

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Мельников В.Г.¹, Villena J.², Комбарова С.Ю.¹

ПРОБЛЕМА ДЕКОЛОНИЗАЦИИ НАЗАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МИКРОБИОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ, 125212, Москва, Россия;

²Immunobiotics Research Group, Reference Centre for Lactobacilli (CERELA-CONICET), 980-0845 Tucuman, Argentina

Золотистый стафилококк бессимптомно персистирует на слизистой оболочке носа, а также способен вызывать у носителей (аутоинфекция) и у больных в стационаре (госпитальная инфекция) тяжелые заболевания. Деколонизация назальных носителей S. aureus является важной мерой, направленной на снижение заболеваемости стафилококковыми инфекциями. Носительство является формой проявления дисбиоза полости носа, поэтому эффективность антибиотиков при санации носителей, по определению, невысока. В обзоре рассмотрены перспективы использования пробиотиков для восстановления микробиоты носа. Коммерческий выпуск назальных пробиотиков пока еще не налажен, однако разработки в этом направлении ведутся в разных странах. Представлено экспериментальное обоснование возможности применения коринебактерий и других представителей микробиоты носа для санации стафилококковых носителей, а также изложены представления авторов о том, как усовершенствовать методы микробной терапии. В частности, предложено использовать пробиотики в виде биоленки, аутопробиотики, аутовакцины.

Ключевые слова: обзор; *Staphylococcus aureus*; назальное бактерионосительство; деколонизация; дисбиоз; пробиотики; биоленка; коринебактерии.

Для цитирования: Мельников В.Г., Villena J., Комбарова С.Ю. Проблема деколонизации назальных носителей *Staphylococcus aureus* с точки зрения микробиолога (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11): 693-699. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-693-699>

Melnikov V.G.¹, Villena J.², Kombarova S.Yu.¹

THE PROBLEM OF DECOLONIZATION OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS NASAL CARRIERS FROM THE MICROBIOLOGIST'S POINT OF VIEW (REVIEW OF LITERATURE)

¹G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212 Moscow, Russian Federation;

²Immunobiotics Research Group, Reference Centre for Lactobacilli (CERELA-CONICET), 980-0845 Tucuman, Argentina

Staphylococcus aureus asymptotically persists on the nasal mucosa, and also causes serious diseases in carriers (endogenous infection) and in patients in a hospital (nosocomial infection). Decolonization of nasal carriers of *S. aureus* is an important measure aimed at reducing the incidence of staphylococcal infections. Carriage is a form of nasal dysbiosis, therefore, the effectiveness of antibiotics for the decolonization of carriers, by definition, is low. The review discusses the prospects of using probiotics to restore the nasal microbiota. The commercial production of nasal probiotics has not yet been established, but developments in this direction are being carried out in different countries. The experimental substantiation of the possibility of using corynebacteria and other representatives of the nasal microbiota for the decolonization of staphylococcal carriers is presented, as well as the authors' ideas on how to improve the methods of microbial therapy. In particular, it was proposed to use biofilm probiotics, autoprobiotics, and autovaccines for this purpose.

Key words: review; *Staphylococcus aureus*; nasal carriage; decolonization; dysbiosis; probiotics; biofilm; corynebacteria.

For citation: Melnikov V.G., Villena J., Kombarova S.Yu. The problem of decolonization of *Staphylococcus aureus* nasal carriers from the microbiologist's point of view (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019;64 (11):693-699. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-693-699>

For correspondence: Melnikov V.G., candidate of medical sciences, principal investigator of the laboratory of coccoid infections, e-mail: goutch@mail.ru

Information about authors:

Melnikov V.G., <http://orcid.org/0000-0002-0825-7930>

Villena J., <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8513265400>

Kombarova S.Y., <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602369619>

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 16.10.2019

Accepted 18.10.2019

Носительство патогенных и условно-патогенных бактерий является актуальной проблемой здравоохранения. На слизистой оболочке верхних дыхательных путей у совершенно здоровых людей обнаруживаются *Streptococcus pneu-*

moniae, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, но наиболее часто выявляется золотистый стафилококк. *Staphylococcus aureus* способен

Для корреспонденции: Мельников Вячеслав Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаб. кокковых инфекций, e-mail: goutch@mail.ru

бессимптомно вегетировать на эпителиальных поверхностях, с другой стороны, данный вид стафилококков является этиологическим агентом весьма распространённых заболеваний – от сравнительно легко протекающих инфекций кожи и мягких тканей до тяжёлой патологии, такой как пневмония, остеомиелит, эндокардит, менингит, сепсис. Двойственность поведения *S. aureus* – комменсала и патогена – позволяет называть его патобионтом [1].

Стафилококковая инфекция, как правило, является аутоинфекцией, что подтверждается генетическим родством между «носительскими» штаммами *S. aureus* и штаммами, выделенными из гнойно-воспалительных очагов у одного и того же пациента [2]. Носительство стафилококка резко увеличивает риск развития инфекционных осложнений у больных диабетом, ВИЧ-инфекцией, ревматоидным артритом, онкологическими заболеваниями, инсультом, экземой, псориазом, у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, диализу, у лиц, длительно пребывающих в стационаре [3-10]. *S. aureus* способен колонизовать разные биотопы организма человека – рото- и носоглотку, кишечник, влажные поверхности, подмышечную область, но наиболее часто он населяет преддверие и слизистую оболочку носа, и именно назальное носительство *S. aureus* является одним из наиболее существенных факторов риска в развитии эндогенной стафилококковой инфекции [2]. Удаление *S. aureus* из полости носа является важной мерой, направленной на снижение заболеваемости стафилококковыми инфекциями [11]. Прерывание процесса назального носительства обычно сопровождается элиминацией *S. aureus* из других биотопов организма [12].

