

Нуралин Р.Ш.¹, Нуралы Д.Р.², Екибаев Т.Р.³, Ашимов Н.Т.⁴,
Синявский Ю.А.^{5,6}

¹ Научно-клинический центр «Диабетическая стопа», г. Алматы, Казахстан

² Медицинский факультет Университета Дебрецена, г. Дебрецен, Венгрия

³ НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан

⁴ Казахский национальный университет им Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

⁵ Научный производственно-технический центр «Жалын»,
г. Алматы, Казахстан

СКАФФОЛД-БИОТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Аннотация. Даны 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. Все пациенты основной и контрольной группы получали общепринятое лечение для 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 было показано его безопасность и эффективность, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов.

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

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

• • •

Түйіндеме: Бұл мақалада *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* aureus, *Pyogenes*, *Enterococcus faecalis* a) сорпа дақылдарының бактериоциндері бар карбоксиметилцеллюлоза негізіндегі гибриді биологиялық ыдырайтын биоинженерлік құрылымды жергілікті қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу туралы заманауи идеялар ұсынылған. диабеттік табан синдромын кешенді емдеу. Диабеттік табан синдромы бар 89 науқасқа перспективалық зерттеу жүргізілді. Негізгі және бақылау топтарындағы барлық науқастар диабеттік табан синдромы бойынша стандартты ем алды. Диабеттік табан синдромын кешенді емдеумен бірге *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* aureus, *Pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* atque etiam *Pseudomonas aeruginosa* сорпа дақылдарының бактериоциндері бар карбоксиметилцеллюлоза негізіндегі гибриді биологиялық ыдырайтын биоинженерлік құрылымды жергілікті қолдануды зерттеу нәтижесінде оның қауіпсіздігі мен тиімділігі шетелдік авторлардың зерттеулерімен де расталған.

Түйінді сөздер: гибриді биологиялық ыдырайтын биоинженерлік құрылым, қант диабеті, диабеттік табан, сорпа дақылдарының бактериоциндері алтын стафилококк, стрептококк пиогени, энтерококк фаекалис, ішек таяқшасы және псевдомонас.

• • •

Abstract. 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. 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.

Key words: hybrid biodegradable bioengineered construct, diabetes mellitus, diabetic foot, broth culture bacteriocins, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*.

Введение. В настоящее время сахарный диабет (СД) и его осложнения остаются одними из самых актуальных проблем теоретической и практической медицины. Во всем мире синдромом диабетической стопы (СДС) страдает более 20 млн. человек. Хотя достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении СДС, 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 все более чаще ученые стали уделять внимание данной проблеме [2]. Исследователи всего мира проводят прогрессивные разработки в сфере получения новых антибиотиков для лечения инфекционных болезней. Однако из всего количества синтезируемых молекул лишь очень небольшая часть имеет противомикробную активность. И часто эти новые соединения имеют высокую стоимость или высокотоксичное воздействие на организм человека [3].

Создание биоинженерных конструкций (БИК), предназначенных для восстановления целостности тканей или в качестве транспорта лекарственных веществ является чрезвычайно востребованным и активно развивающимся направлением в биологии и медицине. Важнейшей задачей современной хирургии при различных поражениях кожи является борьба с инфекцией и методов адекватного закрытия раны. В настоящий момент перспективным являются применение гибридных биоинженерных конструкций на основе полимеров и биотехнологических материалов в лечении инфекционных процессов. Современное развитие фармацевтики позволяет активно применять различные полимеры в составе лекарственных препаратов, которые удлиняют высвобождение лекарственных веществ, повышают биодоступность, увеличивают сроки годности лекарственных препаратов [4]. Среди данных полимеров особый интерес представляет кроскармеллоза (международное непатентованное наименование) или натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ).

Бактериоцины — это комплекс пептидов (молекулярная масса 2-35 кДа), секретируемых бактериями, имеющие противомикробное действие против родственных видов или прочих видовых штаммов [5]. По литературным источникам, до 99% бактерий имеют свойство к биосинтезу одного или нескольких бактериоцинов (Klaenhammer, 1993). Изначально считалось, что эти пептиды обладают активно-

стью только в отношении микроорганизмов, связанных с продуцентом данного вещества. Но последующие исследования показали, что они влияют на прочие штаммы микроорганизмы, отличных 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, учитывая потенциал бактериоцинов, появляются новые перспективы для применения бактериоцинов в качестве противомикробных препаратов для лечения 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 работы. Изучение эффективности и безопасности местного применения гибридной биодegradуемой бионженерной 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.

