

Доклиническое изучение эффективности и безопасности пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp. для профилактики инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе ассоциированных с постковидным синдромом

А.И.Лаишевцев^{1,3}, П.А.Вьюшинский¹, В.А.Савинов¹, П.Н.Шастин¹, А.В.Хабарова¹, Э.А.Якимова¹,
А.В.Капустин¹, А.В.Супова¹, Е.Г.Ежова¹, М.Д.Белкова², И.А.Киселёва³, Е.С.Зубкова³,
М.А.Пасивкина³, М.Н.Анурова^{3,4}, О.Г.Жиленкова³, А.В.Алёшкин³

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.Р.Коваленко РАН», Москва, Российская Федерация;

²ООО «Зеленые линии», Красногорск, Российская Федерация;

³ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Институт фармации, Москва, Российская Федерация

В работе исследовано 58 кандидатных пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp., выделенных из различных локусов человека и предназначенных для разработки и производства лекарственных средств и биологически активных добавок, направленных на профилактику ассоциированных с постковидным синдромом заболеваний, в т.ч. инфекционной этиологии, желудочно-кишечного тракта людей. Изучены следующие характеристики штаммов: антагонистическая активность в отношении тест-культур патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, токсигенность, токсичность, безвредность, вирулентность, дермонекротические свойства и показатель активности кислотообразования. Установлено, что 63,5% штаммов обладали высокой антагонистической активностью по отношению ко всем исследуемым тест-штаммам микроорганизмов; 25% лактобактерий имели низкую антагонистическую активность по отношению к 1–2 тест-штаммам, при этом к остальным тест-штаммам у них наблюдалась высокая антагонистическая активность; 11,5% лактобактерий обладали низкой антагонистической активностью по отношению к 3 и более тест-штаммам.

Токсигенны для лабораторных животных были 39 (70%) штаммов из 58, токсичны – 2 (3%). 17 прошедших испытания штаммов являлись безвредными, из них 5 штаммов оказались вирулентными при внутрибрюшинном введении. Таким образом, 12 штаммов лактобацилл полностью соответствовали требованиям, предъявляемым к производственным пробиотическим штаммам. При изучении активности кислотообразования было выявлено, что у данных штаммов этот показатель находился в диапазоне от $60 \pm 0,25$ до $260 \pm 1,42^\circ\text{T}$.

Ключевые слова: *Lactobacillus* spp., антагонистическая активность, токсигенность, токсичность, вирулентность, безвредность, активность кислотообразования, постковидный синдром

Для цитирования: Лаишевцев А.И., Вьюшинский П.А., Савинов В.А., Шастин П.Н., Хабарова А.В., Якимова Э.А., Капустин А.В., Супова А.В., Ежова Е.Г., Белкова М.Д., Киселёва И.А., Зубкова Е.С., Пасивкина М.А., Анурова М.Н., Жиленкова О.Г., Алёшкин А.В. Доклиническое изучение эффективности и безопасности пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp. для профилактики инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе ассоциированных с постковидным синдромом. Бактериология. 2023; 8(3): 7–15. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-7-15

Для корреспонденции:

Лаишевцев Алексей Иванович, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.Р.Коваленко РАН», заведующий лабораторией диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Адрес: 109428, Москва, Рязанский пр-т, 24, корп. 1

Статья поступила 30.05.2023, принята к печати 29.09.2023

For correspondence:

Aleksey I. Laishevtsev, PhD in Biological Sciences, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS; Head of the Laboratory for Diagnosis and Control of Antibiotic Resistance of Causative Agents of the Most Clinically Significant Infectious Diseases, FBIS «G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of Rosпотребнадзор

Address: 24, building 1 Ryazansky ave., Moscow, 109428, Russian Federation

The article was received 30.05.2023, accepted for publication 29.09.2023

Preclinical study of the efficacy and safety of probiotic strains of *Lactobacillus* spp. with emphasis on combating and preventing gastrointestinal diseases during long-term COVID-19

A.I.Laishevtsev^{1,3}, P.A.Vyushinsky¹, V.A.Savinov¹, P.N.Shastin¹, A.V.Khabarova¹, E.A.Yakimova¹, A.V.Kapustin¹, A.V.Supova¹, E.G.Ezhova¹, M.D.Belkova², I.A.Kiseleva³, E.S.Zubkova³, M.A.Pasivkina³, M.N.Anurova^{3,4}, O.G.Zhilenkova³, A.V.Aleshkin³

¹K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS, Moscow, Russian Federation;

²LLC «Green Lines», Krasnogorsk, Moscow, Russian Federation;

³G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The work examined 58 candidate probiotic strains of *Lactobacillus* spp., isolated from various human loci and intended for the development and production of medicines and dietary supplements aimed at preventing diseases, including infectious etiology, of the gastrointestinal tract of people associated with post-COVID syndrome. The following characteristics of the strains were studied: antagonistic activity against test-cultures of pathogenic and opportunistic microorganisms; toxigenicity, toxicity, harmlessness, virulence, dermonecrotic properties of the test-subjects and an indicator of acid formation activity.

It was found that 63.5% of the strains had high antagonistic activity against all tested test-strains of microorganisms; 25% of lactobacilli had low antagonistic activity towards 1–2 test-strains, while they had high antagonistic activity towards the remaining test strains; 11.5% of lactobacilli had low antagonistic activity against 3 or more test strains.

39 out of 58 strains (70%) were toxigenic for laboratory animals, 2 strains (3%) were toxic. 17 tested strains were harmless, of which 5 strains turned out to be virulent when administered intraperitoneally. Thus, 12 strains of lactobacilli fully met the requirements for industrial probiotic strains. When studying the activity of acid formation, it was revealed, that in these strains this indicator was in the range from 60 ± 0.25 to 260 ± 1.42 °T.