Для санации назальных носителей *S. aureus*, в основном, используют антибиотик мупироцин в виде мази. Нередко после лечения состояние носительства восстанавливается. Отсутствие эффекта от медикаментозной деколонизации у здоровых носителей *S. aureus* и рецидивы инфекции у больных с хроническим риносинуситом могут объясняться недоступностью некоторых отделов носа для мазевой формы мупироцина. Кроме того, стафилококки обладают способностью уклоняться от действия местных антимикробных препаратов, проникая в клетки эпителия слизистой оболочки носа [13]. Большинство препаратов, используемых для деколонизации стафилококковых носителей, включая мупироцин, обладают низкой активностью в отношении внутриклеточно расположенных *S. aureus* [14]. Неэффективная антибиотикотерапия может быть также обусловлена наличием «покоящихся» и поэтому не чувствительных к медикаментам форм стафилококков [15]. В последние годы наблюдается повсеместное распространение штаммов MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*), устойчивых ко многим антибиотикам: метициллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, мупироцину [16]. Ожидается, что при сохранении текущих темпов роста антибиотикорезистентности бактерий в скором времени санировать бактерионосителей и лечить больных стафилококковой инфекцией будет просто нечем [17]. Поэтому разработка новых, альтернативных антибиотикам, способов деколонизации носителей *S. aureus* является актуальной задачей. Они должны разрабатываться с учетом механизмов формирования назального носительства стафилококков.

Стафилококковое носительство встречается примерно у половины человечества [18]. Изучение распространённости назального носительства чаще всего проводится культуральным методом. Исследование, в котором наряду с бактериологическим использовались молекулярные методы, демонстрирует, что отсутствие роста *S. aureus* может быть связано с низкой плотностью его популяции у носителя (менее 10 тыс. микробных клеток в образце). Сделан вывод о том, что культуральный метод, из-за низкой чувствительности, не яв-

ляется объективным методом индикации *S. aureus*, а носительство стафилококка может оказаться значительно более распространённым, чем считалось ранее [19].

Различают стойкое назальное носительство *S. aureus* и временную, транзиторную колонизацию. Необходимость такого разграничения объясняется тем, что стойкие носители, а они составляют примерно 20% населения, являются эпидемиологически более значимым источником стафилококковой инфекции, чем транзиторные. Для них характерны высокое количественное содержание стафилококка, существенный риск развития аутоинфекции, высокая скорость распространения возбудителя [20]. Что же способствует формированию длительного носительства *S. aureus*? Особенности самого микроорганизма? Скорее всего, нет, поскольку генетических различий между штаммами, выделенными от стойких и транзиторных носителей, не наблюдается [21]. Установлено, что у стойких бактерионосителей суперинфицирование госпитальными штаммами *S. aureus* наступает гораздо чаще, чем у пациентов, которые до госпитализации носителями не являлись [22]. Эксперименты по искусственной колонизации слизистой оболочки носа стафилококками показали, что волонтеры, которые прежде не являлись бактерионосителями, быстро освобождались от имплантированных им штаммов *S. aureus*. Стойкие же носители, санированные антибиотиками, акцептировали и длительно сохраняли на слизистой носа свой собственный штамм, который входил в состав микробного коктейля, использовавшегося для имплантации [23]. Всё это свидетельствует о том, что длительная и стойкая персистенция *S. aureus* обусловлена изменениями со стороны организма носителя, и, в частности, нарушением его колонизационной резистентности [24].

Не найдено геномных различий между штаммами *S. aureus* клинического происхождения и штаммами, выделенными от носителей [25]. Любой штамм может быть либо «носительским» либо «клиническим». И хотя одни клональные комплексы стафилококков имеют более широкое распространение, чем другие, они встречаются с равной частотой у носителей и при инвазивной инфекции [26]. Насколько далеко стафилококк зайдет в реализации своего болезнетворного потенциала будет зависеть, как и в ситуации со стойким и транзиторным носительством, от способности организма человека противодействовать патогену. Некоторые авторы [27] даже рекомендуют трактовать термин «вирулентность» не как свойство, присущее патогену, а как результат его взаимодействия с организмом хозяина.

Нами было изучено влияние антибиотиков на состояние микробиоценоза носа и ротоглотки при санации бессимптомных дифтерийных носителей [28]. На фоне применения эритромицина у них наблюдалось уменьшение количества *C. diphtheriae*, снижение общей обсемененности слизистых оболочек и истощение микробного разнообразия. После завершения курса лечения численность популяции *C. diphtheriae* нередко восстанавливалась до исходного уровня, и в составе микробиоты данного биотопа появлялся золотистый стафилококк, отсутствовавший до антибиотикотерапии. Повторные курсы лечения антибиотиками, как правило, не приводили к ликвидации ни дифтерийного, ни стафилококкового носительства, хотя штаммы *C. diphtheriae* и *S. aureus*, выделенные от таких носителей, оставались чувствительными к используемому антибиотикам. После повторных курсов антибиотикотерапии у пациентов начинали высеваться бактерии кишечной группы и грибы рода *Candida*, что свидетельствовало об усугублении дисбиоза. Как видим, действие антибиотиков приводит к дисбалансу микробиоценоза, при этом не защищенную индигенной микробиотой нишу с готовностью занимают патобионты, и формируется стойкое бактерионосительство. Наряду с прямым противомикробным действием,

антибиотики способны оказывать опосредованное негативное влияние на резидентную микробиоту. Они угнетают иммунологическую реактивность слизистой носа и ротоглотки, что не может не отражаться на составе микробиома [29]. По данным К. Когрела и соавт. [30], длительность дисбиоза, возникшего в результате действия антибиотиков (в особенности макролидов), исчисляется годами. Учитывая частоту и массовость применения антибиотиков, можно предполагать, что данные препараты являются одной из основных причин нарушения колонизационной резистентности. Уместен вопрос, поддается ли восстановлению подавленная антибиотиками противомикробная защита слизистой оболочки носа?

Люди имеют разную чувствительность к колонизации золотистым стафилококком [24]. При этом известно, что состав микробиоты человека не контролируется генетическими факторами [31]. Учитывая этот факт, а также то, что назальный микробиоценоз подвержен изменениям, возрастным и сезонным [32, 33], высказано предположение о возможности искусственной коррекции микробиоты человека [19, 34].

