

©Л. І. Маліновська <https://orcid.org/0009-0002-7071-3914>

©І. Б. Бегош <https://orcid.org/0009-0002-1006-0421>

©Л. Б. Романюк <https://orcid.org/0000-0002-8844-8082>

©Н. Б. Бегош <https://orcid.org/0000-0003-2037-124X>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

МІКРОБІОМ ШКІРИ НИЖНІХ КІНЦІВОК І ДІАБЕТИЧНА ВИРАЗКА СТОПИ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

РЕЗЮМЕ. Діабетична виразка стопи (ДВС) – одне з найбільш небезпечних та травматичних ускладнень цукрового діабету (ЦД). В дослідженні, проведеному в США, ризик госпіталізації та ампутації нижніх кінцівок серед хворих на діабет був втричі вищий серед тих, хто мав інфекцію стопи. Дослідники вважають, що вирішальний вплив на інфікування виразкової поверхні при ЦД має структура мікробіому.

Мета – проаналізувати закордонні та вітчизняні публікації у базах даних PubMed, Scopus і Web of Science, що присвячені дослідженням різними методами шкірного мікробіому нижніх кінцівок та його ролі у розвитку ДВС.

Матеріал і методи. Проведено аналіз літературних джерел з баз даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати. Структура мікробіому шкіри нижніх кінцівок має вирішальний вплив на інфікування виразкової поверхні. Провідними родами мікроорганізмів, які найчастіше виявляються, є *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Escherichia coli*. Молекулярні методи, засновані на ампліфікації гена 16S рРНК, показують, що *Staphylococcus spp.* становить 70 % нормального мікробіому шкіри підошовної зони стопи (переважно ко-агулазонегативні стафілококи). Проте, у пацієнтів з ДВС їхня частка на неушкодженій шкірі знижується до 7 %, що може свідчити про втрату цих захисних бактерій або їх заміну іншими видами, зокрема *S. aureus*, який є передвісником клінічно вираженої інфекції. Вірулентність умовно-патогенних представників шкірної мікробіоти, таких як *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, зростає завдяки формуванню біоплівки, що дозволяє їм уникати імунної відповіді макроорганізму та підвищує їхню стійкість до антимікробних засобів.

Висновки. ДВС є небезпечним ускладненням ЦД. Її розвиток тісно пов'язаний зі станом мікробіому шкіри нижніх кінцівок. Мікроорганізми нормофлори можуть ставати патогенними під впливом таких факторів ЦД, як рівень глікемії, нейро- та ангіопатія, а також тривалість і компенсованість захворювання. Формування біоплівки значно підвищує вірулентність умовно-патогенних бактерій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*). ПЛР визнана найінформативнішим методом дослідження мікробіому за умови коректного збору та доставки матеріалу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діабетична виразка стопи; мікробіом шкіри нижніх кінцівок; вірулентність; біоплівки.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я двадцятого століття, що спричиняє великий соціальний та економічний вплив на суспільство [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 10 % населення світу страждає на ЦД або має високий ризик розвитку ЦД. Близько 422 мільйонів людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет. З них понад 95 % – люди з діабетом 2-го типу. Очікується, що до 2045 року кількість хворих на цукровий діабет у світі досягне 700 мільйонів осіб [2]. В Україні понад 1,2 мільйона людей мають діагноз ЦД.

Серйозним ускладненням діабету є розвиток виразок на нижніх кінцівках. Вважається, що ризик розвитку виразки ЦД становить від 12 до 25 % [4]. Діабетичні виразки стопи (ДВС), особливо якщо вони інфіковані, є найпоширенішою причиною госпіталізації через діабет. У дослідженні, проведеному в Сполучених Штатах, ризик госпіталізації та ампутації нижніх кінцівок серед хво-

рих на діабет був втричі вищий серед тих, хто мав інфекцію стопи. У європейському дослідженні Eurodiale 58 % хворих на ЦД із 14 клінік з десяти європейських країн із вперше виявленою виразкою стопи мали інфіковану рану. Навіть при позитивній динаміці лікування прогноз для пацієнтів з інфікованою діабетичною стопою залишається несприятливим; за результатами дослідження госпіталізованих у спеціалізовані клініки Франції з приводу ДВС майже у половини виявлено інфікування, їм проведено певну форму ампутації нижніх кінцівок, а 8 % пацієнтів померли протягом річного періоду подальшого дослідження.