Key words: *Lactobacillus* spp., antagonistic activities, toxigenicity, toxicity, virulence, safety, acid-forming activity, postcovid syndrome

For citation: Laishevtsev A.I., Vyushinsky P.A., Savinov V.A., Shastin P.N., Khabarova A.V., Yakimova E.A., Kapustin A.V., Supova A.V., Ezhova E.G., Belkova M.D., Kiseleva I.A., Zubkova E.S., Pasivkina M.A., Anurova M.N., Zhilenkova O.G., Aleshkin A.V. Preclinical study of the efficacy and safety of probiotic strains of *Lactobacillus* spp. with emphasis on combating and preventing gastrointestinal diseases during long-term COVID-19. Bacteriology. 2023; 8(3): 7–15. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-7-15

Термин «постковидный синдром» внесен в международную и российскую классификации заболеваний. Всемирная организация здравоохранения под этим диагнозом подразумевает комплекс симптомов, которые беспокоят пациентов после перенесенного COVID-19, длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, нарушения обоняния и вкуса, расстройства пищеварения, а также другие и, как правило, оказывают влияние на повседневное функционирование. Симптомы могут появиться впервые после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени. Данные о длительных последствиях COVID-19 все еще ограничены, и многие пациенты продолжают испытывать симптомы на протяжении нескольких месяцев после выздоровления [1–3]. Некоторые исследования показывают, что до 30% пациентов продолжают испытывать симптомы более 6 мес. после начала заболевания [3–5].

Расстройства пищеварения при постковидном синдроме могут быть вызваны самим вирусом, как результат прямого цитопатического действия на эпителий слизистых оболочек, последующей мальабсорбции, индуцированной воспали-

тельной реакцией с инфильтрацией плазматическими клетками и лимфоцитами собственной пластинки кишечника, или быть связаны с лечением и госпитализацией [4–6]. В результате прогрессируют изменения микробиоты, формируются постинфекционная желудочно-кишечная дисфункция, гепатобилиарное поражение, расстройство вегетативной нервной регуляции, приводящие к возникновению таких симптомов, как диспепсия, диарея, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, снижение аппетита, которые могут продолжаться длительное время [7–10].

Одним из наиболее перспективных способов терапии и профилактики симптомов постковидного синдрома, связанных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), является применение пробиотических микроорганизмов [11–13]. Ряд опубликованных систематических обзоров литературы, основанных на большом объеме данных, показали перспективность использования пробиотиков в качестве вспомогательных средств для профилактики дисбиотических нарушений у пациентов с COVID-19 [14–16]. Пробиотики сокращают продолжительность вирусных инфекций и снижают уязвимость к патогенам, усиливают иммунный ответ, поддерживают гомеостаз кишечника, снижают воспаление за счет стимуляции индукции противовоспалительных цитокинов и способны повысить эффективность вакцинации [13, 14].

Многообещающий эффект был продемонстрирован *Lactobacillus* spp. при дисбактериозе кишечника, вызванного COVID-19 [13, 14].

Несмотря на то, что штаммы *Lactobacillus* spp. являются одними из самых изученных и широко используемых в медицинских целях, существует необходимость в расширении пула этих бактерий для улучшения эффективности профилактики и расширения области их применения. Для этого проводятся исследования по подбору новых пробиотических штаммов, которые могут быть использованы в профилактических и терапевтических целях [17, 18]. В частности, было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование 100 пациентов с COVID-19 старше 18 лет с целью определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 ($5 \cdot 10^8$ КОЕ) и *B. bifidum* 1 ($5 \cdot 10^7$ КОЕ) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 ($5 \cdot 10^7$ КОЕ) в профилактике осложнений пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Продemonстрировано значимое положительное влияние этой терапии [19].

Из-за широкого спектра биологических свойств пробиотических штаммов отбор микроорганизмов происходит в несколько этапов: определение безвредности, вирулентности, токсигенности, токсичности и дермонекротических свойств, кислотообразования подобранных штаммов лактобацилл. При конструировании комплексных препаратов необходимо также выявить антагонистическую активность лактобацилл [20–22].

Учитывая отсутствие эффективных методов лечения постковидного синдрома, существует необходимость в поиске новых вариантов терапии и профилактики. Использование пробиотиков в качестве средства предупреждения постковидного синдрома основывается на понимании того, что микробиота кишечника играет важную роль в модуляции иммунного ответа и поддержании общего здоровья. Введение пробиотиков на основе лактобактерий с полезными для микробиоценоза кишечника свойствами поможет смягчить некоторые негативные последствия постковидного синдрома [11–14].

Целью данного исследования является подбор пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp. для разработки лекарственного средства, направленного на профилактику ассоциированных с постковидным синдромом заболеваний, в т.ч. инфекционной этиологии, желудочно-кишечного тракта пациентов.

Материалы и методы

Пробиотические штаммы лактобацилл, выделенные из различных локусов здоровых людей (ЖКТ, вагинальное содержимое, верхние дыхательные пути и слюна), были взяты из музея коллекции нормальной микрофлоры ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора (табл. 1).

Доклинические исследования проводились с января по июнь 2022 г. на базе ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (решение биоэтического комитета №2572/22 от 30.11.2021). За 3 дня до начала эксперимента отбирали клинически здоровых животных. Разброс массы тела отобранных животных не превышал 20%, среднее значение массы тела не имело статисти-

чески достоверных различий между группами. При проведении клинического осмотра животных оценивали следующие показатели: положение тела животного, состояние глаз (слезотечение, выделение секрета), носа, характер стула, аппетит, характер дыхания, состояние шерстного покрова (пилоэрекция, выпадение шерсти, изменение цвета шерстного покрова). Особое внимание уделяли поведенческим реакциям животных как основному показателю, отражающему состояние нервной системы. Оценивали степень возбудимости животных по уровню двигательной активности и агрессивности, рефлекс «позы», «походки» и другие нарушения.