Микробиота играет важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека. Микробные сообщества, населяющие эпителиальные поверхности, являются ключевым фактором в поддержании здоровья, обеспечивая иммунологический гомеостаз и противодействуя колонизации и инвазии патогенных микроорганизмов. Большое значение имеет микробное разнообразие, способствующее формированию стабильного микробиоценоза [35]. Под влиянием антибиотиков, других лекарственных препаратов, некоторых заболеваний в составе резидентной микробиоты могут происходить глубокие сдвиги. Дисбаланс микробиоты, дисбиоз, является важным звеном патогенеза ряда заболеваний микробного генеза, а также – «соматической», неинфекционной патологии – воспалительных болезней кишечника, аллергии, астмы, диабета, ожирения, неопластических и нейродегенеративных процессов [36]. Восстановить нарушенную микробиоту призваны живые бактерии, обладающие полезными для организма функциями, т. н. пробиотики. Пробиотики на основе молочнокислых бактерий, в норме населяющих организм человека (лактобациллы, лактококки, энтерококки, бифидобактерии), часто используются при лечении дисбиоза кишечника и урогенитального тракта [37]. Назальное бактерионосительство и сопутствующее ему снижение биоразнообразия являются одной из форм проявления микробного дисбаланса. Дисбиоз верхних дыхательных путей изучен ещё недостаточно подробно, пробиотики для коррекции микробиоты носа нигде в мире официально не зарегистрированы, однако исследования в этой области привлекают внимание многих специалистов.

Какие же микроорганизмы могут быть использованы в роли назальных пробиотиков? Очевидно те, которые в норме вегетируют на слизистой оболочке носа, обладают низкой патогенностью и, главное, способностью поддерживать колонизационную резистентность – систему защиты от инфицирования болезнетворными микроорганизмами. Последняя складывается из способности пробиотиков конкурировать с патобионтами за адгезию на клетках эпителия, синтезировать бактериоцины, трансформировать поведение патобионтов в сторону комменсализма, стимулировать иммунные реакции организма [38].

Предприняты попытки использования стрептококков и нейссерий в качестве назальных пробиотиков. Имплантация на слизистую оболочку носа штаммов *Str. salivarius* и *Str. oralis*, в норме обитающих в ротоглотке, способствовала снижению у детей частоты колонизации *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae* и эпизодов рецидивирования вызываемых ими заболеваний – отита, фарингита, тонзиллита и риносинусита [39]. Бактериотерапия хорошо переносилась,

и никаких негативных побочных эффектов не возникало. Интраназальное введение добровольцам резидентных бактерий *Neisseria lactamica* приводило к достоверному снижению у них уровня носительства *N. meningitidis* [40]. Эти исследования демонстрируют, что живые комменсальные бактерии способны оказывать ингибирующее действие на колонизацию респираторных патогенов, а также свидетельствуют о простоте и безопасности использования бактериотерапии для контроля инфекционной патологии и носительства.

Для предотвращения формирования носительства *S. aureus*, в качестве альтернативы антибиотикам, еще в 1960-х годах с успехом использовалось интраназальное введение слабо вирулентного штамма *S. aureus* 502A [41]. Но затем применение штамма 502A было прекращено из-за появившейся информации о вызываемых им инфекционных осложнениях [42]. Несколько лет назад M.S. Barbagelata et al. [43] вернулись к этой идее. Они сконструировали мутантный штамм *S. aureus* NK41 с низкой вирулентностью, который предотвращал колонизацию высоко вирулентных штаммов стафилококка у мышей, однако дальнейшего развития эти исследования не получили.

В процессе поиска антагонистов золотистого стафилококка для использования в качестве назальных пробиотиков внимание на себя обратили коагулазоотрицательные стафилококки (КОС). Среди КОС наибольший интерес представляет эпидермальный стафилококк. В образцах микрофлоры носа, в которых доминирует этот вид стафилококков, *S. aureus* обнаруживается редко [44]. *S. epidermidis* обладает антимикробной активностью в отношении *S. aureus in vitro*, а также – способностью элиминировать *S. aureus* со слизистой оболочки носа в опытах на мышах и с пораженных участков кожи у больных atopическим дерматитом [45, 46]. Раскрыт механизм, лежащий в основе интерференции между *S. epidermidis* и *S. aureus*: эпидермальный стафилококк выделяет сериновую протеазу Esp, способную ингибировать формирование биопленки и адгезию *S. aureus* на клетках назального эпителия. Также установлена обратная корреляция между присутствием на слизистой оболочке носа человека *S. epidermidis*, обладающего Esp, и золотистого стафилококка [47], а назальная имплантация мышам Esp-позитивного штамма *S. epidermidis* предотвращает колонизацию штаммов MRSA [48]. Другой назальный КОС, *S. lugdunensis*, оказался способным подавлять рост *S. aureus* с помощью циклического антимикробного пептида, названного лугдунином. Лугдунин обладает бактерицидностью *in vitro* в отношении всех исследованных штаммов золотистого стафилококка, а также – иммуномодулирующей активностью [49]. Населенность слизистой носа человека *S. lugdunensis* сочетается с низкой частотой носительства *S. aureus*, а на модели лабораторных животных *S. lugdunensis* конкурентно вытесняет *S. aureus* со слизистой оболочки носа [50]. Все эти данные, по мнению вышеуказанных авторов, свидетельствуют о возможности использования Esp- и лугдунин-образующих КОС в качестве назальных пробиотиков для профилактики и лечения стафилококкового носительства.

Помимо КОС, в составе назальной микробиоты в значительном количестве встречаются микроорганизмы рода *Corynebacterium* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. propinquum*, *C. accolens* и др.), которые конкурируют за сайты адгезии с золотистым стафилококком [51–53]. При этом установлена не только обратная корреляция между присутствием *C. pseudodiphtheriticum* и золотистого стафилококка, но и прямое ингибирующее действие *C. pseudodiphtheriticum* в отношении *S. aureus in vitro* [54]. Изучение микрофлоры ротоглотки и носа у дифтерийных бактерионосителей позволило установить эпизоды конкурентного вытеснения возбудителя дифтерии комменсальными коринебактериями: популяция *C.*

diphtheriae сокращалась пропорционально самопроизвольному нарастанию численности *C. pseudodiphtheriticum* [55]. На эти наблюдения мы ориентировались при выборе штамма коринебактерий для проведения экспериментов по деколонизации носителей *S. aureus*. Выбор остановили на штамме *C. pseudodiphtheriticum* 'Соколов', выделенном из носовой полости здорового человека. Среди участников эксперимента был один стойкий носитель MRSA и трое других, которые ранее не были носителями *S. aureus*, однако инфицировались от стойкого носителя во время пребывания вместе с ним в гермообъекте. Назальная имплантация штамма 'Соколов' стойкому носителю привела лишь к временному снижению уровня обсемененности золотистым стафилококком, зато у остальных трёх участников удалось достичь эффекта полной и стойкой деколонизации [56]. Нанесение живого штамма *Corynebacterium spp.* Co304 на слизистую носа также было успешно использовано для элиминации *S. aureus* у здоровых бактерионосителей: стойкая санация достигнута у 12 из 17 носителей стафилококка [57].

