

СУЧАСНИЙ СТАН БАКТЕРІАЛЬНОГО (СТАФІЛОКОКОВОГО) НОСІЙСТВА Й ВІДОМІ ПІДХОДИ ЙОГО ПОДОЛАННЯ

Олена Ісасенко, Таїсія Рижкова, Світлана
Калініченко, Володимир Білозерський

Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України

Наразі визначення сучасного стану бактеріального стафілококового носійства, аналіз відомих підходів його подолання, визначення стратегії оптимізації останніх та розробку нових напрямів боротьби з бактеріоносійством є актуальними [1 – 7]. Метою даної роботи є інформаційно-аналітичний огляд сучасної літератури стосовно бактеріального носійства, включаючи стафілококове, і методів боротьби з ним. Отримана інформація розширить знання стосовно бактеріоносійства, сприятиме розробленню нової стратегії ерадикації стафілококів серед певних категорій населення, таких як медичні і фармацевтичні працівники, вагітні, поранені та ін., що дасть можливість сприяти запобіганню розповсюдження нозокоміальних інфекцій стафілококового генезу в умовах сучасності та сприятиме розробці комплексних імунобіологічних препаратів нового покоління.

Сучасний погляд на значення мікробіоти людини для її здоров'я

Мікробіом людини представляє собою складну, динамічну систему, що містить трильйони мікроорганізмів, які розташовуються в різних середовищах організму. Головною рисою мікробіому вважається здібність підтримувати еубіоз організму. Це стан динамічної рівноваги між макроорганізмом, мікроорганізмами, котрі його заселяють, та довкіллям [2, 8]. Сюди відноситься участь у метаболізмі, формуванні бар'єрних функцій епітелію, імунній відповіді, синтез біологічно активних речовин, протидія колонізації збудниками, тощо [9, 10].

Зовнішні та внутрішні фактори впливають на мікробіом людини. До таких відносяться дієта, стрес, хвороби, ятрогенні фактори такі як: радіаційна терапія, застосування антибіотиків та хіміотерапевтичних засобів, оперативні втручання. Останні здатні спричинити значні порушення мікробіоценозу в певних нішах організму людини, зокрема кишечник. Це проявляється зміною мікроорганізмів, втратою певних бактерій, зниженням кількості корисних представників та надмірним розростанням чисельності умовно-патогенних і патогенних збудників. Описаний стан називається дисбіозом. Він асоціюється з багатьма захворюваннями, серед яких синдром подразненого кишечника, алергії, метаболічний синдром, запальні стани кишківника, інше [11, 12].

Для відновлення рівноваги мікроорганізмів широко застосовують препарати мікробного походження, особливо пробіотики [2]. Це живі мікроорганізми, які чинять позитивний вплив на

здоров'я макроорганізму, за умов їхнього належного введення в організм людини. Механізмами їхньої дії є імунологічні й неімунологічні шляхи відновлення мікробіому хазяїна (людини, тварини). Поміж них можна виділити стимуляцію секреції IgA, конкуренцію з патогенними збудниками за адгезію до слизових оболонок, продукування антимікробних речовин, модуляцію клітинних та гуморальних ланок імунітету тощо. Ряд клінічних досліджень присвячено даному напрямку, серед яких велика кількість засвідчила корисний вплив пробіотичних препаратів на макроорганізм [1 – 3, 5]. Поряд з такими роботами існують публікації, які ставлять під сумнів ефективність пробіотиків: висвітлюється швидкість виведення пробіотичних штамів із організму та недостатній позитивний вплив на мікробіом, особливо при суттєвих порушеннях. Це неможливо уникнути навіть при тривалому прийомі пробіотичних препаратів.

Враховуючи описане, все більшої уваги набуває застосування пребіотичних речовин. Вони не перетравлюються в тонкому кишечнику людини, проте вибірково ферментуються корисною мікрофлорою товстого кишечника, чим стимулюють її ріст та активність. Використання пребіотиків створює сприятливі умови для відновлення корисної мікрофлори [13].

Ще існують синбіотики — препарати подвійної дії, які виникли на основі комбінації пробіотиків та пребіотиків. Вони забезпечують не лише введення корисних штамів, а і їхнє живлення та виживання в новому середовищі [1].

Наразі активно формуються нові підходи стосовно корекції мікробіому завдяки розвитку концепції метабіотиків [8, 14 – 17]. Це препарати, які містять не живі мікроорганізми, а продукти життєдіяльності бактерій, серед яких виділяють метаболіти, ферменти, клітинні стінки, сигнальні молекули, різні біологічно активні сполуки. Їхньою перевагою перед живими бактеріями є здатність впливати на організм людини без ризику неконтрольованої колонізації або спроможності передавати антибіотикорезистентні гени [18 – 21]. Прерогативою метабіотиків також відмічають їхню цілеспрямовану дію при контакті з епітеліальними клітинами організму. Ще вони сприяють відновленню гомеостазу, нормалізації міжклітинної сигналізації, бар'єрної функції слизової [9]. Метабіотики володіють протизапальними та антибактеріальними властивостями [16, 18]. Їхньою унікальністю є селективна дія: можливість пригнічувати патогенну мікрофлору, при цьому не порушувати життєдіяльність «корисних» мікроорганізмів [22, 23].

Слід відмітити один із найперспективніших напрямів сучасності — це створення метабіотиків адресної дії, які можна адаптувати до певного типу дисбіозу. Такі препарати спроможні враховувати індивідуальні особливості мікробіоти пацієнта, стан імунної системи, наявність дефіциту певних метаболітів, наявність патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Створення запрограмованих метабіотичних комплексів відкриває

перспективність спрямувань не тільки до персоналізованої медицини, а й до мікробіомної терапії [24].

Актуальність проблеми внутрішньолікарняних інфекцій

Внутрішньолікарняні (ВЛІ) або нозокоміальні інфекції являють серйозну небезпеку для системи охорони здоров'я у всьому світі [19 – 21]. Даний термін означає будь-яке клінічно значуще інфекційне захворювання мікробної етіології, яке виникає у пацієнтів внаслідок їх перебування в закладі охорони здоров'я. При цьому, інфекції називають «внутрішньо лікарняними» незалежно від того, з'являються симптоми захворювання під час госпіталізації чи після виписки людини із лікарні. До цієї ж категорії відносять випадки інфікування медичного персоналу. Інфекційні захворювання, які людина отримує в процесі надання медичної допомоги, ще називають «ятрогенні інфекції». Вони виникають внаслідок професійного контактування з джерелами інфекції в амбулаторних умовах або відділеннях стаціонару.

Основною ознакою ВЛІ, яка відрізняє саме ці інфекції від спонтанних або позалікарняних інфекцій, являється виразний взаємозв'язок її розвитку з наданням медичної допомоги. За критеріями ВООЗ, захворювання класифікується як «нозокоміальна інфекція», якщо воно виникає не раніше ніж через 48 годин після госпіталізації, або протягом 30 днів після проведення хірургічного втручання, або через 90 днів після імплантації медичного пристрою. Зазначені дані вказують на те, що інфекція не була занесена ззовні, а набула безпосередньо у лікувальному закладі [25].

В сучасній клінічній практиці проблему ВЛІ відмічають як високо актуальну внаслідок декількох причин [19 – 21]. Насамперед, це значна поширеність. Згідно статистичних даних, в економічно розвинених країнах, частота виникнення нозокоміальних інфекцій являє 5 – 10 % від всіх госпіталізованих пацієнтів. В країнах із недостатньо розвинутою системою інфекційного контролю дані показники однозначно є суттєво вищими. Висока увага до внутрішньолікарняних інфекцій зумовлена їхнім тяжким перебігом. Це особливо помітно у пацієнтів із виснаженим імунітетом, післяопераційних хворих, новонароджених, осіб похилого віку, у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Зазначене зумовлює високий рівень летальності: в окремих випадках вона може перевищувати 30 – 50 %. Також перебіг нозокоміальних інфекцій суттєво ускладнюється у осіб зі зниженими адаптаційними можливостями організму, які посилюються при хронічних та гострих стресах, психоемоційних виснаженнях, недоїданнях, переохолодженнях, порушеннях сну, тощо.

Важкий перебіг внутрішньолікарняних інфекцій притаманний ослабленим людям, що надзвичайно актуально в умовах збройного протистояння [17 – 19]. Внаслідок воєнних конфліктів, багато несприятливих чинників діють на населення. Це фізичні, психологічні, соціально-економічні фактори, які зумовлюють важкі порушення імунного гомеостазу [19]. Виникає зменшення кількості в організмі білку,

вітамінів, мікроелементів [17, 18]. З'являється хронічна втома та постійне перебування в стані психоемоційної напруги, що значно послаблюють вроджений і набутий імунітет. В зазначених умовах організм втрачає здатність необхідним чином протистояти патогенним збудникам, зокрема внутрішньолікарняним мікроорганізмам, які переважно являються вірулентними та антибіотикорезистентними штамми [26].