Для изучения токсигенности были использованы мыши линий C57BL/6 и CD-1 возрастом 2–3 нед. Для определения токсичности, безвредности и вирулентности использовались мыши тех же двух линий, возрастом 4–6 нед. Вес мышей во всех исследованиях находился в пределах 10–14 г. При определении дермонекротических свойств использовали кроликов породы советская шиншилла возрастом 6–8 нед., весом 1,0–1,5 кг и морских свинок возрастом 12–14 нед., весом 250–300 г [21, 22].

Исследование антагонистической активности штаммов проводили с помощью метода отсроченного антагонизма [20]. В ходе испытания производили посев исследуемых культур бляшками размером не более 10 мм, но не более трех бляшек на чашку с оптимальной питательной средой, далее проводили культивирование при 37°C в течение 24–48 ч. Лактобациллы выращивали как в аэробных, так и в анаэробных условиях. После этого проводилось ингибирование выращенных культур ультрафиолетовыми лучами в течение 30 мин. В 0,7%-й полужидкий мясопептонный агар при температуре 50°C вносили суспензии тест-культуры в объеме 1 мл, далее культуру размешивали и

Таблица 1. Исследуемые штаммы лактобацилл
Table 1. *Lactobacillus* strains studied

<i>L. casei</i> subsp. Shirota KHM-12	<i>L. animalis</i> 146
<i>L. casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i> 101-1	<i>L. fermentum</i> K32-2
<i>L. casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i> 101-2	<i>L. fermentum</i> K49-2
<i>L. plantarum</i> 242	<i>L. fermentum</i> K52-2
<i>L. plantarum</i> 421-2	<i>L. casei</i> 577
<i>L. acidophilus</i> NK-1	<i>L. plantarum</i> 152
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>delbrueckii</i> 71 (A-23)	<i>L. plantarum</i> 270
<i>L. acidophilus</i> 4693	<i>L. paraplantarum</i> 290
<i>L. acidophilus</i> 66	<i>L. plantarum</i> 180
<i>L. acidophilus</i> K3Ш24	<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> 65
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> 8-79	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
<i>L. fermentum</i> 2	ГКНМ216
<i>L. plantarum</i> 11 Зв	<i>L. helveticus</i> 110
<i>L. plantarum</i> 191 Г	<i>L. paracasei</i> 30 зв
<i>L. rhamnosus</i> 291 Г	<i>L. paracasei</i> 102
<i>L. acidophilus</i> 86	<i>L. paracasei</i> 33
<i>L. helveticus</i> ТШ	<i>L. plantarum</i> 219
<i>L. acidophilus</i> 100аш	<i>L. paracasei</i> 211
<i>L. acidophilus</i> 170	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>delbrueckii</i> 230
<i>L. plantarum</i> С3 396	<i>L. alimentarius</i> 24
<i>L. plantarum</i> 7д	<i>L. plantarum</i> 70-3
<i>L. plantarum</i> 1863	<i>L. agilis</i> 1
<i>L. plantarum</i> 1787	<i>L. salivarius</i> 114
<i>L. casei</i> 526/1	<i>L. salivarius</i> K 13
<i>L. plantarum</i> 11д	<i>L. rhamnosus</i> B 22
<i>L. plantarum</i> 17	<i>L. johnsonii</i> B-13941
<i>L. buchneri</i> 98 3B	<i>L. casei</i> B-13206
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> 33	<i>L. plantarum</i> B-12781
<i>L. plantarum</i> 46	<i>L. rhamnosus</i> B-13944
	<i>L. reuteri</i> B-13940

наслаивали на исследуемые культуры лактобацилл. По истечении 15–20 мин чашки переворачивали и культивировали 18–24 ч при температуре 37°C. Учет результатов проводили, измеряя диаметр задержки роста тестовой культуры кронциркулем (в мм). За положительный результат (наличие антагонистической активности) принимается размер зоны задержки роста >20 мм.

Штаммы бактерий-антагонистов взяты в соответствии с МУ 2.3.2.2789-10: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* 534, *Sh. sonnei* I фазы 941, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Kl. pneumoniae* K1 5054, *Proteus vulgaris* 401, *Proteus mirabilis* 56/10, *S. aureus* ATCC 12600, *E. coli* ATCC 25922, *Salmonella Infantis* 2495, *Streptococcus pneumoniae* 1997, *Klebsiella pneumoniae* 13883, *Neisseria subflava* 1996, *Candida albicans* 140, *Clostridium difficile* 900, *Legionella pneumophila* 33152, *Helicobacter pylori* 545 [20].

Для определения токсигенности культур испытуемых штаммов их сеяли на жидкую питательную среду, выдерживали в термостате при 37°C, в течение 10 суток для накопления токсина, если такой продуцируется штаммом. Далее проводилось фильтрование через мембранный бактериальный фильтр из полиэфирсульфона (PES), диаметром пор 0,22 мкм (FILTER TECHNOLOGY GVS North America). Полученный фильтрат вводился неразведенным внутривентриально в объеме 1,0; 0,5; 0,1 мл. Контрольным животным вводили стерильный физиологический раствор в тех же объемах. За животными проводилось ежедневное наблюдение, в протоколе исследования отмечалось количество живых и павших животных. Срок наблюдения составлял 14 сут.

