

УДК 614.446.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Обзорная статья



Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции

С.А. Свистунов¹, А.А. Кузин¹, Д.А. Жарков¹, Е.В. Ланцов¹, С.А. Морозов¹,
И.А. Свистунова², В.В. Шкарупа¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский аграрный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье представлен анализ данных современной литературы, посвященной изучению вопросов ранней диагностики раневой инфекции. Достоверно известно, что заживление представляет собой очень сложный и динамичный механизм реэпителизации раны. Нормальная микрофлора кожи при этом играет важную роль в поддержании гомеостаза и формировании кожного покрова. Существует около 1000 видов микроорганизмов, относящихся к нормальной флоре кожи человека и не причиняющих никакого вреда здоровым людям. Вместе с тем есть микроорганизмы, приводящие при попадании в рану к развитию инфекционных осложнений в результате нарушения целостности кожного покрова. Они включают в себя как грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), так и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* и др.). Раннее выявление этих микроорганизмов будет способствовать своевременному и качественному лечению раневой инфекции. В настоящее время существуют определенные условия, ограничивающие применение микробиологических методов исследования, используемых для установления клинического диагноза раневой инфекции (длительное время проведения, трудоемкость, необходимый уровень квалификации специалистов и др.). Это диктует необходимость разработки новых, быстрых и простых в использовании методов диагностики раневой инфекции. С этой целью группой исследователей из России (Сколковский институт науки и технологий) и США (Техасский университет в Остине) недавно были разработаны носимые датчики для диагностики раневой инфекции. Эти датчики могут быть встроены в раневые повязки и способны обнаруживать определенные биомаркеры, указывающие на наличие раневой инфекции. Среди этих биомаркеров наиболее часто используются pH и мочевая кислота, но существует и множество других (молочная кислота, оксигенация, медиаторы воспаления, метаболиты бактерий или сами бактерии). В настоящее время развитие микроэлектроники, появление биохимических датчиков, активной микрофлюидики и безболезненных микроигл привели к созданию следующих поколений носимых биосенсоров, которые дают совершенно новые возможности в борьбе с раневой инфекцией.

Ключевые слова: биомаркеры; диагностика; исследование; микроорганизмы; носимые биосенсоры; раневая инфекция; раны.

Как цитировать

Свистунов С.А., Кузин А.А., Жарков Д.А., Ланцов Е.В., Морозов С.А., Свистунова И.А., Шкарупа В.В. Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 1. С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Review Article

Modern technologies of early diagnosis of wound infection

Sergey A. Svistunov¹, Aleksandr A. Kuzin¹, Denis A. Zharkov¹, Evgeniy V. Lantsov¹,
Sergey A. Morozov¹, Irina A. Svistunova², Vitaliy V. Shkarupa¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Agrarian University, Saint Petersburg Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of the data of modern literature devoted to the study of early diagnosis of wound infection. It is well known that wound healing is a very complex and dynamic mechanism of wound re-epithelialization. At the same time, the normal microflora of the skin plays an important function for maintaining homeostasis and the formation of the skin. There are about 1000 species of microorganisms belonging to the normal flora of human skin and do not cause any harm to healthy people. At the same time, there are microorganisms that, when they enter the wound, lead to the development of infectious complications of wounds as a result of a violation of the integrity of the skin. They include both gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, etc.). Early detection of these microorganisms will contribute to timely and high-quality treatment of wound infection. Currently, there are certain conditions that limit the use of microbiological research methods used to establish a clinical diagnosis of wound infection (long duration, labor intensity, required level of qualification of specialists, etc.). This dictates the need to develop new, fast and easy-to-use methods for diagnosing wound infection. To this end, a group of researchers from Russia (Skolkovo Institute of Science and Technology) and the USA (University of Texas at Austin) have recently developed wearable sensors for the diagnosis of wound infection. These sensors can be embedded in wound dressings and are able to detect certain biomarkers indicating the presence of wound infection. Among these biomarkers, pH and uric acid are the most commonly used, but there are many others (lactic acid, oxygenation, inflammatory mediators, bacterial metabolites or the bacteria themselves). Currently, the development of microelectronics, the emergence of biochemical sensors, active microfluidics and painless microneedles have led to the creation of new generations of wearable biosensors that provide completely new opportunities in the fight against wound infection.

Keywords: biomarkers; diagnostics; microorganisms; research; wearable biosensors; wound infection; wounds.

To cite this article

Svistunov SA, Kuzin AA, Zharkov DA, Lantsov EV, Morozov SA, Svistunova IA, Shkarupa VV. Modern technologies of early diagnosis of wound infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

Received: 31.10.2023

Accepted: 16.12.2023

Published: 29.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

科学审查

伤口感染早期诊断的现代技术

Sergey A. Svistunov¹, Aleksandr A. Kuzin¹, Denis A. Zharkov¹, Evgeniy V. Lantsov¹,
Sergey A. Morozov¹, Irina A. Svistunova², Vitaliy V. Shkarupa¹¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia² Saint Petersburg State Agrarian University, Saint Petersburg Russia

