УДК 579.61

РЕГУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

© Марков А.А.[1], Тимохина Т.Х.[1], Перунова Н.Б.[2], Паромова Я.И.[1]

[1]Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54
[2]Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, Россия, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11

Цель. Поиск новых препаратов с высокими бактерицидными свойствами и, одновременно являющимися биологически безопасными для человека – актуальный вопрос современной медицины.

Методика. Проведено экспериментальное исследование влияния экзометаболитов Bifidobacterium bifidum (B.bifidum) полученных с учетом хронобиологических аспектов на пролиферативную активность различных концентраций наиболее распространенных антибиотикорезистентных госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов: Staphylococcus aureus 889 (MRSA), Staphylococcus epidermidis 2041, Pseudomonas aeruginosa 9672, полученных из раневого отделяемого пациентов с парапротезной инфекцией и остеомиелитом, находящихся на лечении в травматолого-ортопедических отделениях. Подтверждение высокой пролиферативной активности изучаемых музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов получили культивированием на питательной среде и высевом на желточно-солевой агар (ЖСА). Для оценки регулирующего влияния экзометаболитов Bifidobacterium bifidum на микроорганизмы применяли бактериологический метод (по КОЕ/мл). С целью повышения точности проведения исследования и информативности, было изучено влияние экзометаболитов Bifidobacterium bifidum в отношении микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC): Staphylococcus aureus 25923 ATCC, Pseudomonas aeruginosa 27853 ATCC.

Результаты. Полученные данные демонстрируют практически 100% бактерицидный эффект в отношении всех изучаемых концентраций, как музейных штаммов, обладающих высокой чувствительностью, так и антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов. Полученные результаты исследований подтверждают высокое инактивирующее влияние экзометаболитов Bifidobacterium bifidum на пролиферативную активность наиболее распространённых в травматолого-ортопедической практике антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

Заключение. Доказанная регулирующая активность экзометаболитов Bifidobacterium bifidum в отношении условно-патогенных микроорганизмов может служить основой для развития перспективного направления по профилактике и лечению гнойно-септических осложнений, как в травматолого-ортопедической, так и общехирургической практике.

Ключевые слова: пролиферативная активность, экзометаболиты Bifidobacterium bifidum, гнойно-септические осложнения, госпитальные изоляты, условно-патогенные микроорганизмы

REGULATORY EFFECT OF EXOMETABOLITES BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM ON THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF CONDITIONALLY PATHOGENIC MICROORGANISMS

Markov A.A.[1], Timokhina T.H.[1], Perunova N.B.[2], Paromova Ya.I.[1]

[1]Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen, Russia
[2]Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, 11, Pionerskaja St., 460000, Orenburg, Russia

Abstract

Objective. The search for new drugs with high bactericidal properties and high biological safety for people is an important issue in modern medicine.

Methods. Experimental study of the influence of exometabolites Bifidobacterium bifidum, obtained taking into account the chronobiological aspects, on the proliferative activity of different concentrations of the most common antibiotic-resistant hospital isolates of the following conditionally pathogenic microorganisms: Staphylococcus aureus 889 (MRSA), Staphylococcus epidermidis 2041, 9672 Pseudomonas aeruginosa obtained from wound discharge of patients with paraproteins infection and osteomyelitis undergoing treatment in trauma and orthopedic

department. Confirmation of the high proliferative activity of the studied laboratory strains and hospital isolates of conditionally pathogenic microorganisms was obtained by cultivation on a nutrient medium and seeding on the egg yolk high salt agar culture medium. For Bifidobacterium bifidum exometabolites regulating influence assessment, the bacteriological method (CFU/ml) was used. With the aim of improving the accuracy of the study and the informational value, the effect of Bifidobacterium bifidum exometabolites on the following microorganisms of the American collection of standard cultures (ATSS): Staphylococcus aureus ATSS 25923, Pseudomonas aeruginosa ATSS 27853 was studies as well.

Results. The results demonstrate almost 100% bactericidal effect on all the studied concentrations of the laboratory strains with high sensitivity and antibiotic-resistant opportunistic nosocomial isolates. The obtained results confirm the high inactivating effect of Bifidobacterium bifidum exometabolites on the proliferative activity of the most common in trauma and orthopaedic practice antibiotic-resistant opportunistic nosocomial isolates.