У бактерионосителя *S. aureus* практически всегда встречается в ассоциации с резидентной микрофлорой, которая может влиять на его патогенные свойства и, соответственно, на степень вероятности возникновения у носителя стафилококковой инфекции. Исследования нормобиоты, способствующей снижению вирулентности *S. aureus*, представляют большой интерес. В.Л. Hardy и соавт. [58] установили, что *C. pseudodiphtheriticum* выделяет вещества, обладающие специфическим бактерицидным действием в отношении вирулентных штаммов *S. aureus*, в том числе, MRSA. Мишенью для этих веществ является система "чувства кворума" Agg QS, которая регулирует экспрессию факторов вирулентности у золотистого стафилококка. Штаммы *S. aureus* с нефункционирующей системой Agg QS оказались авирулентными и устойчивыми к противомикробному фактору коринебактерий. Таким образом, у *C. pseudodiphtheriticum* была выявлена способность селективно элиминировать вирулентные штаммы и мирно сосуществовать с авирулентными представителями стафилококковой популяции.

При совместном культивировании *S. aureus* с комменсальными коринебактериями (*C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. glutamicum*, *C. accolens* и *C. pseudodiphtheriticum*) *in vitro* наблюдалось изменение спектра экспрессируемых генов стафилококка. Отмечено усиление экспрессии генов, координирующих назальную колонизацию, и снижение экспрессии генов вирулентности. В ассоциации с коринебактериями *S. aureus* был значительно менее вирулентным в опытах *in vivo*, чем в отсутствие коринебактерий [59]. Эти данные демонстрируют переход *S. aureus* от патогенного к комменсальному состоянию при взаимодействии с резидентными коринебактериями полости носа человека, что подтверждает перспективность использования коринебактерий в качестве назальных пробиотиков, с позиции присущих им антивирулентных свойств. В отличие от антибиотиков, антисептиков или бактериофагов, пробиотики с антивирулентным действием не угрожают жизнеспособности популяции патогена и не придают, тем самым, селективных преимуществ резистентным штаммам [60].

По мнению С.У. Leung и J.S. Weitz [61], эффективное восстановление нарушенной микробиоты человека и элиминация патобионтов с помощью комменсальных бактерий-пробиотиков возможны только в комбинации с проведением иммунокоррекции. Это сочетание получило название иммунокомменсальной терапии. Заметим, что сама микробиота является иммуноактивным компонентом, она заметно понижает частоту развития aberrантного иммунного ответа [62]. Такие наблюдения были положены в основу «гигиенической теории», суть которой заключается

в следующем. Дефицит внешней микробной нагрузки, особенно в раннем периоде жизни, из-за урбанизации населения, высоких гигиенических и санитарных стандартов, принятых в развитых странах мира, приводит к нарушению процесса созревания иммунной системы и предрасполагает к развитию аллергических и аутоиммунных процессов [63, 64]. Применение пробиотиков, в этой связи, является патогенетически обоснованной стратегией снижения риска возникновения данной патологии, а также носительства *S. aureus*, которое часто её сопровождает. Срабатывает механизм антигенной конкуренции: иммунный ответ на полученные извне микроорганизмы конкурирует с аллергическим и аутоиммунным ответом [65]. Интраназально имплантированные иммуноактивные пробиотики, или как их иначе называют, иммунобиотики, взаимодействуют с лимфоидными скоплениями в носо-, ротоглотке и кишечнике (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT). Это вызывает антигенную стимуляцию В-лимфоцитов, которые мигрируют в слизистую оболочку верхних дыхательных путей и образуют IgA, способствующие элиминации патогенов [66]. Так, употребление йогурта, приготовленного на основе бактерий-иммунобиотиков, способствует снижению уровня назальной колонизации *S. aureus*, *Str. pneumoniae* и *Str. pyogenes* [67].

Микроорганизмы рода *Corynebacterium*, наряду с *Mycobacterium*, *Nocardia* и *Rhodococcus* относятся к актинобактериям, в составе клеточной стенки которых содержатся миколовые кислоты и арабиногалактан, соединения, обладающие выраженными иммуномодулирующими свойствами [68]. Нами установлено, что интраназально введенный живой штамм *C. pseudodiphtheriticum* 'Соколов' модулирует опосредованный Toll-like рецепторами (TLR3) врожденный иммунный ответ в дыхательных путях новорожденных мышей, повышая их сопротивляемость к первичной респираторно-синцитиальной (RSV) инфекции и вторичной пневмококковой пневмонии. На этом основании даже было высказано мнение о том, что назальный спрей, содержащий штамм 'Соколов', может служить в качестве иммунобиотика, стимулирующего врожденный противовирусный и антибактериальный иммунитет, и использоваться для неспецифической профилактики сезонных RSV- и пневмококковой инфекций [69]. Вполне вероятно, что упомянутая выше способность *C. pseudodiphtheriticum* элиминировать *S. aureus* может быть связана не только с антимикробными свойствами коринебактерий, но и с иммуномодулирующей активностью миколов их клеточных стенок.

Таким образом, бактериотерапия пробиотиками готова послужить альтернативой антибиотикам в борьбе с носительством *S. aureus* и, возможно, других патобионтов на слизистой оболочке носа. К кандидатам на роль назальных пробиотиков можно отнести представителей родов *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*) и *Corynebacterium* (*C. pseudodiphtheriticum*). Коринебактерии, по нашему мнению, более предпочтительны, поскольку помимо антимикробной активности они обладают антивирулентными и иммуномодулирующими свойствами. Ниже приводим наши представления о том, как расширить возможности методов микробной терапии стафилококкового носительства.

