

## БИМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ И ГЛИЦЕРОЛАТОВ – ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАСТИТА У КОРОВ

**М.Н. Исакова**, кандидат ветеринарных наук

*Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия*

**E-mail:** Tmarya105@yandex.ru

**Ключевые слова:** высокопродуктивные коровы, мастит, фармакологические композиции, схемы лечения, бактериоцин, низин, вариант низина А, глицеролаты кремния, бисглицеролаты бора.

**Реферат.** Проанализированы отечественные и зарубежные данные биомедицинского и ветеринарного применения бактериоцина низина. Механизм действия низина основан на повреждении структур бактериальной клетки, что приводит к последующей гибели клетки-мишени и дает возможность снизить развитие микробной резистентности. Низин, как и большинство бактериоцинов, имеет высокую биологическую активность за счет эффективности в наномолярном диапазоне и относится к малотоксичным веществам. В отличие от антибиотиков, бактериоцин низин полностью расщепляется в организме человека и животных. При анализе источников выявлено безопасное и эффективное применение низина в клинической практике лечения респираторных, желудочно-кишечных и кожных инфекций, воспалительных процессов полости рта человека за счет наличия антимикробного действия относительно ряда микроорганизмов. Установлено, что антимикробные пептиды проявляют синергетическое и цитотоксическое действие. Определено эффективное действие низина в отношении широкого спектра возбудителей мастита животных. Проведено изучение литературных источников по применению кремнийборсодержащих глицеролатов в медицинской и ветеринарной практике. Установлено эффективное применение глицеролатов в лечении воспалительных заболеваний человека и животных за счет их репаративного и регенерирующего действия, а также высокой транскутанной проводимости. Проведенный анализ данных подтверждает целесообразность применения бактериоцина низина совместно с глицеролатами кремния и бисглицеролатами бора для разработки фармацевтических композиций.

## BIOMEDICAL ASPECTS OF THE USE OF BACTERIOCINS AND GLYCEROLATES – POSSIBILITY OF USE FOR THE TREATMENT OF MASTITIS IN COWS

**M.N. Isakova**, PhD in Veterinary Sciences

*Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia*

**E-mail:** Tmarya105@yandex.ru

**Keywords:** highly productive cows, mastitis, pharmacological compositions, treatment regimens, bacteriocin, nisin, nisin A variant, silicon glycerolates, boron bisglycerolates.

**Abstract.** Domestic and foreign data on bacteriocin nisin's biomedical and veterinary use are analysed. The mechanism of action of Nisin is based on damage to the structures of the bacterial cell, which leads to the subsequent death of the target cell and makes it possible to reduce the development of microbial resistance. Like most bacteriocins, Nisin has high biological activity due to its effectiveness in the nanomolar range and is a low-toxic substance. Unlike antibiotics, bacteriocin nisin is completely degraded in the body of humans and animals. An analysis of the sources revealed the safe and effective use of Nisin in clinical practice for treating respiratory, gastrointestinal and skin infections and inflammatory processes in the human oral cavity due to an antimicrobial effect against several microorganisms. It has been established that antimicrobial peptides exhibit synergistic and cytotoxic effects. The effective action of nisin against a wide range of pathogens of animal mastitis has been determined. A study of literary sources on using silicon-boron-containing glycerolates in medical and veterinary practice was carried out. The effective use of glycerolates in treating inflammatory diseases in humans and animals has been established due to their reparative and regenerative effects and high transcutaneous conductivity. The data analysis confirms the feasibility of using bacteriocin nisin with silicon glycerolates and boron bisglycerolates to develop pharmaceutical compositions.

В современной зарубежной и отечественной литературе имеется достаточное количество информации, посвященной изучению проблемы мастита у коров, приводятся различные подходы к лечению и профилактике данного заболевания у продуктивных животных [1–3]. Однако заболеваемость животных в стадах нашей страны остается на достаточно высоком уровне, так, в Свердловской области на протяжении десятилетия она находится в пределах 27–33% [4]. В схемах лечения воспалительных заболеваний вымени животных наиболее часто применяют антибиотики, но обширное и не всегда обоснованное их использование может приводить к возникновению и распространению резистентности через пищевую цепь от сельскохозяйственных животных к человеку. При этом отрасль молочного скотоводства терпит значительные экономические убытки в связи с выбраковкой молока. Данная проблема является актуальной для общественного здравоохранения, животноводства и безопасности пищевых продуктов. В связи с этим разработка новых фармацевтических композиций, включающих в своем составе наличие веществ групп антибиотиков, является актуальной задачей.

Цель работы – обосновать антимикробное действие бактериоцина низина совместно с глицеролатами кремния и бора в схемах лечения мастита у высокопродуктивных коров. Для этого были поставлены следующие задачи: провести анализ данных по использованию низина в медицинской и ветеринарной практике; изучить имеющуюся информацию по применению глицеролатов кремния и бора в терапии различных заболеваний человека и животных; определить антимикробное действие изучаемых компонентов; оценить возможность применения низина совместно с глицеролатами кремния и бора в терапии мастита у коров.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены на базе отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-76-00009 «Сдерживание антибиотикорезистентности и повышение качества молока путем создания фармакологических соединений для лечения мастита у высокопродуктивных коров». Поиск и отбор оригинальных публикаций проводились в январе–феврале 2023 г. на электронных ресурсах Scopus, Web of Science, PubMed, MedLine, CyberLeninka, eLibrary. Параметрами для отбора литературы были вы-

браны следующие слова и словосочетания: бактериоцины, низин, глицеролаты кремния, глицеролаты бора, медицина, ветеринария, мастит, высокопродуктивные коровы. В зарубежных базах данных были использованы такие поисковые запросы, как: «bacteriocin - nizin» (MeSH Terms) OR «bacteriocin» (All Fields) AND «nizin» (All Fields) AND «silicon glycerolates» (MeSH Terms) OR «silicon glycerolates» (All Fields) AND «boron glycerolates» (MeSH Terms) OR «boron glycerolates» (All Fields) AND «bacteriocins in clinical practice» (All Fields) AND «bacteriocins in veterinary medicine» (All Fields) AND «bacteriocins for the treatment of cattle» (All Fields) AND «nizin with mastitis in cows» (All Fields), «silicon and boron glycerolates in clinical practice» (All Fields), «silicon and boron glycerolates in veterinary medicine» (All Fields) AND «silicon and boron glycerolates in mastitis in cows».

Ретроспекция отобранных источников составила временной отрезок с 1978 по 2022 г., общий объем просмотренных ссылок – 540. Обобщение данных для литературного обзора проводили с использованием элементов заявления PRISMA [5].

Систематический обзор включал в себя следующие последовательные этапы:

1) поиск и отбор оригинальных публикаций об экспериментальных и клинических исследованиях биомедицинских аспектов применения бактериоцинов и глицеролатов;

2) оценка методологического качества отобранных экспериментальных и клинических исследований;

3) анализ доказательств экспериментальной и клинической эффективности.

Использовались следующие критерии отбора публикаций:

– исследуемое вмешательство – применение бактериоцинов и глицеролатов в биомедицинской области;

– вмешательство сравнения – применение лекарственных средств, включающих выбранные компоненты (низин, глицеролаты кремния и бора) в медицинской и ветеринарной практике путем исследований *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* и клинического испытания;

– исследуемая популяция – человек, экспериментальные животные, продуктивные и непродуктивные животные.

Для оценки методологического качества (риска систематических ошибок) отобранных РКИ использовалась методика, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества. Оценка методологического ка-

чества включенных исследований проводилась для всех отобранных исследований.

Рассматривались следующие критерии экспериментальной и клинической эффективности применения бактериоцинов и глицеролатов в биомедицинской области:

– определение наиболее широко применяемых бактериоцинов и глицеролатов в биомедицинских исследованиях;

– определенный механизм действия изучаемых компонентов;

– наличие антимикробной активности бактериоцина низина и кремнийборсодержащих глицеролатов против возбудителей заболеваний человека и животных;

– частота достижения эффективности применения изучаемых компонентов в исследованиях *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* и клиническом испытании;

– исход в качестве установления фармакологического эффекта изучаемых компонентов.

Сомнительность относительно включения публикации в систематический обзор разрешали путем ранжирования по следующим параметрам: ретроспекция, цитируемость, immediacy index, g-index, impact factor.

