

УДК 616-093/-098-03-002.2

## ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОЦИНОВ БУЛЬОННЫХ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

<sup>1</sup>Нуралин Р.Ш., <sup>1</sup>Сраилова К.Б., <sup>1</sup>Екибаев Т.Р., <sup>2</sup>Раймкулов Б.Н., <sup>3</sup>Даньярова Л.Б.

<sup>1</sup>НКЦ «Диабетическая стопа», Алматы, e-mail: nuralin.rustem@mail.ru;

<sup>2</sup>КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, e-mail: raibek777@mail.ru;

<sup>3</sup>НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, e-mail: lbdanyarova@mail.ru

В данной статье изложены современные представления об изучении эффективности и безопасности местного применения гибридной биodeградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*, в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Проведено проспективное исследование 89 пациентов с синдромом диабетической стопы в возрасте от 25 до 74 лет на базе Научно-Клинического центра «Диабетическая стопа», г. Алматы. Контрольную группу составили 25 больных в возрасте от 26 до 74 лет. Причины, степень тяжести и фаза раневого процесса синдрома диабетической стопы в контрольной группе были идентичны этим параметрам в исследуемой группе. Все пациенты основной и контрольной групп получали общепринятое лечение синдрома диабетической стопы. В результате изучения местного применения гибридной биodeградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*, в сочетании с комплексным лечением синдрома диабетической стопы были доказаны ее безопасность и эффективность, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов.

**Ключевые слова:** гибридная биodeградируемая биоинженерная конструкция, сахарный диабет, диабетическая стопа, карбоксиметилцеллюлоза со сфероидами, бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

*Работа выполнена при поддержке программы научных исследований НКЦ «Диабетическая стопа».*

## APPLICATION OF BACTERIOCINS OF MICROORGANISMS BROTH CULTURES FOR TOPICAL TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

<sup>1</sup>Nuralin R.Sh., <sup>1</sup>Srailova K.B., <sup>1</sup>Ekibaev T.R., <sup>2</sup>Raimkulov B.N., <sup>3</sup>Danyarova L.B.

<sup>1</sup>Scientific Clinical Center «Diabetic Foot», Almaty, e-mail: nuralin.rustem@mail.ru;

<sup>2</sup>KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: raibek777@mail.ru;

<sup>3</sup>Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, e-mail: lbdanyarova@mail.ru

This article presents modern ideas about the study of the efficacy and safety of topical application of a hybrid biodegradable bioengineered construct based on carboxymethylcellulose with spheroids containing bacteriocins from broth cultures of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa* in the complex treatment of diabetic foot syndrome. A prospective study of 89 patients with diabetic foot syndrome aged 25 to 74 years was carried out on the basis of the NCC «Diabetic Foot», Almaty. The control group consisted of 25 patients aged 26 to 74 years. The causes, severity and phases of the wound process of the diabetic foot syndrome were similar to those in the study group. All patients of the main and control groups received conventional treatment for diabetic foot syndrome. Thus, as a result of studying the local application of a hybrid biodegradable bioengineered construct based on carboxymethylcellulose with spheroids containing bacteriocins from broth cultures of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa* in combination with complex treatment of diabetic foot syndrome, its safety and efficacy were shown, which is also confirmed by the studies of foreign authors.

**Keywords:** hybrid biodegradable bioengineered construct, diabetes mellitus, diabetic foot, carboxymethylcellulose with spheroids, bacteriocins from broth cultures of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

*The work was supported by the research program of the NCC «Diabetic foot».*

В настоящее время сахарный диабет (СД) и его осложнения остаются одной из самых актуальных проблем теоретической и практической медицины. Во всем мире синдромом диабетической стопы (СДС) страдают более 20 млн человек. В диагностике и лечении СДС достигнуты определенные успехи, но все же данное осложнение занимает лидирующее положение

среди причин ампутаций конечности, инвалидизации и смертности [1]. Нерациональное применение противомикробных препаратов начало приводить к появлению бактерий, устойчивых к наиболее популярным антибиотикам. В последнее время во всемирном сообществе ученые стали уделять повышенное внимание данной проблеме [2]. Исследователи всего мира прово-

дят прогрессивные разработки в сфере получения новых антибиотиков для лечения инфекционных болезней. Однако из всего количества синтезируемых молекул лишь очень небольшая часть обладают противомикробной активностью. И часто эти новые соединения имеют высокую стоимость или оказывают высокотоксичное воздействие на организм человека [3].