简评

本文分析了目前专门研究伤口感染早期诊断问题的现代文献资料。众所周知，伤口愈合是一种非常复杂和动态的伤口再上皮化机制。正常皮肤微生物菌群在维持皮肤稳态平衡和形成皮肤覆盖层方面发挥着重要作用。属于人体皮肤正常菌群的微生物约有1000种，它们不会对健康人造成任何伤害。然而，也有微生物在进入伤口时会因皮肤完整性受损而导致感染并发症的发展。它们包括革兰氏阳性菌（*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*）和革兰氏阴性菌（*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*）。及早发现这些微生物将有助于及时、高质量地治疗伤口感染。目前，用于建立伤口感染临床诊断的微生物检查方法的应用存在一定的条件限制（实施时间长、劳动强度大、专家资质要求高等）。因此，有这就需要开发新的、快速的和易于使用的方法来诊断伤口感染。为此，来自俄罗斯（Skolkovo Institute of Science and Technology）和美国（University of Texas at Austin）的一组研究人员最近开发出了用于诊断伤口感染的可穿戴传感器。这些传感器可嵌入伤口敷料中，并能检测出某些指示伤口感染存在的生物标志物。在这些生物标志物中，pH 值和尿酸是最常用的，但还有许多其他生物标志物（乳酸、氧饱和度、炎症介质、细菌代谢物或细菌本身）。如今，微电子技术的进步、生化传感器、有源微流体技术和无痛微针的出现，催生了新一代可穿戴生物传感器，为伤口感染控制提供了全新的可能性。

关键词：生物标记；诊断；研究；微生物；可穿戴生物传感器；伤口感染；伤口。

To cite this article

Svistunov SA, Kuzin AA, Zharkov DA, Lantsov EV, Morozov SA, Svistunova IA, Shkarupa VV. 伤口感染早期诊断的现代技术. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(1):59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>

收到: 31.10.2023

接受: 16.12.2023

发布日期: 29.03.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфицирование раны представляет собой серьезное осложнение раневого процесса, оказывает негативное влияние на его течение и заживление ран, снижает качество жизни больных и создает необходимость больших экономических затрат для их диагностики и лечения. Известно, что только в Великобритании у 3–4 % пациентов выявляются инфекционные осложнения ран. При этом уровень летальности от послеоперационных осложнений, связанных с инфицированием раны, составляет более 5 %, а стоимость лечения одного случая — более 6000 евро [1].

Ретроспективное исследование, проведенное в США, показало, что только в 2018 г. от инфицированных или неинфицированных ран пострадали около 8,2 млн человек. Самые высокие затраты были связаны с необходимостью лечения как острого, так и хронического течения раневого процесса. Необходимо отметить, что из-за таких факторов, как старение населения и рост заболеваемости диабетом и ожирением, хроническая раневая инфекция приобретает все большее значение в лечении ран [2].

Доля инфекционных осложнений раневого процесса в России составляет 6,7 %, из которых до 24,2 % приходится на послеоперационные осложнения. До 8 % всех клинических случаев раневой инфекции заканчивается летальным исходом, а стоимость лечения одного случая инфицирования увеличивается [3].

В этом контексте важно диагностировать раневую инфекцию как можно раньше, чтобы обеспечить наиболее эффективный курс лечения для пациента. Используемые в настоящее время методы диагностики раневой инфекции, как правило, заключаются в клиническом осмотре раны, оценке общесоматического статуса и микробиологическом исследовании раневого отделяемого. Несмотря на простоту их использования, эти методы имеют ряд недостатков, таких как необходимость травмирующего снятия повязки, зависимость результата анализа от опыта врача, длительное время проведения лабораторных исследований. Кроме этого, анализ культур, получаемых методом взятия мазка с раневой поверхности, не позволяет идентифицировать бактерии в глубоких слоях раны. Для исследования материалов из глубже лежащих слоев раны необходимо выполнять биопсию, что создает необходимость у медицинского персонала получения дополнительных знаний и умений.

Цель исследования — анализ современных средств диагностики раневых инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подробно изучены 34 литературных источника 2007–2023 гг. (7 отечественных и 27 зарубежных) по проблеме выявления, профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В работе использованы

системный и научный подходы, предполагающие учет эпидемиологических и клинико-патогенетических аспектов диагностики, профилактики и лечения раневой инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заживление ран представляет собой сложный, многоступенчатый процесс. На пути патогенных микроорганизмов, попадающих на кожу и внедряющихся в покровные ткани человека, стоит несколько барьеров, основные из которых — это слой безъядерных клеток (роговой слой), местный температурный градиент на границе «покровная ткань — внешняя среда», местные механизмы иммунной защиты, а также физиологический уровень pH и биохимические соединения желез внешней секреции. Фактор раны нивелирует практически все защитные барьеры, создавая «входные ворота» для микроорганизмов. Понимание условий, улучшающих динамику заживления, имеет решающее значение для разработки новых стратегий в лечении ран и профилактики их осложнений [4]. Следуя глобальной тенденции к автоматизации, традиционные методы заживления ран и исследований были усовершенствованы с использованием активной микрофлюидики и технологий «лаборатория на чипе». Эти миниатюрные системы анализа позволяют осуществлять точный пространственный и временной контроль над рядом динамических факторов микросреды (температура, уровень pH), включая биохимические и кислородные градиенты [1, 2, 5–31].