Все коммерческие пробиотики на данный момент представляют собой культуры бактерий и дрожжевых грибов, выращенные на жидких питательных средах в биореакторе и состоящие из однотипных микробных клеток (планктонная форма). Для усиления терапевтического действия пробиотиков представляется целесообразным выращивать и приносить их в виде биопленки. Все микроорганизмы в естественной, природной среде образуют биопленку. Биопленка это хорошо защищенная от внешних воздействий структура, формирующаяся на поверхности объектов окружающей сре-

ды и тканей живых организмов, состоящая из микробных клеток и образованного ими межклеточного слизистого матрикса [70]. С помощью твердофазной технологии нами впервые была получена биопленка пробиотических бактерий (лактобацилл), и в опытах на мышцах продемонстрирована ее способность эффективно восстанавливать микрофлору при дисбиозе кишечника, вызванном антибиотиками [71]. В сравнении с планктонной формой, биопленка пробиотиков обладает значительно более выраженными антимикробными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [72]. Биопленка лактобацилл, выращенная на поверхности частиц сефадекса G-25, способна сохранять жизнеспособность в кислой среде желудка, колонизовать слизистую кишечника и снижать проницаемость кишечной стенки. Даже однократного применения биопленки пробиотика было достаточно, чтобы защитить новорожденных крыс от развития экспериментального некротизирующего энтероколита и его осложнений. Планктонная форма пробиотика была значительно менее эффективной [73]. Биопленка даже по внешнему виду резко отличается от планктонной формы бактерий. В привычной для микробиологов одноклеточной планктонной культуре бактерии неотличимы друг от друга и располагаются в виде беспорядочных скоплений. В биопленке микробные клетки гетерогенны по размеру и форме, соединены между собой особыми перемычками и имеют вид трёхмерной пространственной структуры [60, 70]. A. Prindle и соавт. [74] установили, что бактерии, которые обычно рассматриваются как примитивная форма жизни, в состоянии биопленки представляют собой единый многоклеточный комплекс, способный к саморегуляции посредством электрохимических импульсов, наподобие тех, которые возникают в нейронах. Будучи весьма сложно устроенной саморегулирующейся системой, резистентной к воздействию окружающей среды (включая факторы иммунитета) и имеющей сходство с природными аналогами, биопленка пробиотика, по нашему предположению, окажется способной более эффективно, чем планктонная форма, реализовать свои полезные свойства.

Недостаточную клиническую эффективность пробиотиков часто связывают с их «чужеродностью» для собственной микрофлоры организма. Колонизационная резистентность слизистых оболочек не позволяет экзогенным бактериям приживаться в организме. В ряде случаев применение коммерческих пробиотиков даже оказывает негативное воздействие на процесс восстановления микробиоты после антибиотикотерапии [75]. Альтернативой коммерческим пробиотикам является подход, основанный на восстановлении микробиоты, в случае развития дисбиотического состояния, с помощью штаммов собственных бактерий человека. Этот подход, известный как технология аутопробиотиков или – персонализированная симбионтная терапия (ПЕРСТ), предполагает выделение отдельных представителей микробиоты в виде чистых культур, их генетический анализ и возвращение бактерий обратно в кишечник после накопления их вне организма [37]. Аутоштаммы легко колонизируют слизистые оболочки и не вызывают реакции отторжения со стороны резидентной микрофлоры и иммунной системы хозяина. Таким образом, вместо пробиотиков в их классическом понимании с целью деколонизации стафилококковых носителей может использоваться технология ПЕРСТ на основе аутоштаммов назальных коринебактерий.

Показано, что длительная персистенция *S. aureus* на слизистой носа приводит к подавлению иммунного ответа в отношении данного патобионта, а также вызывает развитие локального хронического воспаления [76, 77]. Это состояние сопровождается стойким комменсальным сдвигом, который не может быть купирован до тех пор, пока стафилококк колонизирует данную нишу и доминирует в составе микробио-

ценоза. В таких случаях перед назначением пробиотиков может потребоваться удаление стафилококка со слизистой носа, например, с помощью антимикробных препаратов [78]. Учитывая выраженное побочное действие антибиотиков (усугубление дисбиоза, аллергияция организма, формирование антибиотикорезистентности), целесообразно использовать альтернативный подход – вакцинотерапию. Разработка лечебных стафилококковых вакцин пока не увенчалась успехом, что объясняется недостаточным объемом накопленных знаний в области патогенеза носительства и разнородностью клональной структуры стафилококка [79]. В такой ситуации для санации носителей *S. aureus* можно попытаться воспользоваться аутовакцинами. Для получения аутовакцины микробную культуру получают от пациента, накапливают на питательной среде, инактивируют и вводят в организм того же пациента. Данный метод стимуляции иммунного ответа против конкретного штамма возбудителя уже более ста лет применяется в медицине для лечения хронических стафилококковых гнойно-воспалительных заболеваний [80]. Ожидается, что такая иммунная реакция будет способствовать деколонизации носителей и снижению частоты развития у них эндогенной стафилококковой инфекции. Пероральная аутовакцинация с успехом была использована для борьбы с назальным носительством *Str. pneumoniae* и *Str. pyogenes*, а вот носители *S. aureus* оказались рефрактерными к такому способу деколонизации [81]. Можно предположить, что для санации этой категории носителей вакцинацию следовало проводить не перорально, а интраназально, поскольку аппликация микробной культуры на слизистую оболочку носа приводит к формированию местной иммунной защиты [66]. Также необходимо подумать и о возможности наработки аутовакцин из биопленки *S. aureus* [82-84].