Токсичность испытуемых штаммов определяли следующим образом. Штаммы сеяли на жидкую питательную среду, выдерживали в термостате при 37°C, в течение 10 суток. Далее испытуемые суспензии прогревали при 100°C в течение 30 мин (в максимальной концентрации микробных клеток). Остывшую культуру вводили в нативном виде внутривентриально по 0,5 мл. За животными проводилось ежедневное наблюдение. В протоколе исследования отмечали количество живых и павших животных, наличие или отсутствие признаков нарушения здоровья и потери массы тела к концу срока наблюдения (14 суток) при введении максимально переносимой дозы.

Безвредность лактобацилл исследовали на взвеси штаммов 3-го пассажа в концентрации 10^8 , 10^9 , 10^{10} микробных клеток/мл. Бактериальную суспензию вводили перорально в объеме 0,5 мл. Срок наблюдения 5 суток. При отсутствии гибели животных, признаков нарушения здоровья и потери массы тела к концу срока наблюдения после введения суспензии штамма делали соответствующие выводы.

При определении вирулентности культуры лактобацилл второго пассажа, выращенные на плотных питательных средах, смывали 0,9%-м раствором натрия хлорида. Из полученной суспензии делали ряд десятикратных разведений. Полученную взвесь различной концентрации вводили перорально, внутривентриально, внутримышечно и подкожно по 0,5 мл. Далее в течение 14 суток за животными проводилось ежедневное наблюдение, отмечая в протоколе исследования количество живых и павших животных. По истечении срока наблюдения рассчитывали LD_{50} . Для более точного определения этого параметра расчет производился при по-

мощи пробит-анализа в программном приложении BioStat Pro 5.9.8 [21].

Дермонекротические свойства выбранных штаммов лактобацилл изучали путем их введения внутривенно в область спины экспериментальных животных (по 0,2 мл в двух концентрациях – $1 \cdot 10^{10}$ и $1 \cdot 10^9$ м.к.) После чего за животными проводилось ежедневное наблюдение, отмечая в протоколе исследования припухлость, красноту, наличие некроза, количество живых и павших животных. Срок наблюдения 5 суток. Для контроля чувствительности животных, каждому животному вводили взвесь штамма *Lactobacillus casei* B-13206, который обладает дермонекротической активностью. Взвесь испытуемого штамма вводили с правой стороны.

Активность кислотообразования штаммов лактобацилл является важным параметром их качества. Микроорганизмы, относящиеся к представителям молочнокислых бактерий, продуцируют разные кислоты, изменяющие pH окружающей среды (питательных сред *in vitro* или в кишечнике *in vivo*). Антагонизм молочнокислых бактерий в отношении микроорганизмов обусловлен образованием молочной кислоты, продукцией других антимикробных и антибиотикоподобных субстанций. Кислотность определяли в градусах Тернера (°Т) – вычисляли средний показатель из двух пробирок (2 параллельные пробы из каждой пробирки, при условии, что показатели их активности близки), по соответствующей формуле [21]. Изучаемую культуру смывали 0,9%-м раствором натрия хлорида и по 2,5 мл полученной взвеси вносили в 25 мл жидкой среды Блаурокка. Засев проводили в 2 пробирки. Содержимое тщательно перемешивали и инкубировали в течение 72 ч при температуре $38 \pm 1^\circ\text{C}$. После инкубации проводили определение кислотности в каждой пробирке (по 2 параллельные пробы). Каждую пробу в объеме 10 мл титровали раствором натрия гидроксида в концентрации 0,1 моль/л в присутствии индикатора фенолфталеина (2–3 капли) до появления стойкого слабо-розового окрашивания.

Результаты

На первом этапе исследования проводили оценку токсигенности штаммов *Lactobacillus* spp. Штаммы под номерами 1–5, 8–14, 16, 19–23, 25, 26, 28–31, 33, 34, 36, 37, 43–53 (табл. 1) проявляли токсигенные свойства, у подопытных животных были выявлены негативные последствия, приведшие к гибели отдельных особей в подгруппах. Наиболее часто у животных ухудшался внешний вид, шерстный покров становился взъерошенным, слизистые оболочки становились анемичными. Животные были менее подвижными, отказывались от корма и воды. Эти штаммы были исключены из дальнейших исследований ввиду своей токсигенности.

На следующем этапе было обнаружено, что штаммы 35 и 38 (табл. 1) также обладают токсичностью. У подопытных животных в этих группах выявлялись признаки ухудшения состояния, заключающиеся в изменении внешнего вида и поведения животных, отдельные особи погибли. Эти штаммы также были исключены из дальнейших исследований.

Все изучаемые нетоксигенные и нетоксичные штаммы оказались безвредными. На протяжении всего эксперимента у подопытных лабораторных животных не отмечались

Таблица 2. Антагонистическая активность испытываемых штаммов лактобацилл
Table 2. Antagonistic activity of the tested lactobacilli strains