Существующий в настоящее время подход к лабораторной идентификации микроорганизмов, вызывающих раневую инфекцию, методом мазка с поверхности раны основан на том, что инфицирование ран обусловлено несколькими специфичными возбудителями (аэробные и анаэробные микроорганизмы). Однако в большинстве случаев их перечисление не коррелирует с клинической картиной раневой инфекции и не учитывает относительную патогенность изолятов, а также наличие микроорганизмов в ране (потенциально смешивая оппортунистические инфекционные агенты на поверхности кожи с патогенами в ране). Пункционная биопсия частично устраняет эти проблемы, но она инвазивна, болезненна для пациента, требует много времени для рутинного мониторинга и может привести к распространению инфекции. Культуральный метод позволяет определить конкретный вид возбудителя с дальнейшим определением чувствительности его к антибактериальным препаратам. Однако когда большинство инфекций изначально полимикробные, представленный аргумент теряет свою актуальность. Кроме того, возбудителями часто являются анаэробные бактерии, которые, как известно, трудно культивировать *in vitro*, поэтому их часто упускают из виду, несмотря на их значительный вклад в микробную биомассу и патогенность. Микробиологический метод также недооценивает

вклад трудно поддающихся культивированию микроорганизмов, которые часто ассоциируются с биопленкой. Следовательно, микробиологический посев на практике дает лишь те прогностические результаты, которые возможно интерпретировать при манифестации инфекции (и когда очевиден преобладающий вид возбудителя). Поэтому посев зачастую дает предварительное подтверждение и редко позволяет определить четкую причинно-следственную связь в диагностике раневой инфекции (между клинической картиной и видом возбудителя). Необходимо также учитывать, что для получения чистой культуры может потребоваться несколько дней, в течение которых уже начинается антибиотикопрофилактика (до получения первых результатов микробиологических исследований). При ранних локальных полимикробных инфекциях без данных о доминирующем патогене лечение начинается с применения противомикробных препаратов широкого спектра действия.

Диагностика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и смешанных праймерных панелей обладает потенциалом для идентификации и количественного определения микроорганизмов с хорошей чувствительностью. В идеальных случаях ПЦР может также обнаруживать гены устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что позволяет обосновать предположения о наиболее вероятных патогенах и штаммах. Хотя теоретически было бы возможно создать диагностические тест-системы для большинства организмов и штаммов, обычно обнаруживаемых в ранах, более практичным остается использование определенных праймерных панелей для гипотетической идентификации присутствующих патогенов. Секвенирование и ПЦР позволяют избежать предвзятости в отношении анаэробов и «привередливых» микроорганизмов, наблюдаемых при методах культивирования, и обеспечивают более реалистичные показатели микробного разнообразия в раневом содержимом. Тем не менее они требуют больших ресурсов, и их использование по-прежнему оправданно только при наличии явных случаев заражения раневой инфекцией. Установление таких случаев при сложных, трудно заживающих ранах остается ключевой проблемой профилактики и лечения раневой инфекции. Преимущества этих методов, к сожалению, имеют несколько недостатков. Эти системы требуют чистых образцов и могут быть подвержены влиянию ДНК пациента (которая может значительно превышать количество микроорганизмов в образцах раневого содержимого). Они не могут отличить жизнеспособные патогены от нежизнеспособных и требуют дорогостоящего оборудования, которое имеется только в лабораториях крупных лечебно-профилактических организаций. Кроме того, базы данных генетических последовательностей часто смещены в сторону патогенных микроорганизмов, что приводит к значительной недооценке истинного видового разнообразия в ране. Внедрение этих методов в практику является ограниченным, они используются не столько для

мониторинга или рутинного скрининга, сколько в качестве инструмента исследования при клинически очевидном течении раневой инфекции. Таким образом, роль ПЦР в настоящее время скорее подтверждающая, чем прогностическая.

В будущем молекулярные методы для выявления инфекции станут более доступными, их подтверждающая роль будет иметь решающее значение в диагностике инфекционных осложнений. Однако для того, чтобы сделать это возможным или использовать в рутинных скринингах для выявления инфекции на ранних стадиях развития, потребуются дальнейшее технологическое усовершенствование и автоматизация процесса идентификации микроорганизмов, позволяющих сократить трудозатраты и время на выполнение исследований [13].

Альтернативным, развивающимся подходом к диагностике раневой инфекции является измерение концентрации различных маркеров системной воспалительной реакции, свидетельствующих о развитии генерализованного инфекционного процесса. В настоящее время к таким биомаркерам можно отнести С-реактивный белок, прокальцитонин и другие гематологические маркеры, а совсем недавно было предложено контролировать высвобождение липокалина из стимулированных нейтрофилов цельной крови (Venge P. et al., 2019). Все эти маркеры обычно измеряются в образцах крови или плазмы и отражают состояние системного воспаления. Выявление биомаркеров в крови на фоне местных проявлений раневой инфекции может указывать на развивающееся системное воспаление и необходимость коррекции антибиотикотерапии. В то же время необходимо отметить, что на ранних стадиях развития раневого процесса диагностическое значение данных маркеров не столь очевидно, поскольку их концентрация в плазме крови незначительна и не происходит активации значительного системного ответа. Таким образом, отбор проб из самой раны, вероятно, дает большую возможность дифференциации микроорганизмов на ранних стадиях течения раневого процесса [25–29].