Conclusion. Proven regulatory activity of Bifidobacterium bifidum exometabolites in relation to conditionally pathogenic microorganisms can serve as the basis for the development of future directions for the prevention and treatment of purulent-septic complications in trauma, orthopedic and general surgical practice.

Keywords: proliferative activity, exometabolites Bifidobacterium bifidum, purulent-septic complications, hospital isolates, opportunistic pathogens

Введение

Анализ литературных и архивных данных по оценке результатов оперативного лечения пациентов показал высокую частоту развития гнойно-септических осложнений, достигающих почти 40% случаев, что говорит об актуальности данной проблемы [1, 12, 13].

В медицинской практике нашей страны, как и во всем мире, достигнуты большие успехи в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов при использовании эндопротезирования. Однако проведение данной операции, ровно, как и любой другой, не исключает возможность получения неудовлетворительных результатов. В раннем и позднем послеоперационном периодах выявляется процент гнойно-септических осложнений, значения которого колеблются от 0,2 до 12% случаев.

Инфекционный процесс – сложный многокомпонентный процесс динамического взаимодействия инфекционных патогенных агентов с макроорганизмом, характеризующийся развитием комплекса типовых патологических реакций, системных функциональных сдвигов, расстройств гормонального статуса, специфических иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности. Развитие инфекционного процесса может быть как поверхностным, не затрагивающим костную ткань, так и глубоким, непосредственно в виде парапротезной инфекции, что в свою очередь подразумевает удлинение сроков пребывания пациента в стационаре, и проведение ревизионного эндопротезирования сустава, что несет большие финансовые затраты [3, 11, 14].

На сегодняшний день в медицинской практике часто встречаются бактерии с отсутствием чувствительности ко многим антибактериальным препаратам и всё чаще определяются полиантибиотикорезистентные, что в свою очередь ориентирует ученых на поиск и изучение различных веществ, обладающих антимикробными свойствами [8, 15]. В этом отношении особое место занимает поиск новых препаратов с высокими бактерицидными свойствами и, одновременно являющимися биологически безопасными для человека.

Большой интерес вызывают сведения представленные учеными, изучающими свойства экзометаболитов пробиотических препаратов, которые в своих работах публикуют результаты проведенных исследований, позволяющих судить о положительном влиянии экзометаболитов пробиотических препаратов на физиологические процессы протекающие в человеческом организме [2, 4, 5, 7, 9].

На протяжении ряда лет коллективом сотрудников кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России и лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН изучаются особенности временной организации биологических свойств микроорганизмов и её изменений под влиянием экзометаболитов ассоциативной микробиоты и антимикробных препаратов, что позволяет расширить теоретические представления о биологии патогенных прокариот, их способности к адаптации в изменяющихся условиях среды [10].

Установлен спектральный состав ритмов в популяциях бактерий и грибов, отражающий стратегию распределения патогенных ресурсов микробной популяции во времени. Установлено, что

биологические свойства микроорганизмов упорядочены во времени, согласованы между собой и изменяются под влиянием биотических и абиотических факторов, отражают адаптационные возможности патогенов и служат методическим «ключом» к изучению механизмов их регуляции [6].

В литературных источниках отсутствует информация с результатами исследований, по изучению антимикробных свойств экзометаболитов Bifidobacterium bifidum в отношении представителей госпитальной инфекции хирургических стационаров. Всё это явилось основой для изучения влияния экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры.

Цель – изучить в эксперименте in vitro влияние экзометаболитов Bifidobacterium bifidum на пролиферативную активность условно-патогенных микроорганизмов.

Методика

Для проведения эксперимента использовали Bifidobacterium bifidum 791, выделенные из коммерческих сертифицированных препаратов «Бифидумбактерин» (ЗАО «Экополис», г. Ковров). Способ получения экзометаболитов Bifidobacterium bifidum осуществлялся культивированием на бульоне Шедлера (HIMEDIA, Индия). Получение экзометаболитов B.bifidum проводилось с учетом хронобиологических аспектов С учетом наработанного научного опыта в изучении хронобиологии микроорганизмов, а именно, лунного околомесячного и окологодового циклов. Процесс начинался с получения рабочей концентрации Bifidobacterium Bifidum 791 5×10^6 микробных клеток: для этого 1 флакон лиофилизата препарата «Бифидумбактерин» разводили в 10 мл бульона Шедлера. Далее бульон Шедлера разливали по 9 мл в 10 пробирок, в которые было внесено по 1 мл рабочей концентрации B. bifidum. После чего пробирки инкубировали в термостате при температуре 37^0С в течение 48 ч. Для получения супернатанта бульонные культуры Bifidobacterium Bifidum 791 центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. и отделяли от клеток, стерилизовали через мембранные фильтры (Millipore, 0,22 мкм).