№	Штаммы / Strains	Зоны подавления роста тест-культур, мм* / Growth inhibition zones of test cultures, mm*																	
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> 534	<i>Sh. sonnei</i> I фазы 941	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> K1 5054	<i>P. vulgaris</i> 401	<i>P. mirabilis</i> 56/10	<i>S. aureus</i> ATCC 12600	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. infantis</i> 2495	<i>S. pneumoniae</i> 1997	<i>K. pneumoniae</i> 13883	<i>N. subflava</i> 1996	<i>C. albicans</i> 140	<i>C. difficile</i> 900	<i>L. pneumophila</i> 33152	<i>H. pylori</i> 545
6	<i>L. acidophilus</i> NK-1	21	42	16	40	34	34	30	30	28	42	18	-	18	-	-	-	12	
15	<i>L. rhamnosus</i> 291 Г	30	33	25	28	20	40	45	30	20	33	15	20	17	20	16	-	17	14
18	<i>L. acidophilus</i> 100аш	30	30	20	35	50	42	26	27	-	20	-	-	20	-	-	-	18	22
27	<i>L. buchneri</i> 98-3В	24	38	20	30	50	>50	45	45	24	36	28	33	27	32	24	-	20	-
32	<i>L. fermentum</i> K-49-2	21	35	45	35	30	20	30	35	35	12	48	42	50	50	10	-	31	15
39	<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> 65	38	40	43	38	46	>50	43	40	23	28	25	18	17	24	35	-	17	-
40	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> ГКМ216	-	-	45	>60	42	>60	13	30	18	16	30	25	16	25	30	-	18	13
41	<i>L. helveticus</i> 110	11	15	22	30	40	19	-	18	24	15	44	45	32	24	25	-	19	22
42	<i>L. paracasei</i> 30зв	-	-	-	-	>50	>50	-	-	25	32	27	40	36	45	28	-	-	18
54	<i>L. johnsonii</i> B-13941	23	27	48	43	55	42	45	33	30	27	32	24	22	26	14	-	14	22
56	<i>L. plantarum</i> B-12781	-	31	43	44	24	25	42	38	32	31	41	30	35	30	34	-	22	15
58	<i>L. reuteri</i> B-13940	28	30	44	24	50	26	30	35	26	30	40	30	25	24	15	-	-	21

*За положительный результат (наличие антагонистической активности) принимается размер зоны задержки роста >20 мм.
*The size of the growth retardation zone is taken to be more than 20 mm as a positive result (presence of antagonistic activity).

признаки нарушения здоровья и потери массы тела, отсутствовали павшие животные к концу срока исследования.

В процессе изучения вирулентности штаммов *Lactobacillus* spp., обнаружено, что при пероральном, внутримышечном и подкожном введении все отобранные штаммы не обладают вирулентностью, это подтверждается отсутствием клинических признаков заболеваний, ухудшения состояния здоровья, гибели животных в период 14 суток наблюдения. Однако штаммы 55, 57, 7, 17, 24 (табл. 1) оказались вирулентными для лабораторных животных. При этом у животных фиксировалось развитие клинических признаков типичных для инфекционного процесса. Ld_{50} для штамма *Lactobacillus casei* B-13206 составил $4,2 \cdot 10^8$ м.к., для *Lactobacillus rhamnosus* B-13944 – $2,5 \cdot 10^8$ м.к., для *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* 71 (A-23) – $1,1 \cdot 10^9$ м.к., для *Lactobacillus helveticus* ТШ – $6,3 \cdot 10^9$ м.к., для *Lactobacillus casei* 526/1 – $2,0 \cdot 10^9$ м.к.

Еще одной важной характеристикой пробиотических производственных штаммов является отсутствие дермонекротических свойств. При введении взвеси штамма *Lactobacillus casei* B-13206, который обладает дермонекротической активностью, у всех животных возникали признаки некроза (припухлость, краснота, отек). При введении штаммов, прошедших предыдущие испытания, не наблюдались дермонекротические признаки, ухудшение состояния здоровья, гибель животных в период 5 суток наблюдения (рисунок).

Одной из важнейших характеристик пробиотических организмов является антагонистическая активность против патогенных бактерий, в т.ч. антибиотикорезистентных, к которым относятся выбранные тест-штаммы. Результаты изу-

чения данного показателя для 12 штаммов *Lactobacillus* spp., отобранных после всех экспериментов, представлены в табл. 2. Лактобациллы проявляют выраженную антагонистическую активность в отношении многих патогенных микроорганизмов благодаря способности к продукции органических кислот (молочной, уксусной, пропионовой), перекисей и бактериоцинов. Определяли активность кислотообразования штаммов *Lactobacillus* spp., результаты определения активности кислотообразования испытываемых штаммов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Активность кислотообразования испытываемых штаммов (95%-й доверительный интервал)
Table 3. Acid formation activity of the tested strains (95% confidence interval)

№	Штамм / Strain	Кислотообразование, °Т / Acid formation, °T
6	<i>L. acidophilus</i> NK-1	260 ± 1,11
15	<i>L. rhamnosus</i> 291 Г	120 ± 1,2
18	<i>L. acidophilus</i> 100аш	130 ± 0,7
27	<i>L. buchneri</i> 98 3В	170 ± 0,5
32	<i>L. fermentum</i> K49-2	60 ± 0,25
39	<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> 65	260 ± 1,42
40	<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> 216	240 ± 1,8
41	<i>L. helveticus</i> 110	420 ± 2,1
42	<i>L. paracasei</i> 30 зв	120 ± 3,5
54	<i>L. johnsonii</i> B-13941	240 ± 2,9
56	<i>L. plantarum</i> B-12781	120 ± 0,7
58	<i>L. reuteri</i> B-13940	80 ± 2,7