Создание биоинженерных конструкций (БИК), предназначенных для восстановления целостности тканей или доставки лекарственных веществ, является чрезвычайно востребованным и активно развивающимся направлением в биологии и медицине. Важнейшими задачами современной хирургии при различных поражениях кожи являются борьба с инфекцией и разработка методов адекватного закрытия раны. В настоящий момент в лечении инфекционных процессов перспективным направлением является применение гибридных биоинженерных конструкций на основе полимеров и биотехнологических материалов.

Современное развитие фармацевтики позволяет активно применять различные полимеры в составе лекарственных препаратов, которые удлиняют время высвобождения лекарственных веществ, повышают биодоступность, увеличивают сроки годности лекарственных препаратов [4]. Среди данных полимеров особый интерес представляет кроскармелоза (международное непатентованное наименование), или натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ).

Бактериоцины – это комплекс пептидов (молекулярная масса 2–35 кДа), секретируемых бактериями, оказывающих противомикробное действие на родственные виды или прочие видовые штаммы [5]. По литературным источникам, до 99% бактерий имеют свойство к биосинтезу одного или нескольких бактериоцинов (Klaenhammer, 1993). Изначально считалось, что эти пептиды обладают активностью только в отношении микроорганизмов, связанных с продуцентом данного вещества. Но последующие исследования показали, что они влияют на прочие штаммы микроорганизмов, отличные от продуцента. В связи с этим бактериоцины часто рассматриваются в качестве «собственного оружия» некоторых бактерий, помогающего конкурировать за пищу и защищать себя в природе.

В последнее время бактериоцины стали представлять интерес в качестве антимикробных соединений для применения в медицине, сельском хозяйстве и биохимической промышленности [6], а также при лечении инфекций, вызываемых антибиотикоустойчивыми возбудителями [7].

Таким образом, потенциал бактериоцинов способствует появлению новых перспектив для их применения в качестве противомикробных препаратов при лечении инфицированных и гнойных ран. Поэтому поиск новых биотехнологических антибиотиков с улучшенными физико-химическими свойствами и расширенным спектром представляет большой интерес и является одной из актуальных проблем в области биотехнологии и медицины [8].

Цель: изучение эффективности и безопасности местного применения гибридной биодеградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*, в комплексном лечении синдрома диабетической стопы.

#### Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование 89 пациентов с СДС в возрасте от 25 до 74 лет на базе НКЦ «Диабетическая стопа», г. Алматы. Срок заболевания диабетом колебался от 2,5 до 20 лет. Пять пациентов имели сахарный диабет 1-го типа. В анамнезе стаж СДС от 1 недели до 22 месяцев. Распространенность и глубина СДС оценивались по классификации Вагнера–Армстронга [9, 10]. В исследование включались те пациенты, тяжесть заболевания которых оценивалась по этой классификации как 2–3-я стадия, а раневой процесс находился в 1–2-й фазе (альтерация, экссудация, пролиферация). Контрольная группа – 25 больных в возрасте от 26 до 74 лет. Причины, степень тяжести и фаза раневого процесса синдрома диабетической стопы в контрольной группе были идентичны тем же параметрам в основной группе. Все пациенты основной и контрольной групп получали общепринятое лечение при СДС. В группе контроля, как и в основной, местное лечение проводилось согласно международным рекомендациям и состояло из санации раны (удаления некротических тканей), наложения влажной раневой повязки, разгрузки конечности [11]; по показаниям под местной или спинномозговой анестезией проводились оперативные вмешательства на пораженной нижней конечности.