Дизайн эксперимента заключался в изучении влияния экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность различных концентраций музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов ($1,5\times10^7$ до $1,5\times10^2$ КОЕ/мл), которые осуществляли десятикратными разведениями. За основу брали исходную концентрацию микроорганизмов MF – 0,5 ($1,5\times10^8$ КОЕ/мл). В работе за контроль принимали разведения условно-патогенных микроорганизмов на питательном бульоне Шедлера с последующим высевом на желточно-солевой агар ЖСА и анализом пролиферативной активности.

После проведения титрации условно-патогенных микроорганизмов на экзометаболитах B.bifidum пробирки инкубировали в термостате при температуре 37^0С в течение 24 ч. Далее из каждого разведения делали высев по 0,1 мл на чашку Петри с желточно-солевым агаром (ЖСА), через 24 ч. проводили подсчет проросших колоний. Результаты оценивали бактериологическим методом по общему микробному числу (КОЕ/мл).

Изучено влияние экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность наиболее распространенных представителей госпитальных изолятов. Для оценки регулирующего влияния экзометаболитов Bifidobacterium bifidum на микроорганизмы применяли бактериологический метод (по КОЕ/мл). С целью повышения точности проведения исследования и информативности, было изучено влияние экзометаболитов B.bifidum в отношении микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC) Staphylococcus aureus 25923 ATCC, Pseudomonas aeruginosa 27853 ATCC. Далее в работе изучено регулирующее влияние в отношении антибиотикорезистентных госпитальных изолятов: Staphylococcus aureus 889 (MRSA), Staphylococcus epidermidis 2041, Pseudomonas aeruginosa 9672, полученных из раневого отделяемого пациентов с парапротезной инфекцией и остеомиелитом находящихся на лечении в травматолого-ортопедических отделений ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени. (табл.).

Результаты исследования и их обсуждение

Подтверждение высокой пролиферативной активности изучаемых музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов получили культивированием на питательной среде и высевом на ЖСА. Был определен сплошной рост контрольного высева микроорганизмов во всех разведениях (с $1,5\times10^2$ до $1,5\times10^7$ КОЕ/мл), подтверждающий высокую пролиферативную активность всех изучаемых условно-патогенных микроорганизмов (рис. 1).

При изучении влияния экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность в отношении Staphylococcus aureus 25923 ATCC путем подсчета выросших колоний было отмечено отсутствие роста во всех концентрациях (от $1,5\times10^2$ до $1,5\times10^7$ КОЕ/мл.), в отношении Pseudomonas aeruginosa 27853 ATCC отсутствие роста в концентрациях (от $1,5\times10^2$ до $1,5\times10^6$ КОЕ/мл.) и зафиксированы единичные проросшие колонии в концентрации $1,5\times10^7$ КОЕ/мл.

Оценка результатов влияния экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность в отношении метициллин-резистентного госпитального изолята Staphylococcus aureus 889 (MRSA) показала отсутствие роста во всех концентрациях, кроме максимальной ($1,5\times10^7$ КОЕ/мл.), в которой констатировали рост десятка микробных клеток. При оценке влияния экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность антибиотикорезистентных госпитальных изолятов Staphylococcus epidermidis 2041 и Pseudomonas aeruginosa 9672 было отмечено полное отсутствие роста микроорганизмов во всех разведениях, что демонстрируют снимки, сделанные при проведении эксперимента in vitro (рис. 2).