Методы исследования. Проведено проспективное исследование 89 пациентов с СДС в возрасте от 25 до 74 лет на базе НКЦ «Диабетическая стопа», г. Алматы. Давность диабета колебалась от 2,5 до 20 лет. Пять пациентов имели 1 тип диабета. В анамнезе стаж СДС от 1 недели до 22 месяцев. Распространенность и глубина СДС оценивалась по классификации Вагнера-Армстронга [9,10]. В исследование включались те пациенты, тяжесть которых оценивалась по этой классификации как 2-3 стадия, а раневой процесс находился в 1-2 фазе (альтерация, эксудация, пролиферация). Контрольная группа - 25 больных в возрасте от 26 до 74 лет. Причины, степень тяжести и фаза раневого процесса синдрома диабетической стопы были идентичными, как и в основной группе. Все пациенты основной и контрольной группы получали общепринятое лечение для 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] и по показаниям, под местной или спинномозговой анестезией, проводились оперативные вмешательства на пораженной нижней конечности.

Для клинического изучения применялась биodeградируемая гелеобразная бионженерная 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*. Лекарственная форма приготовлена в экспериментальной лаборатории НКЦ «Диабетическая стопа» и представляет собой бесцветную гелевую массу со сфероидными 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 толщиной 0,3-0,4 см., накладывали на поверхность раны и 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 использовались 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, 2) на 10-11 сутки, 3) на 20-21 сут. 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, степень роста, идентификация возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам и химиопрепаратам с расчетом минимальной ингибирующей концентрации антибиотика (МИК), блокирующая рост патогенных микроорганизмов. Выявленные микроор-

ганизмы 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, вычислялась средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), t -критерий Стьюдента. При всех методах обсчета различия считалось достоверными при $p < 0,05$. Графические данные представлены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

Клинические исследования проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинской 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 обсуждения. Основная группа 64 пациентов 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, имелся влажный некроз грязно-серого цвета, налет фибрина на раневой поверхности, грануляционной ткани не было, очаги эпителизации отсутствовали, присутствовал отек и перифокальное воспаление.

Площадь раневой поверхности у исследуемых больных (основной и контрольной) составляла от 61.7мм² до 1231.5мм². Результаты бактериологического исследования, до проводимого лечения, характеризовались обильным (IV степенью) ростом микрофлоры, в основной группе, у 62 пациентов (69,7%), разнообразием условно-патогенной грамотрицательной микрофлорой в ране. Также отмечалось наличие полибактериальной инфекции в ране (2 и более штаммов микроорганизмов) у 21 больных (23,6%).

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

Как видно из таблицы 1, микробиологическое исследование отделяемого из раны у пациентов с СДС представлена преимущественно стафилококками (38,5%). Отмечался высокий процент 34,6% (n=36) устойчивых культур (R) 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), протеями (до 15,3 мкг/мл), палочкой Фридлиндера (до 12,1 мкг/мл). В основной группе, в среднем, у пациентов с СДС МИК составил 10,35±0,74.

Таблица 2. Интенсивность колонизации микроорганизмами ран у больных СДС, в процессе местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК, на 10-11 сутки, (мкг/мл), (n=64)

№	Наименование выделенного микроорганизма	Количество штаммов, абс.(%)	МИК на 10-11 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.

Результаты микробиологическое исследование, в процессе проводимого местного лечения БИК на основе КМЦ со сферами ББК на 10-11 сутки, в сочетании с комплексным лечением СДС, представлены в таблице 2, в котором отмечается появление новых штаммов микроорганизмов в ране (энтерококков и эпидермальных стафилококков) и в тоже время отсутствие других (палочек Фридлиндера, колоний энтеробактера и дрожжеподобных грибов). Обильный (IV степень) рост микрофлоры присутствует только у 13 пациентов (20,3%), также у всех пациентов (100%) было выявлена монобактериальная инфекция.

Таблица 3. Интенсивность колонизации микроорганизмами ран у больных СДС, в процессе местного применения БИК на основе КМЦ со сферами ББК, на 20-21 сутки, (мкг/мл), (n=64)

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

*- p <0.05 в сравнении с исходными показателями;

** - p <0.01 в сравнении с исходными показателями.

По данным микробиологическое исследование, таблице 3 можно отметить, что у больных с СДС в основной группе, на 20-21 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 он имел 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, который имел адекватную резистентность к антибактериальным препаратам и химиотерапевтическим средствам, что достоверно ($p < 0.05$) подтверждается показателями МИК ($4,22 \pm 1,96$).

Результаты микробиологическое исследование в контрольной группе несколько отличались от 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 ($8,6 \pm 1,8$). 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 течении 36-72 часов. Местно, в среднем, на $5,9 \pm 2,27$ сутки значительно уменьшалось гнойное отделяемое из раны и носило более серозный характер. Отеки и перифокальное воспаление спадали к $6,5 \pm 2,3$ суток. Расплавление и 50%-е уменьшение площади некротических тканей отмечалось на $8,2 \pm 2,29$ сутки лечения. На сухую некротическую ткань исследуемый препарат действие не оказывал. Первая грануляционная ткань появлялась на $11,95 \pm 2,68$ сутки. Первые очаги эпителизации появлялись к $12,9 \pm 2,88$ сутки. Рост гипергрануляции был зарегистрирован у 7 больных (10,9%) на $15,6 \pm 2,63$ суток лечения.