Альтернативным, неинвазивным подходом является визуализация, либо термическая, либо ультрафиолетовая. Мультиспектральный анализ позволяет отслеживать размер, общие биохимические маркеры воспаления и флуоресцентные метаболиты микроорганизмов, находящиеся в ране. Визуализация основана на мощных фтор- и хромофорах, вырабатываемых инфицирующими микроорганизмами. К ним относятся порфирины и пиоцианины, которые можно отличить по аутофлуоресценции. Хотя флуоресценция способна обнаруживать большое разнообразие раневых бактерий, продуцирующих порфирин (красная флуоресценция), и пиоцианин, в свою очередь продуцирующий *Pseudomonas aeruginosae* (голубая флуоресценция), однако определение многих из них зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование. Этот подход может принести значительную пользу

при обнаружении очага инфицирования в ране для проведения санации и эффективного удаления бионагрузки/биопленки, но он не обязательно выявляет зарождающуюся инфекцию. Расширение такого подхода заключается в окрашивании раны с использованием реагентов, которые специфически связаны компонентами биопленки, например использование красителей для окрашивания зубного налета и биопленки в ранах. Несмотря на простоту, эти подходы служат цели обнаружения бионагрузок/биопленок, для проведения последующей санации очага инфекции. Такие достижения в технологиях и устройствах обнаружения микробов подчеркивают важность и прогресс, достигнутый в данной области на современном этапе. С точки зрения идеальных клинических требований соответствующие устройства должны быть неинвазивными и простыми в использовании, выявлять любые потенциальные очаги инфекции (включая биопленку), быть достаточно чувствительными для обнаружения на начальных стадиях (ранних, неочевидных) инфекций и обеспечивать немедленные результаты визуализации микробного загрязнения, которые помогут практикующему врачу оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Хотя не все эти критерии в настоящее время соблюдены, прогресс очевиден и новые подходы продолжают развиваться, включая технологию обнаружения возбудителей инфекционных осложнений в ране [19, 20, 22, 23].

На сегодняшний день на мировом рынке представлены различные торговые марки опико-электронных решений. Так, на индийском внутреннем рынке представлено инновационное устройство для визуализации ILLUMINATE® компании Aduvo Diagnostics, которое может выдавать мультиспектральные изображения аутофлуоресценции. Используя алгоритмы машинного обучения на полученных изображениях, эта технология может помочь в визуализации очагов раневой инфекции (рис. 1). Производителем заявлено, что устройство предназначено для продажи только в Индии.

В линейке канадской компании MolecuLight Inc. имеются два портативных решения: MolecuLight i:X® и MolecuLight DX™ (рис. 2–5), активно применяемых на американском рынке. Оба этих устройства позволяют в режиме реального времени определить размер контактной/интактной поверхности раны и уровень контаминации ран микроорганизмами с помощью флуоресцентной визуализации. Основными преимущественными изменениями в усовершенствованной модели DX являются новые технологические решения (увеличен объем памяти, размер экрана, качество камеры).

Следующим альтернативным методом диагностики является обнаружение определенных биомаркеров раневой инфекции. Чтобы повысить комфорт пациента и исключить травматичный и болезненный процесс снятия повязки, идеальным способом мониторинга биомаркеров на сегодняшний день представляется использование носимых датчиков биомаркеров инфекции, встроенных



Рис. 1. Устройство ILLUMINATE® индийской компании Aduvo Diagnostics

Fig. 1. ILLUMINATE® device from Indian company Aduvo Diagnostics



Рис. 2. Устройство MolecuLight i:X® канадской компании MolecuLight Inc.

Fig. 2. MolecuLight i:X® device from the Canadian company MolecuLight Inc



Рис. 3. Устройство MolecuLight DX™ той же компании способно обнаружить большинство видов бактерий, продуцирующих порфирин, при повышенной бактериальной нагрузке ($>10^4$ КОЕ/гр)

Fig. 3. The company's MolecuLight DX™ device is capable of detecting most porphyrin-producing bacteria at elevated bacterial loads ($>10^4$ CFU/g)

в раневые повязки. В 2021 г. в научно-популярном журнале Scientific American* были опубликованы данные о разработке одного из вариантов таких датчиков, основанного

* Гелевый сенсор мониторит раневые инфекции [электронный ресурс] Российский микробиологический портал. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/gel-based-sensor-continuously-monitors-wounds-for-infection/> (дата обращения: 14.09.2023)



Рис. 4. Фото раны стопы. Красная флюоресценция (стрелки) указывает на наличие и локацию колоний бактерий

Fig. 4. Photo of a foot wound. Red fluorescence (arrow) indicate the presence and location of bacterial colonies

на распознавании ДНК, продуцируемую микроорганизмами в ране и разрушающую т. н. ДНК-гидрогель, находящийся на чипе. Однако на сегодняшний день ни один из разработанных датчиков клинически не реализован в широких масштабах. Разработка носимых устройств сталкивается с многочисленными проблемами в отношении используемых материалов, источников энергии и передачи данных. Используемые материалы должны быть биосовместимыми и адаптированными таким образом, чтобы они могли соответствовать неровностям поверхности кожи. Кроме того, они должны быть гибкими и устойчивыми, чтобы обеспечить свободное передвижение пользователя. Многочисленные проблемы также возникают при разработке подходящих и безопасных способов беспроводной связи между датчиком и визуализирующими устройствами, такими как ноутбуки и смартфоны. В настоящее время они реализуются с использованием технологий Bluetooth, NFC и радиочастотной идентификацией. Несмотря на все эти проблемы, разработка носимых датчиков является перспективным направлением в области диагностики, лечения и профилактики раневой инфекции. Активное их внедрение в медицинскую практику может обеспечить многочисленные преимущества как для пациента (уменьшение травматизации вследствие неоднократного снятия повязок), так и для медицинского персонала (возможность визуализации состояния раны через протоколы беспроводной передачи данных) [1, 2, 11–14, 19–30].