В результате систематического поиска были найдены 540 ссылок на публикации по исследованиям в области биомедицинского применения бактериоцинов и глицеролатов, из которых исключены 465 ссылок на публикации. Таким образом, для настоящего систематического обзора нами было отобрано 65 публикаций, которые соответствовали нашим критериям отбора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериоцины представляют собой белковые или пептидные токсины, вырабатываемые микроорганизмами для подавления роста сходных или близкородственных штаммов бактерий. Имеют разнообразное химическое строение, в результате чего способны образовывать в мембране поры или каналы, приводящие к нарушению проницаемости клеточной мембраны, воздействуя на важные функции чувствительных клеток [6]. В последние годы бактериоцины широко применяются в клинической практике в качестве антимикробных веществ, обладая рядом преимуществ в сравнении с антибиотиками, которые способны подавлять метаболизм и процессы синтеза у бактерий. Действие бактериоцинов основано на повреждении структур бактериальной клетки,

что приводит к гибели клетки-мишени и способствует снижению развития микробной резистентности [7]. Бактериоцины эффективны в наномолярном диапазоне, что характеризует их высокую биологическую активность, при этом они относятся к малотоксичным веществам (за исключением цитолизина), так как в отличие от антибиотиков полностью расщепляются в организме человека и животных [8, 9]. Все это делает использование данных пептидов в некоторых случаях более предпочтительным, чем антибиотиков [10].

В настоящее время существует большое количество видов бактериоцинов, отличительной особенностью которых являются физико-химические свойства, аминокислотный состав, способ выведения, а также антимикробный спектр действия, на основании чего выделяют четыре класса (табл. 1).

Наиболее изученным и широко применяемым является бактериоцин низин [25]. Он применяется в пищевой промышленности более чем в 50 странах в качестве естественного биоконсерванта для различных видов пищевых продуктов [26]. Использование низина в пищевых продуктах на территории Таможенного союза должно соответствовать ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств». Применение низина одобрено также Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для опытного использования в клинической практике благодаря высокому уровню активности против бактерий и низкой токсичности [9]. За последние два десятилетия применение низина было распространено на биомедицинские области [27].

Низин относится к первому классу бактериоцинов, является полипептидным лантибиотиком, образуемым микроорганизмом *Streptococcus lactis*. На химическом уровне представляет собой низкомолекулярный катионный, гидрофобный пептид, образованный из немодифицированного пренизина, содержащего 57 аминокислот, из которых последние 34 остатка составляют основной пептид низин, в состав которого входят остатки аминокислот (Lis, His, Asp, Ser, Pro, Gli, Ala, Val, Met, Ile, Leu) и редко встречающиеся серосодержащие кислоты (лантионин, b-метиллантионин, дегидроаланин, дегидробутирин) [28].

Характеристики наиболее изученных бактериоцинов, синтезируемых грамотрицательными и грамположительными бактериями

Characteristics of the most studied bacteriocins synthesized by gram-negative and gram-positive bacteria

Класс бактериоцина	Бактериоцин	Продуцирующий штамм микроорганизма	Активность в отношении бактерий
1	2	3	4
Класс I	Цитолизин	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pediococcus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp. и <i>Lactococcus</i> sp. [11]
	Низин А	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Listeria</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bacillus</i> [12, 13]
	Низин Z	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Listeria</i> , <i>Clostridium</i> [13]
	Низин U	<i>Lactococcus uberis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. mitis</i> , <i>Staphylococcus simulans</i> , <i>S. cohnii</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> [14]
	Мутацин В-Ну266	<i>Streptococcus mutans</i>	Грамположительные бактерии [15]
	Саливарицин А	<i>Streptococcus salivarius</i>	Грамположительные бактерии [16]
Класс II Подкласс Па	Лактококцин ММФII	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Listeria</i> [16]
	Мезентерицин Y105	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Listeria</i> [16]
	Уберицин А	<i>Streptococcus uberis</i>	<i>Listeria</i> sp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. hirae</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> [17]
	Лейкоцин А	<i>Leuconostoc gelidum</i>	<i>Lactobacillus</i> sp., <i>Listeria monocytogenes</i> [16]
	Курвацин А	<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> [16]
	Педиоцин РА -1	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Pediococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Listeria</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> [16]
	Энтероцин А	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>L. innocua</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Pediococcus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp., <i>Carnobacterium</i> sp., <i>Leuconostoc</i> sp., <i>Lactococcus</i> sp., <i>Clostridium</i> sp. [11]
	Мундтицин QU2	<i>Enterococcus mundtii</i>	<i>Enterococcus</i> sp., <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Leuconostoc</i> sp., <i>Pediococcus</i> sp., <i>Listeria</i> sp. [11]

1	2	3	4
Класс II Подкласс IIb	Лактобин А	<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus</i> sp. [18]
	Лактоцин-Ф	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Lactobacillus</i> sp., <i>Enterococcus faecalis</i> [18]
	Лактоцин-705	<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Streptococcus</i> [19]
	Плантарицин F	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> [13]
	Энтероцин С	<i>E. faecalis</i> C901	<i>Actinomyces</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Lactococcus</i> sp., <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus caprae</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> [11]
	Бактериоцин AS-48	<i>E. faecalis</i> AS-48, <i>E. faecalis</i> (энтероцины 4, EFS2, 21, 7C5), <i>E. faecium</i> (7C5)	<i>Escherichia</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp. [11]
Класс II Подкласс IIc	Карнобактериоцин А	<i>Carnobacterium piscicola</i>	<i>Carnobacterium</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium perfringens</i> [16]
	Субтилизин А	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Shigella sonnei</i> [13, 20]
	Уберолизин А	<i>Streptococcus uberis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. hirae</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Listeria</i> sp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> [21]
	Ацидоцин В	<i>Lactobacillus acidophilus</i> M46	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Clostridium sporogenes</i> [22]
	Энтероцин В	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>L. innocua</i> , <i>Lactobacillus sake</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Leuconostoc</i> sp., <i>Lactococcus</i> sp., <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>C. tyrobutyricum</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. carnosus</i> , <i>Carnobacterium</i> sp. [11]
	Энтероцин Р	<i>E. faecium</i> L50	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. botulinum</i> [11]
	Бактериоцин 31	<i>Enterococcus faecalis</i> pY1717	<i>E. hirae</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> [11]
Энтероцин I	<i>Enterococcus faecium</i> 6T1a	<i>Propionibacterium</i> sp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>L. innocua</i> , <i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Pediococcus pentocaseus</i> , <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Lactococcus lactis</i> [11]	
Класс III	Гельветицин J	<i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> [23]
	Энтеролизин А	<i>Enterococcus faecalis</i> LMG 2333	<i>Enterococcus</i> sp., <i>Pediococcus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> [11]
Класс IV	Гликоцин F	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [24]

Имеются сообщения о нескольких природных вариациях низина, которые идентифицированы из ряда таксономически различных микроорганизмов. На сегодняшний день, судя по опубликованным результатам, существует восемь естественных вариантов низина для последующего анализа (A, Z, F, Q, H, U, U2, P). В целях улучшения фармакокинетических свойств для различных биологических применений созданы биоинженерные формы низина (A S29A, A S29D, A S29E, A S29G, A K22T, A N20P, A M21V, A K22S, Z N20K, Z M21K), [29].

Низин А является более известным и широко применяемым лантибиотиком [30]. Это мощный антимикробный пептид, содержащий лантионин, синтезируемый рибосомами после ковалентной химической модификации. Химическая структура низина А соответствует следующему составу:  $C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$  [31].

Бактериоцин низин А относится к полипептидам, имеющим трехмерную (третичную) структуру, которая характеризуется взаимодействиями между R-группами аминокислот белка. Взаимодействия R-групп включают водородные связи, ионные связи, диполь-дипольные взаимодействия и весь спектр нековалентных связей [32].

При этом основное действие низина основано на взаимодействии с отрицательно заряженными мембранами, которые содержат анионные липиды, что позволяет активировать деструктивные процессы в клетках [6]. Гибель бактериальной клетки под действием низина происходит путем взаимодействия с молекулой-предшественником в синтезе клеточной стенки бактерий (липид II), в результате чего происходит возникновение пор в мембране и ингибирование биосинтеза клеточной стенки [33, 34]. При этом часть C-конца молекулы деполаризует цитоплазматическую мембрану и связывается с анионными липидами, что ведет к мгновенной остановке синтеза компонентов клеточной стенки и всех биосинтетических процессов в клетке, после чего N-конец опускается в липид мембраны и пептид принимает параллельное положение на мембранной поверхности, после чего пептид имеет возможность расположиться по всей длине поры [6, 30, 33].

Низин в качестве антимикробного агента более эффективен в отношении грамположительных бактерий, так как они имеют более высокие концентрации анионного липида в цитоплазматической мембране. Установлено, что бактериоцин низин способствует снижению роста *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* и

*Clostridium difficile* [35]. Однако в настоящее время имеются клинические данные, подтверждающие активность низина и в отношении грамотрицательных патогенов, например таких, как *Escherichia coli* [36].