Важливо підкреслити, що госпіталізовані внаслідок поранень, травм, інфекційних ускладнень, в зоні військових дій, пацієнти поступають до лікарень в імунодефіцитному стані. Додаткові сприятливі умови для колонізації та інфікування умовно-патогенними та госпітальними мікроорганізмами створюються наступними факторами: тривала іммобілізація, відкриті рани, порушення бар'єрної функції шкіри і слизових оболонок, наявність інвазивних пристроїв (катетерів, дренажів) [27].

В вищеписаних пацієнтів ВЛІ розвиваються агресивно, швидко прогресують, мають тяжкі ускладнення, відсутність або значне зниження ефективності стандартної терапії, високий ризик розвитку сепсису, тощо. В таких випадках необхідно залучати комплексне лікування із застосуванням мультидисциплінарного підходу, який буде включати залучення різних спеціалістів, таких як: інфекціоністи, реаніматологи, клінічні фармакологи, інші. Особливу увагу слід приділити підтримці імунної системи, корекції дефіцитів харчування за допомогою нутриціологів, психологічної реабілітації, а також запровадити заходи щодо мінімізації ризиків повторного інфікування [30].

Виходить, що при надзвичайних ситуаціях, проблема внутрішньолікарняних інфекцій набуває ще більшої значущості [28 – 30]. Внаслідок чого необхідно пристосовувати стандартну медичну допомогу до сучасних умов. Задля цього потрібно створювати резервні схеми антибіотикотерапії, розширювати профілактичні заходи щодо можливості виникнення ВЛІ, посилювати контроль за інфекційною безпекою в закладах охорони здоров'я, які спеціалізуються на постраждалих жителях та вразливих групах населення [31].

Поряд із загрозою життю та здоров'ю пацієнтів, нозокоміальні інфекції сприяють величезним фінансовим втратам, пов'язаним з довгими строками перебування осіб в стаціонарі, необхідністю використання дороговартісних лікарських засобів та більш інтенсивної терапії, зростанням навантаження на медичний персонал, та мають важливий соціально-економічний аспект, пов'язаний з тимчасовою та постійною втратою працездатності людей [32, 33].

Все вищезазначене обтяжується зростаючою резистентністю мікроорганізмів, що викликають ВЛІ, до антибактеріальних препаратів. Переважно, всі нозокоміальні збудники (*Staphylococcus aureus* (включаючи MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp.) мають множинну резистентність до антибіотиків, чим суттєво ускладнюють лікування [34,

35]. Поширення таких мультирезистентних штамів являє собою серйозну світову загрозу, яка потребує системного вирішення на рівні не тільки державної політики, а і вимагає плідної міжнародної співпраці.
Аналітичний огляд внутрішньолікарняних інфекцій в сучасному світі

Особе місце серед нозокоміальних інфекцій віддають стафілококовим інфекціям [36 – 44]. Це пов'язано з набуттям ознак глобальності в останні роки. Так, найбільш поширеним джерелом розповсюдження *Staphylococcus aureus* встановлено практично здорові носії (Рисунок 1) [66].

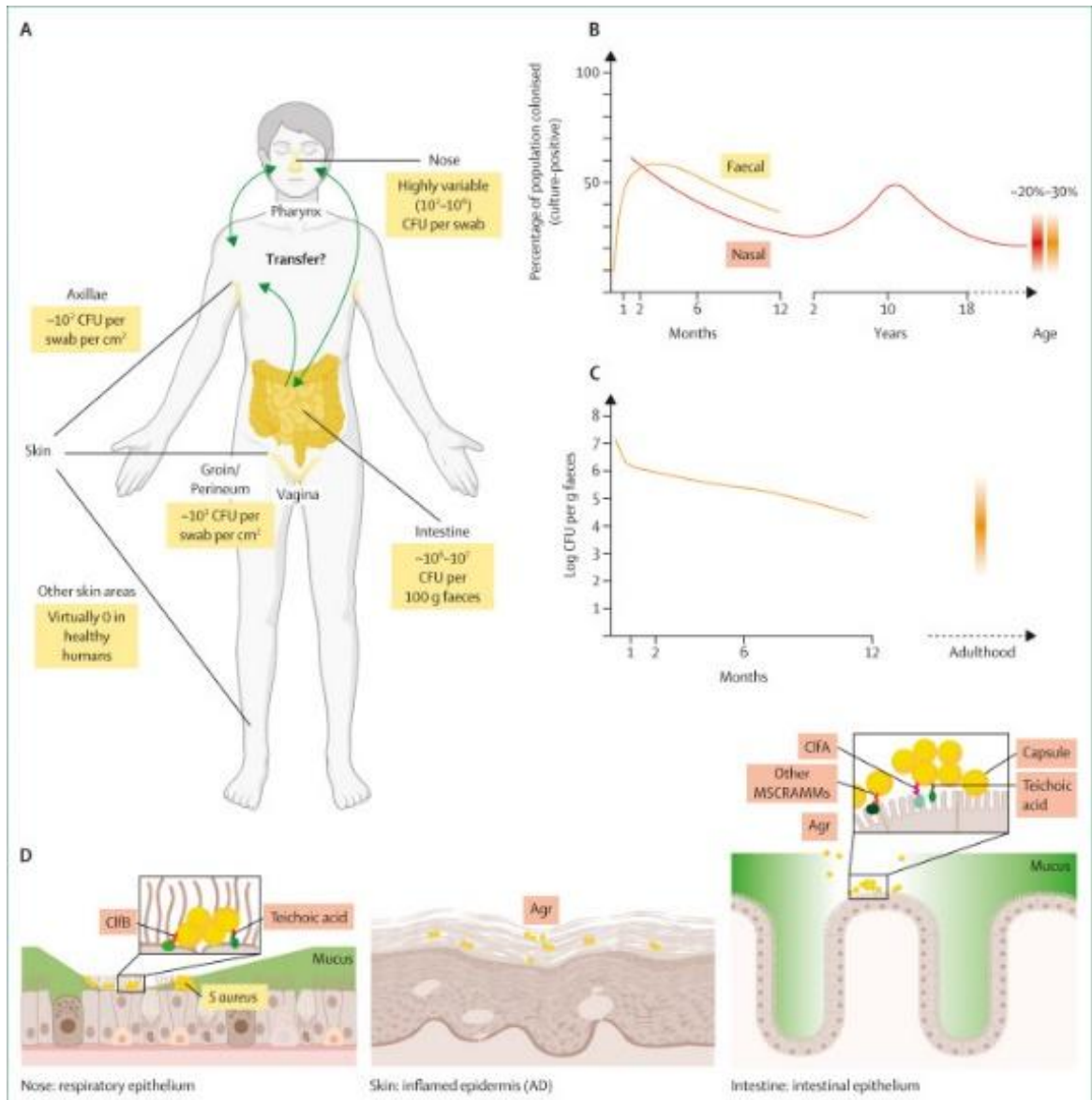


Рисунок 1. Схема колонізації *S. aureus* в організмі людини

(А) Показані основні місця колонізації, а також приблизна кількість *S. aureus*, що колонізують ці місця, як було оцінено раніше на основі кількох кількісних досліджень. Перенесення між різними місцями колонізації, як зазначено для кишково-назального перенесення в нещодавньому дослідженні, є найбільш імовірним. (В) Швидкість колонізації (позитивність культури) протягом життя, як показано кількома дослідженнями щодо швидкості назальної та фекальної колонізації. (С) Ступінь кишкової колонізації (КУО у фекаліях) протягом життя, на основі опублікованих даних. (D) Фактори *S. aureus*, які, як вважається, впливають на безсимптомну колонізацію носа та кишечника, а також на колонізацію шкіри, пов'язану із запаленням (під час

атопічного дерматиту). Зверніть увагу, що специфічні фактори, регульовані Agr, які впливають на колонізацію, залишаються невідомими; також зауважте, що взаємодія поверхневих структур *S. aureus* з респіраторним або кишковим епітелієм передбачає прямий контакт, для якого необхідно постулювати відсутність слизу в місцях взаємодії. АД = атопічний дерматит. КУО = колонієутворюючі одиниці. ClfA = коефіцієнт злипання А. ClfB = коефіцієнт злипання В. MSCRAMMS = мікробні поверхневі компоненти, що розпізнають молекули адгезивної матриці [66].

Нижче буде проаналізовано деякі дослідження, які підтвердять зазначене, а також буде доведено важливість моніторингу носійства

Staphylococcus aureus серед різних груп населення, включаючи медичних працівників з метою розробки ефективних стратегій профілактики та контролю інфекцій. Розповсюдження *S. aureus* практично здоровими носіями пов'язано із традиційними методами санації бактеріоносіїв за допомогою антибактеріальних препаратів, які вважаються малоефективними. Це зумовлено тим, що носійство з часом відновлюється та потребує повторних курсів лікування [36, 37]. Так, встановлено, що назальне носійство *S. aureus* - (особливо MRSA) супроводжується значимим ризиком рецидивів протягом 90 днів після лікування [36]. Автори говорять про високу ймовірність відновлення носійства і необхідність повторних втручань. Іншими вченими доведено рецидивні інфекції шкіри у дітей молодшого шкільного віку з частотою повторних випадків - 14–70 %, серед яких до 90% рецидивів викликані тим самим штамом *S. aureus*. Це підтверджує, що інфекції знову виникають через збереження носійства й деколонізація має велике значення [37].