Еще одним перспективным направлением сегодня является сочетание диагностических и лечебных стратегий в одной и той же «умной повязке». Раневые повязки, которые высвобождают лекарство в зависимости от концентрации биомаркеров, присутствующих в раневой среде, представляют большой интерес из-за их способности доставлять вещество точно в нужное время. Несколько десятилетий назад микроиглы были впервые введены для трансдермальной доставки лекарств. Вместо игл для подкожных инъекций, которыми берут кровь для медицинского тестирования, трансдермальные биосенсоры на основе микроигл используют минимально инвазивный способ отбора проб для мониторинга необходимого



Рис. 5. Фото раны. Голубая флюоресценция (стрелки) указывает на наличие синегнойной палочки

Fig. 5. Photo of the wound. Blue fluorescence (arrow) indicates the presence of *Pseudomonas aeruginosa*

количества вводимых терапевтических препаратов. Использование мониторинга имеет большое значение для повышения терапевтической эффективности (оптимизации дозировки препарата) и прогнозирования любого неблагоприятного исхода (антибиотикорезистентность). Для контролируемой доставки содержимого лекарственного средства Lau S. et al. разработали многослойный пирамидальный растворяющийся пластырь с гибкими подставками [20]. Время и скорость высвобождения лекарственного средства регулируется в нем скоростью растворения различных биоматериалов в области раны. Например, быстрое растворение одного из многослойных слоев пластыря может быстро контролировать воспаление и непрерывно лечить хроническое воспаление посредством устойчивого поступления лекарственного препарата (Ryan Donnelly et al.).

Gowers A. et al. разработали биосенсор, способный отслеживать концентрацию антибиотиков в режиме реального времени, что в дальнейшем может привести к персонализированной дозировке препарата и является важным шагом на пути к таргетной медицине в лечении раневой инфекции [32]. Но эти биосенсоры также находятся на ранней стадии разработки. Серьезной проблемой их применения по-прежнему остается необходимость разработки надежных источников электропитания [33, 34].

Активно разрабатываемые в настоящее время методы визуализации инфицирования ран позволяют проводить диагностику в режиме реального времени. Из зарубежных источников известно, что в клинической практике данные методы чаще используются при лечении хронических, трудно поддающихся лечению ран. В то же время они могут использоваться для определения необходимого объема проведения предстоящей хирургической обработки ран (например, в военной медицине). Регистрация снижения количества микробных очагов в ране позволит в динамике определить темпы заживления ран. Данное направление совместно с разрабатываемыми методами «точечной» доставки антибактериальных средств является перспективным с точки зрения качества оказания медицинской помощи при лечении инфицированных ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеупомянутые технологии закладывают основы для нового поколения носимых биосенсоров, используемых для диагностики раневой инфекции на коже и на раневых поверхностях. Очевидно, что они предлагают новые возможности для дифференциальной диагностики раневой инфекции и ориентировочного направления для выбора дальнейшей лечебной тактики. Отличительные характеристики появляющихся носимых биосенсоров (легкий вес, гибкость и портативность) обеспечивают возможность их использования при оказании специализированной медицинской помощи. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние годы, сохраняются серьезные проблемы интерпретации полученных данных и стоимости массового изготовления изделий. С преодолением этих проблем широкое внедрение носимых биосенсоров может в значительной степени способствовать решению проблем диагностики, визуализации инфекционного процесса в ране, профилактики и лечения раневой инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, N. 1. P. 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
2. Magnano San Lio R., Favara G., Maugeri A., et al. How antimicrobial resistance is linked to climate change: an overview of two intertwined global challenges // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. Vol. 20, N. 3. P. 1681. doi: 10.3390/ijerph20031681
3. Свистунов С.А., Кузин А.А., Суборова Т.Н., и др. Особенности и направления профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи на этапе оказания специализированной медицинской помощи // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. Т. 21, № 3. С. 174–177.
4. Микробиота кожи в норме и при патологии / Под ред. Н.И. Потатуркиной-Нестеровой. Ульяновск: УлГТУ, 2014. 113 с.
5. Бизина Е.В., Фарафонова О.В., Тарасова Н.В., Ермолаева Т.Н. Синтез и применение магнитных молекулярно импринтированных тетрациклином полимерных наночастиц в пьезоэлектрическом сенсоре // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2021. Т. 21, № 2. С. 177–186. doi: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3352
6. Гулий О.И., Зайцев Б.Д., Алсовэйди А.К.М., и др. Биосенсорные системы для определения антибиотиков // *Биофизика.* 2021. Т. 66, № 4. С. 657–667. doi: 10.31857/S0006302921040050
7. Огарков П.И., Кузин А.А., Свистунов С.А., и др. Перспективные технологии в системе обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия войск // *Военно-медицинский журнал.* 2016. Т. 337, № 3. С. 92–94. EDN: WQUTHP
8. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В., Вертий Б.Д. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться. В кн.: *Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические систе-*

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: С.А. Свистунов — написание текста; А.А. Кузин — концепция и дизайн исследования; Д.А. Жарков — сбор и обработка данных; Е.В. Ланцов — написание текста, обзор литературы; С.А. Морозов — поиск и подготовка иностранных разработок; И.А. Свистунова — работа с иностранными источниками, перевод; В.В. Шкарупа — сбор и обработка материала.

