы является эволюционным приспособлением организма, с помощью которого иммунная система кожи использует комменсалов для калибровки барьерного иммунитета и обеспечения гетерологичной защиты от инвазии патогенов.

В результате эксперимента на мышах, проведенном группой авторов из Аргентины и США [22], отмечено положительное влияние *S. aureus* на течение раневого процесса, несмотря на то, что данный микроорганизм способен вызывать широкий диапазон кожных заболеваний - от угрей до флегмоны. Выявлено, что поверхностные белки *S. aureus* - SpA и Sbi играют важную роль в стимуляции иммунных реакций в коже, за счет индуцирования передачи сигналов воспаления, посредством взаимодействия рецепторов фактора некроза опухоли TNFR1 и рецепторов эпидермального фактора роста EGFR, способствующих физиологическому восстановлению кожи и заживлению ран.

В эксперименте на крысах [23] исследован потенциал аутоиндуцирующего пептида (АИП) *S. carnae*, являющегося представителем комменсальной кожной микробиоты в отношении MRSA и генов его вирулентности. Для этого, животным основной группы внутрикожно, в области раны, вводили АИП *S. carnae* в составе суспензии, содержащей MRSA; животным контрольной группы - суспензию MRSA без АИП *S. carnae*. По результатам эксперимента отмечено резкое снижение сроков заживления раневой модели - с 9 до 5 суток и уменьшение бактериальной нагрузки на кожу, по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что между исследуемыми микроорганизмами происходит конкуренция за питательные вещества и колонизацию поверхности раневого ложа.

Коллективом авторов института микробиологии и инфекционных заболеваний г. Тюбинген, Германия [24], выявлена способность представителей комменсальной микробиоты - *S. gallinarum* и *S. epidermidis* проявлять избирательную антибактериальную активность в отношении MRSA, предотвращая образование биопленки. Бактерицидное действие комменсалов выражается в ингибировании синтеза клеточной стенки *S. aureus* за счет выработки антимикробных пептидов - галлидермина и эпидермина.

В совместном экспериментальном исследовании, проведенном на базе медицинского факультета университета Джона Хопкинса, США и отделения пластической и эстетической хирургии Китайского Южного

медицинского университета, выявлено положительное влияние комменсальной микробиоты на процессы репаративной регенерации и замедление эпителизации ран мягких тканей на фоне местной антибиотикотерапии [25]. У 6 пациентов, не получающих в течение предшествующего календарного года антибиотикотерапию, выполнено формирование двух ран мягких тканей, путем пункционной биопсии в симметричных участках подколенных ямок. После этого, на одну рану наносилась мазь, в состав которой были включены Неомицин и Полимиксин, на вторую рану наносили вазелин, обе раны укрывались асептической повязкой. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований зафиксировано, что улучшение эпителизации происходило за счет стимуляции процессов регенерации волосяных фолликулов и кератиноцитов под воздействием эндогенного интерлейкина IL-1b, концентрация которого была значительно выше в ранах, в которых местная антибиотикотерапия не проводилась. Эти результаты показывают, что уменьшение количества микробов, обитающих на коже, подавляет репаративные процессы мягких тканей.

По данным ряда исследований [26-28], стрессовая реакция, возникшая вследствие нарушения целостности кожных покровов, приводит к системному и локальному увеличению уровня адреналина и кортизола. Гормоны стресса, в особенности адреналин, имеют решающее значение в первой фазе раневого процесса. Однако, длительное сохранение высокого уровня адреналина препятствует переходу раневого процесса в фазу пролиферации и эпителизации [29]. Всплеск адреналина, обусловленный травмой, влияет не только на фазы раневого процесса, но и на флору, колонизирующую раневую поверхность [29]. Экспериментальное исследование, проведенное с формированием модели хирургической раневой инфекции на морской свинке, показало, что при лечении адреналином вместе с лидокаином колонизация раневого ложа *S. aureus* в 20 раз превышает уровень колонизации ран контрольной группы, не получающей адреналин [31]. Многие комменсальные стафилококки и макрококки обладают геномом, кодирующим декарбоксилазу ароматических аминокислот с образованием остаточных аминов - триптамина, фенэтиламина и тирамина [31], воздействующих на специфические $\alpha 2$ - и $\beta 2$ -рецепторы к адреналину, тем самым подавляя нежелательное действие адреналина, ускоряя процессы репаративной регенерации покровных тканей [33, 34].