Застосування поновленої антибіотикотерапії при рецидивах бактеріоносійства сприяє суттєвому пригніченню імунної системи організму та спричиняє формування антибіотикорезистентності у штамів збудників інфекційних хвороб [38, 39]. Описано пригнічення клітинної імунної відповіді (хемотаксису, фагоцитозу, продукції цитокінів, антиген-презентації, проліферації лімфоцитів) антибіотиками через ушкодження мітохондрій та інші механізми. Дані ефекти здатні посилювати імунну вразливість після повторного застосування лікарських засобів [38]. Також, тривале або повторне застосування антибіотиків змінює мікробіом, знижує імунні функції і стимулює розвиток генів резистентності. Окремо автори відмітили зростання резистентності збудників внаслідок повторних курсів антибіотикотерапії [39]. Зазначене свідчить про необхідність більш ретельного вивчення, аналізування, профілактики, лікування бактеріоносійства та ВЛІ, особливо спричинених *Staphylococcus aureus*.

В період з 2020 по 2025 роки було проведено низку досліджень, присвячених вивченню носійства *Staphylococcus aureus* серед різних популяцій, зокрема серед медичних працівників та здорового дорослого населення, що свідчить про сучасну світову актуальність [40 – 44]. Ці дослідження надали важливу інформацію про поширеність, фактори ризику та генетичні характеристики ізольованих штамів стафілококу, деякі із яких представлені нижче.

Групою дослідників була проведена оцінка частоти носійства золотистого стафілокока серед здорового дорослого населення та визначення фенотипових та генотипових характеристик виділених штамів [40]. У 100 здорових осіб у віці 20 – 50 років оцінювалася частота носійства золотистого стафілокока в глотці та носі. Всі учасники не були госпіталізовані протягом останніх 3 років і не працювали в системі охорони здоров'я. Носійство *S. aureus* виявлено у 20 % обстежених. Серед усіх виділених із зібраного матеріалу штамів 61 % ізолятів виявили здатність утворювати біоплівку [40].

В США, серед корінних американців, було проведене дослідження, яке показало носійство *S. aureus*: 20,7 % серед дітей, 30,2 % серед дорослих віком 18 – 64 років та 16,7 % серед дорослих віком 65 років і старше [41]. Факторами ризику серед дорослих були нещодавні хірургічні втручання, минулі інфекції *S. aureus* серед членів їхньої родини та попередні відвідування спортзалів. Генетичний аналіз ізолятів довів різноманітність популяції *S. aureus* в обраних категоріях.

Наступне дослідження було присвячене визначенню поширеності носійства *S. aureus* серед медичних працівників та оцінці рівня повторної колонізації після терапії мупіроцином [42]. Серед 213 обстежених медичних працівників 18,3 % були носіями *S. aureus*, з них 9,4 % мали метицилін-резистентні штами (MRSA). Після лікування 25,6 % були повторно колонізовані впродовж наступних 5 місяців. Слід відмітити, що всі наступні колонізації були спричинені метицилін-чутливими штамми (MSSA). Дані результати свідчать про необхідність регулярного скринінгу медичних працівників, які працюють з уразливими пацієнтами. Це необхідно задля зменшення ризику передачі MRSA штамів стафілококів.

Інші вчені здійснили дослідження щодо порівняння поширеності носійства *S. aureus* серед медичних працівників та осіб, які не працюють в сфері охорони здоров'я [43]. Кількість носійства серед медичних працівників становила 26,2 % та серед інших осіб - 26,0 %. Доведено, що ризик носійства серед жінок-медичних працівників був на 54 % вищим порівняно з жінками, які не працюють у сфері охорони здоров'я. Це вказує на можливий підвищений ризик носійства *S. aureus* у жінок-медичних працівників.

Вивчення поширеності та сприйнятливості до *S. aureus* серед пацієнтів проводилося у пологовому та дитячому будинках з січня 2020 року по березень 2022 року в Саудівській Аравії [44]. Було оцінено розповсюдження та антибіотикорезистентність метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA) у дітей (< 18 років) і матерів із стафілококовою інфекцією. Серед 152 випадків *S. aureus* було виявлено 75 % у дітей, а 25 % — у матерів. Загальна кількість MRSA становила 45,4 %. Штами MRSA було вилучено у 56 % дітей молодше 1 року і в 57,4 % дівчат. Більшість штамів MRSA було отримано зі шкіри 53,7 % порівняно з іншими місцями інфекцій ($p = 0,024$). Результати досліджень матерів відрізнялися: у 39,5 % зразків штами були MRSA. Інфікування MRSA збудниками відбувалося в 93,3 % через ранові інфекції порівняно з іншими місцями інфекцій ($p = 0,39$).

В крос-секційному дослідженні наступних вчених взяли участь 320 співробітників аргентинського шпиталю Provincial del Centenario в Росаріо [45]. Встановлено, що серед лікарів 30 % були носіями *S. aureus*: 6,3 % — MRSA (метицилін-резистентний *S. aureus*), 23,7 % — MSSA (метицилін-чутливий *S. aureus*), тоді як серед технічного персоналу 57 % мали носійство.

Наведені приклади досліджень підкреслюють важливість моніторингу носійства *S. aureus* серед

різних груп населення, особливо серед медичних працівників, для розробки ефективних стратегій профілактики та контролю інфекцій. Далі буде розглянуто методи боротьби зі стафілококовим носійством, враховуючи можливість призупинення початкової стадії колонізації макроорганізму завдяки пригніченню адгезії бактерій.

Механізм формування біоплівки *Staphylococcus aureus*: початкове прикріплення та

адгезію, при яких окремі клітини або агрегати прилипають до поверхонь, агрегація з поділом та проліферацією клітин, а також продукцією позаклітинного полімерного агента, структурування та дозрівання біоплівки, де мікроорганізми співіснують у полімікробних взаємодіях, дисперсія біоплівки з відокремленням клітин від агрегатної біоплівки до планктонного стану представлено на рисунку 2 [5].

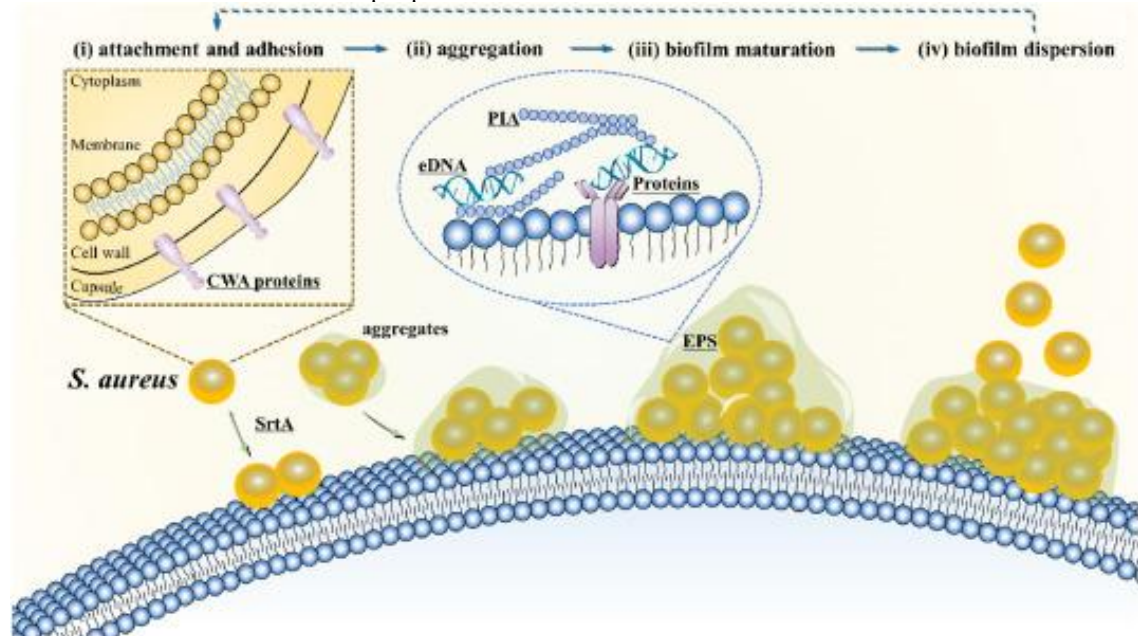


Рисунок 2. Механізм формування біоплівки *Staphylococcus aureus*

(i) початкове прикріплення та адгезія, при яких окремі клітини або агрегати прилипають до поверхонь; (ii) агрегація з поділом та проліферацією клітин, а також продукцією позаклітинного полімерного агента (EPS); (iii) структурування та дозрівання біоплівки, де мікроорганізми співіснують у полімікробних взаємодіях; та (iv) дисперсія біоплівки з відокремленням клітин від агрегатної біоплівки до планктонного стану. EPS – позаклітинні полімерні речовини; eDNA – позаклітинна ДНК; PIA – полісахаридний міжклітинний адгезин; CWA – білки, закріплені на клітинній стінці; SrtA – сортаза А. Ключові молекули потенційних мішеней антибіоплівки підкреслені [5].