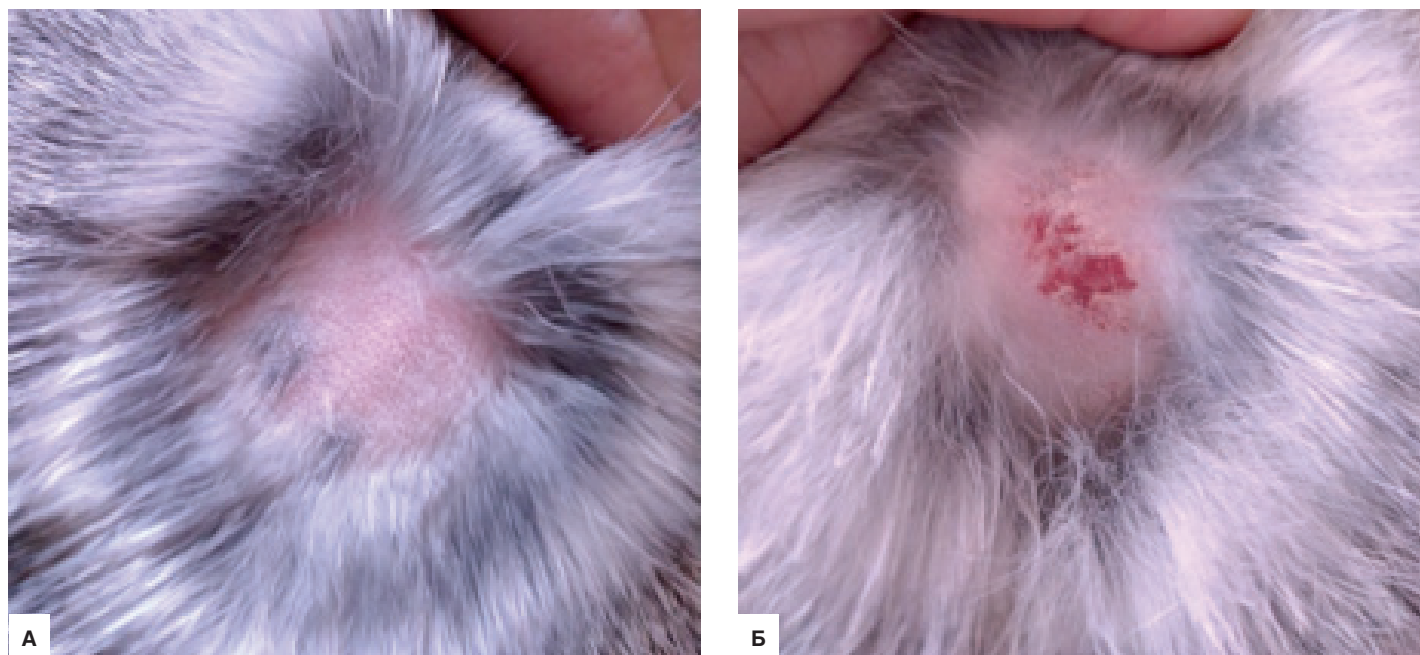


Рисунок. Определение дермонекротических свойств *Lactobacillus* spp. А. Кожные покровы после введения изучаемых штаммов *Lactobacillus* spp. Б. Кожные покровы после введения штамма *L. casei* В-13206.
Figure. Determination of dermonecrotic properties of *Lactobacillus* spp. А. Skin after administration of the studied strains of *Lactobacillus* spp. В. Skin after injection of *L. casei* strain В-13206.

Наибольшая активность кислотообразования отмечается у штамма *L. helveticus* 110, в 1,6 раза превосходит по этому показателю *L. casei* subsp. *casei* 65, *L. acidophilus* NK-1, в 1,7 раза – *L. johnsonii* В-13941, в 1,75 раз – *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 216, в 2,5 раза – *L. buchneri* 98 3В, в 3,2 раза – *L. acidophilus* 100аш, в 3,5 раза – *L. rhamnosus* 291 Г, *L. plantarum* В-12781, в 5,25 раз – *L. reuteri* В-13940, в 7 раз – *L. fermentum* К49-2.

Обсуждение

В данной работе были поставлены и решены следующие задачи: определение штаммов-антагонистов (при конструировании комплексных препаратов); определение безвредности, вирулентности, токсигенности, токсичности и дермонекротических свойств, кислотообразования подобранных штаммов лактобацилл. Отобрано 12 штаммов *Lactobacillus* spp., отвечающих требованиям, предъявляемым к производственным штаммам продуцентам.

Определение штаммов-антагонистов позволяет выбирать те, которые смогут конкурировать с патогенными микроорганизмами в кишечнике и вытеснять их, тем самым улучшая состояние микробиоты и общего здоровья. В исследовании проверяли антагонизм лактобацилл к *Staphylococcus aureus* ATCC (2 штамма), *Escherichia coli* ATCC (2 штамма), *Bacillus subtilis*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella Infantis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria subflava*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*. Данные бактерии и грибы поражают различные системы макроорганизма: ЖКТ, мочеполовую систему, легкие, вызывают раневые инфекции. Критическую значимость в выборе данных штаммов сыграла их устойчивость к современным антибиотическим препаратам [23].

Определение безвредности штаммов лактобацилл при оральном применении необходимо для того, чтобы исключить возможность негативного влияния на здоровье человека при их использовании. Определение вирулентности и токсигенности помогает выбрать штаммы, которые не будут вызывать заболеваний или интоксикаций. Определение дермонекротических свойств необходимо для того, чтобы исключить возможность развития некрозов в месте введения препарата. Определение кислотообразования подобранных штаммов лактобацилл позволяет выбрать те, которые смогут эффективно колонизировать кишечник и создавать неблагоприятную среду для патогенных микроорганизмов. Все эти этапы помогают создать комплексный препарат, который будет максимально эффективным и безопасным при использовании в лечении и профилактике различных заболеваний.

Данное исследование представляет собой важный шаг на пути к разработке лекарственного средства на основе пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp., направленного на профилактику ассоциированных с постковидным синдромом заболеваний, в т.ч. инфекционной этиологии, ЖКТ людей. В исследовании выявлено 12 штаммов лактобацилл, которые проявляют пробиотические свойства и при этом являются безопасными.