Для клинического изучения применялась биодеградируемая гелеобразная биоинженерная конструкция (БИК) на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур (ББК) *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus*

faecalis, Escherichia coli atque etiam Pseudomonas aeruginosa (РК-ЛС-5№024560). Лекарственная форма приготовлена в экспериментальной лаборатории НКЦ «Диабетическая стопа» и представляет собой бесцветную гелевую массу со сфероидами включениями белого цвета, без запаха. Применение препарата проводилось следующим образом: поверхность раны обрабатывали и промывали раствором хлоргексидина биглюконат 0,05%, затем на марлевые салфетки наносили гель слоем 0,3–0,4 см, накладывали на поверхность раны, область раны забинтовали. Смену гелевой повязки БИК на основе КМЦ со сферами ББК, а также наблюдение за течением раневого процесса осуществляли ежедневно один раз в день. В контрольной группе использовали мазевые повязки с антибиотиками (Левомеколь, Метрогил гель и пр.), которые применяли по аналогичной схеме.

Для изучения эффективности лечения проводили наблюдения за динамикой изменений в зоне поражения. При этом учитывали площадь раны, присутствие в ране гноя и некроза, характер и запах отделяемого из раны, наличие грануляционной ткани, состояние кожных покровов вокруг раны (истончение, пигментация, дерматиты и т.д.), наличие перифокального воспаления. Проводилось микробиологическое изучение отделяемого с раны: 1) до начала исследования; на 10–11-е сутки; на 20–21-е сутки лечения с применением автоматического анализатора Wolk Away (Simens). С этой целью с поверхности ран осуществлялся забор биоматериала по стандартной методике. Для проведения данного исследования применялся культуральный метод изучения – посев на специальные среды культуры клеток, выделение, определение степени роста, идентификации возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам и химиопрепаратам с расчетом минимальной ингибирующей концентрации антибиотика (МИК), блокирующей рост патогенных микроорганизмов. Выявленные микроорганизмы наиболее чувствительны к тем антибиотикам, которые имеют наименьшее значение МИК [12, 13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2017».

В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами вычислялись средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), t-критерий Стьюдента. При всех методах расчета различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Графические данные представ-

лены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

Клинические исследования проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами GCP и действующими нормативными требованиями в РК. Испытуемые включались в исследование только на основании добровольного информированного согласия. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом НКЦ «Диабетическая стопа».

### Результаты исследования и их обсуждение

Основная группа – 64 пациента, имеющих СДС, в возрасте от 25 до 74 лет. Клиническая картина гнойно-некротических поражений, развившихся на фоне СД, до начала местного лечения БИК на основе КМЦ со сферами ББК в виде геля была следующей: обильное отделяемое из раны носило гнойно-серозный характер, имелись влажный некроз грязно-серого цвета, налет фибрина на раневой поверхности, грануляционной ткани не было, очаги эпителизации отсутствовали, присутствовали отек и перифокальное воспаление.

Площадь раневой поверхности у исследуемых больных (основной и контрольной групп) составляла от 61,7 мм<sup>2</sup> до 1231,5 мм<sup>2</sup>. Результаты бактериологического исследования до проводимого лечения характеризовались обильным (IV степень) ростом микрофлоры в основной группе, у 62 пациентов (69,7%) – разнообразием условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры в ране. Также отмечалось наличие полибактериальной инфекции в ране (2 и более штаммов микроорганизмов) у 21 больных (23,6%) (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, отделяемое из раны у пациентов с СДС представлено преимущественно стафилококками (38,5%). Отмечался высокий процент – 34,6% (n=36) – культур (R), устойчивых к антибактериальным препаратам и химиотерапевтическим средствам. При определении чувствительности выявлены показатели обсеменения МИК кишечной палочкой (до 17,0 мкг/мл), синегнойной палочкой (до 15,4 мкг/мл), протеей (до 15,3 мкг/мл), палочкой Фридендера (до 12,1 мкг/мл). В основной группе в среднем у пациентов, имеющих СДС, МИК составил  $10,35 \pm 0,74$ .

Результаты микробиологического исследования в процессе проводимого местного лечения БИК на основе КМЦ со сферами ББК на 10–11-е сутки в сочетании с комплексным лечением СДС представлены в таблице 2.