Пригнічення адгезії та колонізації мікроорганізмів мікробними клітинами, їхніми похідними та продуктами життєдіяльності

За літературними даними відомо пригнічення адгезії мікроорганізмів мікробними клітинами, їхніми похідними, продуктами життєдіяльності тощо [46 – 56]. Встановлено зменшення адгезії та інвазії *L. monocytogenes* до клітинної лінії карциноми товстої кишки людини Сасо-2 пробіотичним штамом *L. rhamnosus* GG [47]. Доведено вплив різних штамів *Lactobacillus* на прикріплення патогенних збудників до клітин Сасо-2. Найвищими антиадгезивними властивостями володіла культура *L. salivarius* MSMC105-3 (3,54±0,77%) порівняно з *L. plantarum* MSMC171-1 (1,12±0,2%), *L. casei* MSMC39-3 (1,02±0,12%) та *L. paracasei* MSMC39-1 (0,96±0,23%).

А також біологічно активні речовини *L. salivarius* MSMC105-3 гальмували адгезію *Salmonella typhi* DMST5784 і *Shigella dysenteriae* DMST15111 до клітин Сасо-2 [48].

Встановлена антиадгезивна активність супернатанту *B. cereus* IMB Ac-5017 (0,25 мг/мл) відносно *P. aeruginosa* П-55 на склі на 72 %. Зменшення концентрації культуральної рідини сприяло меншому антиадгезивному ефекту (на 45-50 %). Показано зниження кількості адгезуючих клітин *Listeria monocytogenes* ATCC 19112, *S. aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* ATCC 4698, *L. monocytogenes* ATCC 19112 25, *S. aureus* ATCC 25923, *M. luteus* ATCC 4698, *L. monocytogenes* ATCC 191124, *S. aureus* ATCC 25923, *M. luteus* ATCC 4698 на 70-80% біологічно активними речовинами *P. aeruginosa* LBI (0,4 мг/мл) [49]. В експериментах *in vitro* доведено протимікробну активність нізину, утвореного *Streptococcus lactis*, окремо та в поєднанні з даптоміцином, лінезолідом, тейхопланіном, азитроміцином, ципрофлоксацином відносно *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300. Інгібування прикріплення бактерій відбувалося при 1/10 MIC, а утворення біоплівок - при 1 × MIC [50].

Наявні дані відмінного антиадгезивного ефекту різних штамів мікроорганізмів одного виду [37–40]. Припускають, що рівень адгезії поверхневих компонентів бактерій до епітеліальних клітин пов'язаний зі специфічною або неспецифічною адгезією між ними [48]. Відоме припинення адгезії *L. salivarius* UCC118 протеолітичними ферментами [51]. Вплив на адгезію мікроорганізмів також показують

білки S-шару, ліпотейхоєві кислоти, екзополісахариди, маннозо-специфічні адгезини тощо [48, 51]. Припускають, що антиадгезивна дія відбувається завдяки підвищенню проникності клітинної мембрани та зміні поверхневого заряду клітини [53, 54].

Показане блокування адгезії, інвазії і транслокації моношару *Escherichia coli* K1-Caco-2 за допомогою супернатанту культури *Lactobacillus rhamnosus* GG в тестах *in vitro* [55]. А в досліджах *in vivo* (на новонароджених щурах) встановлене значне зниження сприйнятливості тварин до пероральної інфекції *E. coli* K1, що відображалось зменшенням бактеріальної кишкової колонізації, транслокації, розповсюдження інфекції завдяки попередній обробці речовинами лактобактерій. Також завдяки похідним *L. rhamnosus* GG новонароджені щури мали нижчу бар'єрну проникність, ніж тварини без лікування. Відомо про ефективність попереднього застосування метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG, одержаного культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, щодо інфікованих мультирезистентним штамом *Pseudomonas aeruginosa* ран (*in vivo*) [56].

Деколонізація *S. aureus* є перспективним напрямом сучасної медицини. Проведена оцінка ефективності впливу пробіотику *Bacillus subtilis* щодо деколонізації *S. aureus* в експериментальних моделях з метою можливого зниження частоти інфікування даним збудником людей. 115 учасників були колонізовані *S. aureus* або в кишечнику ($n = 84$), або в носі ($n = 50$), або в обох місцях ($n = 19$), і були випадково розподілені в групи лікування ($n = 55$) і плацебо ($n = 60$) [2]. Пероральний пробіотик *B. subtilis* призвів до значного зменшення кількості *S. aureus* у фекаліях (96,8%; $p < 0,0001$) та носі (65,4%; $p = 0,0002$). Не було жодних відмінностей у побічних ефектах або значних змінах мікробіому між групою, що отримувала лікування пробіотиком, та плацебо групою. Отже, пробіотик *B. subtilis* деколонізував 95 % пацієнтів, що його приймали, від *S. aureus*, не змінивши «корисну» мікробіоту. Така пробіотична стратегія має низку ключових переваг порівняно з використанням системних антибіотиків для деколонізації, які використовуються в даний час у людей з хронічним проявом інфекції та носійством *S. aureus* [2].

Ефективність попереднього профілактичного застосування метаболітів лактобактерій доведена на морських свинках. Спостерігалось швидше (в 3,9 – 4,8 разів) загоєння шкірних ран, інфікованих мультирезистентним штамом *Lelliottia amnigena*, порівняно з контрольними ранами, обробленими 0,9 % розчином натрію хлориду. Додаткове профілактично-лікувальне (перед інфікуванням) нанесення метаболітів *Lactobacillus rhamnosus* GG на рану спричинило швидкий репаративний ефект порівняно з лікувальними випробуваннями, при яких засосовувати ципрофлоксацин або метаболіти *L. rhamnosus* GG. Це вказує на можливість перспективного застосування похідних пробіотичних мікроорганізмів для конструювання альтернативних протимікробних засобів нового покоління [56].

В наступному повідомленні показана ефективність різних неантибіотичних антимікробних

засобів стосовно деколонізації *S. aureus* у носі [57]. До них належать літичні бактеріофаги, бактеріолітичні ферменти, олія чайного дерева, яблучний оцет та антимікробні пептиди, а також можливість використання фотодинамічної терапії. Підкреслена важливість подальших великомасштабних клінічних досліджень для вибору найбільш прийняттого альтернативного деколонізуючого засобу для носа замість антибіотиків мупіроцину, який наразі широко використовується в клінічній практиці перед хірургічними втручаннями задля запобігання внутрішньолікарняним інфекціям. Необхідність останнього зумовлена обмеженням—застосуванням мупіроцину внаслідок розвитку резистентних штамів *S. aureus*. Автори дійшли висновку щодо необхідності розробки альтернативних та неантибіотичних методів деколонізації носа [57].

Доведено спроможність мікробіальних похідних — лантибіотиків, біосурфактантів від *Lactobacillus helveticus*, ферментативних інгібіторів (ферментів) пригнічувати адгезію і утворення біоплівок *Staphylococcus aureus* [58]. Також блокування адгезії *S. aureus* до епітелію носа доведено при проведенні автоматизованого скринінгу нових малих молекул на моделях носійства у мишей [59]. В наступній роботі пригнічення колонізації *S. aureus* на шкірі, в носі та кишечнику відбувалося за допомогою біологічно активних речовин, таких як бактеріюцини, QS-пептиди та антимікробні пептиди [1]. Надано інформацію про лінійну молекулу-міметик, яка конкурентно взаємодіє з AgrC. Невеликі лінійні пептидоміметики (лінійні пептидоподібні молекули) можуть специфічно та ефективно блокувати Agr у *S. aureus*, перешкоджаючи зв'язуванню AIP (циклічних аутоіндукуючих пептидів) з рецептором AgrC, навіть у низьких мікромолярних концентраціях. Це позиціонується, як альтернативна стратегія лікування стафілококового носійства [46]. Початкову адгезію та розвиток біоплівок *S. aureus* інгібують природні сполуки (рослинні екстракти), наноматеріали, ферменти [60].

Пригнічення біоплівкоутворення мікроорганізмів

Sung Joon Kim зі співавторами довели, що утворення біоплівок *Staphylococcus aureus* зумовлене поверхневими структурами клітинної стінки, а саме зв'язуванням поверхневих білків з пептидогліканом, що встановлено за допомогою твердофазного REDOR (Rotational Echo Double Resonance)-ЯМР (ядерно-магнітного резонансу). Зазначене сприяє розумінню клітинної адгезії під час біоплівкоутворення [61]. Дана робота свідчить про важливість боротьби з біоплівкоутворенням мікроорганізмів, включаючи *S. aureus*.