Таблица. Чувствительность изучаемых условно-патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	№ штамма, изолята				
	Грамм +			Грамм -	
	S. aureus	S. aureus	S. epidermidis	P. aeruginosa	
	25923 ATCC	889 (MRSA) Госпитальный изолят	2041 Госпитальный изолят	27853 ATCC	9672 Госпитальный изолят
Гентамицин	S	R	R	S	-
Оксациллин	S	R	R	-	-
Линкомицин	S	R	R	-	-
Ванкомицин	S	S	S	-	-
Цефокститин-II	S	R	R	-	-
Амикацин	S	-	-	S	R
Норфлоксацин	S	-	-	S	-
Ципрофлоксацин	-	-	-	S	R
Пиперациллин	-	-	-	S	R
Пиперациллин + Тазобактам	-	-	-	-	R
Цефоперазон-III	-	-	-	S	R
Меропенем	-	-	-	S	R
Цефепим-IV	-	-	-	S	R

Примечание: «R» – резистентный, «S» – чувствительный, «-» – антибиотикочувствительность не проводилась. Забор биологического материала и подготовку госпитальных изолятов осуществляли в бактериологической лаборатории ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени

Результаты анализов демонстрируют практически 100% бактерицидный эффект в отношении всех изучаемых концентраций, как музейных штаммов, обладающих высокой чувствительностью, так и антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

При описании антимикробных схем лечения инфекционных осложнений в травматолого-ортопедической практике подразумевается применение сильнодействующих антибиотиков III и IV поколения в больших дозировках, но на сегодняшний день, определяя чувствительность, нередко определяется резистентность и к ним, поэтому приходится возвращаться к использованию незаслуженно забытых антимикробных препаратов I и II поколения.

Для современных антибактериальных препаратов выставляются определенные требования, которые подразумевают, что они должны обладать высокими бактерицидными свойствами, как с широким спектром действия, так и в отношении конкретных условно-патогенных и патогенных бактерий. Однако, по достижении этого появляются не менее важные в клинической практике побочные эффекты, реакции и ряд осложнений, что снижает их безопасность и ограничивающие возможности их применения. Поэтому лучше предотвратить развитие инфекционных осложнений на раннем этапе, чем их лечить.

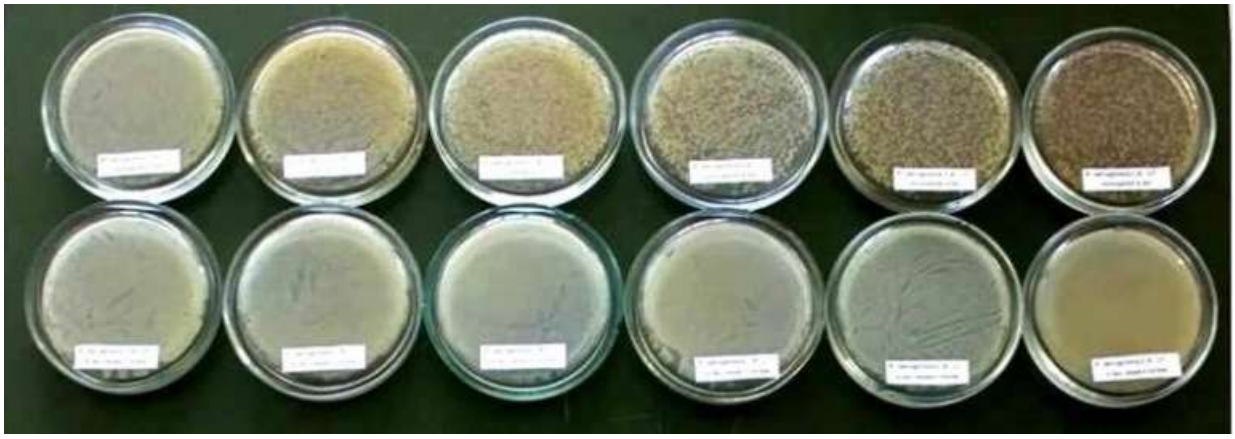


Рис. 1. Контроль титрации и пролиферативной активности госпитального изолята *P. aeruginosa* 9672 на питательной среде. Первый ряд – контроль выполненной титрации на бульоне Шедлера; Второй ряд – контроль пролиферативной активности на бульоне Шедлера через 24 часа, показывает сплошной рост во всех разведениях. Каждый ряд имеет разведения (слева направо) от $1,5\times10^7$ до $1,5\times10^2$ КОЕ/мл



Рис. 2. Влияние экзометаболитов Bifidobacterium Bifidum на пролиферативную активность госпитального изолята *P. aeruginosa* 9672. Первый ряд – контроль титрации P. aeruginosa 9672 на экзометаболитах B.bifidum; Второй ряд – инактивирующее влияние экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность госпитального изолята P. aeruginosa 9672, результат оценен через 24 ч., отмечено полное отсутствие роста во всех разведениях. Каждый ряд имеет разведения (слева направо) от $1,5\times10^7$ до $1,5\times10^2$ КОЕ/мл

Также хотелось бы отметить, что производство многих антибактериальных препаратов является высоко затратным.