Щодо патогенної ролі бактерій, що спостерігається у пацієнтів із ДВС, на даний момент існують дві основні гіпотези [6]. Специфічна бактеріальна гіпотеза передбачає, що лише кілька видів бактерій у гетерогенній полімікробній біоплівці беруть участь у загальному інфекційному процесі. Інший напрямок характерний для гіпотези про неспецифічні бактерії (або гіпотези спільноти),

згідно з якою склад бактерій, що спостерігається в біоплівці в цілому, становить функціональну одиницю, і не розглядає роль окремих патогенних бактерій [16].

Однак прихильники і першої і другої теорій не применшують роль шкірного мікробіому в розвитку ДВС. Однак, у пацієнтів із ЦД є ряд факторів, обумовлених перебігом основного захворювання, що впливають тим чи іншим чином на стан шкірного мікробіому нижніх кінцівок, зокрема, наявність діабетичної ангіо- та нейропатії. Дефекти мікроциркуляції, які часто супроводжуються периферичною нейропатією та захворюваннями периферичних артерій, сприяють розвитку проблем діабетичної стопи. Крім того, численні анатомічні деформації стопи, які погіршують навантаження на підошвову поверхню, також клінічно асоціюються з порушенням загоєння ран у пацієнтів з діабетом. Розвиток молекулярних технологій дав змогу отримати нову інформацію про те, як бактерії організовані при ДВС. Це призвело до концепції «функціонально еквівалентних патогенних груп», що означає, що певні види бактерій, які зазвичай непатогенні (або принаймні нездатні самостійно підтримувати хронічну інфекцію), можуть коагрегувати симбіотично в патогенну біоплівку та діяти синергетично, викликаючи хронічне захворювання. Розподіл патогенів у багатовидових біоплівках є не випадковим. Висока бактеріальна різноманітність, ймовірно, пов'язана з розвитком мікробної біоплівки, яка незворотно прикріплюється до матриці рани.

Мета дослідження – проаналізувати закордонні та вітчизняні публікації у базах даних PubMed, Scopus і Web of Science, що присвячені дослідженням шкірного мікробіому нижніх кінцівок та його ролі у розвитку ДВС, висвітлити сучасні підходи до лікування цієї патології з метою запобігання ампутації та втраті працездатності пацієнтів з ЦД.

Матеріал і методи дослідження. Проведено аналіз літературних джерел з баз даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати. Передусім ми звернули увагу на ефективність різних методів дослідження мікробіому шкіри нижніх кінцівок, оскільки при порівнянні результатів слід враховувати методи, якими послуговувались при тому чи іншому дослідженні. З метою дослідження мікробіоти шкіри при ДВС найчастіше використовували три методи: культуральний, електрофоретичні методи та ПЛР, кожен з яких має свої сильні та слабкі сторони, наприклад, культуральний метод, що досить поширений серед вітчизняних дослідників, базується на виділенні бактерій на різних селективних середовищах, що, з одного боку, обумовлює його доступ-

ність та можливість виконання напівкількісних досліджень, легкий аналіз результатів та низькі поточні витрати; а з іншого – обмеженість у плані виявлення нових бактерій, значна тривалість дослідження та труднощі отримання вибагливих бактерій чи мікроорганізмів у складі біоплівки. Електрофоретичний метод базується на розділенні ампліфіконів 16S рРНК у гелі за допомогою денатуранта чи температури і дозволяє виявити значно більше представників мікробіоти, ніж культуральний, але не фіксує різниці між живими та мертвими бактеріями і також має обмеження стосовно виділення нових мікроорганізмів. Метагеномний метод, який заснований на масовому паралельному секвенуванні часткових ампліфіконів 16S рРНК або цілого геному, має ряд переваг щодо точності, можливості виявлення нових бактерій, але йому притаманна висока складність аналізу даних та дороговартісність. Якщо не зважати на ці незначні недоліки, то метагеномний метод є максимально інформативним щодо вивчення мікробіому шкіри нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет та мікробіому ДВС [2].