В настоящее время имеются исследования, результаты которых говорят о существовании некоторых разногласий во взгляде на вклад комменсальной кожной микробиоты в процессы репаративной регенерации кожных ран. Так, в результате экспериментального исследования бразильских коллег, выявлено, что в условиях отсутствия комменсальной микробиоты у крыс, находящихся в стерильных условиях, ускоряется процесс заживления кожных ран, не оставляя при этом

рубцов [35]. Однако, в реальной клинической практике не встречаются условия, в которых все фазы раневого процесса протекали бы в стерильных условиях.

В Институте хирургических исследований армии США [36] проведено 16S рДНК секвенирование кожной микробиоты свиней, в ходе которого выявлена микробиологическая схожесть на уровне основных таксономических отделов с кожной микробиотой человека. После этого, *in vitro*, изучено влияние бактериального супернатанта кожной микробиоты свиней на кератиноциты и фибробласты человека, выращенные в пластине для миграции клеток. В результате эксперимента отмечено значительное снижение миграции и пролиферации фибробластов под воздействием бактериальных белков, что является характерным признаком гипертрофического образования рубцов [37]. Однако, несмотря на схожесть основных таксономических отделов, их относительное содержание отличается. Так же, на видовом уровне идентифицировано высокое содержание нескольких безымянных микроорганизмов, контаминирующих шкуру свиньи. Осталось неизвестным, оказывает ли эта разница в микробиоте прямое влияние на процессы репарации, и образования рубцовой ткани, когда они присутствуют на коже в реальных клинических условиях? Исследователи отмечают, что прямое сравнение процессов, происходящих в разных популяциях, имеет трудности из-за огромного числа переменных. Однако, тот факт, что бактериальные белки кожной микробиоты свиньи влияют на клетки человека, позволяет предположить, что свиней можно использовать в будущих исследованиях, изучающих влияние микробиоты на репаративные процессы кожных ран.

Список литературы

1. Grice EA, Serge JA. Interaction of Microbiome and the Innate Immune Response in Chronic Wounds. *Med Biol.* 2012;946:55-68. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3_4.
2. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
3. Williams H, Campbell L, Crompton RA, McBain AJ, Cruickshank SM, Hardman MJ, et al. Microbial Host Interactions and Impaired Wound Healing in Mice and Humans: Defining a Role for BD14 and NOD2. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2264-2274. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.014.
4. Loesche M, Gardner SE, Kalan L, Horwinski J, Zheng Q, Hodkinson BP, et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):237-244. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.009.
5. Mistic AM, Gardner SE, Grice EA. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):502-510. doi: 10.1089/wound.2012.0397.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
7. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577-594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
8. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Ecburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-1359 doi: 10.1126/science.1124234.

Заключение

По результатам анализа материалов научных исследований получены данные о двойственной роли комменсальной кожной микробиоты в заживлении ран. С одной стороны, представители комменсальной микробиоты кожи подавляют колонизацию раневого ложа патогенной микрофлорой и способствуют сокращению сроков репаративной регенерации тканей. С другой стороны, по данным ряда экспериментальных исследований, проведенных на животных, зафиксировано увеличение сроков заживления кожных ран с формированием грубой гипертрофической рубцовой ткани при наличии комменсальной микробиоты. При анализе отечественных научных исследований, рассматривающих раневую инфекцию, внимание специалистов в основном сосредоточено на инфекционном хозяине или источнике инфекции, при этом мало внимания уделяется значению комменсальной микробиоты, колонизирующей кожные покровы.