Оцінено відмінності біоповорхнево-активних речовин, що продукуються двома штамми *Lactobacillus helveticus*, проти утворення біоплівки *S. aureus in vitro* та *in vivo* за допомогою скануючої електронної мікроскопії, кількісної ПЛР у реальному часі (RT-qPCR) та клітинного аналізу [62]. Показано, що біосурфактанти мають антиадгезивний та інгібуючий вплив на формування біоплівки *in vivo* та *in vitro*. Автори показали, що регуляція

біоплівкоутворення відбувається завдяки генам, що формують біоплівку та сигналам аутоіндуктора-2. Результати досліджень стосовно адгезії та інвазії *S. aureus* у клітини-хазяїна показали, що біосурфактанти *L. helveticus* запобігають вторгненню *S. aureus* у клітини, що може бути новою стратегією для усунення біоплівок.

Показано, що ефірна олія *Cuminum cuminum* пригнічувала утворення біоплівки у *S. aureus* з множинною лікарською стійкістю при мінімальних концентраціях (МІК) (0,625–1,25 мкл/мл) та знижувала експресію генів *hld* та *ica* у 3,13 та 2,33 рази відповідно. Це дозволило авторам більш глибоко зрозуміти механізми формування та регуляції біоплівки *S. aureus* та надало можливість окреслити потенційні мішені для натуральних продуктів рослинного походження [60, 63].

Показано антиоксидантний та антипроліферативний потенціал біосурфактантів, виділених з *Lactobacillus casei* та антибіоплівковий

ефект щодо штамів *S. aureus*. При дослідженні біосурфактантів, виділених з *Pediococcus acidilactici* і *Lactobacillus plantarum* проти *S. aureus* CMCC26003 виявлено їх антимікробний, антиадгезивний і антибіоплівковий потенціал [64].

Продемонстровано, що новий бактеріоцин KLS1 з *Lactobacillus casei* KLS1, який був екстрагований етилацетатом та очищений за допомогою системи очищення білкової хроматографії АКТА Pure 25, проявляв широкий спектр антимікробної активності проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, навіть грибів [65]. Показано, що бактеріоцин KLS1 значно знижує відсоток біоплівки *S. aureus* ($P < 0,05$), метаболічну активність *S. aureus* ($P < 0,05$), порушує структуру біоплівки *S. aureus* та цілісність клітинної мембрани, що призводить до деформації клітин та витоку вмісту (Рисунок 3).

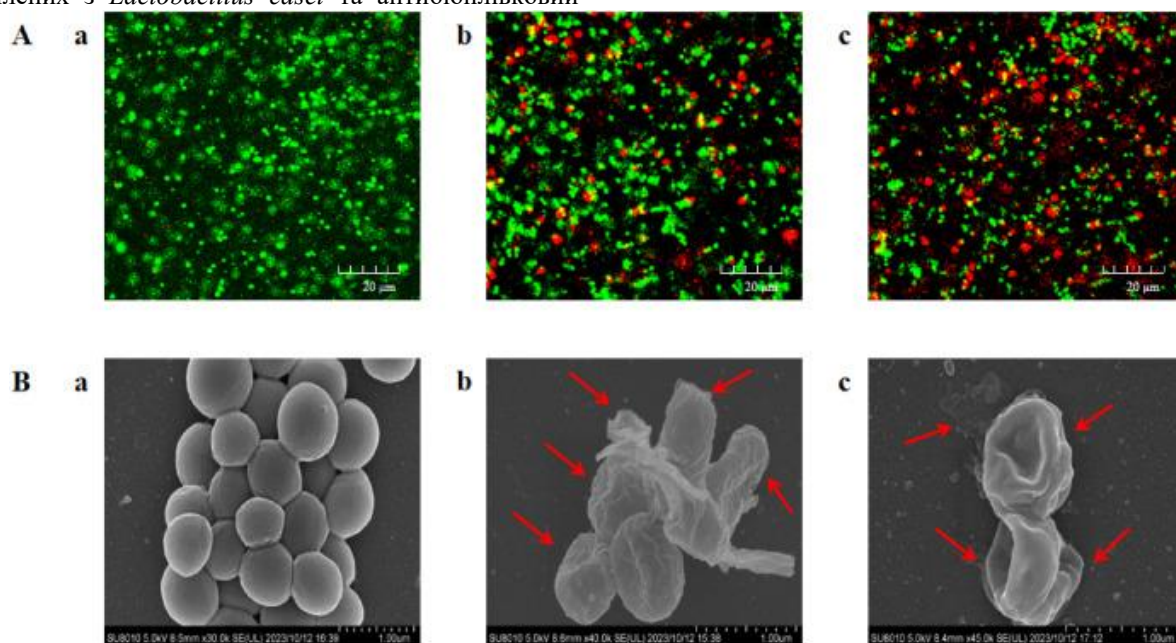


Рисунок 3. Зображення бактеріоцину KLS1 на клітинах *S. aureus* ATCC 13565, отримані за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопа (A) і скануючого електронного мікроскопа (B): (a) контроль; (b) клітини *S. aureus* ATCC 13565, оброблені 1/8 МІК бактеріоцину KLS1; (c) клітини *S. aureus* ATCC 13565, оброблені 1/4 МІК бактеріоцину KLS1 [65]

Авторами окреслено епідеміологію та механізми колонізації *S. aureus*, а також описано сучасні та нові підходи до деколонізації *S. aureus*. Розглянуто застосування біологічно активних речовин — бактеріоцинів, QS пептидів та антимікробних пептидів — для пригнічення колонізації *S. aureus* на шкірі, слизових та в кишечнику [66].

Дослідниками виконано оцінку антимікробної активності безклітинних супернатантів *Lactobacillus casei* і *Lactobacillus rhamnosus* проти біоплівок *S. aureus*, та показано значне зниження біомаси і життєздатності клітин (70–80 %), а також зміну експресії генів *icaA/icaD* [67].

При дослідженні впливу екстрактів *L. rhamnosus* GG на зрілі біоплівки *S. aureus* показано, що при 6-кратній концентрації діючої речовини

знищується 76 % біоплівок *S. aureus* та майже 99,9 % клітин [68]

Групою дослідників встановлено, що суспензії живих клітин *Lactobacillus plantarum* і *L. rhamnosus* значно знижували життєздатність попередньо сформованих біоплівок на силіконі (63–77 %) після 24 год співінкубації [69].

Опубліковано дослідження, в якому показано, що *Lactobacillus pentosus* L125 *in vitro* захищав клітини HT-29 від адгезії *S. aureus*, зменшував прикріплення клітин на $>1,5 \log \text{ CFU/mL}$ та обмежував інвазію через конкурентну ексклюзію і експресію [70].

Автори роботи довели, що застосування в моделях загоювання MRSA-інфікованих ран суспензій та супернатантів *Lactobacillus plantarum* сприяє

значному зменшенню біоплівкоутворення й інфекційної здатності збудників [71].

Показано, що новий бактеріоцин LSX01 (~666 Da) з *Lactobacillus paracasei* з ферментованого йогурту, значно знижує метаболізм, руйнує мембрани і пригнічує біоплівки *S. aureus* [72]. А лактобіонова кислота (lactobionic acid) пригнічує формування біоплівок *S. aureus* і зменшує вірулентність, що, на думку авторів, пов'язано з деградацією сигнальних структур [73].

Описано бактеріоциноподібні ферменти (глікозидази, протеази, Dispersin B), які ефективно розщеплюють EPS біоплівок *S. aureus* [74]. Доведено дозозалежне зниження адгезії *S. aureus* з інгибуванням *ica/agr* генів флавоноїдом флоретин [75].

Низкою авторів показано *in vitro* за допомогою кислот (tri-terpenoid tormentic acid (TA) і 23-hydroxycorosolic acid (HCA)) пригнічення біоплівок *S. aureus* на 47–56 % завдяки впливу на EPS, рухливість, транскрипцію вірулентних генів [76].

Відомо руйнування попередньо сформованих біоплівок із зниженням життєздатності клітин на 99 % ферментними екстрактами молочнокислих бактерій [77].

Виявлено, що ресвератрол (RES) може інгибувати формування біоплівки, зменшуючи вивільнення полісахаридів міжклітинної адгезії (PIA) та позаклітинної ДНК (eDNA) зі *Staphylococcus aureus* [78]. Авторами також встановлено, що в результаті обробки RES, значно зменшувалось утворення активних форм кисню (ROS) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH) у *S. aureus*, що, на думку авторів, вказує на тісний зв'язок ROS та NADPH з формуванням біоплівки. Отримані результати відносно можливості ресвератролу знижувати PIA, eDNA, ROS і пригнічувати формування біоплівок *S. aureus*, підсилюючи антимікробну активність, дали авторам нові ідеї щодо застосування RES у лікуванні інфекцій, викликаних *S. aureus*.