Некоторые инфекционные заболевания человека и животных, особенно инфекции, вызванные возбудителями, способными образовывать биопленки, трудно поддаются лечению [37]. Традиционные методы лечения, основанные на применении антибактериальных препаратов, привели к появлению лекарственной устойчивости. Благодаря свойствам низина ученые начали изучать его применение при инфекционных заболеваниях, включая лекарственно устойчивые инфекции, в качестве альтернативы антибактериальным препаратам [13]. Имеются данные об антимикробном действии низина против возбудителей мастита, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных и кожных инфекций. Зарубежные исследования показали, что низин может оказывать синергетическое действие [38]. На основании изученной литературы определено, что естественные варианты низина способны проявлять антимикробную активность при инфекциях желудка и кишечника. Так, установлено, что низин А восстанавливает целостность эпителия кишечника и может применяться при лечении инфекций желудочно-кишечного тракта [39]. Для потенциальной доставки лекарств в толстую кишку низин (Nisaplin) был таблетирован совместно с пектином [40]. Другими исследованиями установлено, что низин обладает антимикробным действием против *Clostridium difficile*, что делает перспективным использование при диарее и воспалении толстой кишки. В опытном исследовании у инфицированных мышей установлено, что Низин Z способен уменьшать колонизацию кишечника устойчивыми к ванкомицину энтерококками. В опытных исследованиях на лабораторных животных с инфекциями слизистых оболочек и кровотока он также показал способность снижать колонизацию микроорганизмов.

Имеются данные, что низин F может оказывать стабилизирующее действие на бактериальную популяцию желудочно-кишечного тракта мышей [40]. Определено, что антибактериальная активность низина против *Pseudomonas aeruginosa* может быть увеличена нитратом серебра с использованием метода зеленого химического синтеза.

Проанализированы опытные исследования, по использованию низина при респираторных инфекциях. Интраназальное применение низина F способствовало снижению количе-

ства *Staphylococcus aureus* в дыхательных путях крыс с ослабленным иммунитетом [38]. Применение низина в низкой концентрации в составе препарата Nisaplin способствовало сокращению смертности среди мышей, инфицированных *Streptococcus pneumoniae* [41]. Имеются данные о влиянии низина на рост и клеточную стенку *Staphylococcus aureus* в исследованиях *in vitro* на лабораторных мышах, что способствовало повышению уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у животных с эндометритом.

Раневые повязки из нановолокна, содержащие низин А, способны уменьшать количество колоний *Staphylococcus aureus* при инфекциях кожи и мягких тканей [42]. Определено, что антимикробные пептиды проявляют цитотоксическое действие на раковые клетки. Имеются исследования устанавливающие, что очищенные бактериоцины, включая низин, обладают ингибирующими свойствами в отношении линий неопластических клеток, что подтверждается проведенным экспериментом на моделях ксенотрансплантата мыши. Низин А способен останавливать дальнейший рост плоскоклеточного рака головы и шеи у мышей, вызывая преимущественный апоптоз, остановку клеточного цикла и уменьшая пролиферацию клеток в опухоли. Комбинация низина А и доксорубицина в исследованиях на мышах способна снижать тяжесть опухоли при канцерогенезе кожи [43].

Низин широко используют в рамках научных исследований в области стоматологии. Так, изучены антимикробные свойства низина в отношении патогенных бактерий полости рта, связанных с кариесом и заболеваниями пародонта. Скармливание с пищей препарата Nisaplin способствовало сокращению количества бактерий рода *Streptococcus* в зубном налете обезьян [44]. Имеются сведения об эффективном применении жидкости для орошения рта на основе низина, которая способствовала предотвращению образования зубного налета и воспаления десен у собак. С целью уменьшения использования антибиотиков проведены исследования по применению антимикробного пептида низина при заболевании пародонта у собак, вызванного развитием микробных биопленок *Enterococcus spp.* в периодонте. Низин А уничтожил колонизацию *Enterococcus faecalis* при проведении экспериментов *ex vivo* на корневых каналах зубов человека [45]. Низин Z проявляет синергическую активность к клеткам десен полости рта, обеспечивая большую устойчивость к *Candida albicans*, а также способен подавлять рост кариесогенных бактерий, в том числе *Streptococcus mutans*. Низин

А в сочетании с полилизинном и фторидом натрия способен проявлять синергизм в ингибировании планктонных и биопленочных форм *Streptococcus mutans*. Имеются исследования по изучению потенциала низина для устранения потери костной массы в пародонте, воспалительной реакции и изменений в составе микробиома полости рта в экспериментах на полимикробной мышинной модели заболевания пародонта.

Грамположительная бактерия *Staphylococcus aureus*, известная способностью образовывать устойчивые биопленки и вызывать антибиотикорезистентность, является наиболее частым возбудителем инфекций диабетической стопы, которые являются осложнением сахарного диабета у людей. Имеются исследования, где оценивался потенциал биогеля на основе низина А для повышения эффективности применения антибиотиков и антисептиков против клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных при инфекциях диабетической стопы. Установлено также, что лечение с помощью низина было эффективным при стафилококковом мастите у женщин [46].

В зарубежной литературе имеются сообщения об эффективном использовании низина совместно с антибактериальным препаратом цефазолин, что позволяет обеспечить расширенный спектр активности против возбудителей мастита у животных и снизить дозу антибиотика для лечения [47]. Эффективной стратегией борьбы с маститом у коров путем предотвращения новых внутримаммарных инфекций является обработка сосков молочной железы после доения, имеются данные о применении вещества на основе бактериоцина низина для снижения бактериальной нагрузки путем нанесения на кожу сосков смоченных в нем тампонов [48]. Целью этого исследования было оценить сокращение бактериальных популяций за счет применения смесей для сосков на основе бактериоцина.

Отмечено эффективное применение низина в сочетании с полипептидным антибиотиком Полимиксин В [25], а в Белоруссии зарегистрирован препарат Мастонизин Форте для применения в терапии мастита у коров и Бионизин Форте для использования в терапии воспалительных заболеваний в молочной железе и матке коров. Имеются данные о эффективном использовании низина при лечении мастита у лактирующих молочных коров с помощью внутримаммарного введения [49]. Проанализированы данные послеоперационного лечения после удаления рогов у крупного рогатого скота с использованием бактериальной наноцеллю-

лозы совместно с низином, что способствует снижению осложнений в виде проникновения патогенной и условно-патогенной микрофлоры в раны [50]. Существуют данные по эффективному применению низина в птицеводстве, он оказывал положительное воздействие на показатели роста цыплят-бройлеров, а также микробиоту кишечника, активность кишечных

микроорганизмов и гистоморфологию [51]. Исследованиями подтверждено, что низин А играет важную роль в лечении инфекций дыхательных путей, таких как пневмония и плеврит у свиней и птицы, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus suis*, *Actinobacillus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Haemophilus parasuis* [52] (табл. 2).

Таблица 2

Обзор данных по применению бактериоцина низина варианта А  
Review of data on the use of bacteriocin nisin variant A

Функция	Вид исследования
Восстанавливает целостность эпителия кишечника	Опытные исследования на мышах с инфекциями желудочно-кишечного тракта [39]
Уменьшает колонизацию <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Исследования направленные на сокращение смертности среди мышей [41]
Снижает колонии <i>Staphylococcus aureus</i> при инфекциях кожи и мягких тканей	Опытные исследования на лабораторных животных [42]
Обладает ингибирующими свойствами в отношении линий неопластических клеток	Эксперимент на моделях ксенотрансплантата мышцы [43]
Вызывает преимущественный апоптоз, остановку клеточного цикла и уменьшает пролиферацию клеток в опухоли	Опытные исследования на мышах с плоскоклеточным раком головы и шеи [43]
Способен снижать степень тяжести опухоли	Исследования на мышах с канцерогенезом кожи [53]
Способствует сокращению бактерий рода <i>Streptococcus</i> в зубном налете	Опытные исследования на обезьянах [44]
Предотвращает образование зубного налета, снижение воспаления десен	Исследования на собаках [54]
Снижает колонизацию <i>Enterococcus faecalis</i>	Эксперименты <i>ex vivo</i> на корневых каналах зубов человека [45]
Повышает эффективность применения антибиотиков и антисептиков против клинических изолятов <i>Staphylococcus aureus</i>	Применение биогеля при инфекциях диабетической стопы у человека [55]
Эффективен в отношении <i>Staphylococcus aureus</i>	Опытные исследования на женщинах со стафилококковым маститом [46]
Обеспечивает активность против широкого спектра возбудителей мастита, способен снизить дозу антибиотика для лечения	Исследования на высокопродуктивных коровах [47]
Способен снижать колонизацию возбудителей эндометрита	Исследования на высокопродуктивных коровах с воспалительными процессами в матке [56]
Снижает осложнения в виде проникновения микрофлоры в раны	Лечение и профилактика осложнений после удаления рогов у крупного рогатого скота [50]
Вызывает активность кишечных микроорганизмов. Положительно воздействует на показатели роста	Исследования в птицеводстве на цыплятах-бройлерах [51]
Снижает колонизацию <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus suis</i> , <i>Actinobacillus suis</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> и <i>Haemophilus parasuis</i>	Лечение заболеваний дыхательных путей у домашней птицы и свиней [52]

По некоторым литературным источникам установлено, что применение бактериоцинов

любого класса может привести к развитию резистентности [57]. Так, было описано не-

сколько механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам. Имеются исследования, которые показали, что оптимальным вариантом использования бактериоцинов при лечении инфекционных заболеваний может стать объединение их с другими веществами, проявляющими антимикробную активность. Например, имеются сведения о применении комбинации «бактериоцин-антибиотик», что позволило усилить антимикробный эффект и уменьшить вероятность развития резистентности как к бактериоцину, так и к антибиотику [24].

