

## Сравнительное исследование антибактериальной активности зарубежных препаратов мёда для лечения раневой инфекции и отечественного нативного мёда

В.В. ПРИВОЛЬНЕВ, В.Г. ПЛЕШКОВ, М.В. ЭДЕЛЬШТЕЙН, М.В. СУХОРУКОВА, А.Н. ТИМОХОВА

Смоленский государственный медицинский университет, ул. Крупской, д. 28, Смоленск, 214019, Российская Федерация

**Актуальность** Рост числа мультирезистентных хирургических инфекций заставляет искать новые доказательные данные в отношении уже известных природных ресурсов. Мёд обладает необходимым набором свойств, делающих его антибактериальным веществом.

**Цель исследования** Сравнить антибактериальную активность препаратов мёда и нативного мёда в отношении коллекции штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам, полученных из хирургических стационаров России.

**Материалы и методы** Исследована антимикробная активность 2 образцов мёда, рекомендованного для клинического применения в ряде стран Европы, и 4 образцов мёда из разных регионов России по отношению к 95 экстремально резистентных штаммам бактерий с известными механизмами резистентности.

**Результаты и их обсуждение** Образцы отечественного нативного мёда оказались эффективнее мёда манука в отношении различных видов микроорганизмов. Антибактериальная активность не зависела от механизма резистентности.

**Вывод** Мёд из Смоленска может стать основой для создания нового эффективного антибактериального средства для местного лечения раневых инфекций вызванных мультирезистентными штаммами.

**Ключевые слова** Мёд, хирургическая инфекция, мультирезистентность, полирезистентные штаммы

## Comparative Study of the Antibacterial Activity of Honey Foreign Drugs for the Treatment of Wound Infections and Domestic Native Honey

V.V. PRIVOLNEV, V.G. PLESHKOV, M.V. EDELSTEIN, M.V. SUKHORUKOVA, A.N. TIMOKHOVA  
Smolensk State Medical University, 28 Krupskoi Str., Smolensk, 214019, Russian Federation

**Relevance** Increase in the number of multi-drug resistant surgical infections makes us look new evidence in relation to the known natural resources. Honey has the necessary set of properties makes it an antibacterial substance.

**The purpose of the study** To compare the antibacterial activity of honey products and native honey in relation to the collection of strains with extreme phenotypes of resistance to antimicrobial agents derived from surgical hospitals in Russia.

**Materials and methods** Investigated the antimicrobial activity of 2 honey samples recommended for clinical use in European countries and 4 samples of honey from different regions of Russia in relation to the 95 extremely resistant strains of bacteria with known mechanisms of resistance.

**Results and their discussion** Samples of native domestic honey were more effective against various types of microorganisms than manuka honey. Antibacterial activity is not dependent on the mechanism of resistance.

**Conclusion** Honey from Smolensk could become the basis for creating new effective antibacterial agent for topical treatment of wound infections caused by multidrug-resistant strains.

**Key words** Honey, surgical infection, multidrug-resistant strains

Мёд является многокомпонентным раствором с антибактериальными свойствами. Он обладает антибактериальным эффектом во многом благодаря осмотическому действию. Доказано, что раны, в которых обнаруживали *S. aureus* становились «стерильными» после начала лечения повязками с мёдом. Гиперосмолярность раствора мёда в ране негативно действует на микроорганизмы. На этом же принципе сейчас работают некоторые виды современного перевязочного материала (гидрогели и гидроколлоиды). Осмолярный эффект при этом зависит от степени экссудации в ране. При «сухой» ране он максимальный, при избыточной экссудации, в виду разведения мёда раневым отделяе-

мым, концентрация сахаров снижается и антибактериальный эффект уменьшается [1, 5, 7].

С другой стороны, умеренное предварительное разведение мёда усиливает его антибактериальную активность. Оказалось, что при небольшом разведении мёда водой, в нём активируется ферментная система, конечным продуктом работы которой является перекись водорода. Показать важность этого дополнительного антибактериального действия можно, сравнив применение мёда и раствора глюкозы. В эксперименте изучено действие этих средств для лечения ожоговых ран у свиней, где мёд оказался эффективней. Другое клиническое исследование лечения глубоких пролеж-

© В.В. Привольнев, В.Г. Плешков, М.В. Эдельштейн, М.В. Сухорукова, А.Н. Тимохова. Сравнительное исследование антибактериальной активности зарубежных препаратов мёда для лечения раневой инфекции и отечественного нативного мёда. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 2: 222-228. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-222-228

ней показало отсутствие эффекта повязок с сахаром и полное заживление этих же пролежней за 6 недель после замены повязок с сахаром на повязки с мёдом. Концентрация перекиси водорода в мёде, наблюдаемая после разведения, оказывается равной примерно 1 ммоль/л. При этом мёд защищает ткани от негативного действия перекиси водорода, препятствуя реакции со свободным железом, результатом которой является появление свободных радикалов кислорода. Содержащиеся в мёде антиоксиданты также блокируют свободные радикалы. Известно, что в хронических ранах избыточная концентрация нейтрофилов приводит к увеличению концентрации свободных радикалов. Это, в свою очередь, усиливает миграцию нейтрофилов к очагу воспаления. Разорвать данный порочный круг могут содержащиеся в мёде антиоксиданты. Несмотря на то, что уровень перекиси водорода в мёде мал, его достаточно для антибактериального действия раствора. Это подтверждают данные исследования *E. coli*, в котором для прекращения роста колоний в среде было достаточно концентрации перекиси водорода 0,02-0,05 ммоль/л. Такая концентрация не оказывает негативного действия на фибробласты кожи человека [7, 9].