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

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

- мы и технологии»: Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции, Анапа. 2021 г. 27–28 мая. Анапа: Военный инновационный технополис «ЭРА», 2021. С. 8–16. EDN UHYZMB
9. Ahmed A., Rushworth J.V., Hirst N.A., Millner P.A. Biosensors for whole-cell bacterial detection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27, N. 3. P. 631–646. doi: 10.1128/CMR.00120-13
 10. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., et al. The “Obiettivo Antibiotico” campaign on prudent use of antibiotics in Sicily, Italy: the pilot phase // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, N. 9. P. 3077. doi: 10.3390/ijerph17093077
 11. Caygill R.L., Blair G.E., Millner P.A. A review on viral biosensors to detect human pathogens // *Anal. Chim. Acta.* 2010. Vol. 681, N. 1–2. P. 8–15. doi: 10.1016/j.aca.2010.09.038
 12. Chinnappan R., Eissa S., Alotaibi A., et al. In vitro selection of DNA aptamers and their integration in a competitive voltammetric biosensor for azlocillin determination in waste water // *Anal. Chim. Acta.* 2020. Vol. 1101. P. 149–156. doi: 10.1016/j.aca.2019.12.023
 13. Coleman W.B., Tsogalis G.J., eds. *Diagnostic Molecular Pathology. A Guide to Applied Molecular Testing.* Academic Press Elsevier Inc., 2016. P. 541–561
 14. Duyen T.T., Matsuura H., Ujiie K., et al. Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis // *J. Biosci. Bioeng.* 2017. Vol. 123, N. 1. P. 96–100. doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.07.015
 15. Gandra S., Alvarez-Uria G., Turner P., et al. Antimicrobial resistance surveillance in low-and middle-income countries: Progress and challenges in eight south Asian and southeast Asian countries // *Clin. Microbiol. Rev.* 2020. Vol. 33, N. 3. P. e00048–19. doi: 10.1128/CMR.00048-19
 16. Hendriksen R.S., Bortolaia V., Tate H., et al. Using genomics to track global antimicrobial resistance // *Front. Public Health.* 2019. Vol. 7. P. 242. doi: 10.3389/fpubh.2019.00242

17. Justino C.I.L., Duarte A.C., Rocha-Santos T.A.P. Recent progress in biosensors for environmental monitoring: a review // *Sensors (Basel)*. 2017. Vol. 17, N. 12. P. 2918. doi: 10.3390/s17122918
18. Karbelkar A.A., Furst A.L. Electrochemical diagnostics for bacterial infectious diseases // *ACS Infect. Dis.* 2020. Vol. 6, N. 7. P. 1567–1571. doi: 10.1021/acinfecdis.0c00342
19. Lai L.M., Goon I.Y., Chuah K., et al. The biochemiresistor: an ultrasensitive biosensor for small organic molecules // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. Vol. 51, N. 26. P. 6456–6459. doi: 10.1002/anie.201202350
20. Lau S., Fei J., Liu H., et al. Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery // *J. Control. Release*. 2017. Vol. 265. P. 113–119. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.031
21. Laxminarayan R., Van Boeckel T., Frost I., et al. The lancet infectious diseases commission on antimicrobial resistance: 6 years later // *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20, N. 4. P. e51–60. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7
22. Liu Y., Hua X., Zhang M., et al. Recovery of steviol glycosides from industrial stevia by-product via crystallization and reversed-phase chromatography // *Food Chem.* 2021. Vol. 344. P. 128716. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128726
23. Majdinasab M., Mitsubayashi K., Marty J.L. Optical and electrochemical sensors and biosensors for the detection of quinolones // *Trends Biotechnol.* 2019. Vol. 37, N. 8. P. 898–915. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.01.004
24. Munk P., Knudsen B.E., Lukjancenko O., et al. Author correction: abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries // *Nat. Microbiol.* 2018. Vol. 3, N. 10. P. 1186. doi: 10.1038/s41564-018-0241-4
25. Nag P., Sadani K., Mohapatra S., Mukherji S. Evanescent wave optical fiber sensors using enzymatic hydrolysis on nanostructured polyaniline for detection of β -lactam antibiotics in food and environment // *Anal. Chem.* 2021. Vol. 93, N. 4. P. 2299–2308. doi: 10.1021/acs.analchem.0c04169
26. Guliy O.I., Bunin V.D. Electro-optical Analysis as Sensing System for Detection and Diagnostics of Bacterial Cells. In: Chandra P., Pandey L.M., eds. *Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery*. Singapore: Springer, 2020. P. 233–254. doi: 10.1007/978-981-15-4790-4_11
27. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A. New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 104, N. 3. P. 1283–1290. doi: 10.1007/s00253-019-10295-2
28. Rizzo L., Manaia C., Merlin C., et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review // *Sci. Total Environ.* 2013. Vol. 447. P. 345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
29. Simoska O., Stevenson K.J. Electrochemical sensors for rapid diagnosis of pathogens in real time // *Analyst*. 2019. Vol. 144, N. 22. P. 6461–6478. doi: 10.1039/C9AN01747J
30. Yang Y., Liu G., Ye C., Liu W. Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan plateau // *J. Hazard. Mater.* 2019. Vol. 361. P. 283–293. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.002
31. Yoo S.M., Lee S.Y. Optical biosensors for the detection of pathogenic microorganisms // *Trends Biotechnol.* 2016. Vol. 34, N. 1. P. 7–25. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.012
32. Gowers S.A.N., Freeman D.M.E., Rawson T.M., et al. Development of a Minimally Invasive Microneedle-Based Sensor for Continuous Monitoring of β -Lactam Antibiotic Concentration in Vivo // *ACS Sens.* 2019. Vol. 4, N. 4. P. 1072–1080. doi: 10.1021/acscensors.9b00288
33. Berchmans S., Bandodkar A., Jia W., et al. An epidermal alkaline re Chargeable Ag-Zn printable tattoo battery for Wearable electronics // *Journal of Materials Chemistry A*. 2014. Vol. 2. P. 15788–15795. doi: 10.1039/C4TA03256J
34. Сотников Д.В., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. Детекция межмолекулярных взаимодействий, основанная на регистрации поверхностного плазмонного резонанса // *Успехи биологической химии*. 2015. Т. 55. С. 391–420.