Как известно, эффективность лекарственного средства определяет в том числе использование оптимальной основы, обладающей свойствами проводника лекарственных веществ. В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН разработаны и запатентованы нанокompозитные глицеролаты, на молекулярном уровне содержащие в своем составе атомы кремния и бора, обладающие выраженной ранозаживляющей, регенерирующей, антибактериальной и фунгицидной активностью. Имеются данные, что разработанные глицеролаты проявляют бактерицидную активность в отношении тест-культур *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton violaceum*. Установлено, что разработанный кремнийборсодержащий глицерогидрогель (согласно ГОСТ 12.1.007-76) относится к малотоксичным веществам (IV класс опасности) [58].

В организме человека и животных кремний в качестве химического соединения способствует удалению токсичных веществ из клеток, усиливает защитные функции тканей, способствует снижению процессов воспаления в клетках, что обуславливает выбор его в качестве пенетранта. Известна способность кремния концентрироваться в определенных органах, а также стимулировать рост соединительной и эпителиальной ткани. Бор является условно-эссенциальным микроэлементом, его соединения обладают противовоспалительным действием, нормализуют процессы обмена веществ в клетках и тканях. Соединения обладают высокой транскутанной проводимостью лекарственных средств, что позволяет снизить дозу активных действующих веществ при сохранении высокой эффективности действия, а также оказывают репаративное и регенерирующее действие, что дает возможность использовать различные терапевтические схемы.

Имеются исследования отечественных ученых по эффективному применению глицеролатов в лечении различных заболеваний человека. Так, в медицинской практике разработаны ректаль-

ные суппозитории, обладающие обезболивающим действием, в составе которых в качестве трансмукозного проводника применяют глицеролаты кремния [59]. Описано эффективное применение лекарственного средства с антиревматическим действием для местного лечения суставов, в качестве основы которого используют кремнийорганический глицерогидрогель [60]. Есть сообщения об использовании глицеролатов кремния в стоматологии в составе пасты для индивидуальной гигиены полости рта. Разработан также стоматологический гель для реминерализации твердых тканей зубов, включающий в состав в качестве гидрофильной основы глицеролаты кремния [61]. Полученный из раствора глицеролатов кремния кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель применяют в качестве гидрофильной мукоадгезивной основы для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Разработан ряд фармакологических композиций для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний, включающих в состав совместное применение кремнийсодержащего глицерогидрогеля и активных иммунотропных веществ. В дерматологии используется кремнийорганический глицерогидрогель с дополнительным содержанием цинка и бора в качестве топического средства для лечения осложненных дерматозов [62]. Разработано средство топического лечения акне, которое содержит основу в виде кремнийцинкорганического глицерогидрогеля [63].

Имеются данные о местном применении биологически активных гидрогелей и полиолатов биогенных элементов (кремний, цинк, бор и др.) для повышения фармакологической активности действующих веществ в различных схемах лечения заболеваний молочной железы, органов репродуктивной системы и копыт крупного рогатого скота. Получены сообщения об эффективном применении противомикробной композиции на основе водорастворимого кремнийорганического производного глицерина в комплексных схемах лечения коров с послеродовыми эндометритами [64]. Проведено клиническое изучение фармацевтической композиции на основе глицеролата кремния и экстракта календулы в терапии коров при задержании последа. Для лечения эндометритов у коров разработан комплексный препарат, одними из компонентов которого являются диметилглицеролаты и глицеролаты кремния [65]. Имеются данные, что применение для обработки вымени после доения лекарственной композиции, в состав которой входят глицеролаты кремния, цинка и бора, снижает уровень рас-

пространения субклинической формы мастита и улучшает состояние эпидермиса в области верхушки соска [66]. Разработана мазь на основе кремнийорганического глицерогидрогеля для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров. Запатентовано комплексное средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров, одним из компонентов которого является глицерогидрогель [67]. Разработан способ

профилактики мастита у высокопродуктивных коров путем применения фармакологической композиции, состоящей из антимикробного препарата и диметилглицеролатов кремния, глицеролатов [68]. Кремнийорганический глицерогидрогель входит в состав мази для лечения гнойно-некротических поражений копытца у крупного рогатого скота [69] (табл. 3).

Таблица 3

Анализ данных по применению препаратов, включающих в свой состав глицеролаты  
Analysis of data on the use of drugs containing glycerolates

Вещество	Область применения, функция
Глицеролаты кремния	Медицина. В виде ректальных суппозиторий. Обезболивающее действие [59]
Кремнийорганический глицерогидрогель	Медицина. В качестве местного лечения суставов. Антиревматическое действие [60]
Глицеролаты кремния	Стоматология. В составе пасты для индивидуальной гигиены полости рта, для снижения колонизации микроорганизмов [70]
Глицеролаты кремния	Стоматология. Реминерализация твердых тканей зубов в составе стоматологического геля [61]
Кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель	Стоматология. Местное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [71]
Кремнийсодержащий глицерогидрогель	Стоматология. Местное лечение воспалительных стоматологических заболеваний [72]
Кремнийорганический глицерогидрогель+цинк+бор	Дерматология. Лечение осложненных дерматозов [62]
Кремнийцинкорганический глицерогидрогель	Дерматология. Лечение акне [63]
Кремнийорганический глицерин	Ветеринария. Лечение послеродовых эндометритов у коров [64]
Диметилглицеролаты + глицеролаты кремния	Ветеринария. Лечение хронического эндометрита у коров [65]
Диметилглицеролаты кремния + глицеролаты кремния	Ветеринария. Профилактика мастита у коров [66]
Кремнийорганический глицерогидрогель	Ветеринария. Лечение гнойно-некротических поражений копытца у крупного рогатого скота [69]
Глицерогидрогель	Ветеринария. Лечение воспалений и травм молочной железы у коров [67]
Кремнийорганический глицерогидрогель	Ветеринария. Лечение гиперкератоза сосков вымени у коров [73]
Глицеролаты кремния, цинка и бора	Ветеринария. Лечение субклинической формы мастита, улучшение состояния эпидермиса в области верхушки соска у коров [74]
Глицеролат кремния + экстракт календулы	Ветеринария. Лечение задержания последа у коров [75]

Изученные глицеролаты применяются в схемах лечения и профилактики различных заболеваний человека и животных, являются отечественной разработкой, что решает во-

прос их доступности, а также позволяет использовать импортозамещение и расширить уже имеющийся в стране ассортимент веществ, обладающих антимикробным потенциалом.

## ВЫВОДЫ

1. Изученные данные показывают эффективность опытного и практического применения бактериоцина низина. Анализ зарубежной научной литературы показал, что наиболее широко в биомедицинской области применяется бактериоцин низин варианта А за счет доступности получения, наличия антимикробных свойств и малотоксичности для человека и животных.

2. Глицеролаты кремния и бора обладают ранозаживляющей, регенерирующей, фунгицидной активностью. Широко применяются в стоматологии и дерматологии, а также в ветеринарии при лечении воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, молочной железы и копыт крупного рогатого скота, вызванных патогенной и условно-патогенной микрофлорой.

3. Низин А активен в отношении *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. и *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*. Глицеролаты кремния и бора проявляют антимикробное действие в отно-

шении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton violaceum*.

4. Бактериоцин низин обладает высоким потенциалом для использования в качестве замены антибиотиков для решения проблемы развития антибиотикорезистентности. Снижение возможности развития резистентности к бактериоцину низину при лечении инфекционных заболеваний может быть достигнуто объединением его с другими веществами, проявляющими антимикробную активность, например глицеролатами. На основании наличия антимикробной активности против широкого спектра микроорганизмов, применения в терапии различных заболеваний человека и животных, в том числе мастита, установленной безопасности выбранные компоненты (бактериоцин низин, кремнийборсодержащие глицеролаты) теоретически открывают перспективу для использования их в схемах лечения мастита у высокопродуктивных коров в качестве альтернативы антибиотикам.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-76-00009, <https://rscf.ru/project/22-76-00009/>

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Климов Н.Т.* Практическое руководство по борьбе с маститами коров: учеб. пособие. – Воронеж. 2012. – 87 с. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=2578028>.
2. *Мирончик С.В., Бабаянц Н.В.* Современные тенденции в лечении коров, больных маститом // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2021. – № 24–2. – С. 277–285.
3. *Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review / K. Sharun, K. Dhama, R. Tiwari [et al.] // Vet Q.* – 2021. Dec, Vol. 41 (1). – P. 107–136. – DOI: 10.1080/01652176.2021.1882713.
4. *Ряпосова М.В., Сивкова У.В., Исакова М.Н.* Проблема заболеваемости высокопродуктивных коров маститом // БИО. – 2020. – № 4 (235). – С. 22–27. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=43313598>.
5. *PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation / A.C. Tricco, E. Lillie, W. Zarin [et al.] // Ann Intern Med.* – 2018. – Vol. 169 (7). – P. 467–473. – DOI:10.7326/M18-0850.
6. *Application of Nanoliposomes Containing Nisin and Crocin in Milk / M. Yousefi, S.M. Jafari, H. Ahangari, A. Ehsani // Adv Pharm Bull.* – 2023. – Jan. – Vol. 13 (1). – P. 134–142. – DOI: 10.34172/apb.2023.014.
7. *Перспективы использования бактериоцинов нормальной микробиоты в антибактериальной терапии (обзор) / М.И. Заславская, Т.В. Махрова, Н.А. Александрова, Н.И. Игнатова, И.В. Белова, А.Г. Точилина, И.В. Соловьева // Современные технологии в медицине.* – 2019. – Т. 11, N 3. – С. 136–145.
8. *Aranha C.C., Gupta S.M., Reddy K.V.* Assessment of cervicovaginal cytokine levels following exposure to microbicide nisin gel in rabbits // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 43, N 1. – P. 63–70. – DOI: 10.1016/j.cyto.2008.04.005.