Заключение

В исследовании было проанализировано 58 штаммов лактобацилл. Из них 39 продуцировали экзотоксины, пагубно влияющие на подопытных лабораторных животных, 2 штамма оказались токсичными, 17 – безвредными. При испытаниях по определению вирулентности 5 из 17 штаммов вызвали признаки инфекционного процесса. Таким образом, было отобрано 12 штаммов лактобактерий, удовлетво-

ряющих требованиям по токсигенности, токсичности, безвредности. Они являются невирулентными, у них отсутствуют дерматонекротические свойства.

Несмотря на эти перспективные результаты, необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности и безопасности линейки лекарственных средств на основе пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp., выделенных от современных здоровых людей, в профилактике заболеваний, в т.ч. тех, которые ассоциируются с постковидным синдромом, и при решении задач санации различных биотопов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Информация о финансировании

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Financial support

The authors declare no funding.

Литература

- Available at: www.who.int (data access 25 April 2023).
- Available at: 77.rospotrebnadzor.ru (data access 25 April 2023).
- Choudhury A, Tariq R, Jena A, Vesely EK, Singh S, Khanna S, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Aug 19;15:17562848221118403. DOI: 10.1177/17562848221118403
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81-95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al.; and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):147-157. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001541
- Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis.* 2020; 96:19-24. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.027
- Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Apr;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
- Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, Aboutaleb MH, Salim MM, Omar M, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):2740-2768. DOI: 10.1002/jmv.26836
- Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;19(6):345-346. DOI: 10.1038/s41575-022-00611-z
- Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021 Nov 21;27(43):7433-7445. DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
- Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hesse C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Aug 12;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043054
- Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 29;7(1):143. DOI: 10.1038/s41392-022-00986-0
- Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020 Oct;104(19):8089-8104. DOI: 10.1007/s00253-020-10832-4
- Xavier-Santos D, Padilha M, Fabiano GA, Vinderola G, Gomes Cruz A, Sivieri K, et al. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol.* 2022 Feb;120:174-192. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.12.033
- Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL, Ng SC. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol.* 2021 Feb;108:187-196. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.12.009
- Chakraborty M, Munshi SK. The prospects of employing probiotics in combating COVID-19. *Tzu Chi Med J.* 2021 Oct 5;34(2):148-159. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_104_21
- De Boeck I, Cauwenberghs E, Spacova I, Gehrman T, Eilers T, Delanghe L, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Throat Spray with Selected Lactobacilli in COVID-19 Outpatients. *Microbiol Spectr.* 2022 Oct 26;10(5):e0168222. DOI: 10.1128/spectrum.01682-22
- Shang X, E FF, Guo KL, Li YF, Zhao HL, Wang Y, et al. Effectiveness and Safety of Probiotics for Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022 Jun 15;14(12):2482. DOI: 10.3390/nu14122482
- Мескина ЕР, Хадисова МК, Сташко ТВ, Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ, Шилкина ИМ. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2: качество жизни, связанное со здоровьем, в краткосрочном исходе COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022;11(3):69-80. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-69-80
- МУ 2.3.2.2789-10. Методические указания, по санитарно-эпидемиологической оценке, безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов», Москва.
- МУК 4.2.602-10 «Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков». М., 2010.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (под ред. Миронова АН). Ч. 1, Ч. 2. Изд. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.
- Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 Mar 7;11(1):45. DOI: 10.1186/s13756-022-01085-z

References

- Available at: www.who.int (data access 25 April 2023).
- Available at: 77.rospotrebnadzor.ru (data access 25 April 2023).
- Choudhury A, Tariq R, Jena A, Vesely EK, Singh S, Khanna S, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Aug 19;15:17562848221118403. DOI: 10.1177/17562848221118403

4. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
5. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al.; and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):147-157. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001541
6. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020; 96:19-24. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.027
7. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
8. Elshazli RM, Kiine A, Elgaml A, Aboutaleb MH, Salim MM, Omar M, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):2740-2768. DOI: 10.1002/jmv.26836
9. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):345-346. DOI: 10.1038/s41575-022-00611-z
10. Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 21;27(43):7433-7445. DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
11. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Aug 12;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043054
12. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 29;7(1):143. DOI: 10.1038/s41392-022-00986-0
13. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Oct;104(19):8089-8104. DOI: 10.1007/s00253-020-10832-4
14. Xavier-Santos D, Padilha M, Fabiano GA, Vinderola G, Gomes Cruz A, Sivieri K, et al. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol*. 2022 Feb;120:174-192. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.12.033
15. Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL, Ng SC. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol*. 2021 Feb;108:187-196. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.12.009
16. Chakraborty M, Munshi SK. The prospects of employing probiotics in combating COVID-19. *Tzu Chi Med J*. 2021 Oct 5;34(2):148-159. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_104_21
17. De Boeck I, Cauwenberghs E, Spacova I, Gehrman T, Eilers T, Delanghe L, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Throat Spray with Selected Lactobacilli in COVID-19 Outpatients. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0168222. DOI: 10.1128/spectrum.01682-22
18. Shang X, E FF, Guo KL, Li YF, Zhao HL, Wang Y, et al. Effectiveness and Safety of Probiotics for Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Jun 15;14(12):2482. DOI: 10.3390/nu14122482
19. Meskina ER, Khadisova MK, Stashko TV, Galkina LA, Tselipanova EE, Shilkina IM. Efficiency of application of sorbed probiotics in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Quality of life in the short term COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):69-80. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-69-80 (In Russian).
20. MU 2.3.2.2789-10. Metodicheskie ukazaniya, po sanitarno-epidemiologicheskoi otsenke, bezopasnosti i funktsional'nogo potentsiala probioticheskikh mikroorganizmov, ispol'zuemykh dlya proizvodstva pishchevykh produktov», Moscow. (In Russian).
21. MUK 4.2.602-10 «Sistema predregistratsionnogo doklinicheskogo izucheniya bezopasnosti preparatov. Otbor, proverka i khraneniye proizvodstvennykh shtammov, ispol'zuemykh pri proizvodstve probiotikov». Moscow, 2010. (In Russian).
22. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (pod red. Mironova AN). Ch. 1, Ch. 2. Izd. FGBU «NTsESMP» Minzdrava Rossii. (In Russian).
23. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Mar 7;11(1):45. DOI: 10.1186/s13756-022-01085-z