К сожалению, знания, которыми мы располагаем о негативном и позитивном воздействии некоторых бактерий на заживление ран, все еще фрагментарны. Учитывая тот факт, что многие экспериментальные исследования демонстрируют положительное влияние комменсальной микробиоты на процессы репаративной регенерации ран мягких тканей, перспективно посмотреть под другим углом на необходимость и целесообразность рутинного применения системной антибиотикотерапии широкого спектра действия в протоколах лечения ран мягких тканей, колонизированных патогенной микрофлорой.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References

1. Grice EA, Serge JA. Interaction of Microbiome and the Innate Immune Response in Chronic Wounds. *Med Biol.* 2012;946:55-68. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3_4.
2. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
3. Williams H, Campbell L, Crompton RA, McBain AJ, Cruickshank SM, Hardman MJ, et al. Microbial Host Interactions and Impaired Wound Healing in Mice and Humans: Defining a Role for BD14 and NOD2. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2264-2274. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.014.
4. Loesche M, Gardner SE, Kalan L, Horwinski J, Zheng Q, Hodkinson BP, et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):237-244. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.009.
5. Mistic AM, Gardner SE, Grice EA. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):502-510. doi: 10.1089/wound.2012.0397.
6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
7. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577-594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
8. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Ecburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-1359 doi: 10.1126/science.1124234.

9. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Boufflard GG, Blakesley RW. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–1050. doi: 10.1101/gr.075549.107.
10. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Serge JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009; 326(5960):1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.
12. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324 (5931):1190–2. doi: 10.1126/science.1171700.
13. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–53. doi: 10.1038/nmicro2537.
14. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008;158(3):442–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
15. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
16. Mistic AM, Gardner SE, Grice EA. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):502–510. doi: 10.1089/wound.2012.0397.
17. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13(11):R101. doi: 10.1186/gb-2012-13-11-r101.
18. Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, Patel SB, Chen J, Valdes J. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One.* 2013;8(2):e56846. doi: 10.1371/journal.pone.0056846.
19. Harrison OJ, Linehan JL, Shih HY, Bouladoux N, Han SJ, Smelkinson M. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science.* 2019;363(6422):eaat6280. doi:10.1126/science.aat6280.
20. Di Domizio J, Belkhdja C, Chenuet P, Fries A, Murray T, Mondéjar PM. The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nat Immunol.* 2020;(9):1034–1045. doi: 10.1038/s41590-020-0721-6.
21. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520(7545):104–108. doi:10.1038/nature14052.
22. Gonzalez CD, Ledo C, Cela E, Stella I, Xu C, Ojeda DS. The good side of inflammation: *Staphylococcus aureus* proteins SpA and Sbi contribute to proper abscess formation and wound healing during skin and soft tissue infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(10):2657–2670. doi:10.1016/j.bbdis.2019.07.004.
23. Paharik AE, Parlet CP, Chung N, Todd DA, Rodriguez EI, Van Dyke MJ. Coagulase-Negative *Staphylococcal* Strain Prevents *Staphylococcus aureus* Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing. *Cell Host Microbe.* 2017;22(6):746–756.e5. doi:10.1016/j.chom.2017.11.001.
24. Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: *Staphylococcal* antibiotics. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(1):63–71. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.08.012.
25. Wang G, Sweren E, Liu H, Wier E, Alphonse MP, Chen R. Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):777–791. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.003.
26. Palmieri TL, Levine S, Schonfeld-Warden N, O'Mara MS, Greenhalgh DG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to sustained stress after major burn injury in children. *J Burn Care Res.* 2006;27(5):742–8. doi: 10.1097/01.BCR.0000238098.43888.07.
27. Sedowofia K, Barclay C, Quaba A, Smith A, Stephen R, Thomson M. The systemic stress response to thermal injury in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(3):335–41. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00553.x.
28. Stojadinovic O, Gordon KA, Lebrun E, Tomic-Canic M. Stress-Induced Hormones Cortisol and Epinephrine Impair Wound Epithelization. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2012;1(1):29–35. doi: 10.1089/wound.2011.0320.
29. Romana-Souza B, Otranto M, Vieira AM, Filgueiras CC, Fierro IM, Monte-Alto-Costa A. Rotational stress-induced increase in epinephrine levels delays cutaneous wound healing in mice. *Brain Behav Immun.* 2010;24(3):427–37. doi: 10.1016/j.bbi.2009.11.012.
30. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorgi Y, Lefevre L. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on Cutibacterium acnes. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:155. doi: 10.3389/fmed.2019.00155.
31. Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JS. Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(5):1275–9. doi: 10.1097/01.PRS.0000025427.86301.8A.
32. Luqman A, Nega M, Nguyen MT, Ebner P, Götz F. SadA-Expressing *Staphylococci* in the Human Gut Show Increased Cell Adherence
9. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Boufflard GG, Blakesley RW. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–1050. doi: 10.1101/gr.075549.107.
10. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Serge JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009; 326(5960):1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.
12. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324 (5931):1190–2. doi: 10.1126/science.1171700.
13. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–53. doi: 10.1038/nmicro2537.
14. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008;158(3):442–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
15. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
16. Mistic AM, Gardner SE, Grice EA. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):502–510. doi: 10.1089/wound.2012.0397.
17. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13(11):R101. doi: 10.1186/gb-2012-13-11-r101.
18. Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, Patel SB, Chen J, Valdes J. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One.* 2013;8(2):e56846. doi: 10.1371/journal.pone.0056846.
19. Harrison OJ, Linehan JL, Shih HY, Bouladoux N, Han SJ, Smelkinson M. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science.* 2019;363(6422):eaat6280. doi:10.1126/science.aat6280.
20. Di Domizio J, Belkhdja C, Chenuet P, Fries A, Murray T, Mondéjar PM. The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nat Immunol.* 2020;(9):1034–1045. doi: 10.1038/s41590-020-0721-6.
21. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520(7545):104–108. doi:10.1038/nature14052.
22. Gonzalez CD, Ledo C, Cela E, Stella I, Xu C, Ojeda DS. The good side of inflammation: *Staphylococcus aureus* proteins SpA and Sbi contribute to proper abscess formation and wound healing during skin and soft tissue infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(10):2657–2670. doi:10.1016/j.bbdis.2019.07.004.
23. Paharik AE, Parlet CP, Chung N, Todd DA, Rodriguez EI, Van Dyke MJ. Coagulase-Negative *Staphylococcal* Strain Prevents *Staphylococcus aureus* Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing. *Cell Host Microbe.* 2017;22(6):746–756.e5. doi:10.1016/j.chom.2017.11.001.
24. Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: *Staphylococcal* antibiotics. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(1):63–71. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.08.012.
25. Wang G, Sweren E, Liu H, Wier E, Alphonse MP, Chen R. Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):777–791. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.003.
26. Palmieri TL, Levine S, Schonfeld-Warden N, O'Mara MS, Greenhalgh DG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to sustained stress after major burn injury in children. *J Burn Care Res.* 2006;27(5):742–8. doi: 10.1097/01.BCR.0000238098.43888.07.
27. Sedowofia K, Barclay C, Quaba A, Smith A, Stephen R, Thomson M. The systemic stress response to thermal injury in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(3):335–41. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00553.x.
28. Stojadinovic O, Gordon KA, Lebrun E, Tomic-Canic M. Stress-Induced Hormones Cortisol and Epinephrine Impair Wound Epithelization. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2012;1(1):29–35. doi: 10.1089/wound.2011.0320.
29. Romana-Souza B, Otranto M, Vieira AM, Filgueiras CC, Fierro IM, Monte-Alto-Costa A. Rotational stress-induced increase in epinephrine levels delays cutaneous wound healing in mice. *Brain Behav Immun.* 2010;24(3):427–37. doi: 10.1016/j.bbi.2009.11.012.
30. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorgi Y, Lefevre L. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on Cutibacterium acnes. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:155. doi: 10.3389/fmed.2019.00155.
31. Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JS. Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(5):1275–9. doi: 10.1097/01.PRS.0000025427.86301.8A.
32. Luqman A, Nega M, Nguyen MT, Ebner P, Götz F. SadA-Expressing *Staphylococci* in the Human Gut Show Increased Cell Adherence