9. *Multiple potential strategies for the application nisin and derivatives* / F. Khan, P. Singh, A.S. Joshi [et al.] // *Crit Rev Microbiol.* – 2022. – Aug, Vol. 23. – P. 1–30. – DOI: 10.1080/1040841X.2022.2112650.
10. *Comparison of antibacterial effects between antimicrobial peptide and bacteriocins isolated from Lactobacillus plantarum on three common pathogenic bacteria* / L. Ming, Q. Zhang, L. Yang, J.A. Huang // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 5806–5811.
11. Ермоленко Е.И. Бактериоцины энтерококков: проблемы и перспективы использования // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 11 (3). – С. 78–93.
12. Сульtimoва Т.Д., Захаров Е.В. Бактериоцины молочнокислых бактерий // Вестник ВСГУТУ. – 2016. – № 2. – С. 41–47.
13. *Novel biotechnological applications of bacteriocins: a review* / E.M. Balciunas, F.A.C. Martinez, S.D. Todorov [et al.] // *Food Control.* – 2013. – N 32. – P. 134–142.
14. *Molecular and genetic characterization of a novel nisin variant produced by Streptococcus uberis* / R.E. Wirawan, N.A. Klesse, R.W. Jack, J.R. Tagg // *Appl Environ Microbiol.* – 2006. – Feb, Vol. 72 (2). – P. 1148–1156. – DOI: 10.1128/AEM.72.2.1148-1156.2006.
15. *Mutacin H-29B is identical to mutacin II (J-T8)* / N. Guillaume, H. Morency, G. LaPointe, M.C. Lavoie // *BMC Microbiology.* – 2006. – Vol. 6. – P. 36. – DOI:10.1186/1471-2180-6-36.
16. Стоянова Л.Г., Устюгова Е.А., Нетрусов А.И. Антимикробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. – 2012. – Т. 48, № 3. – С. 259–275.
17. *Ubericin A, a class IIa bacteriocin produced by Streptococcus uberis* / C.K. Heng Nicholas, A. Burtenshaw Grace, W. Jack Ralph, R. Tagg John // *Appl Environ Microbiol.* – 2007. – Dec, Vol. 73 (23). – P. 7763–7766. – DOI: 10.1128/AEM.01818-07.
18. Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Бондаренко В.М. Антимикробные пептиды лактобацилл // Микробиология. – 2013. – № 4. – С. 89–100.
19. *Castellano P., Raya R., Vignolo G. Bacteriocin from Lactobacillus casei CRL705* // *Int J Food Microbiol.* – 2003. – Aug 15, Vol. 85 (1–2). – P. 35–43. – DOI: 10.1016/s0168-1605(02)00479-8.
20. *Bacteriocin-antimicrobial synergy: a medical and food perspective* / H. Mathur, F. Des, M.C. Rea [et al.] // *Front Microbiol.* – 2017. – N 8. – P. 1205. – DOI: 10.3389.
21. *Uberolysin: a novel cyclic bacteriocin produced by Streptococcus uberis* / Wirawan Ruth E., Swanson Kara M., Kleffmann Torsten [et al.] // *Microbiology (Reading).* – 2007. – May, Vol. 153 (Pt 5). – P. 1619–1630. – DOI: 10.1099/mic.0.2006/005967-0.
22. *Solution Structure of Acidocin B, a Circular Bacteriocin Produced by Lactobacillus acidophilus M46* / J.Z. Acedo, M.J. van Belkum, C.T. Lohans, R.T. McKay // *Environmental Microbiology.* – 2015. – Febr., Vol. 81(8). – DOI:10.1128/AEM.04265-14.
23. Рябинин Г.В., Бараненко Д.А. Альтернативные антимикробные агенты, полученные селективной сорбцией из культуры Lactobacillus helveticus D75 // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Процессы и аппараты пищевых производств. – 2020. – № 1. – С. 81–90.
24. *Optimized genetic tools allow the biosynthesis of glycocin F analogues designed to test the roles of gcc cluster genes in bacteriocin production* / B.J. Drummond, T.S. Loo, M.L. Patchett, G.E. Norris // *J Bacteriol.* – 2021. – Mar 8, Vol. 203 (7). – e00529-20. – DOI: 10.1128/JB.00529-20.
25. Мироненко И.М. Поговорим об антибиотиках... Ч. 2: Низин. Проблемная пищевая добавка E234\* // Молочная промышленность. – 2016. – № 7. – С. 33–36. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=26182619>.
26. *Nisin biotechnological production and application: a review* / L.J. De Arauz, A.F. Jozala, P.G. Mazzola, T.C. Veshone // *Trends in Food Science & Technology.* – 2009. – Vol. 20, N 3–4. – P. 146–154. – DOI: 10.1016 / J.TIFS.2009.01.056.
27. *Biomedical applications of nisin* / J.M. Shin, J.W. Gwak, P. Kamarajan [et al.] // *J Appl Microbiol.* – 2016. – Vol. 120, N 6. – P. 1449–1465. – DOI: 10.1111/jam.13033.
28. *Minah C.J., Morero R.D. Inhibition of enterocin CRL35 antibiotic activity by mono- and divalent ions* // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2003. – Vol. 37, N 5. – P. 374–379. – DOI: 10.1046/j.1472-765x.2003.01411.x.

29. *Bioengineering of the model lantibiotic nisin* / D. Field, P.D. Cotter, R.P. Ross, C. Hill // *Bioengineered*. – 2015. – N 6. – P. 187–192. – DOI: 10.1080/21655979.2015.1049781.
30. *Breukink E., De Kruijff B.* Lipid II as a target for antibiotics // *Nat Rev Drug Discov*. – 2006. – N 5. – P. 321–323. – DOI: 10.1038/nrd2004.
31. *Râpăa M., Stoica P., Tănaseb E. E., Grosua E., Vlada G.* Preparation of medical devices with antimicrobial properties. *Journal of optoelectronics and advanced materials*. 2013 Vol. 15, N. 7-8, p. 807 – 816.
32. *Feher J.* *Quantitative Human Physiology (Second Edition)*// Academic Press-2017-pub.2-p.130-141.
33. *Dissection and modulation of the four distinct activities of nisin by mutagenesis of rings A and B and by C-terminal truncation* / R. Rink, J. Wierenga, A. Kuipers [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. – 2007. – N 73. – P. 5809–5816. – DOI: 10.1128/AEM.01104-07.
34. *Cotter Paul D., Ross R. Paul, Colin H.* Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? // *Nat Rev Micro*. – 2013. – Vol. 11. – P. 95–105.
35. *Effect of sub-lethal doses of nisin on Staphylococcus aureus toxin production and biofilm formation* / A. Shivaee, S. Rajabi, H.E. Farahani, A.A. Fooladi // *Toxicon*. – 2021. – Vol. 197, N 15. – P. 1–5. – DOI: 10.1016 / j.toxicon.2021.03.018.
36. *Kim Y.C., Tarr A.W., Penfold C.N.* Colicin import into E. coli cells: a model system for insights into the import mechanisms of bacteriocins // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1843, N 8. – P. 1717–1731. – DOI: 10.1016 / j.bbamcr.2014.04.010.
37. *Fauci A.S., Morens D.M.* The perpetual challenge of infectious diseases // *N Engl J Med*. – 2012. – No. 366. – P. 454–461. – DOI: 10.1056/NEJMra1108296.
38. *Synergistic antibacterial activity and mechanism of action of nisin/carvacrol combination against Staphylococcus aureus and their application in the infecting pasteurized milk* / Q. Li, S. Yu, J. Han [et al.] // *Food Chem*. – 2022. – Jun 30, Vol. 380. – P. 132009. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.132009.
39. *Maher S., McClean S.* Investigation of the cytotoxicity of eukaryotic and prokaryotic antimicrobial peptides in intestinal epithelial cells in vitro // *Biochem Pharmacol*. – 2006. – N 71. – P. 1289–1298. – DOI: 10.1016/ j.bcp.2006.01.012.
40. *Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture* / T. Ugurlu, M. Turkoglu, U.S. Gurer, B.G. Akarsu // *Eur J Pharm Biopharm*. – 2007. – N 67. – P. 202–210. – DOI: 10.1016 / j.ejpb.2007.01.016.
41. *Activity of nisin against Streptococcus pneumoniae, in vitro, and in a mouse infection model* / B.P. Goldstein, J. Wei, K. Greenberg, R. Novick // *J Antimicrob Chemother*. – 1998. – Vol. 42-p. 277–278.
42. *Heunis T.D., Smith C., Dicks L.M.T.* Evaluation of a nisin-eluting nanofiber scaffold to treat Staphylococcus aureus-induced skin infections in mice // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2013. – N 57. – P. 3928–3935. – DOI: 10.1128/AAC.00622-13.
43. *Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival* / P. Kamarajan, T. Hayami, B. Matte [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – N 10. – e0131008. – DOI: 10.1371 / journal.pone.0131008.
44. *Johnson I.H., Hayday H., Colman G.* The effects of nisin on the microbial flora of the dental plaque of monkeys (*Macaca fascicularis*) // *J Appl Bacteriol*. – 1978. – N 45. – P. 99–109. – DOI: 10.1111/j.1365-2672.1978.tb04203.x.
45. *Turner S.R., Love R.M., Lyons K.M.* An in vitro investigation of the antibacterial effect of nisin in root canals and canal wall radicular dentine // *Int Endod J*. – 2004. – N 37. – P. 664–671. – DOI: 10.1111/j.1365-2591.2004.00846.x.
46. *The bacteriocin nisin, an effective agent for the treatment of staphylococcal mastitis during lactation* / L. Fernández, S. Delgado, H. Herrero, A. Maldonado, J.M. Rodríguez // *J Hum Lact*. – 2011. – N 24. – P. 311–316. – DOI: 10.1177/0890334408317435.
47. *In vitro synergistic activities of cefazolin and nisin A against mastitis pathogens* / K. Kitazaki, S. Koga, K. Nagatoshi [et al.] // *J Vet Med Sci*. – 2017. – Sep 12, Vol. 79 (9). – P. 1472–1479. – DOI: 10.1292/jvms.17-0180. Epub 2017 Jul 29.