В контрольной группе при использовании в местной терапии мазевых повязок с антибиотиками в сочетании с комплексным лечением СДС, также у всех пациентов контрольной группы отмечалось клиническое улучшение общего состояния в течении 36-72 часов, что естественно на фоне проводимого комплексного лечения. Местно отмечалось уменьшение гнойного отделяемого из раны в среднем на $11,5 \pm 3,24$ сутки и сохранялся его серозно-гнойный характер. Отеки и перифокальное воспаление спадали, только к $12,7 \pm 4,04$ суток. Влажный некроз сохранялся все время наблюдения. Очаги грануляционной ткани были единичными у 60 % ($n=15$) и появлялись на $15,9 \pm 2,78$ 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 наличие каких-либо локальных цитотоксических и аллергических проявлений.

По итогам проведенного исследования можно отметить положи-

тельную динамику в местном лечении СДС в основной группе. Конечно, перспектива использования бактериоцинов в медицине довольно-таки широка, 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, воздействие бактериоцинов нарушают жизнедеятельность бактериальных клеток путем образования 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 стандартные антибиотики. К тому же получение бактериоцинов, из-за их белковой природы, возможно с помощью биоинженерии. 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 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, 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 биодegradуемой бионженерной конструкцией на основе карбоксиметилцеллюлозы со сфероидами, содержащими бактериоцины бульонных культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* а также *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 бионженерной 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 СДС было показано его безопасность и эффективность, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов.

Заключение. 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% на 21 сутки полностью отсутствовала микрофлора в ране.

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

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

Результаты проведенных исследований свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения применения данной гибридной биodeградируемой бионженерной 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 / Р.Ш. Нуралин // 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 (eng). – 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.

References

- 1 Nuralin R.SH. Sovremennoe lechenie hronicheskikh ran pri saharanom diabete / R.SH. Nuralin // Uchebno-metodicheskoe posobie. – Almaty, 2014. 55 s.

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 *P'yanova L.G.* Sozdanie i perspektivy ispol'zovaniya modifitsirovannykh sorbentov v veterinarnoj medicine //Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2016. – №. 2 (22). – S. 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 (eng). – 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.

Сведения об авторах

Нуралин Рустем Шекербаевич, кандидат медицинских наук, nuralin.rustem@mail.ru, Дизайн, Проведение Исследований, Анализ Результатов, Обсуждение, Подготовка Публикации.

Нуралы Дилара Рустемқызы, студент медицинского факультета, г. Дебрецен, Венгрия, nuralydilara12@gmail.com, Литературный Поиск, Анализ Результатов, Подготовка Публикации.

Екибаев Тимур Рустемович, врач-хирург, ekibaev95@mail.ru, Проведение Исследований, Обсуждение.

Ашимов Нурлан Токенович, кандидат медицинских наук, кафедра хирургических болезней Медицинского факультета, nurlan.aschimov@gmail.com, Дискуссия, Обсуждение.

Синяевский Юрий Александрович, доктор биологических наук, sinyavskiy@list.ru Дискуссия, Обсуждение.

Авторлар туралы мәліметтер

Нұралин Рүстем Шекербайұлы, медицина ғылымдарының кандидаты, nuralin.rustem@mail.ru, Зерттеуді жобалау, зерттеу жүргізу, нәтижелерді талдау, талқылау, жариялауды дайындау.

Нұралы Дилара Рүстемқызы, Дебрецен университетінің Медицина факультетінің студенті, Венгрия, nuralydilara12@gmail.com, Әдебиеттерді іздеу, Нәтижелерді талдау, Басылымды дайындау.

Екібаев Тимур Рүстемұлы, хирург, ekibaev95@mail.ru, Зерттеу, Талқылау. Әшімов Нұрлан Төкенұлы, медицина ғылымдарының кандидаты, nurlan.aschimov@gmail.com, Талқылау, Талқылау.

Синяевский Юрий Александрович, биология ғылымдарының докторы, sinyavskiy@list.ru Талқылау, талқылау.

Information about the authors

Nuralin Rustem Shekerbaevich, Candidate of Medical Sciences, nuralin.rustem@mail.ru, Research Design, Research Conduct, Results Analysis, Discussion, Publication Preparation.

Nuraly Dilara Rustemkyzy, student of the Faculty of Medicine of the University of Debrecen, Hungary, nuralydilara12@gmail.com, Literature Search, Analysis of Results, Preparation of Publication.

Ekibaev Timur Rustemovich, surgeon, ekibaev95@mail.ru, Research, Discussion.

Ashimov Nurlan Tokenovich, Candidate of Medical Sciences, nurlan.aschimov@gmail.com, Discussion, Discussion.

Sinyavskiy Yuri Aleksandrovich, Doctor of Biological Sciences, sinyavskiy@list.ru Discussion, Discussion.

Благодарность. Авторы благодарят генерального директора ТОО “MedFreedom” Нуралину Динару Жасулановну за помощи в организации и проведении исследований.