Информация о соавторах:

Вьюшинский Павел Александрович, заместитель генерального директора ООО «Зеленые линии» по связям с научными организациями

Савинов Василий Александрович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микологии и антибиотиков им. А.Х.Саркисова ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Шастин Павел Николаевич, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Хабарова Алла Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Якимова Эльвира Алексеевна, научный сотрудник лаборатории болезней пчел ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Капустин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Супова Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Ежова Екатерина Геннадьевна, младший научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко РАН»

Белкова Мария Дмитриевна, руководитель отдела «Биотехнологический центр», ООО «Зеленые линии»

Киселёва Ирина Анатольевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Зубкова Екатерина Сергеевна, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Анурова Мария Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Институт фармации

Пасивкина Мария Антоновна, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Жиленкова Ольга Геннадьевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Алешкин Андрей Владимирович, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, заместитель директора по медицинской биотехнологии ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Pavel A. Vyushinsky, Deputy General Director of LLC «Green Lines» for relations with scientific organizations

Vasily A. Savinov, PhD in Biological Sciences, Researcher, A.Kh.Sarkisov Laboratory of Mycology and Antibiotics, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Pavel N. Shastin, PhD in Veterinary Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Diagnosis and Control of Antibiotic Resistance of Causative Agents of the Most Clinically Significant Infectious Animal Diseases, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Alla V. Khabarova, Junior Researcher, Laboratory for Diagnosis and Control of Antibiotic Resistance of Causative Agents of the Most Clinically Significant Infectious Animal Diseases, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Elvira A. Yakimova, researcher of the laboratory of bee diseases, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Andrey V. Kapustin, PhD, DSc (Biological Sciences), Deputy Director for Research, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Anastasia V. Supova, Junior Researcher, Laboratory for Diagnosis and Control of Antibiotic Resistance of Causative Agents of the Most Clinically Significant Infectious Animal Diseases, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Ekaterina G. Ezhova, Junior Researcher, Laboratory for Diagnosis and Control of Antibiotic Resistance of Causative Agents of the Most Clinically Significant Infectious Animal Diseases, K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences RAS

Maria D. Belkova, Head of the Biotechnology Center Department, Green Lines LLC

Irina A. Kiseleva, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

Ekaterina S. Zubkova, Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

Maria N. Anurova, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор; Sechenov University, Institute of Pharmacy

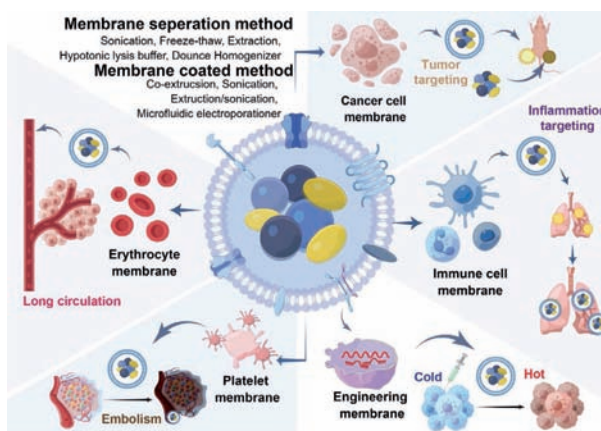
Maria A. Pasivkina, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

Olga G. Zhilenkova, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Bifidobacteria Biology, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

Andrey V. Aleshkin, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, DSc (Biological Sciences), Deputy Director for Medical Biotechnology, G.N.Gabrichesky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

Наночастицы, покрытые клеточной мембраной, в биомедицине

Инкапсуляция в клеточную мембрану является растущей концепцией в наномедицине, поскольку она достигает цели маскировки наночастиц, реализуя удобство доставки лекарств, биовизуализации и детоксикации. Клеточные мембраны состоят из двухслойных липидно-фосфолипидных слоев, которые обладают уникальными свойствами в отношении механизма клеточного поглощения, способности нацеливания, иммуномодуляции и регенерации. Текущие медицинские применения клеточных мембран включают рак, воспаление, регенерацию и так далее. В публикации проводится общий библиометрический обзор наночастиц, покрытых клеточной мембраной, охватывающий 11 лет эволюции, чтобы предоставить исследователям в этой области всестороннее представление о соответствующих достижениях и тенденциях. Авторы анализируют данные из базы данных Web of Science Core Collection и извлекают ежегодные публикации и цитаты, наиболее продуктивные страны/регионы, наиболее влиятельных ученых, сотрудничество журналов и учреждений. Авторы также разделили клеточные мембраны на несколько подгрупп, чтобы лучше понять применение различных клеточных мембран в медицинских сценариях. Это исследование обобщает текущие исследования в области наночастиц, покрытых клеточной мембраной, и интуитивно указывает направление для будущих исследований.



Zhang Y, et al.

A Machine-Learning-Based Bibliometric Analysis of Cell Membrane-Coated Nanoparticles in Biomedical Applications over the Past Eleven Years. Global Challenges. 2023 Feb;2200206. DOI: 10.1002/gch2.202200206