Если же говорить о применении экзометаболитов B.bifidum, обладающих доказанными антимикробными свойствами, можно сказать о том, что они не только не оказывают негативного влияния, а наоборот, положительно влияют на биологические процессы, протекающие в организме, что говорит об их безопасности для организма. Данные результатов исследований о положительном влиянии экзометаболитов пробиотических препаратов представлены в работах ведущих ученых – Т.Я. Вахитова с соавт. (2006) и О.В. Бухарина с соавт. (2007).

Очень важным фактом является тот факт, что бифидобактерии и лактобактерии являются основными представителями нормальной микрофлоры и контролерами в симбиозе микро- и макроорганизма.

Исходя из вышеописанного, можно рассматривать возможность использования экзометаболитов Bifidobacterium bifidum, обладающих антимикробными свойствами и в тоже время являющихся безопасными для организма, не только для лечения, но и для профилактики инфекционных осложнений, путем предотвращения первичной контаминации условно-патогенными микроорганизмами раневой поверхности или поверхности эндопротеза (имплантата), что в свою очередь предотвращает развитие биопленки.

Производство экзометаболитов B.bifidum можно рассматривать как малозатратное. Однако важным аспектом при производстве будет – применение временных биологических особенностей микроорганизмов. Научные исследования и разработки в области хронобиологии микроорганизмов ведутся сотрудниками нашей кафедры на протяжении ряда лет. Этот опыт позволяет осуществлять получение экзометаболитов с высокими антимикробными свойствами, доказанными в отношении наиболее распространенных условно-патогенных микроорганизмов для пациентов травматолого-ортопедических отделений. Результаты данного исследования позволят снизить риск развития инфекционных осложнений при условии предоперационного планирования пациентов группы риска и использовании экзометаболитов B.bifidum в периоперационном периоде.

Заключение

Полученные результаты исследований подтверждают высокое инактивирующее влияние экзометаболитов B.bifidum на пролиферативную активность наиболее распространённых в травматолого-ортопедической практике антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

Доказанная регулирующая активность экзометаболитов B.bifidum в отношении условно-патогенных микроорганизмов может служить основой для развития перспективного направления по профилактике и лечению гнойно-септических осложнений, как в травматолого-ортопедической, так и общехирургической практике.

Литература (references)

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: Руководство для врачей. – Казань: Центр оперативной печати, 2006. – 328 с. [Ahtjamov I.F., Kuz'min I.I. *Oshibki i oslozhnenija jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava: Rukovodstvo dlja vrachej.* Errors and complications of hip replacement: a guide for doctors. – Kazan': Centr operativnoj pechati, 2006. – 328 p. (in Russian)]
2. Ардатская М.Д. Пре- и пробиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника // Фарматека. 2011. – №12. – С. 62-68. [Ardatskaja M.D. *Farmateka.* Pharmateca. – 2011. – N12. – P. 62-68. (in Russian)]
3. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Разоренов В.Л. и др. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии парапротезной инфекции, вызванной грамположительными возбудителями // Инфекции в хирургии. – 2011. – №9 (3). – С. 31-36. [Bozhkova S.A., Tihilov R.M., Razorenov V.L. i dr. *Infekcii v hirurgii.* Infections in surgery. – 2011. – N9 (3). – P. 31-36. (in Russian)]
4. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий // Журнал микробиологии. – 2015. – №2. – С. 90-104. [Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. *Zhurnal mikrobiologii.* Journal of Microbiology – 2015. – N2. – P. 90-104. (in Russian)]
5. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., С.В. Черкасов Ассоциативный симбиоз. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 264 с. [Buharin O.V., Lobakova E.S., Nemceva N.V., S.V. Cherkasov. *Associativnyj simbioz.* Associative symbiosis. – Ekaterinburg: UrO RAN, 2015. – 264 p. (in Russian)]
6. Бухарин О.В., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б. Хронобиология микроорганизмов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2015. – 223 с. [Buharin O.V., Timohina T.H., Perunova N.B. *Hronobiologija mikroorganizmov.* Chronobiology of microorganisms – Ekaterinburg: UrO RAN, 2007. – 223 p. (in Russian)]
7. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н. Регуляторные функции экзометаболитов бактерий // Микробиология. – 2006. – №4 (75). – С. 483. [Vahitov T.Ja., Petrov L.N. *Mikrobiologija.* Microbiology. – 2006. – N4 (75). – P. 483. (in Russian)]
8. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния //Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 48(6). – С. 20-26. [Zajcev A.A., Karpov O.I., Sidorenko S.V. *Antibiotiki i himioterapija.* Antibiotics and chemotherapy – 2003. – N48(6). – P. 20-26. (in Russian)]
9. Кулакова Ю.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Жиленкова О.Г. Разработка поликомпонентного