48. *Efficacy* of bacteriocin-based formula for reducing staphylococci, streptococci, and total bacterial counts on teat skin of dairy cows / S. Bennett, I. Fliss, L. Ben Said [et al.] // J Dairy Sci. – 2022. – May, Vol. 105 (5). – P. 4498–4507. – DOI: 10.3168/jds.2021-21381.
49. *Efficacy* of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows / L.T. Cao, J.Q. Wu, S.H. Hu, Y. Mo // J Dairy Sci. – 2007. – N 90. – P. 3980–3985. – DOI: 10.3168/jds.2007-0153.
50. *Evaluation* of Bacterial Nanocellulose Membranes Loaded or Not with Nisin as a Complementary Treatment in Surgical Dehorning Wounds in Bovine / F.A.F. Custódio, L. M de Castro, E. Unterkircher [et al.] // Pharmaceutics. – 2021. – May 11, Vol. 13 (5). – P. 688. – DOI: 10.3390/pharmaceutics13050688.
51. *Nisin* as a Novel Feed Additive: The Effects on Gut Microbial Modulation and Activity, Histological Parameters, and Growth Performance of Broiler Chickens / B. Kierończyk, M. Rawski, Z. Mikołajczak [et al.] // Animals. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 101.
52. *Antimicrobial* potential of bacteriocins in poultry and swine production / A. Ben Lagha, B. Haas, M. Gottschalk [et al.] // Vet Res. – 2017. – Vol. 48. – P. 22. – <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0425-6>.
53. *Effect* of nissan and doxorubicin on MBA-induced skin carcinogenesis - a possible adjunct therapy / S. Preset, S. Bharati, A. Panjeta [et al.] // Tumour Biol. – 2015. – Vol. 36. – P. 1–8.
54. *The effect* of amouthrins based on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagle dogs / T.H. Howell, J.P. Fiorellini, P. Blackburn [et al.] // J Clin Periodontol. – 1993. – Vol. 20, 335–339
55. *Diabetic* foot infections: Application of a nisin-biogel to complement the activity of conventional antibiotics and antiseptics against Staphylococcus aureus / R. Santos, D. Ruza, E. Cunha [et al.] // PLoS ONE. – 2019. July 24. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220000>.
56. *Bovine* Endometrial Epithelial Cells Scale Their Pro-inflammatory Response In vitro to Pathogenic Trueperella pyogenes Isolated from the Bovine Uterus in a Strain-Specific Manner / M. Ibrahim, S. Peter, K. Wagener [et al.] // Sec. Clinical Microbiology. – 2017. – Vol. 7. – <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00264>.
57. *Lantibiotic* resistance / L.A. Draper, P.D. Cotter, C. Hill, R.P. Ross // Microbiol Mol Biol Rev. – 2015. – Vol. 79, N 2. – P. 171–191. – DOI: 10.1128/MMBR.00051-14.
58. *Structural* features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates / T.G. Khonina, N.V. Kungurov, N.V. Zilberberg [et al.] // Journal of Sol-Gel Science and Technology. – 2020. – Vol. 95, N 3. – P. 682–692.
59. *Обезболивающие* ректальные суппозитории, содержащие нестероидное противовоспалительное средство в сочетании с трициклическим антидепрессантом и трансмукозным проводником / И.Г. Зырянова, Л.П. Ларионов, Е.В. Шадрина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 9. – С. 37–42.
60. *Патент* 2707278 С1, Российская Федерация. Средство для лечения воспалительных заболеваний суставов: № 2019117545: заявл. 06.06.2019. / Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. [и др.].
61. *Патент* 2677231 С1, Российская Федерация. Стоматологический гель для реминерализации твердых тканей зубов и способ реминерализации твердых тканей зубов: № 2017135845: заявл. 10.10.2017 / Мандра Ю.В., Легких А.В., Богданова Е.А. [и др.].
62. *Перспективы* разработки инновационного наружного средства терапии дерматозов / Н.В. Кунгуров, О.Н. Чупахин, Н.В. Зильберберг [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 12. – С. 14–19.
63. *Патент* 2764574 С1, Российская Федерация. Средство для лечения акне: № 2020134067: заявл. 16.10.2020 / Бухарин О.В., Челпаченко О.Е., Данилова Е.И. [и др.].
64. *Лечебная* эффективность нового средства на основе глицеролата кремния при послеродовом эндометрите у коров / А.Ф. Колчина, М.И. Барашкин, А.Б. Иляева [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 3 (82). – С. 32–34. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839046>
65. *Патент* 2589902 С1, Российская Федерация. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров: № 2015116823: заявл. 30.04.2015. / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г. [и др.].

66. *Оценка* эффективности кремнийцинкборорганических соединений для профилактики заболеваний вымени у молочных коров / А.С. Баркова, М.М. Сибиряков, Е.И. Шурманова [и др.] // От инерции к развитию: научно-инновационное обеспечение АПК: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. – 2020. – С. 32–34. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=43358376>.
67. *Патент* 2356556, Российская Федерация. Средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров: № 2007143285/15: заявл. 21.11.2007 / Елесин А.В., Хонина Т.Г., Колчина А.Ф. [и др.].
68. *Патент* 2668535 С2, Российская Федерация. Способ профилактики маститов у высокопродуктивных коров: № 2016137923: заявл. 22.09.2016 / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Тарасенко М.Н. [и др.].
69. *Патент* 2449798, Российская Федерация. Способ лечения гнойно-некротических поражений копытец у крупного рогатого скота: № 2010153526/15: заявл. 27.12.2010 / Елесин А.В., Забродин Е.А., Хонина Т.Г., [и др.].
70. *Патент* 2 675 257 С1 Лечебно-профилактическая зубная паста: №2018100451: заявл. 01.09.2018 / Мандра Ю.В., Ронь Г.И., Котикова А.Ю. [и др.].
71. *Патент* 2 583 945 С1, Российская Федерация. Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: № 2015117979/15: заявл. 13.05.2015 / Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Хонина Т.Г. [и др.].
72. *Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Стати Т.Н.* Эффективность применения новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля после лазерной обработки пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 30–32.
73. *Патент* 2 458 696 С2, Российская Федерация. Средство для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров и способ его применения: № 2010144282/15: заявл. 28.10. 2010 / Колчина А. Ф., Баркова А.С., Елесин А.В. [и др.].
74. *Оценка* эффективности лечения при гиперкератозе сосков вымени / А.С. Томских, М.И. Барашкин, А.С. Барскова, Е.И. Шурманова // Аграрный вестник Урала. – 2016. – № 08 (150). – С. 58–63. – <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27191844>.
75. *Применение* нового средства на основе глицеролата кремния для лечения коров при задержании последа / А.Ф. Колчина, А.Н. Стуков, П.М. Серебрицкий, Т.Г. Хонина // Аграрный вестник Урала. – 2011. – №12–2 (92). – С. 26–28.