В роботі показано, що необроблений бактеріоцин, продукований молочнокислими бактеріями, та екстрагований етилацетатом, значно знижував біоплівкоутворення (до 70 %) і життєздатність клітин MRSA [79]. Цікавість даного дослідження полягала у простоті технології отримання неочищеного бактеріоцину, екстрагованого з молочнокислих бактерій, висушеного та взятого для дослідження. Неочищений бактеріоцин з молочнокислих бактерій мав пригнічуючий вплив на біоплівки, що утворюються MRSA. Отриманий неочищений бактеріоцин автори пропонують використовувати для зниження патогенності стафілококів - продуцентів біоплівки.

В дослідженні продемонстровано, що безклітинний супернатант (LAB-CFS) молочнокислих бактерій у концентрації 10^6 CFU/mL змінював активність планктонних *S. aureus* та у стані біоплівки (LAB-bf-CFS) [80]. Обробка LAB-CFS значно уповільнила ріст *S. aureus*, пригнічувала фізіологічні характеристики біоплівки *S. aureus*, включаючи зниження гідрофобності поверхні клітин, рухливості, а

також задіяла зниженню експресії генів *clfA/clfB* та *icaA/D*.

Повідомлено про виділення і очищення термостабільного «Bacteriocin B5» з *Bacillus subtilis* з молекулярною масою 1513 Да [81]. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) бактеріоцину B5 проти *S. aureus* становила 31,25 мкг/мл. Також він мав слабку антибактеріальну активність проти *Vibrio parahaemolyticus*. Новий бактеріоцин потенційно може застосовуватися, як альтернатива антибіотикам, відносно *S. aureus*.

При дослідженні 174 клінічних ізолятів *Staphylococcus haemolyticus* стосовно продукції бактеріоцинів було знайдено ізолят, який продукував двоцептидний лантибіотик масою ~3 kDa. Отриманий бактеріоцин було названо ромсацином. Він волоів проімікробною активністю відносно широкого спектру грампозитивних бактерій, зокрема MRSA та VRE (ванкомицин-резистентного *Enterococcus faecium*). Важливо, що ромсацин також знищував біоплівки *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, MRSA та VRE [82].

В роботі автори використовували попередньо підготовлені біоплівки антибіотикорезистентного штаму *S. aureus* для проведення серійного пасажування з метою визначення еволюції фагів, що контролювалося за допомогою ізотермічної мікрокалориметрії (ІМС) у реальному часі [83]. Дані ІМС показали краще пригнічення росту бактерій еволюціонованими фагами порівняно з предковими фагами CUB-M та/або ISP проти відповідного бактеріального штаму. Кількість клітин біоплівки, визначена за допомогою RT-qPCR, підтвердила покращену антибіоплівкову ефективність еволюціонованих фагів без повторного росту біоплівки до 48 годин у оброблених штаммах MRSA15 та MRSA-COL.

Узагальнюючи огляд літератури зазначимо, що на цей час, для боротьби з ВЛІ, активно розвивають напрям застосування препаратів мікробного походження, зокрема пробіотиків, синбіотиків, метабіотиків тощо [1, 2]. Також увагу вчених привертає розробка нового класу профілактичних та імунобіологічних препаратів за допомогою патоген-асоційованих молекулярних структур (ПАМС), включаючи нативні поверхневі мікробні антигени [5, 6]. Перспективним є і створення метабіотиків адресної дії та персоналізовані підходи щодо подолання ВЛІ. Тобто актуальним напрямом сьогодення є розробка нових підходів для підвищення ефективності профілактики і боротьби зі стафілококовим носійством завдяки зниженню персистенції збудника на слизових оболонках внаслідок блокування адгезивних процесів власними поверхневими антигенами у поєднанні зі стимуляцією місцевої ланки імунітету метабіотиками. Даний напрям є новітнім і потребує всебічного вивчення.

Висновки

1)

- 2) Мікробіота людини має важливе значення для її здоров'я. Для відновлення рівноваги мікробіоти при дисбіозах застосовують пробіотики, пребіотики, синбіотики, метабіотики, симбіотики.
- 3) Нозокоміальні інфекції являють велику небезпеку для пацієнтів з імунodefіцитними станами у всьому світі. Особлива важкість перебігу внутрішньолікарняних інфекцій виникає при стресових ситуаціях та потребує зміни підходів відносно їх профілактики і лікування.
- 4) Особливе місце серед нозокоміальних інфекцій віддають стафілококовим інфекціям: найбільш поширеним джерелом розповсюдження *Staphylococcus aureus* є практично здорові носії.
- 5) Показана важливість моніторингу носійства *Staphylococcus aureus* серед різних груп населення, особливо серед медичних працівників, з метою подальшої розробки ефективних стратегій профілактики інфекцій та інфекційного контролю.
- 6) Розглянуто методи боротьби зі стафілококовим носійством, спрямованих на призупинення початкової стадії колонізації макроорганізму завдяки пригніченню адгезії бактерій та інгібуванню біоплівкоутворення збудників.
- 7) Показана необхідність розробки нових підходів для підвищення ефективності профілактики і боротьби зі стафілококовим носійством. Можливість зниження персистенції збудника на слизових оболонках внаслідок блокування адгезивних процесів поверхневими антигенами у поєднанні зі стимуляцією місцевої ланки імунітету метабіотиками потребує подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень Оскільки бактеріоносійство потребує перегляду напрямів лікувальних і профілактичних заходів й застосуванню комплексного підходу, нами планується провести низку досліджень щодо зниження персистенції *S. aureus* на слизових оболонках носіїв завдяки пригніченню адгезивних процесів поверхневими антигенами стафілококу поряд зі стимуляцією імунітету організму метабіотиками. На нашу думку, таке поєднання дасть можливість розробити нову стратегію лікувальних і профілактичних заходів стосовно боротьби з ВЛІ.

Current status of bacterial (staphylococcal) carriage and known approaches to overcome it
Olena Isaenko, Taisiia Ryzhkova, Svitlana Kalinichenko, Volodymyr Bilozerskyi

Abstract. Currently, determining the current state of bacterial (staphylococcal) carriage, analyzing known approaches to overcoming it, determining a strategy for optimizing the latter, and developing new directions for combating bacterial carriage are relevant. The purpose of this work is an informational and analytical review of modern literature on bacterial carriage, including staphylococcal, and methods for combating it. The importance of the human microbiota for its health, the effectiveness of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics in dysbiosis to restore the balance

of microorganisms are considered. The significant danger of nosocomial infections for the health care system around the world is shown, as well as the particular severity of the course of hospital-acquired infections, which is inherent in weakened people in conditions of armed conflict. It is noted that in emergency situations there is a need to adapt the country's standard medical care for hospital-acquired infections to modern conditions. The work demonstrates a special place among nosocomial infections for staphylococcal infections, in which the most common source of *Staphylococcus aureus* spread is practically healthy carriers. The importance of monitoring *Staphylococcus aureus* carriage among different population groups, especially among medical workers, is shown in order to further develop effective infection prevention and control strategies. Methods for combating staphylococcal carriage are considered, taking into account the possibility of suspending the initial stage of colonization of the macroorganism by suppressing bacterial adhesion and inhibiting the formation of biofilms of pathogens. The information obtained will expand knowledge about bacterial carriage, contribute to the development of a new strategy for the eradication of staphylococci among certain categories of the population, such as medical and pharmaceutical workers, pregnant women, the wounded, etc., which will make it possible to prevent the spread of nosocomial infections of staphylococcal genesis in modern conditions and will contribute to the creation of complex immunobiological preparations of a new generation. The work shows the need to develop new approaches to increase the effectiveness of prevention and control of staphylococcal carriage. The possibility of reducing the persistence of the pathogen on mucous membranes due to blocking adhesive processes by its own surface antigens in combination with stimulation of the local immune system by metabiotics may become an alternative to modern methods of combating nosocomial infections and requires further study.

Key words: nosocomial infections, staphylococcus, adhesion, biofilms, metabiotics.