метаболитного пробиотика // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №5. – С. 80-86. [Kulakova Ju.V., Aleshkin A.V., Afanas'ev S.S., Zhilenkova O.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* Journal of Microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2013. – N5. – P. 80-86. (in Russian)]

10. Леонов В.В., Леонова Л.В., Соколова Т.Н., Тимохина Т.Х., Марков А.А., Паромова Я.И. Характеристика межмикробных взаимодействий грамположительной и грамотрицательной ассоциативной микробиоты на примере ассоциации Pseudomonas aeruginosa с Bifidobacterium bifidum и Staphylococcus aureus // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 2. – С. 91-94. [Leonov V.V., Leonova L.V., Sokolova T.N., Timohina T.H., Markov A.A., Paromova Ja.I. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala.* Medical science and education of the Urals. – 2016. – N2. – P. 91-94. (in Russian)]
11. Лещишин Я.М. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в экстренном хирургическом стационаре: распространенность и структура. Многопрофильная больница: проблемы и решения // *Материалы XV юбилейной всероссийской научно-практической конференции (8-9 сентября, 2011).* Materials of the XV anniversary all-Russian scientific-practical conference (September 8-9, 2011). Новокузнецк. – С. 167-169. [Leshhishin Ja.M. *Materialy XV jubilejnoj vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii (8-9 sentjabrja, 2011)*. Materials of the XV anniversary all-Russian scientific-practical conference (September 8-9, 2011). Novokuzneck. – P. 167-169. (in Russian)]
12. Малков И.С., Шакиров М.И., Пизамутдинов Е.З. и др. Интраоперационная профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 108-110. [Malkov I.S., Shakirov M.I., Pizamutdinov E.Z. i dr. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* Kazan medical journal. – 2006. – N2. – P. 108-110. (in Russian)]
13. Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г., Клюкина Т.В. Основы клинической микробиологии. – Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ, 2011. – 248 с. [Mironov A.Ju., Harseeva G.G., Kljukina T.V. *Osnovy klinicheskoj mikrobiologii.* Fundamentals of clinical Microbiology. – Rostov-na-Donu: GOU VPO RostGMU, 2011. – 248 p. (in Russian)]
14. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №1. – С. 116-123. [Pavlov V.V., Sadovoj M.A., Prohorenko V.M. *Travmatologija i ortopedija Rossii.* Traumatology and orthopedics of Russia. – 2015 – N1. – P. 116-123. (in Russian)]
15. Постникова Е.А., Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И. Поиск перспективных штаммов бифидобактерий и лактобацилл для разработки новых биопрепаратов // Журнал микробиология. – 2004. №2. С. 64-69. [Postnikova E.A., Efimov B.A., Volodin N.N., Kafarskaja L.I. *Zhurnal mikrobiologii.* Journal of Microbiology – 2004. – N2. – P. 64-69. (in Russian)]

Информация об авторах

Марков Александр Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом детской травматологии ИНПР ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexdoktor@inbox.ru

Тимохина Татьяна Харитоновна – доктор биологических наук, заведующая кафедрой микробиологии ИНПР ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanklaeva52@mail.ru.

Перунова Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомониторинга и молекулярно-генетических исследований, ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза *Уральского отделения Российской академии наук»*. E-mail: perunovanb@gmail.com.

Паромова Яна Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexdoktor@inbox.ru