Техніка 16S рРНК також продемонструвала, що стандартні ранові культури недооцінюють присутність *S. aureus*, коли вона була в низьких кількостях. Цікаво, що на стафілококи припадає 70 % нормального мікробіому шкіри підошвової зони стопи. Більшість із них є коагулазонегативними стафілококами, які конкурують із *S. aureus*. Навпаки, *Staphylococcus* spp. складають лише 7 % мікробіоти на неушкодженій шкірі або контрлатеральній кінцівці пацієнтів із ДВС, що свідчить про втрату цих захисних бактерій або їх заміну іншими видами. Нарешті, інструменти молекулярної мікробіології показали, що мікроорганізми в ДВС можна поділити на три так звані Евклідові виразкові кластери (EUC): EUC 1, з високою часткою анаеробів і *протеобактерій*; EUC 2, з високим вмістом *стафілококів*; і EUC 3, з високою часткою *Streptococcus*. Подібним чином нещодавнє дослідження показало, що мікробіота непошкодженої шкіри пацієнтів з діабетом більш різноманітна та має інший склад, ніж мікробіота пацієнтів без діабету (табл. 1). Ці екологічні зміни узгоджуються зі зменшенням кількості коагулазонегативних стафілококів і збільшенням *Corynebacterium* spp. і *S. aureus*. Це збагачення кількості мікроорганізмів *S. aureus* може бути передвісником розвитку клінічно вираженої інфекції при ДВС [3].

Відомо, що у хворих на цукровий діабет змінюється реакція потовиділення та терморегуляції ще до того, як у них розвивається клінічна нейропатія. Концентрація глюкози в поті в осіб з діабетом також підвищена. Змінена терморегуляція шкіри стопи, викликана вегетативною нейро-

Таблиця 1. Аналіз мікробіоти нижніх кінцівок за даним літературних джерел

Джерело	Країна дослідження	Рік дослідження	Результати
Henry Redel та ін.	США	2013	<i>P. aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Actinobacteria spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i>
J. Jneid, J. P. Lavigne та ін.	Франція	2017	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas spp.</i>
Shili Zhang, Yulan Cai та ін.	Китай	2021	<i>Staphylococcus</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Corynebacterium</i>
Patel B. K., Patel K. H. та ін.	Сінгапур	2022	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Candida spp.</i>
Shili Zhang, Shuxian Li та ін.	Китай	2023	<i>Actinobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Corynebacterium</i>
Paul Norton, Pavlos Trus, та ін.	Велика Британія	2024	<i>S. aureus</i> - 40,81 % <i>Escherichia coli</i> – 34,69 % <i>P. aeruginosa</i> – 30,61 % <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Fingelodia</i> та <i>Anaerococcus</i>
Emanuele Bruni, Giovanni Luca Scaglione	Італія	2024	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. epidermis</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>

патією, може частково пояснити, чому мікробіота в цьому біотопі більш різноманітна, ніж на інших ділянках шкіри. Іншим можливим поясненням є те, що потові залози відіграють роль у вродженому імунитеті, опосередкованому секрецією ними антимікробних пептидів, таких як дермцидин. Цей пептид має активність проти різних бактерій, включаючи *S. aureus*. Той факт, що ці залози менш поширені в нижніх кінцівках хворих на діабет, може пояснити деякі відмінності в мікробіоті [4].

Іншою поширеною причиною змін мікрофлори є використання протимікробних препаратів, як місцевих, так і системних. Зазвичай вони змінюють структуру бактеріальної спільноти, часто шляхом зменшення *Streptococcaceae* і збільшення чисельності *Pseudomonadaceae*. Дослідження мікробіоти показали, що аспекти складної шкірної та ранової

флори пов'язані з декількома специфічними характеристиками ДВС, включаючи глибину виразки (ступінь тяжкості рани) і тривалість (яка може бути причиною відстроченого загоєння) [9].