Следует иметь в виду, что деколонизация не всегда предполагает полное освобождение от золотистого стафилококка. Присутствие небольшого количества «адаптированных» патобионтов в составе микробного консорциума не представляет опасности для организма. Некоторые авторы отмечают даже определенную выгоду, которую приносит носительство *S. aureus*, – оно позволяет поддерживать в организме определенный уровень иммунного ответа к стафилококку. Так, смертность от стафилококкового сепсиса среди пациентов, которые не являлись носителями, была в четыре раза выше, чем среди тех, кто до заболевания был колонизован золотистым стафилококком [2]. Помимо этого показано, что высокие концентрации *S. aureus* индуцируют синтез провоспалительных цитокинов TNFα и ингибируют образование противовоспалительных IL-10, а небольшие количества *S. aureus* – наоборот, способствуют подавлению воспалительной реакции [85]. В целом, при деколонизации *S. aureus* усилия должны быть направлены не на тотальное «искоренение» данного микроба, а на восстановление функции контроля организма хозяина над состоянием микробиоты. В результате формирования полноценного микробиоценоза должен заработать естественный механизм саморегуляции, ограничивающий колонизацию, размножение и вирулентность патобионтов. В зависимости от состояния местной экосистемы и микроокружения патобионты могут быть вредными, нейтральными или даже полезными для организма [86]. Решить задачу восстановления колонизационной резистентности организма с помощью антибиотиков, по понятным причинам, не удастся.

Выводы:

1) Проблема носительства *S. aureus* и борьбы с ним остаётся актуальной. Элиминация *S. aureus* может привести не только к предотвращению микробных осложнений у пациентов, но и к самовосстановлению подавленной стафилококками резидентной микробиоты, оздоровлению носоглотки и организма в целом.

2) Назальная микробиота играет важную роль в защите организма от бактерионосительства, и ее восстановление является необходимым, а возможно и достаточным, условием достижения эффекта стойкой деколониации.

3) Дальнейшие разработки в области микробиологии, молекулярной биологии и иммунологии микробных биопленок, аутопробиотиков и аутовакцин позволят создать эффективный способ лечения дисбиоза носа, проявлением которого является стафилококковое носительство.

4) Рассмотренные подходы к восстановлению нормального микробиоценоза полости носа будут полезны при разработке новых, «экологических» способов профилактики и других заболеваний, для которых известен феномен бактерионосительства, в том числе менингококковой, пневмококковой, стрептококковой, гемофильной, коклюшной и дифтерийной инфекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 5-14, 16-28, 30-59, 61-69, 71-82, 84 см. REFERENCES)

3. Миронов А. Ю., Савицкая К. И., Воробьев А. А. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000; 1: 81-4.
4. Миронов А. Ю., Воробьев А. А. Патогенные кокки. Воробьев А. А., ред. М.: Русский врач; 2000.
15. Мулюкин А.Л., Сузина Н.Е., Мельников В.Г., Гальченко В.Ф., Эль-Регистан Г.И. Состояние покоя и фенотипическая вариабельность у *Staphylococcus aureus* и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Микробиология*. 2014; 83(1): 15-27.
29. Потёмкина Е.Е., Мазурова И.К., Платонова Т.В., Корженкова М.П. Особенности местных иммунологических реакций при дифтерийной инфекции у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1989; 10: 34-8.
60. Мельников В.Г. Поверхностные структуры грампозитивных бактерий в межклеточном взаимодействии и пленкообразовании. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 2: 119-23.
70. Мельников В.Г. Новое поколение пробиотиков. *Медицинский академический журнал*. 2017; 17(4): 64-7.
83. Мельников В.Г. К вопросу о безвредности условно-патогенных микроорганизмов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; 3: 15-8.
84. Харсеева Г.Г., Фролова Я.Н., Миронов А.Ю. Биопленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(4): 346-54.

REFERENCES

1. Khosravi A., Mazmanian S.K. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16(2): 221-7.
2. Wertheim H.F., Vos M.C., Ott A., Van Belkum A., Voss A., Kluytmans J.A., et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004; 364: 703-5.
3. Mironov A. Yu., Savitskaya K. I., Vorobyov A. A. Opportunistic microorganisms in diseases of the respiratory tract in patients of the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000; 1: 81-4. (in Russian)
4. Mironov A. Yu., Vorob'yov A. A. Pathogenic cocci [Patogennyye kokki]. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: Russkiy vrach; 2000. (in Russian)
5. Nielsen J., Ladefoged S.D., Kolmos H.J. Dialysis catheter-related septicemia-focus on *Staphylococcus aureus* septicemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2847-52.
6. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C., van Leeuwen W., van Belkum A., Verbrugh H.A. et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect. Dis.* 2005a; 5(12): 751-62.
7. Balci D.D., Duran N., Ozer B., Gunesacar R., Onlen Y., Yenin J.Z., High prevalence of *Staphylococcus aureus* cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19: 238-42.
8. Laudien M., Gadola S. D., Podschun R., Hedderich J., Paulsen J., Reinhold-Keller E., et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 28: 51-5.
9. Kotpal R., S K.P., Bhalla P., Dewan R., Kaur R. Incidence and risk factors of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in HIV-infected individuals in comparison to HIV-uninfected individuals: a case-control study. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* 2016; 15: 141-7.