REFERENCES

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
2. Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, et al. How antimicrobial resistance is linked to climate change: an overview of two intertwined global challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):1681. doi: 10.3390/ijerph20031681
3. Svistunov SA, Kuzin AA, Suborova TN, et al. Features and directions for the prevention of health care-associated infections at the stage of specialized medical care. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;21(3):174–177. (In Russ.)
4. Potaturkina-Nesterova NI, ed. *Skin microbiota in normal and pathological conditions*. Ul'yanovsk: UIGTU Publishing House; 2014. 113 p. (In Russ.)
5. Bizina EV, Farafonova OV, Tarasova NV, Ermolaeva TN. Synthesis and application of magnetic molecularly imprinted tetracycline polymer nanoparticles in a piezoelectric sensor. *Sorbcionny'e i khromatograficheskie processy.* 2021;21(2):177–186. (In Russ.) doi: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3352
6. Gulij OI, Zajcev BD, Alsove'jdi AKM., et al. Biosensor systems for the determination of antibiotics. *Biofizika.* 2021;66(4):657–667. (In Russ.) doi: 10.31857/S0006302921040050
7. Ogarkov PI, Kuzin AA, Svistunov SA, et al. Promising technologies in the system of ensuring the sanitary and epidemiological welfare of troops. *Military Medical Journal.* 2016;337(3):92–94. (In Russ.) EDN: WQUTHP
8. Trishkin DV, Fisun AYa, Kryukov EV, Vertiy BD. Military medicine and modern wars: historical experience and forecasts of what to expect and what to prepare for. In: *State and prospects for the development of modern science in the direction of «Biotechnical systems and technologies»: Collection of articles of the III All-Russian Scientific and Technical Conference, Anapa. 2021 May 27–28*. Anapa: Voennyj innovacionnyj texnopolis "E'RA" Publ.; 2021. P. 8–16. (In Russ.) EDN UHYZMB
9. Ahmed A, Rushworth JV, Hirst NA, Millner PA. Biosensors for whole-cell bacterial detection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):631–646. doi: 10.1128/CMR.00120-13

10. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, et al. The “Obiettivo Antibiotico” campaign on prudent use of antibiotics in Sicily, Italy: the pilot phase. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3077. doi: 10.3390/ijerph17093077
11. Caygill RL, Blair GE, Millner PA. A review on viral biosensors to detect human pathogens. *Anal Chim Acta*. 2010;681(1–2):8–15. doi: 10.1016/j.aca.2010.09.038
12. Chinnappan R, Eissa S, Alotaibi A, et al. In vitro selection of DNA aptamers and their integration in a competitive voltammetric biosensor for azlocillin determination in waste water. *Anal Chim Acta*. 2020;1101:149–156. doi: 10.1016/j.aca.2019.12.023
13. Coleman WB, Tsogalis GJ, eds. Diagnostic Molecular Pathology. A Guide to Applied Molecular Testing. Academic Press Elsevier Inc.; 2016. P. 541–561
14. Duyen TT, Matsuura H, Ujiie K, et al. Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis. *J Biosci Bioeng*. 2017;123(1):96–100. doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.07.015
15. Gandra S, Alvarez-Uria G, Turner P, et al. Antimicrobial resistance surveillance in low-and middle-income countries: Progress and challenges in eight south Asian and southeast Asian countries. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00048–19. doi: 10.1128/CMR.00048-19
16. Hendriksen RS, Bortolaia V, Tate H, et al. Using genomics to track global antimicrobial resistance. *Front Public Health*. 2019;7:242. doi: 10.3389/fpubh.2019.00242
17. Justino CL, Duarte AC, Rocha-Santos TAP. Recent progress in biosensors for environmental monitoring: a review. *Sensors (Basel)*. 2017;17(12):2918. doi: 10.3390/s17122918
18. Karbelkar AA, Furst AL. Electrochemical diagnostics for bacterial infectious diseases. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1567–1571. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00342
19. Lai LM, Goon IY, Chuah K, et al. The biochemiresistor: an ultrasensitive biosensor for small organic molecules. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(26):6456–6459. doi: 10.1002/anie.201202350
20. Lau S, Fei J, Liu H, et al. Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery. *J Control Release*. 2017;265:113–119. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.031
21. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, et al. The lancet infectious diseases commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):e51–60. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30003-7
22. Liu Y, Hua X, Zhang M, et al. Recovery of steviol glycosides from industrial stevia by-product via crystallization and reversed-phase chromatography. *Food Chem*. 2021;344:128716. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128726
23. Majdinasab M, Mitsubayashi K, Marty JL. Optical and electrochemical sensors and biosensors for the detection of quinolones. *Trends Biotechnol*. 2019;37(8):898–915. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.01.004
24. Munk P, Knudsen BE, Lukjancenko O, et al. Author correction: abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries. *Nat Microbiol*. 2018;3(10):1186. doi: 10.1038/s41564-018-0241-4
25. Nag P, Sadani K, Mohapatra S, Mukherji S. Evanescent wave optical fiber sensors using enzymatic hydrolysis on nanostructured polyaniline for detection of β -lactam antibiotics in food and environment. *Anal Chem*. 2021;93(4):2299–2308. doi: 10.1021/acs.analchem.0c04169
26. Guliy OI, Bunin VD. Electro-optical Analysis as Sensing System for Detection and Diagnostics of Bacterial Cells. In: Chandra P, Pandey LM, eds. Biointerface Engineering: Prospects in Medical Diagnostics and Drug Delivery. Singapore: Springer, 2020. P. 233–254. doi: 10.1007/978-981-15-4790-4_11
27. Guliy OI, Zaitsev BD, Borodina IA. New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(3):1283–1290. doi: 10.1007/s00253-019-10295-2
28. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ*. 2013;447:345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
29. Simoska O, Stevenson KJ. Electrochemical sensors for rapid diagnosis of pathogens in real time. *Analyst*. 2019;144(22):6461–6478. doi: 10.1039/C9AN01747J
30. Yang Y, Liu G, Ye C, Liu W. Bacterial community and climate change implication affected the diversity and abundance of antibiotic resistance genes in wetlands on the Qinghai-Tibetan plateau. *J Hazard Mater*. 2019;361:283–293. doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.002
31. Yoo SM, Lee SY. Optical biosensors for the detection of pathogenic microorganisms. *Trends Biotechnol*. 2016;34(1):7–25. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.012
32. Gowers SAN, Freeman DME, Rawson TM, et al. Development of a Minimally Invasive Microneedle-Based Sensor for Continuous Monitoring of β -Lactam Antibiotic Concentration in Vivo. *ACS Sens*. 2019;4(4):1072–1080. doi: 10.1021/acssensors.9b00288
33. Berchmans S, Bandodkar A, Jia W, et al. An epidermal alkaline rechargeable Ag-Zn printable tattoo battery for wearable electronics. *Journal of Materials Chemistry A*. 2014;2:15788–15795. doi: 10.1039/C4TA03256J
34. Sotnikov DV, Zherdev AV, Dzantiev BB. Detection of intermolecular interactions based on registration of surface plasmon resonance. *Advances in biological chemistry*. 2015;55:391–420. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Сергей Александрович Свистунов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8138-5103; eLibrary SPIN: 2641-5605

Александр Александрович Кузин, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

AUTHORS' INFO

Sergey A. Svistunov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8138-5103; eLibrary SPIN: 2641-5605

Alexander A. Kuzin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

ОБ АВТОРАХ

Денис Александрович Жарков, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5690-2861; eLibrary SPIN: 5330-1690

Евгений Владимирович Ланцов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7462-173X; eLibrary SPIN: 4384-2924

Сергей Александрович Морозов, адъюнкт;
ORCID: 0000-0001-8069-6148; eLibrary SPIN: 5906-6012

Ирина Александровна Свистунова; ORCID: 0000-0003-1670-2720;
eLibrary SPIN: 4979-1805; e-mail: mackary@yandex.ru

***Виталий Владимирович Шкарупа**; адрес: Россия, 194044,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0009-0001-6162-1834; eLibrary SPIN: 3549-1488

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Denis A. Zharkov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5690-2861; eLibrary SPIN: 5330-1690

Evgeny V. Lantsov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7462-173X; eLibrary SPIN: 4384-2924

Sergey A. Morozov, Adjunct; ORCID: 0000-0001-8069-6148;
eLibrary SPIN: 5906-6012

Irina A. Svistunova; ORCID: 0000-0003-1670-2720;
eLibrary SPIN: 4979-1805; e-mail: mackary@yandex.ru

***Vitaly V. Shkarupa**; address: 6, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0001-6162-1834;
eLibrary SPIN: 3549-1488