ДВС в основному піддаються впливу шкірних коменсальних бактерій, які можуть колонізувати рану як багатoshарові мікробні спільноти, оточені захисною позаклітинною біоплівкою, що виробляється самостійно [10]. Біоплівка дуже ускладнює загоєння ран і інфекції, оскільки утруднюється місцевий доступ антимікробних агентів та імунної системи господаря [11]. Колонізація визначається наявністю бактерій, що розмножуються, без явної імунологічної реакції господаря. Навпаки, інфекція виникає, коли організми, що потрапили в рану, долають захисні сили хазяїна. Вважається, що у розвиток ДВС залучено кілька факторів,

включаючи бактеріальне навантаження в рані [13]. Припускають, що концентрація бактерій, яка перевищує 10^5 КУО/г, вказує на наявність «критичного» ступеня колонізації, при якому захист господаря вже не в змозі її подолати [12]. Однак багато людей із ЦД мають порушення запальної імунної відповіді і можуть не виявляти класичних ознак інфекції в рані з високим бактеріальним навантаженням.

Іншим важливим фактором, який корелює з ймовірністю інфекції, є вірулентність колонізуючих мікроорганізмів, про що свідчить β -гемолітичний стрептокок, що виділяє токсин, здатний викликати пошкодження тканини при 10^2 КУО/г [14]. Недавні дослідження показали, що токсигенні штами *Staphylococcus aureus* (що містять гени, які кодувають ексfolіатин, EDIN, PVL або TSST) рідко виділяються з ДВС, але часто присутні при інфекціях із більш тяжким ступенем і системним впливом, тоді як нетоксигенні штами локалізуються в глибоких структурах і кістках при діабетичному остеомієліті стопи [14].

Крім того, полімікробна флора, виділена з ДВС, не визначає, які мікроорганізми є патогенними. Визначити роль конкретних бактерій досить складно, тим більше, що полімікробні взаємодії можуть модулювати патогенний потенціал тих чи інших представників [15]. Коменсали, включаючи коагулазонегативні *Staphylococcus*, *Corynebacterium* і *Propionibacterium*, які вважаються бактеріями, що забезпечують корисну складову мікробіоти організму господаря, наприклад, регулюють адаптивну імунну відповідь або пригнічують ріст патогенних організмів, також можуть спричиняти або брати участь у хронічних інфекціях за певних умов. Дауд та ін. показали, що звичайні непатогенні види здатні співпрацювати та взаємодіяти разом для створення «функціонально еквівалентної патогрупи» (FEP), відповідальної за хронізацію інфекції та підтримку патогенної біоплівки [15]. Відповідно до цього опису, деякі види бактерій, які вважаються непатогенними, будучи поодинокими або не здатними самостійно підтримувати хронічну інфекцію, можуть симбіотично агрегувати в патогенну біоплівку та діяти синергічно, викликаючи хронічну інфекцію. Крім того, нещодавні роботи показали, що генотипово та фенотипово *S. aureus* під впливом *Corynebacterium striatum* або *Helcococcus kunzii* змінюється в бік коменсальності з ослабленням характеристик вірулентності [15]. Анаероби присутні в більшості FEP, і розподіл різних патогенів у цих багатовидових біоплівках є не випадковим: аеробні бактерії локалізуються на верхній поверхні, де вміст кисню відносно високий, тоді як анаероби локалізуються у глибших нішах. Кон-

цепція біоплівки та FEP може пояснити уповільнене загоєння хронічних ран, чому культури з хронічно інфікованих DFU часто є полімікробними і чому анаероби часто виділяють оптимальними методами відбору проб, транспортування та культивування. Під час формування цих біоплівок відбувається складна послідовність етапів, яка включає випадкове розселення бактерій ранніх колонізаторів, посилення конкуренції.

При аналізі результатів мікробіологічного дослідження потрібно враховувати також мікробіологічні методи взяття зразків, включаючи обробку рани, що мають важливий вплив на оцінку бактеріального розмаїття та насиченості. Дійсно, глибока мікробіота діабетичних ран стопи більш різноманітна і складна, ніж поверхнева мікробіота шкіри.