10. Immergluck L., Jain S., Ray S., Mayberry R., Satola S., Parker T., et al. Risk of skin and soft tissue infections among children found to be *Staphylococcus aureus* MRSA USA300 carriers. *West. J. Emerg. Med.* 2017; 18: 201-12.
11. Septimus E.J., Schweizer M.L. Decolonization in prevention of health care-associated infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29: 201-22.
12. Wertheim H.F.L., Verveer J., Boelens H.A.M., van Belkum A., Verbrugh H.A., Vos M.C. Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005b; 49: 1465-7.
13. Hanssen, A.-M., Kindlund, B., Stenklev, N. C., Furberg, A.-S., Fismen, S., Olsen, R. S., et al. Localization of *Staphylococcus aureus* in tissue from the nasal vestibule in healthy carriers. *BMC Microbiol.* 2017; 17: 89.
14. Rigault J., Morgene M. F., Gavid M., Lelonge Y., He Z., Carricajo A., et al. Intracellular activity of antimicrobial compounds used for *Staphylococcus aureus* nasal decolonization. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73(11): 3044-8.
15. Mulyukin A.L., Suzina N.E., Melnikov V.G., Gal'chenko V.F., El-Registan G.I. Dormancy and phenotypic variability in *Staphylococcus aureus* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Mikrobiologiya*. 2014; 83(1): 15-27. (in Russian)
16. Otto M. MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol.* 2012; 14: 1513-21.
17. Antonov N.K., Garzon M.C., Morel K.D., Whittier S., Planet P.J., Lauren C.T. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3350-6.
18. Kluytmans J.A., Wertheim H.F. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection.* 2005; 33: 3-8.
19. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A., Abraham A.G., Larsen L.A., Christensen K., et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci. Adv.* 2015; 1(5): e1400216.
20. Nouwen J.L., Fieren M.W., Snijders S., Verbrugh H.A., van Belkum A. Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int.* 2005; 67: 1084-92.
21. Muthukrishnan, G., Lamers, R. P., Ellis, A., Paramanandam, V., Persaud, A. B., Tafur, S., et al. Longitudinal genetic analyses of *Staphylococcus aureus* nasal carriage dynamics in a diverse population. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 221.
22. Ghasemzadeh-Moghaddam H., Neela V., van Wamel W., Hamat R.A., Shamsudin M.N., Hussin N.S. et al. Nasal carriers are more likely to acquire exogenous *Staphylococcus aureus* strains than non-carriers. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(11): 998.e1-7.
23. Nouwen J., Boelens H., van Belkum A., Verbrugh H. Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect. Immun.* 2004; 72: 6685-88.
24. van Belkum A., Verkaik N.J., de Vogel C.P., Boelens H.A., Verveer J., Nouwen J.L., et al. Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1820-6.
25. Lemmens N., van Wamel W., Snijders S., Lesse A.J., Faden H., van Belkum A. Genomic comparisons of USA300 *Staphylococcus aureus* colonizing the nose and rectum of children with skin abscesses. *Microb. Pathog.* 2011; 50: 192-9.
26. Rao Q., Shang W., Hu X., Rao X. *Staphylococcus aureus* ST121: a globally disseminated hypervirulent clone. *J. Med. Microbiol.* 2015; 64(12): 1462-73.
27. Casadevall A., Pirofski L.A. What is a host? Incorporating the microbiota into the damage-response framework. *Infect. Immun.* 2015; 83(1): 2-7.
28. Melnikov V.G. Treatment of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* carriers. *Int. J. Probiotics Prebiotics.* 2009; 4 (2): 150-1.
29. Potyomkina E.E., Mazurova I.K., Platonova T.V., Korzenkova M.P. Features of local immunological reactions in children with diphtheria infection. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1989; 10: 34-8. (in Russian)
30. Korpela K., Salonen A., Virta L.J., Kekkonen R.A., Forslund K., Bork P., et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish preschool children. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10410.
31. Andersen P.S., Pedersen J.K., Fode P., Skov R.L., Fowler V.G.Jr., Stegger M., et al. Influence of host genetics and environment on nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Danish middle-aged and elderly twins. *J. Infect. Dis.* 2012; 206: 1178-84.
32. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.L., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009; 326(5960): 1694-7.
33. Bogaert D., Keijsers B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E., et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS ONE.* 2011; 6(2): e17035.
34. Leman K.P., Armitage G.C., Relman D.A., Fischbach M.A. Microbiota-targeted therapies: an ecological perspective. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(137): 137rv5.
35. Petchey O.L., Eklof A., Borrvall C., Ebenman B. Trophically unique species are vulnerable to cascading extinction. *Am. Nat.* 2008; 171(5): 568-79.
36. Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 26191.
37. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., Kondratenko Y., Lavrenova N., Korobeynikov A. et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalized microbiota. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1869.
38. Stubbendieck R.M., Straight P.D. Multifaceted interfaces of bacterial competition. *J. Bacteriol.* 2016; 198: 2145-55.