Reference

1. Pollée P, Barbosa da Fonseca AC, Akerele IA, Marques AR, Veldhuizen AG, Castelein RM, et al. Deparaffinization of formalin-fixed tissues for single-cell RNA sequencing. *STAR Protoc*. 2024;5(3):102844. doi:10.1016/j.xpro.2024.102844
2. Herrera Martínez AJ, Saavedra P, Bermúdez Tamayo C, et al. Effect of a Smartphone App on Feeding Practices, Health Care Utilization, and Growth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):145–152. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0355
3. Knuppel A, Fuchs S, Kaiser T, et al. Educating Nursing Assistants to Improve the Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Nursing Homes: A Cluster-Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2118286. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18286
4. Etherington C, Aveyard P, Gao M, Gentry S, Taylor GMJ, McRobbie H, et al. Role of offering intervention

- options in psychological treatment for depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;311:274–283. doi:10.1016/j.jad.2022.05.007
5. Wu X, Wang H, Xiong J, et al. *Staphylococcus aureus* biofilm: formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. *Biofilm*. 2024;7:100175. doi:10.1016/j.biofilm.2023.100175.
6. Li Q, Cao C, Li Y, et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Training on Cognitive and Physical Functions in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):731–763. doi:10.3233/JAD-200540
7. Gavelin HM, Dong C, Minkov R, Bahar-Fuchs A, Ellis KA, Lautenschlager NT, et al. Combined Physical and Cognitive Training for Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(2):727–749. doi:10.3233/JAD-201048
8. Asteasu MLS, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Cadore EL, Galbete A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization. *JAMA Intern Med*. 2019;179(1):28–36. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4869
9. Brouwer J, van de Port I, Köhler S, et al. Psychomotor Therapy Helps Decrease Depression and Anxiety Symptoms in Adults: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:838773. doi:10.3389/fpsy.2022.838773
10. Costa BR, Vieira ER. Stretching to Reduce Work-Related Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008;38(9):543–550. doi:10.2519/jospt.2008.2822
11. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017;51(24):1750–1758. doi:10.1136/bjsports-2016-096547
12. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1143–1211. doi:10.1002/cphy.c110025
13. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):2049–2059. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.038
14. Souto Barreto P, Ferrandez AM, Salvestrini JP. Physical exercise and prevention of cognitive decline in older adults: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2015;22:154–162. doi:10.1016/j.arr.2015.05.002
15. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788–794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
16. Isayenko O, Kotsar O. Minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibacterial drugs separately and together with metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii*. In: *Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine*. Riga: Baltija Publishing; 2020. p. 157–74. doi:10.30525/978-9934-588-64-8-9.
17. Isaienko OYu, Bilozerskyi VI, Ryzhkova TM. Study of the effect of experimental nutrient substrates containing combinations of bacterial disintegrators on the signs and factors of microorganism pathogenicity. In: *Transformation of medical sciences and education in the digitalization era*. Riga: Baltija Publishing; 2024. p. 261–77. doi:10.30525/978-9934-26-430-6-14.
18. Isayenko O, Minukhin V, Minukhin D, et al. Antipseudomonal activity of metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* against the polyresistant pathogen in in vitro and in vivo tests. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2449–55. doi:10.36740/WLek202210125.
19. Abban MK, Ayerakwa EA, Mosi L, Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. *Heliyon*. 2023;9(10):e20561. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e20561.
20. Gedefie A, Ayele FY, Getaneh FB, et al. Magnitude of health care associated infections and its clinical predictors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Glob Health*. 2025;15:50. doi:10.1007/s44197-025-00397-8.
21. Sandu AM, Chifiriuc MC, Vrancianu CO, et al. Healthcare-associated infections: the role of microbial and environmental factors in infection control—a narrative review. *Infect Dis Ther*. 2025;14:933–71. doi:10.1007/s40121-025-01143-0.
22. Ma L, et al. Postbiotics in human health: a narrative review. *Front Nutr*. 2023;10:—. doi:10.3389/fnut.2023.9863882.
23. Hijová E, et al. Postbiotics as metabolites and their biotherapeutic potential. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5441. doi:10.3390/ijms25105441.
24. Ma Z. A systematic framework for understanding the microbiome. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:—. doi:10.1038/s41392-024-01946-6.
25. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321–33. doi:10.2147/IDR.S177247.
26. European Centre for Disease Prevention and Control; World Health Organization. Joint WHO/ECDC report on antimicrobial resistance 2022. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): risk factors and prevention. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7psccauticurrent.pdf>.
28. Marou V, Vardavas CI, Aslanoglou K, Nikitara K, Plyta Z, Leonardi-Bee J, et al. The impact of conflict on infectious disease: a systematic literature review. *Confl Health*. 2024;18(1):27. doi:10.1186/s13031-023-00568-z.
29. Topluoglu S, Taylan-Ozkan A, Alp E. Impact of wars and natural disasters on emerging and re-emerging infectious diseases. *Front Public Health*. 2023;11:1215929. doi:10.3389/fpubh.2023.1215929.

30. Chan H, Li F, Dokoshi T, Cavagnero KJ, Li Q, Chen Y, et al. Psychological stress increases skin infection through the action of TGF β to suppress immune-acting fibroblasts. *Sci Immunol*. 2025;10(106):eads0519. doi:10.1126/sciimmunol.ads0519.
31. World Health Organization. Infection prevention and control in emergency contexts: guidance. 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/infection-prevention-and-control>.
32. Gidey K, et al. Clinical and economic burden of healthcare-associated infections: a systematic review. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282141. doi:10.1371/journal.pone.0282141.
33. Li P, Li Y, Zhang Y, Bao J, Yuan R, Lan H, Sun M. Economic burden attributable to healthcare-associated infections in tertiary public hospitals of Central China: a multi-centre case-control study. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e155. doi:10.1017/S0950268822001340.
34. Isayenko O, Kotsar O, Ryzhkova T. Sensitivity of plankton and biofilm forms of antibiotic-resistant bacteria to metabolic complexes of lactobacteria and sacharomicets. In: Scientific basis of modern medicine. Boston (MA): Primedia eLaunch; 2020. p. 98–104. Available from: <https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2020/05/Project-ISG-2020-MONO-MED-I.pdf>.
35. Isayenko O, Knysh O, Kotsar O, et al. Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regul Mech Biosyst*. 2019;10(2):245–50. doi:10.15421/021937.
36. Bae S, Kim ES, Kim HS, Yang E, Chung H, Lee YW, et al. Risk factors of recurrent infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a competing risk analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(7):e0012622. doi:10.1128/aac.00126-22.
37. Cane F, Posfay-Barbe KM, Pittet LF. Hygiene measures and decolonization of *Staphylococcus aureus* made simple for the pediatric practitioner. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(5):e178–82. doi:10.1097/INF.0000000000004294.
38. Snow TAC, Singer M, Arulkumaran N. Antibiotic-induced immunosuppression—a focus on cellular immunity. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(11):1034. doi:10.3390/antibiotics13111034.
39. Li S, Liu J, Zhang X, Gu Q, Wu Y, Tao X, et al. The potential impact of antibiotic exposure on the microbiome and human health. *Microorganisms*. 2025;13(3):602. doi:10.3390/microorganisms13030602.
40. Chmielowiec-Korzeniowska A, Tymczyna L, Wlazło Ł, Nowakowicz-Dębek B, Trawińska B. *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(2):184–9. doi:10.5114/ada.2020.94837.
41. Cella E, Sutcliffe CG, Tso C, Paul E, Ritchie N, Colelay J, et al. Carriage prevalence and genomic epidemiology of *Staphylococcus aureus* among Native American children and adults in the Southwestern USA. *Microb Genom*. 2022;8(5):mgen000806. doi:10.1099/mgen.0.000806.
42. Rai JR, Amatya R, Rai SK. Hand and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and its rate of recolonization among healthcare workers of a tertiary care hospital in Nepal. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(3):dlac051. doi:10.1093/jacamr/dlac051.
43. Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, Sollid JU, Sundsfjord A, Thune I, et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population: the Tromsø Staph and Skin Study. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):143–52. doi:10.1017/S0950268812000465.
44. Almutairi H, Albahadel H, Alhifany AA, Aldalbahi H, Alnezary FS, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at a maternity and children hospital in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Saudi Pharm J*. 2024;32(4):102001. doi:10.1016/j.jsps.2024.102001.
45. Boncompain CA, Suárez CA, Morbidoni HR. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: first report from a major public hospital in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2017;49(2):125–31. doi:10.1016/j.ram.2017.01.003.
46. Karathanasi G, Bojer MS, Baldry M, Johannessen BA, Wolff S, Greco I, et al. Linear peptidomimetics as potent antagonists of *Staphylococcus aureus* agr quorum sensing. *Sci Rep*. 2018;8:3562. doi:10.1038/s41598-018-21951-4.
47. Iglesias MB, Viñas I, Colás-Medà P, Collazo C, Serrano JCE. Adhesion and invasion of *Listeria monocytogenes* and interaction with *Lactobacillus rhamnosus* GG after habituation on fresh-cut pear. *J Funct Foods*. 2017;34:453–60. doi:10.1016/j.jff.2017.05.011.
48. Nantavisai K, Puttikamonkul S, Chotelersak K, Taweechotipatr M. In vitro adhesion property and competition against enteropathogens of *Lactobacillus* strains isolated from Thai infants. *Songklanakarini J Sci Technol*. 2018;40(1):69–74. doi:10.14456/sjst-psu.2018.14.
49. Zeraik AE, Nitschke M. Biosurfactants as agents to reduce adhesion of pathogenic bacteria to polystyrene surfaces: effect of temperature and hydrophobicity. *Curr Microbiol*. 2010;61(6):554–9. doi:10.1007/s00284-010-9642-3.
50. Mataraci E, Dosler S. In vitro activities of antibiotics and antimicrobial cationic peptides alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(12):6366–71. doi:10.1128/AAC.01180-12.
51. Dunne C, Kelly P, O'Halloran S, Soden D, Bennett M, von Wright A, et al. Mechanisms of adherence of a probiotic *Lactobacillus* strain during and after in vivo assessment in ulcerative colitis patients. *Microb Ecol Health Dis*. 2004;16:96–104. doi:10.1080/08910600410032299.
52. Nitschke M, Araujo LV, Costa SG, Pires RC, Zeraik AE, Fernandes AC, et al. Surfactin reduces the adhesion of food-borne pathogenic bacteria to solid surfaces. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49(2):241–7. doi:10.1111/j.1472-765X.2009.02642.x.