Таким чином можна розділити фактори, що сприяють виникненню інфікованої ДВС, на кілька груп: по-перше стан організму хворого, а саме перебіг ЦД, його тяжкість, наявність ускладнень тощо; по-друге – особистісні характеристики пацієнта – регіон проживання, расова належність, стать, індивідуальні гігієнічні навички, наявність супутніх захворювань; по третє – лікування антибактеріальними засобами та обробка антисептиками. Важливе значення для результатів має і метод, який використовується для ідентифікації бактерій, як показали результати аналізу літератури [16].

Обговорення. Повна ідентифікація бактерій, присутніх у різних біотопах, за допомогою традиційних культуральних методів є складною, оскільки вони не повністю виявляють присутнє бактеріальне розмаїття, порівняно з результатами, отриманими за допомогою нових молекулярних методів. Вражаючий прогрес у секвенуванні геномів бактерій у поєднанні з розробкою нових молекулярних підходів дозволив вивчити етапи еволюції складної флори мікробіоти, а також розвиток ранових інфекцій. Паралельно нещодавні дослідження показали, що порушення балансу на інтерфейсі хазяїн – мікроб у кишечнику можуть призвести до серйозних хронічних захворювань, таких як ожиріння або діабет [2]. Це свідчить про те, що наше розуміння фізіопатології багатьох захворювань вимагає подальшого вивчення цього тонкого балансу між господарем і мікроорганізмом. Краще розуміння, отримане в результаті цих досліджень, породжує надію на пошук кращих методів як для запобігання, так і для лікування ДВС.

Більшість нових методик дослідження ДВС засновані на ампліфікації гена 16S рРНК. Цей висококонсервативний ген присутній у геномі всіх прокаріотів, але він містить гіперваріабельні ділянки, які можна використовувати для ідентифі-

кації конкретних видів бактерій. Різні методи, доступні на даний момент, включають електрофорез у денатурованому градієнтному гелі; гель-електрофорез з градієнтом температури; піро-секвенування; багатоцільові полімеразно-ланцюгові реакції (ПЛР) [3, 4]. Ці методи корисні як для ідентифікації, так і для моніторингу мікробних популяцій. Вони дозволяють ідентифікувати різні види бактерій шляхом розділення ампліконів 16S рРНК за допомогою денатурації або температури. Після поділу ампліконів ідентифікація бактерій вимагає секвенування різних смуг, присутніх на гелі. Інструменти метагеноміки є найновішою розробкою у вивченні мікробіоти. Вони використовують масивне паралельне секвенування часткових ампліконів 16S рРНК або цілого геному з біопсії шкіри. Усі ці технології тепер дозволяють описувати мікробіоту, колективне співтовариство бактерій, а також загальну ємність їх геному в певному середовищі, такому як ДВС [5, 6].

Висновки. ДВС є надзвичайно небезпечним симптомокомплексом, що виникає у пацієнтів із ЦД і призводить до стійкої втрати працездатності. Її виникнення залежить від багатьох факторів, провідним з яких є стан шкірного мікробіому нижніх кінцівок. Мікроорганізми у складі даного біотопу, що здатні викликати інфікування, як правило, належать до представників нормофлори шкіри нижніх кінцівок, але їх властивості можуть змінюватись під впливом рівнів глікемії у пацієн-

тів, наявності нейро- та ангіопатії нижніх кінцівок, тривалості та компенсованості ЦД. Підвищують вірулентність умовно-патогенних представників шкірної мікробіоти, таких як *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* та інші, формування біоплівки, у складі яких вони взаємодіють з іншими представниками мікробіоти, що дає їм можливість уникати імунної відповіді макроорганізму та надає більшої стійкості до дії антимікробних засобів. Частота виявлення певних представників шкірного мікробіому та їх кількісні характеристики також залежать від методів дослідження. Максимально інформативним та якісним є ПЛР, але за умови правильного забору та швидкої доставки матеріалу на дослідження.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Л. І. Маліновська – формування концепції дослідження, виконання аналізу та обговорення результатів, написання тексту;

І. Б. Бегош – підбір літератури, проведення огляду літератури;

Л. Б. Романюк – розробка ідеї та дизайну дослідження, проведення огляду літератури та написання тексту;