## REFERENCES

- Klimov N.T., *Prakticheskoe rukovodstvo po bor'be s mastitami korov* (A practical guide to combating bovine mastitis), Voronezh, 2012, 87 p.
- Mironchik S.V. Babayants N.V., *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva*, 2021, No. 24–2, pp. 277–285. (In Russ.)
- Sharun K., Dhama K., Tiwari R. [et al.], *Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review*, *Vet Q*, 2021, No. 41 (1), pp. 107–136.
- Ryaposova M.V., Sivkova U.V., Isakova M.N., *BIO*, 2020, No. 4 (235), pp. 22–27. (In Russ.)
- Tricco A.C., Lillie E., Zarin W. [et al.], *PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation*, *Ann Intern Med*, 2018, No. 169 (7), pp. 467–473.
- Yousefi M., Jafari S.M., Ahangari H., Ehsani A., *Application of Nanoliposomes Containing Nisin and Crocin in Milk*, *Adv Pharm Bull*, 2023, No. 13 (1), pp. 134–142.
- Zaslavskaya M.I., Makhrova T.V., Aleksandrova N.A., Ignatova N.I., Belova I.V., Tochilina A.G., Solov'eva I.V., *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2019, Vol. 11, No. 3, pp. 136–145. (In Russ.)
- Aranha C.C., Gupta S.M., Reddy K.V., *Assessment of cervicovaginal cytokine levels following exposure to microbicide nisin gel in rabbits*, *Cytokine*, 2008, Vol. 43, No. 1, pp. 63–70.
- Khan F., Singh P., Joshi A.S., Tabassum N., Jeong G.J., Bamuunarachchi N.I., Mijakovic I., Kim Y.M., *Multiple potential strategies for the application nisin and derivatives*, *Crit Rev Microbiol.*, 2022, No. 23 (1), pp. 30.

10. Ming L., Zhang Q., Yang L., Huang J.A., Comparison of antibacterial effects between antimicrobial peptide and bacteriocins isolated from *Lactobacillus plantarum* on three common pathogenic bacteria, *Int J Clin Exp Med.*, 2015, Vol. 8, No. 4, pp. 5806–5811.
11. Ermolenko E.I., *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universitete*, 2009, No. 11 (3), pp. 78–93. (In Russ.)
12. Sul'timova T.D., Zakharov E.V., *Vestnik VSGUTU*, 2016, No. 2, pp. 41–47. (In Russ.)
13. Balciunas E.M., Martinez F.A.C., Todorov S.D., de Melo Franco, Converti B.D.G., A. and de Souza Oliveira R.P. Novel biotechnological applications of bacteriocins: a review, *Food Control*, 2013, No. 32, pp. 134–142.
14. Wirawan R.E., Klesse N.A., Jack R.W., Tagg J.R., Molecular and genetic characterization of a novel nisin variant produced by *Streptococcus uberis*, *Appl Environ Microbiol*, 2006, No. 72 (2), pp. 1148–1156.
15. Guillaume N., Morency H., LaPointe G., Lavoie M.C., Mutacin H-29B is identical to mutacin II (J-T8), *BMC Microbiology*, 2006, No. 6, pp. 36.
16. Stoyanova L.G., Ustyugova E.A., Netrusov A.I., *Prikladnaya bioximiya i mikrobiologiya*, 2012, Vol. 48, No. 3, pp. 259–275. (In Russ.)
17. Heng Nicholas C.K., Burtenshaw Grace A., Jack Ralph W., Tagg John R., Ubericin A, a class IIa bacteriocin produced by *Streptococcus uberis*, *Appl Environ Microbiol.*, 2007, No. 73 (23), pp. 7763–7766.
18. Rybalchenko O.V., Orlova O.G., Bondarenko V.M., *Mikrobiologiya*, 2013, No. 4, pp. 89–100. (In Russ.)
19. Castellano P., Raya R., Vignolo G., Bacteriocin from *Lactobacillus casei* CRL705, *Int J Food Microbiol.*, 2003, No. 85 (1–2), pp. 35–43.
20. Mathur H., Des F., Rea M.C., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P., Bacteriocin-antimicrobial synergy: a medical and food perspective, *Front Microbiol.*, 2017, No. 8, pp. 1205.
21. Wirawan Ruth E., Swanson Kara M., Kleffmann Torsten, Jack Ralph W., Tagg John R., Uberolysin: a novel cyclic bacteriocin produced by *Streptococcus uberis*, *Microbiology (Reading)*, 2007, 153 (Pt 5) pp. 1619–1630.
22. Acedo J.Z., Belkum M. J van, Lohans C. T., McKay R.T., Solution Structure of Acidocin B, a Circular Bacteriocin Produced by *Lactobacillus acidophilus* M46, *Environmental Microbiology*, 2015, Vol. 81 (8).
23. Ryabinin G.V., Baranenko D.A., *Nauchnyj zhurnal NIU ITMO, Seriya: Processyi apparaty pishhevyykh proizvodst*, No. 1 2020, pp. 81–90. (In Russ.)
24. Drummond B.J., Loo T.S., Patchett M.L., Norris G.E., Optimized genetic tools allow the biosynthesis of glycocin F analogues designed to test the roles of *gcc* cluster genes in bacteriocin production, *J Bacteriol*, 2021, Mar 8, Vol. 203 (7), pp. e00529-20.
25. Mironenko I.M., *Molochnaya promyshlennost'*, 2016, No. 7, pp. 33–36. (In Russ.)
26. De Arauz L.J., Jozala A.F., Mazzola P.G., Veshone T.C., Nisin biotechnological production and application: a review, *Trends in Food Science & Technology*, 2009, Vol. 20, No. 3–4, pp. 146–154.
27. Shin J.M., Gwak J.W., Kamarajan P., Fenno J.C., Rickard A.H., Kapila Y.L., Biomedical applications of nisin, *J Appl Microbiol*, 2016, Vol. 120, No. 6, pp. 1449–1465.
28. Minah C.J., Morero R.D., Inhibition of enterocin CRL35 antibiotic activity by mono- and divalent ions, *Lett. Appl. Microbiol.*, 2003, Vol. 37, No. 5, pp. 374–379.
29. Field D., Cotter P. D., Ross R.P., Hill C., Bioengineering of the model lantibiotic nisin, *Bioengineered*, 2015, No. 6, pp. 187–192.
30. Breukink E., De Kruijff B., Lipid II as a target for antibiotics, *Nat Rev Drug Discov*, 2006, No. 5, pp. 321–323.
31. Răpăa M., Stoica P., Tănaseb E.E., Grosua E., Vlada G., Preparation of medical devices with antimicrobial properties, *Journal of optoelectronics and advanced materials*, Vol. 15, No. 7–8, 2013, pp. 807–816.
32. Feher J., *Quantitative Human Physiology (Second Edition)*, Academic Press, 2017, Pub. 2, pp. 130–141.