Таблица 1

Интенсивность колонизации микроорганизмами ран у больных СДС в основной группе до применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК (n=64)

№	Наименование выделенного микроорганизма	Количество штаммов, абс. (%)	МИК, (мкг/мл), (M±m)
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (38,46%)	8,44±0,44
2.	<i>Escherichia coli</i>	15 (23,1%)	14,89±0,84
3.	<i>Proteus mirabilis</i>	10 (15,4%)	13,83±0,65
4.	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9 (13,8%)	8,72±0,80
5.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (13,8%)	13,63±1,0
6.	<i>Klebsiella pneumonia</i>	7 (10,8%)	11,24±0,88
7.	<i>Enterococcus faecium</i>	7 (10,8%)	7,62±0,61
8.	<i>Enterobacter spp.</i>	5 (7,7%)	8,5±1,10
9.	<i>Candida albicans</i>	2 (3,1%)	6,3±0,42

Таблица 2

Интенсивность колонизации микроорганизмами ран у больных СДС в процессе местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК на 10–11-е сутки (мкг/мл) (n=64)

№	Наименование выделенного микроорганизма	Количество штаммов, абс. (%)	МИК на 10–11-е сутки, (M±m)
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (39,1%)	7,1±2,5
2.	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11 (17,1%)	6,02±2,3
3.	<i>Enterococcus faecium</i>	10 (15,6%)	10,4±3,04
4.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (9,4%)	7,5±2,6
5.	<i>Escherichia coli</i>	5 (7,9%)	6,5±2,4
6.	<i>Proteus mirabilis</i>	5 (7,9%)	5,2±2,2
7.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (4,6%)	4,5±2,1
8.	<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0
9.	<i>Enterobacter spp.</i>	0	0
10.	<i>Candida albicans</i>	0	0

\*– p<0,05 в сравнении с исходными показателями;

\*\*– p<0,01 в сравнении с исходными показателями.

Отмечается появление новых штаммов микроорганизмов в ране (энтерококков и эпидермальных стафилококков), но в то же время отсутствие других (палочек Фридендера, колоний энтеробактера и дрожжеподобных грибов). Обильный (IV степень) рост микрофлоры присутствует только у 13 пациентов (20,3%), также у всех пациентов (100%) была выявлена монобактериальная инфекция.

По данным микробиологического исследования, результаты которого представлены в таблице 3, можно отметить, что у больных с СДС в основной группе на 20–21-е сутки в процессе проводимого лечения БИК на основе КМЦ со сферами ББК заметно

снизился рост микрофлоры (до II–III степени). Только у 5 пациентов (7,8%) имелся обильный рост *Staphylococcus aureus*, но отмечались низкий показатель среднего МИК (6,2±1,1) и чувствительность практически ко всем антибиотикам. У 7 пациентов (10,9%) на момент исследования в ране отсутствовала микрофлора. Также у всех пациентов (100%) качественно поменялся состав выделенных из ран микроорганизмов, которые имели адекватную резистентность к антибактериальным препаратам и химиотерапевтическим средствам, что достоверно (p<0,05) подтверждается показателями МИК (4,22±1,96).

Таблица 3

Интенсивность колонизации микроорганизмами ран у больных СДС в процессе местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК на 20–21-е сутки (мкг/мл) (n=64)

№	Наименование выделенного микроорганизма	Количество штаммов, абс.(%)	МИК на 20-21 сутки, (M±m)
1.	Staphilococcus aureus	30 (46,9%)	3,9±1,9
2.	Staphilococcus haemolyticus	10 (15,6%)	4,3±2,02
3.	Отсутствие микрофлоры	7 (10,9%)	0
4.	Proteus mirabilis	7 (10,9%)	2,7±1,6
5.	Staphilococcus epidermidis	5 (7,9%)	5,5±2,2
6.	Escherichia coli	5 (6,3%)	4,7±2,1
7.	Pseudomonas aeruginosa	0	0
8.	Enterococcus faecium	0	0
9.	Klebsiella pneumonia	0	0
10.	Enterobacter spp.	0	0
11.	Candida albicans	0	0

\*– p<0,05 в сравнении с исходными показателями;  
\*\*– p<0,01 в сравнении с исходными показателями.