Н. Б. Бегош – виконання аналізу та обговорення результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019. Vol. 157. P. 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Changes in Foot Skin Microbiome of Patients with Diabetes Mellitus Using High-Throughput 16S rRNA Gene Sequencing: A Case Control Study from a Single Center / M. Pang et al. *Medical Science Monitor*. 2020. Vol. 26. P. e921440. DOI: 10.12659/MSM.921440
3. New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers / J. P. Lavigne et al. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2015. Vol. 4, No. 1. P. 38–49. DOI: 10.1089/wound.2014.0532
4. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men / H. Redel et al. *Journal of Infectious Diseases*. 2013. Vol. 207, No. 7. P. 1105–1114. DOI: 10.1093/infdis/jit005
5. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis / S. A. van Asten et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016. Vol. 35, No. 2. P. 293–298. DOI: 10.1007/s10096-015-2544-1
6. The Gut-Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing – A Review Based on Current Literature / B. K. Patel et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 4. P. 2375. DOI: 10.3390/ijms23042375
7. Understanding and treating diabetic foot ulcers: Insights into the role of cutaneous microbiota and innovative therapies / P. Norton et al. *Skin Health and Disease*. 2024. Vol. 4, No. 4. P. e399. DOI: 10.1002/ski2.399
8. The healing process of diabetic ulcers correlates with changes in the cutaneous microbiota / E. Bruni et al. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. P. 27628. DOI: 10.1038/s41598-024-77987-2
9. Community Analysis of Chronic Wound Bacteria Using 16S rRNA Gene-Based Pyrosequencing: Impact of Diabetes and Antibiotics on Chronic Wound Microbiota / L. B. Price et al. *PLOS ONE*. 2009. Vol. 4, No. 7. P. e6462. DOI: 10.1371/journal.pone.0006462
10. Biofilms in chronic wounds / G. A. James et al. *Wound Repair and Regeneration*. 2008. Vol. 16, No. 1. P. 37–44. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x
11. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T. F. Mah, G. A. O'Toole. *Trends in Microbiology*. 2001. Vol. 9, No. 1. P. 34–39. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2
12. Diagnosing foot infection in diabetes / D. T. Williams, J. R. Hilton, K. G. Harding. *Clinical Infectious Diseases*. 2004. Vol. 39, Suppl 2. P. S83–S86. DOI: 10.1086/383267

13. Individualized, targeted wound treatment based on the tissue bacterial level as a biological marker / Y. N. Pierpont et al. *American Journal of Surgery*. 2011. Vol. 202, No. 2. P. 220–224. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.009

14. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment / G. Dow, A. Browne, R. G. Sibbald. *Ostomy Wound Management*. 1999. Vol. 45, No. 8. P. 23–27, 29–40.

15. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis / C. Dunyach-Remy et al. *Toxins (Basel)*. 2016. Vol. 8, No. 7. P. 209. DOI: 10.3390/toxins8070209

16. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology... One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? / B. A. Lipsky, J. L. Richard, J. P. Lavigne. *Diabetes*. 2013. Vol. 62, No. 3. P. 679–681. DOI: 10.2337/db12-1325

REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / IDF Diabetes Atlas Committee. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

2. Pang M, Zhu M, Lei X, Chen C, Yao Z, Cheng B. Changes in Foot Skin Microbiome of Patients with Diabetes Mellitus Using High-Throughput 16S rRNA Gene Sequencing: A Case Control Study from a Single Center. *Med Sci Monit*. 2020;26:e921440. DOI: 10.12659/MSM.921440.

3. Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA. New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(1):38–49. DOI: 10.1089/wound.2014.0532.

4. Redel H, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, Zhou Y, Perez-Perez GI, Weinstock G, Sodergren E, Blaser MJ. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1105–1114. DOI: 10.1093/infdis/jit005.

5. van Asten SA, La Fontaine J, Peters EJ, Bhavan K, Kim PJ, Lavery LA. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(2):293–298. DOI: 10.1007/s10096-015-2544-1.