33. Rink R., Wierenga J., Kuipers A., Kluskens L.D., Driessen A.J., Kuipers O.P., Moll G.N., Dissection and modulation of the four distinct activities of nisin by mutagenesis of rings A and B and by C-terminal truncation, *Appl Environ Microbiol.*, 2007, No. 73, pp. 5809–5816.
34. Cotter Paul D., Ross R. Paul, Colin Hill., Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Micro.*, 2013, No. 11, pp. 95–105.
35. Shivaee A., Rajabi S., Farahani H.E., Fooladi A.A., Effect of sub-lethal doses of nisin on *Staphylococcus aureus* toxin production and biofilm formation, *Toxicon*, 2021, Vol. 197, No. 15, pp. 1–5.
36. Kim Y.C., Tarr A.W., Penfold C.N., Colicin import into *E. coli* cells: a model system for insights into the import mechanisms of bacteriocins, *Biochim Biophys Acta*, 2014, Vol. 1843, No. 8, pp. 1717–1731.
37. Fauci A.S., Morens D.M., The perpetual challenge of infectious diseases, *N Engl J Med.*, 2012, No. 366, pp. 454–461.
38. Li Q., Yu S., Han J., Wu J., You L., Shi X., Wang S., Synergistic antibacterial activity and mechanism of action of nisin/carvacrol combination against *Staphylococcus aureus* and their application in the infecting pasteurized milk, *Food Chem.*, 2022, Jun 30, Vol. 380, pp. 132009.
39. Maher S., McClean S., Investigation of the cytotoxicity of eukaryotic and prokaryotic antimicrobial peptides in intestinal epithelial cells in vitro, *Biochem Pharmacol*, 2006, No. 71, pp. 1289–1298.
40. Ugurlu T., Turkoglu M., Gurer U.S., Akarsu B.G., Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture, *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, No. 67, pp. 202–210.
41. Goldstein B.P., Wei J., Greenberg K., Novick R., Activity of nisin against *Streptococcus pneumoniae*, in vitro, and in a mouse infection model., *J Antimicrob Chemother*, 1998, No. 42, pp. 277–278.
42. Heunis T.D., Smith C., Dicks L.M.T., Evaluation of a nisin-eluting nanofiber scaffold to treat *Staphylococcus aureus*-induced skin infections in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, No. 57, pp. 3928–3935.
43. Kamarajan P., Hayami T., Matte B., Liu Y., Danciu T., Ramamoorthy A., Worden F., Kapila S., Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival, *PLoS ONE*, 2015, No. 10, e0131008.
44. Johnson I.H., Hayday H., Colman G., The effects of nisin on the microbial flora of the dental plaque of monkeys (*Macaca fascicularis*), *J Appl Bacteriol.*, 1978, No. 45, pp. 99–109.
45. Turner S.R., Love R.M., Lyons K.M., An in vitro investigation of the antibacterial effect of nisin in root canals and canal wall radicular dentine, *Int Endod J.*, 2004, No. 37, pp. 664–671.
46. Fernández L., Delgado S., Herrero H., Maldonado A., Rodríguez J.M., The bacteriocin nisin, an effective agent for the treatment of staphylococcal mastitis during lactation, *J Hum Lact.*, 2011, No. 24, pp. 311–316.
47. Kitazaki K., Koga S., Nagatoshi K. [et al.], In vitro synergistic activities of cefazolin and nisin A against mastitis pathogens, *J Vet Med Sci.*, 2017, Sep 12, Vol. 79 (9), pp. 1472–1479.
48. Bennett S., Fliss I., Ben Said L., Malouin F., Lacasse P., Efficacy of bacteriocin-based formula for reducing staphylococci, streptococci, and total bacterial counts on teat skin of dairy cows, *J Dairy Sci.*, 2022, No. 105 (5), pp. 4498–4507.
49. Cao L.T., Wu J.Q., Hu S.H., Mo Y., Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows, *J Dairy Sci.*, 2007, No. 90, pp. 3980–3985.
50. Custódio F.A F., M de Castro L., Unterkircher E. [et al.], Evaluation of Bacterial Nanocellulose Membranes Loaded or Not with Nisin as a Complementary Treatment in Surgical Dehorning Wounds in Bovine, *Pharmaceutics*, 2021, May 11, Vol. 13 (5), pp. 688.
51. Kierończyk B., Rawski M., Mikołajczak Z., Świątkiewicz S., Józefiak D., Nisin as a Novel Feed Additive: The Effects on Gut Microbial Modulation and Activity, Histological Parameters, and Growth Performance of Broiler Chickens, *Animals*, 2020, No. 10 (1), pp. 101.
52. Ben Lagha A., Haas B., Gottschalk M., Antimicrobial potential of bacteriocins in poultry and swine production, *Vet Res*, 2017, No. 48, pp. 22.
53. Preset S., Bharati S., Panjeta A., Tewari R., Ritchie P., Effect of nissan and doxorubicin on MBA-induced skin carcinogenesis – a possible adjunct therapy, *TumourBiol*, 2015, No. 36, pp. 1–8.

54. Howell T.H., Fiorellini J.P., Blackburn P. [et al.], The effect of amouthrinse based on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagle dogs, *J Clin Periodontol*, 1993, No. 20, pp. 335–339.
55. Santos R., Ruza D., Cunha E., Tavares L., Oliveira M., Diabetic foot infections: Application of a nisin-biogel to complement the activity of conventional antibiotics and antiseptics against *Staphylococcus aureus*, *PLoS ONE*, 2019, No. 14 (7), pp. e0220000.
56. Ibrahim M., Peter S., Wagener K. [et al.], Bovine Endometrial Epithelial Cells Scale Their Pro-inflammatory Response In vitro to Pathogenic *Trueperella pyogenes* Isolated from the Bovine Uterus in a Strain-Specific Manner, *Clinical Microbiology*, 2017, Vol. 7.
57. Draper L.A., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P., Lantibiotic resistance, *Microbiol Mol Biol Rev*, 2015, Vol. 79, No. 2, pp. 171–191.
58. Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V. [et al.], Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2020, Vol. 95, No. 3, pp. 682–692.
59. Zyryanova I.G., Larionov L.P., Shadrina E.V., Ivanenko M.V., Khonina T.G., *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.*, 2018, Vol. 52, No. 9, pp. 37–42. (In Russ.)
60. Patent 2707278 C1, Rossiiskaya Federatsiya. Sredstvo dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolevanii sustavov: No. 2019117545: zayavl. 06.06.2019., Bukharin O.V., Perunova N.B., Ivanova E.V. [i dr.]. (In Russ.)
61. Patent 2677231 C1, Rossiiskaya Federatsiya. Stomatologicheskii gel' dlya remineralizatsii tverdykh tkanei zubov i sposob remineralizatsii tverdykh tkanei zubov: No. 2017135845: zayavl. 10.10.2017. Mandra Yu.V., Legkikh A.V., Bogdanova E.A. [i dr.]. (In Russ.)
62. Kungurov N.V., Chupakhin O.N., Zil'berberg N.V., Khonina T.G., Kokhan M.M., Polishchuk A.I., Evstigneeva N.P., *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2016, No. 12, pp. 14–19. (In Russ.)
63. Patent 2764574 C1, Rossiiskaya Federatsiya. Sredstvo dlya lecheniya akne. No. 2020134067: zayavl. 16.10.2020., Bukharin O.V., Chelpachenko O.E., Danilova E.I. [i dr.]. (In Russ.)
64. Kolchina A.F., Barashkin M.I., Ilyayeva A.B., Stukov A.N., Khonina T.G., *Agrarnyi vestnik Urala*, 2011, No. 3 (82), pp. 32–34, <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839046>. (In Russ.)
65. Patent 2589902 C1, Rossiiskaya Federatsiya. Preparat i sposob ego primeneniya pri endometri-takh u korov. No. 2015116823: zayavl. 30.04.2015., Charushin V.N., Ryaposova M.V., Khonina T.G. [i dr.]. (In Russ.)
66. Barkova A.S., Sibiryakov M.M., Shurmanova E.I., Khonina T.G., Mil'shtein I.M., *Ot inertsii k razvitiyu: nauchno-innovatsionnoe obespechenie APK (From inertia to development: scientific and innovative support for the agro-industrial complex)*, *Proceedings of the Conference Title*, 2020, pp. 32–34, <https://elibrary.ru/item.asp?id=43358376>. (In Russ.)
67. Patent 2356556, Rossiiskaya Federatsiya. Sredstvo dlya lecheniya vospaleniya i travm molochnoi zhelezy u korov. No. 2007143285/15: zayavl. 21.11.2007, Elesin A.V., Khonina T.G., Kolchina A.F. [i dr.]. (In Russ.)
68. Patent 2668535 C2, Rossiiskaya Federatsiya. Sposob profilaktiki mastitov u vysokoproduktivnykh korov, No. 2016137923: zayavl. 22.09.2016, Charushin V.N., Ryaposova M.V., Tarasenko M.N. [i dr.]. (In Russ.)
69. Patent 2449798, Rossiiskaya Federatsiya. Sposob lecheniya gnoino-nekroticheskikh porazhenii kopytets u krupnogo rogatogo skota, No. 2010153526/15: zayavl. 27.12.2010, Elesin A.V., Zabrodin E.A., Khonina T.G. [i dr.]. (In Russ.)
70. Patent 2 675 257 C1, Lechebno-profilakticheskaya zubnaya pasta, No. 2018100451: zayavl. 01.09.2018, Mandra Yu.V., Ron' G.I., Kotikova A.Yu. [i dr.]. (In Russ.)
71. Patent 2 583 945 C1, Rossiiskaya Federatsiya. Sredstvo dlya mestnogo lecheniya krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta i sposob lecheniya krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta, No. 2015117979/15: zayavl. 13.05.2015, Zhovtyak P.B., Grigor'ev S.S., Khonina T.G. [i dr.]. (In Russ.)
72. Svetlakova E.N., Mandra Yu.V., Stati T.N., *Problemy stomatologii*, 2012, No. 2, pp. 30–32. (In Russ.)

73. Patent 2 458 696 C2, Rossiyskaya Federatsiya. Sredstvo dlya lecheniya giperkeratoza soskov vy-meni u korov i sposob ego primeneniya, No. 2010144282/15: zayavl. 28.10. 2010, Kolchina A. F., Barkova A.S., Elesin A.V. [i dr.]. (In Russ.)
74. Tomskikh A.S., Barashkin M.I., Barskova A.S., Shurmanova E.I., Agrarnyy vestnik Urala, 2016, No. 08 (150), pp. 58–63. (In Russ.)
75. Kolchina A.F., Stukov A.N., Serebritskiy P.M., Khonina T.G., Agrarnyy vestnik Urala, 2011, No. 12–2 (92), pp. 26–28. (In Russ.)