53. Kalyani R, Bishwambhar M, Suneetha V. Recent potential usage of surfactant from microbial origin in pharmaceutical and biomedical arena: a perspective. *Int Res J Pharm*. 2011;2(8):11–5. Available from: https://www.irjonline.com/Admin/php/uploads/1070_pdf.pdf.
54. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72(4):728–64. doi:10.1128/MMBR.00017-08.
55. He X, Zeng Q, Puthiyakunnon S, Zeng Z, Yang W, Qiu J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant enhances neonatal resistance to systemic *Escherichia coli* K1 infection by accelerating development of intestinal defense. *Sci Rep*. 2017;7:43305. doi:10.1038/srep43305.
56. Isayenko O, Minukhin V, Minukhin D, Yevtushenko D, Lavrinenko A, Hroma V. Metabolic complex of lactobacteria infected with multi-resistant strains *Lelliottia amnigena* wounds in conditions in vivo. *Clin Prev Med*. 2025;(2). doi:10.31612/2616-4868.2.2025.11. Available from: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/538>.
57. Jayakumar J, Vinod V, Biswas L, Kumar VA, Biswas R. Exploring alternative strategies for *Staphylococcus aureus* nasal decolonization: insights from preclinical studies. *Lett Appl Microbiol*. 2023;76(12):ovad137. doi:10.1093/lambio/ovad137.
58. Touati A, Ibrahim NA, Idres T. Disarming *Staphylococcus aureus*: review of strategies combating this resilient pathogen by targeting its virulence. *Pathogens*. 2025;14(4):386. doi:10.3390/pathogens14040386.
59. Fernandes de Oliveira LM, Steindorff M, Darisipudi MN, Mrochen DM, Trübe P, Bröker BM, et al. Discovery of *Staphylococcus aureus* adhesion inhibitors by automated imaging and their characterization in a mouse model of persistent nasal colonization. *Microorganisms*. 2021;9(3):631. doi:10.3390/microorganisms9030631.
60. Wu X, Wang H, Xiong J, Yang G-X, Hu J-F, Zhu Q, Chen Z. *Staphylococcus aureus* biofilm: formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. *Biofilm*. 2024;7:100175. doi:10.1016/j.biofilm.2023.100175.
61. Kim SJ, Chang J, Rimal B, Yang H, Schaefer J. Surface proteins and the formation of biofilms by *Staphylococcus aureus*. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(3):749–56. doi:10.1016/j.bbamem.2017.12.003.
62. Jiang X, Yan X, Gu S, Yang Y, Zhao L, He X, et al. Biosurfactants of *Lactobacillus helveticus* for biodiversity inhibit the biofilm formation of *Staphylococcus aureus* and cell invasion. *Future Microbiol*. 2019;14:1133–46. doi:10.2217/fmb-2018-0354.
63. Merghni A, Dallel I, Noumi E, Kadmi Y, Hentati H, Tobji S, et al. Adhesive properties of *Staphylococcus aureus* slime-producing strains isolated from Tunisian patients. *Microb Pathog*. 2017;104:84–9. doi:10.1016/j.micpath.2017.01.017.
64. Yan X, Gu S, Cui X, Shi Y, Wen S, Chen H, et al. *Staphylococcus aureus* ST121 clone causes skin and soft tissue infections, bacteremia, and bone and joint infections. *Microb Pathog*. 2019;127:12–20. doi:10.1016/j.micpath.2018.11.039.
65. Xue X, Gao Y, Liu F, Du P, Li C, Liu Y, et al. Purification, characterization, and identification of a novel bacteriocin produced by *Lactocaseibacillus casei* KLS1, and its antimicrobial mechanism against *Staphylococcus aureus*. *LWT*. 2024;200:116207. doi:10.1016/j.lwt.2024.116207.
66. Piewngam P. *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation. *Lancet Microbe*. 2024;5(6):e606–18. doi:10.1016/S2666-5247(24)00040-5.
67. Saidi N, Saderi H, Owlia P, Soleimani M. Anti-biofilm potential of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* cell-free supernatant extracts against *Staphylococcus aureus*. *Adv Biomed Res*. 2023;12:50. doi:10.4103/abr.abr_156_21.
68. Hindieh P, Yaghi J, Assaf JC, et al. Unlocking the potential of lactic acid bacteria mature biofilm extracts as antibiofilm agents. *AMB Express*. 2024;14:112. doi:10.1186/s13568-024-01770-9.
69. Carvalho FM, Mergulhão FJM, Gomes LC. Using *Lactobacilli* to fight *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* biofilms on urinary tract devices. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1525. doi:10.3390/antibiotics10121525.
70. Kiousi DE, Panopoulou M, Pappa A, Galanis A. *Lactobacilli*-host interactions inhibit *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*-induced cell death and invasion in a cellular model of infection. *Front Microbiol*. 2024;15:1501119. doi:10.3389/fmicb.2024.1501119.
71. Dubey AK, Sharma M, Parul, Raut S, Gupta P, Khatri N. Healing wounds, defeating biofilms: *Lactobacillus plantarum* in tackling MRSA infections. *Front Microbiol*. 2023;14:1284195. doi:10.3389/fmicb.2023.1284195.
72. Jiang YH, Xin WG, Yang LY, Ying JP, Zhao ZS, Lin LB, et al. A novel bacteriocin against *Staphylococcus aureus* from *Lactobacillus paracasei* isolated from Yunnan traditional fermented yogurt: purification, antibacterial characterization, and antibiofilm activity. *J Dairy Sci*. 2022;105(3):2094–107. doi:10.3168/jds.2021-21126.
73. Kang S, Yang Y, Hou W, Zheng Y. Inhibitory effects of lactobionic acid on biofilm formation and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Foods*. 2024;13(17):2781. doi:10.3390/foods13172781.
74. Al-Madboly LA, Aboulmagd A, El-Salam MA, El-Dosoky R, Hassan M, et al. Microbial enzymes as powerful natural anti-biofilm candidates. *Microb Cell Fact*. 2024;23:343. doi:10.1186/s12934-024-02610-y.
75. Aboelnaga N, Elsayed SW, Abdelsalam NA, El-Attar NE, et al. Deciphering the dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation: from molecular signaling to nanotherapeutic advances. *Cell Commun Signal*. 2024;22:188. doi:10.1186/s12964-024-01511-2.
76. Ghosh C, Das MC, Acharjee S, Bhattacharjee S, Sandhu P, Kumari M, et al. Combating *Staphylococcus aureus* biofilm formation: the inhibitory potential of tormentic acid and 23-hydroxycorolic acid. *Arch Microbiol*. 2024;206(1):25. doi:10.1007/s00203-023-03762-y.

77. Hindieh P, Yaghi J, Assaf JC, Tannous J, et al. Unlocking the potential of lactic acid bacteria mature biofilm extracts as antibiofilm agents. *AMB Express*. 2024;14:112. doi:10.1186/s13568-024-01770-9.
78. He J, Cui Y, Liu Y, Mao J, Dong Y, Yao R, et al. Resveratrol inhibits the formation of *Staphylococcus aureus* biofilms by reducing PIA, eDNA release, and ROS production. *Front Vet Sci*. 2025;12:1594239. doi:10.3389/fvets.2025.1594239.
79. Ibraheim HK, Madhi KS, Baqer GK, Gharban HAJ. Effectiveness of raw bacteriocin produced from lactic acid bacteria on biofilm of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Vet World*. 2023;16(3):491–9. doi:10.14202/vetworld.2023.491-499.
80. Mao Y, Wang Y, Luo X, Chen X, Wang G. Impact of cell-free supernatant of lactic acid bacteria on *Staphylococcus aureus* biofilm and its metabolites. *Front Vet Sci*. 2023;10:1184989. doi:10.3389/fvets.2023.1184989.
81. Song Y, Zhou Y, Pan Y. Discovery and characterization of a novel bacteriocin that strongly inhibits *Staphylococcus aureus*. *Fermentation*. 2024;10(7):355. doi:10.3390/fermentation10070355.
82. Wolden R, Ovchinnikov KV, Venter HJ, Oftedal TF, Diep DB, Cavanagh JP. The novel bacteriocin romsacin from *Staphylococcus haemolyticus* inhibits Gram-positive WHO priority pathogens. *Microbiol Spectr*. 2023;11(6):e00869-23. doi:10.1128/spectrum.00869-23.
83. Ponce Benavente L, Wagemans J, Hinkel D, Aguerri Lajusticia A, Lavigne R, Trampuz A, et al. Targeted enhancement of bacteriophage activity against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms through an evolutionary assay. *Front Microbiol*. 2024;15:1372325. doi:10.3389/fmicb.2024.1372325.