39. Tarantino V., Savaia V., D'Agostino R., Silvestri M., Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol. Pol.* 2018; 72(3): 33-8.
40. Deasy A.M., Guccione E., Dale A.P., Andrews N., Evans C.M., Bennett J.S., et al. Nasal inoculation of the commensal *Neisseria lactamica* inhibits carriage of *Neisseria meningitidis* by young adults: a controlled human infection study. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60: 1512-20.
41. Boris M., Sellers T.F. Jr, Eichenwald H.F., Ribble J.C., Shinefield H.R. Bacterial interference; protection of adults against nasal *Staphylococcus aureus* infection after colonization with a heterologous *S. aureus* strain. *Am. J. Dis. Child.* 1964; 108: 252-61.
42. Houck P.W., Nelson J.D. & Kay J.L. Fatal septicemia due to *Staphylococcus aureus* 502A. Report of a case and review of the infectious complications of bacterial interference programs. *Am. J. Dis. Child.* 1972; 123: 45-8.
43. Barbagelata M.S., Alvarez L., Gordiola M., Tuschcherr L., von Eiff C., Becker K. et al. Auxotrophic mutant of *Staphylococcus aureus* interferes with nasal colonization by the wild type. *Microbes Infect.* 2011; 13(12-13): 1081-90.
44. Frank D.N., Feazel L.M., Bessesen M.T., Price C.S., Janoff E.N., Pace N. R. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS one.* 2010; 5(5): e10598.
45. Cleland E.J., Drilling A., Bassiouni A., James C., Vreugde S., Wormald P.J. Probiotic manipulation of the chronic rhinosinusitis microbiome. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4(4): 309-14.
46. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9(378). pii: eaah4680.
47. Sugimoto S., Iwamoto T., Takada K., Okuda K., Tajima A., Iwase T. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. *J. Bacteriol.* 2013; 195(8): 1645-55.
48. Park B., Iwase T., Liu G.Y. Intranasal application of *S. epidermidis* prevents colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice. *PLoS ONE.* 2011; 6(10): e25880.
49. Bitschar K., Sauer B., Focken J., Dehmer H., Moos S., Konnerth M. et al. Lugdunin amplifies innate immune responses in the skin in synergy with host- and microbiota-derived factors. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 2730.
50. Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C., Berscheid A., Janek D., Weidenmaier C., et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature.* 2016; 535: 511-6.
51. Alvarez A.S., Remy L., Allix-Béguec C., Ligier C., Dupont C., Leminor O. et al. Patient nostril microbial flora: individual-dependency and diversity precluding prediction of *Staphylococcus aureus* acquisition. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(1): 70-8.
52. Johnson R.C., Ellis M.W., Lanier J.B., Schlett C.D., Cui T., Merrell D.S. Correlation between nasal microbiome composition and remote purulent skin and soft tissue infections. *Infect. Immun.* 2015; 83(2): 802-11.
53. Kaspar U., Kriegeskorte A., Schubert T., Peters G., Rudack C., Pieper D.H., et al. The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ. Microbiol.* 2016; 18(7): 2130-42.
54. Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J., Hwang P.H., Cho D.Y., Holmes S., et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(6): 631-40.
55. Karlyshev A.V., Melnikov V.G. Draft Genome Sequence of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* strain 090104 «Sokolov». *Genome Announc.* 2013; 1(6): e00921-13.
56. Kiryukhina N.V., Melnikov V.G., Suvorov A.V., Morozova Y.A., Ilyin V.K. Use of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* for elimination of *Staphylococcus aureus* from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment. *Probiotics Antimicro. Prot.* 2013; 5(4): 233-8.
57. Uehara Y., Nakama H., Agematsu K., Uchida M., Kawakami Y., Abdul Fatah A.S. et al. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *J. Hosp. Infect.* 2000; 44(2): 127-33.
58. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* exploits *Staphylococcus aureus* virulence components in a novel polymicrobial defense strategy. *mBio.* 2019; 10: e02491-18.
59. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabriliska R.A., Rumbaugh K.P., Lemon K.P. *Staphylococcus aureus* shifts toward commensalism in response to *Corynebacterium* species. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1230.
60. Melnikov V.G. Surface structures of gram-positive bacteria in the intercellular interaction and biofilm formation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 2: 119-23. (in Russian)
61. Leung C.Y., Weitz J.S. Not by (good) microbes alone: towards immunocommenseal therapies. *Trends Microbiol.* 2019; 27(4): 294-302.
62. Sjogren Y.M., Tomacic S., Lundberg A., Sjogren Y.M., Tomacic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 1842-51.
63. Kondrashova A., Seiskari T., Ilonen J., Kniip M., Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS.* 2013; 121(6): 478-93.
64. Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J.F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160(1): 1-9.
65. Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 192-8.
66. Villena J., Laino J., Suvorov A., Melnikov V., Alvarez S. Immunobiotic and recombinant lactic acid bacteria: soldiers in the fight against *Streptococcus pneumoniae*. In: Shabir Ahmad Mir, ed. Recent trends in immunology. SM Online Publishers LLC; 2015: 1-30.
67. Glück U., Gebbers J-O. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77(2): 517-20.
68. Burkovski A. The role of corynomycolic acids in *Corynebacterium*-host interaction. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018; 111(5): 717-25.
69. Kanmani P., Clua P., Vizoso Pinto M.G., Rodriguez C., Salva S., Alvarez S., Melnikov V., Kitazawa H., Villena J. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to Respiratory Syncytial Virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection. *Front Microbiol.* 2017; 8: Article 1613.
70. Melnikov V.G. New generation of probiotics. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2017; 17(4): 64-7. (in Russian)
71. Ushakova N.A., Abramov V.M., Khlebnikov V.S., Semenov A.M., Kuznetsov B.B., Kozlova A.A., et al. Properties of the probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 8-RA-3 grown in a biofilm by solid substrate cultivation method. *Probiotics Antimicro. Prot.* 2012; 4(3): 180-6.
72. Aoudia N., Rieu A., Briandet R., Deschamps J., Chluba J., Jego G., et al. Biofilms of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus fermentum*: Effect on stress responses, antagonistic effects on pathogen growth and immunomodulatory properties. *Food Microbiol.* 2016; 53(Pt A): 51-9.
73. Olson J., Rager T., Navarro J., Mashburn-Warren L., Goodman S., Besner G. Harvesting the benefits of biofilms: A novel probiotic delivery system for the prevention of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(6): 936-41.
74. Prindle A., Liu J., Asally M., Ly S., Garcia-Ojalvo J., Suel G.M. Ion channels enable electrical communication in bacterial communities. *Nature.* 2015; 527: 59-63.
75. Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S. et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell.* 2018; 174(6): 1406-23.
76. Quinn G.A., Cole A.M. Suppression of innate immunity by a nasal carriage strain of *Staphylococcus aureus* increases its colonization on nasal epithelium. *Immunology.* 2007; 122 (1): 80-9.
77. Oliveira D., Borges A., Simões M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins (Basel).* 2018; 10(6). pii: E252.
78. Laux C., Peschel A., Krismer B. *Staphylococcus aureus* colonization of the human nose and interaction with other microbiome members. *Microbiol. Spectr.* 2019; 7(2). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018.
79. Redi D., Raffaelli C.S., Rossetti B., De Luca A., Montagnani F. *Staphylococcus aureus* vaccine preclinical and clinical development: current state of the art. *New Microbiol.* 2018; 41(3): 208-13.
80. Holtfreter S., Jursa-Kulesza J., Masiuk H., Verkaik N.J., de Vogel C., Kolata J. et al. Antibody responses in furunculosis patients vaccinated with autologous formalin-killed *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 30(6): 707-17.
81. Zagolski O., Strek P., Kasprowiec A., Bialecka A. Effectiveness of polyvalent bacterial lysate and autovaccines against upper respiratory tract bacterial colonization by potential pathogens: a randomized study. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21:2997-3002.
82. Harro J.M., Peters B.M., O'May G.A., Archer N., Kerns P., Prabhakara R. et al. Vaccine development in *Staphylococcus aureus*: taking the biofilm phenotype into consideration. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010; 59(3): 306-23.
83. Melnikov V.G. To the point of the pathogenicity of opportunistic microorganisms. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; №3: 15-8. (in Russian)
84. Kharseeva G.G., Frolova Ya.N., Mironov A.Yu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronicity of the infectious process. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2015; 135(4): 346-54. (in Russian)
85. Schwartz J.S., Peres A.G., Mfuna Endam L., Cousineau B., Madrenas J., Desrosiers M. Topical probiotics as a therapeutic alternative for chronic rhinosinusitis: a preclinical proof of concept. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016; 30(6): 202-5.
86. Tso G.H.W., Reales-Calderon J.A., Tan A.S.M., Sem X., Le G.T.T., Tan TG et al. Experimental evolution of a fungal pathogen into a gut symbiont. *Science.* 2018; 362(6414): 589-95.