Результаты микробиологического исследования в контрольной группе несколько отличались от показателей основной группы. Количественный и качественный состав микроорганизмов в ране не имел значительной динамики. В основном он не менялся, сохранялся обильный (IV степень) рост микрофлоры у 48% пациентов с СДС (n=12), отмечалось незначительное снижение средних показателей МИК (8,6±1,8). Полибактериальная инфекция в ране была выявлена у двух пациентов (8,0%) с СДС.

В результате начала местной терапии БИК на основе КМЦ со сферами ББК в сочетании с комплексным лечением СДС у всех пациентов основной группы отмечалось клиническое улучшение общего состояния в течение 36–72 часов. Местно в среднем на 5,9±2,27 сутки значительно уменьшалось гнойное отделяемое из раны, оно носило более серозный характер. Отеки и перифокальное воспаление спадали к 6,5±2,3 суткам. Расплавление и 50%-ное уменьшение площади некротических тканей отмечалось на 8,2±2,29 сутки лечения. На сухую некротическую ткань исследуемый препарат действия не оказывал. Первая грануляционная ткань появлялась на 11,95±2,68 сутки. Первые очаги эпителизации появлялись к 12,9±2,88 суткам. Рост гипертрануляции был зарегистрирован у 7 больных (10,9%) на 15,6±2,63 сутки лечения.

В контрольной группе при местном использовании мазевых повязок с антибиоти-

ками в сочетании с комплексным лечением СДС также у всех пациентов отмечалось клиническое улучшение общего состояния в течение 36–72 часов, что естественно на фоне проводимого комплексного лечения. Местно отмечалось уменьшение гнойного отделяемого из раны в среднем на 11,5±3,24 сутки, сохранялся его серозно-гнойный характер. Отеки и перифокальное воспаление спадали только к 12,7±4,04 суткам. Влажный некроз сохранялся все время наблюдения. Очаги грануляционной ткани были единичными у 60% больных (n=15) и появлялись на 15,9±2,78 сутки. В дальнейшем было отмечено появление процесса хронизации течения раневого процесса.

В результате местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК ни у одного больного не было отмечено наличия каких-либо локальных цитотоксических и аллергических проявлений.

По итогам проведенного исследования можно отметить положительную динамику в местном лечении СДС в основной группе. Конечно, перспективы использования бактериоцинов в медицине довольно-таки широки, но имеются как положительные, так и отрицательные стороны их применения.

Бактериоцины в качестве антимикробных веществ имеют ряд преимуществ. В отличие от антибиотиков, подавляющих процессы метаболизма и синтеза у бактерий, бактериоцины нарушают жизнедеятельность бактериальных клеток путем образо-

вания пор в цитоплазматической мембране клетки-мишени, воздействуют на синтез муреинового слоя клетки или расщепляют его. Также можно отметить их высокую биоактивность (эффективны в наномолярном диапазоне), низкую токсичность. Бактериоцины полностью распадаются в организме, в отличие от антибиотиков, что и определяет их низкую токсичность. Поэтому порой применение данных пептидов более предпочтительно, чем стандартных антибиотиков. К тому же получать бактериоцины возможно с помощью биоинженерии, что обусловлено их белковой природой. А также продукты биоинжиниринга могут обладать повышенной биологической активностью против определенных патогенов, улучшенной растворимостью, стойкостью к протеазе и изменениям pH-среды, что еще более увеличивает их ценность и эффективность в качестве антимикробных препаратов.

Но бактериоцины имеют и ряд недостатков: при пероральном приеме происходит их ферментативное расщепление, может снижаться из-за их нестабильности в условиях колебания нейтральных и щелочных значений pH или развиваться устойчивость у бактерий, им присущ узкий антимикробный спектр действия. Однако эти дефекты можно устранить с помощью биотехнологии инкапсуляции, разработки технологии биоинженерии для получения субстанций с повышенной стабильностью.