- and Internalization. *Cell Rep.* 2018;22(2):535-545. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.058.
33. Luqman A, Ebner P, Reichert S, Sass P, Kabagema-Bilan C, Heilmann C, et al. A new host cell internalisation pathway for SadA-expressing staphylococci triggered by excreted neurochemicals. *Cell Microbiol.* 2019;21(9):e13044. doi: 10.1111/cmi.13044.
 34. Ma G, Bavadekar SA, Schaneberg BT, Khan IA, Feller DR. Effects of synephrine and beta-phenethylamine on human alpha-adrenoceptor subtypes. *Planta Med.* 2010;76(10):981-6. doi: 10.1055/s-0029-1240884.
 35. Canesso MC, Vieira AT, Castro BR, Schirmer GA, Cisalpino D, Martins FS, et al. Barcelos skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol.* 2014;193(10):5171-5180. doi: 10.4049/jimmunol.1400625.
 36. McIntyre MK, Peacock TJ, Akers KS, Burmeister DM. Initial Characterization of the Pig Skin Bacteriome and Its Effect on In Vitro Models of Wound Healing. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166176. doi: 10.1371/journal.pone.0166176.
 37. Wang J, Dodd C, Shankowsky HA, Scott PG, Tredget EE and Wound Healing Research Group. Deep dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *Lab Invest.* 2008;88(12):1278-90. doi: 10.1038/labinvest.2008.101.

Информация об авторах

1. Тулупов Александр Андреевич - младший научный сотрудник, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
2. Бесчастнов Владимир Викторович - д.м.н., доцент, старший научный сотрудник, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: vvb748@mail.ru; тел.: 8-904-390-56-82
3. Погодин Игорь Евгеньевич – врач травматолог-ортопед, заведующий ожоговым отделением (взрослых), Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: pogigevg@yandex.ru
4. Широкова Ирина Юрьевна – к.м.н., заведующая бактериологической лабораторией НИИ профилактической медицины; доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: shirokova.i@yandex.ru
5. Дударева Елена Владимировна – врач-бактериолог. Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: dudareva.lena2010@yandex.ru
6. Андрияхин Кирилл Валерьевич – студент 4 курса. ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: johnny.andr@mail.ru
7. Бадиков Эмиль Фирдависович - младший научный сотрудник, Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, e-mail: docroutruyesou-492@yopmail.com

Information about the Authors

1. Alexander Andreevich Tulupov - junior researcher, University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
2. Vladimir Viktorovich Beschastnov – M.D., associate professor, senior researcher, University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: vvb748@mail.ru
3. Igor Evgenievich Pogodin - traumatologist-orthopedist, head of the burn department (adults), University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: pogigevg@yandex.ru
4. Irina Yurievna Shirokova - Ph.D, Head of the Bacteriological Laboratory of the RI of Preventive Medicine; associate professor of the department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: shirokova.i@yandex.ru
5. Elena Vladimirovna Dudareva – bacteriologist, University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: dudareva.lena2010@yandex.ru
6. Kirill Valerievich Andryukhin - 4th year student, FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: johnny.andr@mail.ru
7. Emil Firdavisovich Badikov - junior researcher, University clinic FSBEI HE «PRMU» MOH Russia, e-mail: docroutruyesou-492@yopmail.com

Цитировать:

Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Погодин И.Е., Широкова И.Ю., Дударева Е.В., Андрияхин К.В., Бадиков Э.Ф. Роль комменсальной кожной микробиоты в процессах репаративной регенерации ран мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2022; 15: 2: 182-187. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-2-182-187.

To cite this article:

Tulupov Ya.A., Beschastnov V.V., Pogodin I.E., Shirokova I.Yu., Dudareva E.V., Andryukhin K.V., Badikov E.F. The Role of the Commensal Skin Microbiota in the Processes of Reparative Regeneration of Soft Tissue Wounds. *Journal of experimental and clinical surgery* 2022; 15: 2: 182-187. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-2-182-187.