6. Patel BK, Patel KH, Huang RY, Lee CN, Mochhala SM. The Gut-Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing – A Review Based on Current Literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2375. DOI: 10.3390/ijms23042375.

7. Norton P, Trus P, Wang F, Thornton MJ, Chang CY. Understanding and treating diabetic foot ulcers: Insights into the role of cutaneous microbiota and innovative therapies. *Skin Health Dis*. 2024;4(4):e399. DOI: 10.1002/ski2.399.

8. Bruni E, Scaglione GL, Tampone D. et al. The healing process of diabetic ulcers correlates with changes in the cutaneous microbiota. *Sci Rep*. 2024;14:27628. DOI: 10.1038/s41598-024-77987-2.

9. Price LB, Liu CM, Melendez JH, Frankel YM, Engelthaler D. et al. Community Analysis of Chronic Wound Bacteria Using 16S rRNA Gene-Based Pyrosequencing: Impact of Diabetes and Antibiotics on Chronic Wound Microbiota. *PLOS ONE*. 2009;4(7):e6462. DOI: 10.1371/journal.pone.0006462.

10. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, Costerton JW, Stewart PS. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.

11. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001;9(1):34–39. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2.

12. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 2):S83–S86. DOI: 10.1086/383267.

13. Pierpont YN, Uberti MG, Ko F, Robson MC, Smith CA, Wright TE, Payne WG. Individualized, targeted wound treatment based on the tissue bacterial level as a biological marker. *Am J Surg*. 2011;202(2):220–224. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.009.

14. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage*. 1999;45(8):23–27, 29–40.

15. Dunyach-Remy C, Ngba Essebe C, Sotto A, Lavigne JP. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins (Basel)*. 2016;8(7):209. DOI: 10.3390/toxins8070209.

16. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology... One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? *Diabetes*. 2013;62(3):679–681. DOI: 10.2337/db12-1325.

LOWER LIMB SKIN MICROBIOME AND DIABETIC FOOT ULCER: A PERSPECTIVE ON THE PROBLEM

SUMMARY. Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most dangerous and traumatic complications of diabetes mellitus (DM). In a study conducted in the United States, the risk of hospitalization and amputation of the lower extremities among diabetics was three times higher among those who had a foot infection. All researchers, regardless of which hypothesis of the influence of the microbiome of the skin of the lower extremities they are supporters of, agree that its structure has a decisive influence on the infection of the ulcer surface in DM.

The aim – to analyze foreign and domestic publications in the PubMed, Scopus and Web of Science databases, devoted to research using various methods of the skin microbiome of the lower extremities and its role in the development of DFU.

Material and Methods. An analysis of literature sources from the PubMed, Scopus and Web of Science databases was conducted.

Results. The structure of the microbiome of the skin of the lower extremities has a decisive influence on the infection of the ulcer surface. The leading genera of microorganisms that are most often detected are *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Escherichia coli*. Molecular methods based on the amplification of the 16S rRNA gene show that *Staphylococcus spp.* constitutes 70 % of the normal microbiome of the skin of the plantar zone of the foot (mainly coagulase-negative staphylococci). However, in patients with DFU, their proportion on intact skin is reduced to 7 %, which may indicate the loss of these protective bacteria or their replacement by other species, in particular *S. aureus*, which is a precursor to clinically pronounced infection. The virulence of opportunistic representatives of the skin microbiota, such as *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, increases due to the formation of biofilms, which allows them to avoid the immune response of the macroorganism and increases their resistance to antimicrobial agents.

Conclusions. DFU is a dangerous complication of diabetes. Its development is closely related to the state of the skin microbiome of the lower extremities. Normal flora microorganisms can become pathogenic under the influence of such factors of diabetes as the level of glycemia, neuro- and angiopathy, as well as the duration and compensation of the disease. The formation of biofilms significantly increases the virulence of opportunistic bacteria (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*). PCR is recognized as the most informative method for studying the microbiome, provided that the material is correctly collected and delivered.

KEY WORDS: diabetic foot ulcer; skin microbiome of the lower extremities; virulence; biofilms.

Отримано 05.10.2025

Електронна адреса для листування: b_egosh_nb@tdmu.edu.ua