Некоторые недостатки мы попытались компенсировать путем применения разработанной нами гибридной биodeградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*. Используемый полимер, по нашему мнению, позволит улучшить физико-химические свойства данных бактериоцинов: увеличит срок высвобождения лекарственных веществ, улучшит биодоступность, защитит от отрицательных воздействий, увеличит сроки годности препарата. Риск развития резистентности возможно понизить путем включения в состав комбинации бактериоцинов бульонных культур комплекса из пяти микроорганизмов, которые имеют разные механизмы действия на бактериальную клетку.

Таким образом, в результате изучения местного применения гибридной биodeградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоци-

ны бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*, в сочетании с комплексным лечением СДС были показаны ее безопасность и эффективность, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов.

### Выводы

1. По данным микробиологического исследования в результате местного лечения СДС БИК на основе КМЦ со сферами ББК в основной группе было отмечено снижение роста микрофлоры (до II–III степени) в 8,9 раза; снижение резистентности к антибиотикам – уменьшение МИК в 2,5 раза; у 10,9% больных на 21-е сутки полностью отсутствовала микрофлора в ране.

2. В процессе проводимого местного лечения у пациентов, имеющих СДС, с БИК на основе КМЦ и ББК в основной группе были отмечены уменьшение гнойного отделяемого из раны и купирование воспалительного процесса в 2 раза по сравнению с контрольной группой; 50%-ное уменьшение площади некротических тканей отмечалось только в исследуемой группе; очаги грануляции появлялись на 67,7% быстрее, чем в контрольной группе.

3. В результате местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК ни у одного больного не было отмечено наличия каких-либо локальных цитотоксических и аллергических проявлений.

4. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения применения данной гибридной биodeградируемой биоинженерной конструкции на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa*, в более крупном, рандомизированном и контролируемом испытании.

### Список литературы

1. Нуралин Р.Ш. Современное лечение хронических ран при сахарном диабете: учебно-методическое пособие. Алматы, 2014. 55 с.
2. Li K. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases // *Journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 57. № 7. P. 3126-3139.
3. Ojala V., Laitalainen J., Jalasvuori M. Fight evolution with evolution: plasmid-dependent phages with a wide host range prevent the spread of antibiotic resistance // *Evolutionary applications*. 2013. Vol. 6. № 6. P. 925-932.
4. Пьянова Л.Г. Создание и перспективы использования модифицированных сорбентов в ветеринарной медицине //

Вестник Омского государственного аграрного университета. 2016. № 2 (22). С. 138-146.

5. Khosa S., AlKhatib Z., Smits S.H.J. NSR from *Streptococcus agalactiae* confers resistance against nisin and is encoded by a conserved nsr operon // *Biological chemistry*. 2013. Vol. 394. № 11. P. 1543-1549.

6. Dischinger J., Chipalu S.B., Bierbaum G. Lantibiotics: promising candidates for future applications in health care // *International journal of medical microbiology*. 2014. Vol. 304. № 1. P. 51-62.

7. Suárez J. M., Edwards A. N., McBride S. M. The *Clostridium difficile* cpr locus is regulated by a noncontiguous two-component system in response to type A and B lantibiotics // *Journal of bacteriology*. 2013. Vol. 195. № 11. P. 2621-2631.

8. Zaslavskaya M. I. Prospects for using bacteriocins of normal microbiota in antibacterial therapy // *Современные технологии в медицине*. 2019. Vol. 11. № 3. P. 136-144.

9. Draper L.A. Lantibiotic resistance // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2015. Vol. 79. № 2. P. 171-191.

10. Mathur H. Bacteriocin-antimicrobial synergy: a medical and food perspective // *Frontiers in Microbiology*. 2017. Vol. 8. P. 1205.

11. Mathur H. Analysis of anti-*Clostridium difficile* activity of thuricin CD, vancomycin, metronidazole, ramoplanin, and actagardine, both singly and in paired combinations // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013. Vol. 57. № 6. P. 2882-2886.

12. Snyder A. B., Worobo R. W. Chemical and genetic characterization of bacteriocins: antimicrobial peptides for food safety // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2014. Vol. 94. № 1. P. 28-44.

13. Ming L. Comparison of antibacterial effects between antimicrobial peptide and bacteriocins isolated from *Lactobacillus plantarum* on three common pathogenic bacteria // *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Vol. 8. № 4. P. 5806.