Ещё одним компонентом является метилглиоксаль, который обнаружен в различных концентрациях в мёде из разных источников. Мёд из Новой Зеландии – манука – содержит метилглиоксаль, который является производным содержащегося в мёде дигидроксиацетона. Считается, что именно этот компонент придаёт данному сорту мёда выраженную антибактериальную активность. Предложено ранжировать мёд из Новой Зеландии по этому уникальному фактору – UMF (Unique Manuka Factor), как по терапевтической

эффективности. Концентрация метилглиоксала может колебаться в широких пределах - от 38 до 761 мг/кг [2, 5, 9].

Существуют данные не только об антибактериальной активности мёда. Он может стимулировать Т- и В-лимфоциты из периферической крови в клеточной культуре при концентрации мёда всего в 0,1%. В концентрации 1% мёд в клеточной культуре способен стимулировать моноциты, высвобождают цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей. Эти вещества, как известно, активируют иммунный ответ и помогают бороться с инфекцией [1, 2, 7].

Ещё одно свойство мёда, возможно, также усиливает его антибактериальные свойства. Высокая концентрация сахаров в мёде обеспечивает низкий уровень pH, что приводит к активации макрофагов. Значение pH отличается у мёда разных сортов и обычно находится в диапазоне от 3 до 4 [6, 9].

Таким образом, антимикробная активность мёда, возможно, объясняется сочетанием таких свойств как pH<4, высокая осмолярность, наличие перекиси водорода и метилглиоксала [1].

Однако, как стало очевидно относительно недавно, антимикробная активность мёда в наибольшей степени обусловлена антимикробными пептидами. Так, значительно продвинулись в изучении апидацина, который выделяет медоносная пчела. Модифицированный апидацин (Api88, Api137) ранее уже показал эффективность *in vitro* против *K. pneumonia* и *P. aeruginosa* [3, 4, 8, 10].

Нам не удалось обнаружить в литературе современных данных об антибактериальной активности нativelyного российского мёда по отношению к акту-

Таблица 1

**Характеристика исследуемых штаммов микроорганизмов**

Вид микроорганизма	n
<i>Acinetobacte baumannii</i>	22
<i>Enterobacter cloaceae</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
<i>Staphylococcus aureus</i> – MRSA	18
<i>Staphylococcus aureus</i> – MSSA	5

Таблица 2

**Образцы мёда, использованные в исследовании**

№ образца	Продукт	Источник
1	Мед натуральный	Демидовский район Смоленской области
2	Manuka	New Zeland Honey
3	Activon Tube	Medical Grade Manuka Honey
4	Мед натуральный	Ростов-на-Дону
5	Мед натуральный	Гагаринский район Смоленской области
6	Мед натуральный	Монастырщинский район Смоленской области

альным штаммам, также как и работ, сравнивающих антибактериальную активность готовых местных антибактериальных препаратов (АМП) мёда и нативного мёда. В России не зарегистрированы подобные препараты для местного лечения раневых инфекций и в исследования были включены зарубежные антибактериальные мази и повязки.

Цель исследования: сравнить антибактериальную активность препаратов мёда и нативного мёда в отношении коллекции штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам, полученных из хирургических стационаров России.

### **Материалы и методы**

Для исследования выбраны изоляты бактерий с известным профилем чувствительности к АМП и установленными генетическими детерминантами устойчивости для мультирезистентных штаммов (табл. 1).

В данном исследовании использовались 6 различных образцов мёда (табл. 2). Образец 2 производства Новой Зеландии из мёда манука и образец 3 производства Великобритании из мёда манука Новой Зеландии были приобретены в клинической сети г. Лондон (Великобритания). На момент исследования у препаратов не истёк срок годности и оба они рекомендованы в ряде стран Европы, а также в Канаде, Австралии и Новой Зеландии как препараты для местного лечения госпитальной раневой инфекции. Образцы 1, 5 и 6 являлись образцами мёда лета 2014 года из трёх районов Смоленской области, удалённых друг от друга на расстояние от 130 км до 300 км. Образцы предоставлены

пчеловодами по просьбе лаборатории. Образец 4 – мёд из г. Ростов-на-Дону, безвозмездно переданный в лабораторию. На момент исследования мёду образцов 1, 5 и 6 было не менее 5 месяцев.

Определение чувствительности проводилось методом разведений в бульоне с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) мёда в отношении исследуемых микроорганизмов.

Процедура определения чувствительности проводилась по протоколу, для чего потребовалось провести ряд процедур. Приготовить раствор мёда с концентрацией 30% (масса/объем) в бульоне Мюллера-Хинтона (МХБ); для этого к навеске мёда постепенно добавлять необходимое количество МХБ (меньшее, чем конечный требуемый объем), тщательно перемешивая до полного растворения. Полученный раствор мёда перенести в мерный цилиндр достаточного объема. Довести объем раствора до требуемого конечного объема. Полученный раствор стерилизовать фильтрованием через мембранный фильтр 0,22 микрона. Из полученного раствора мёда (с концентрацией 30%) приготовить ряд последовательных разведений в МХБ (табл. 4). Приготовленные растворы мёда внести в лунки микротитровальных 96-луночных планшетов; объем раствора в каждой лунке – 100 мкл. Суспензии каждого исследуемого изолята в стерильном 0,85% растворе хлорида натрия плотностью 0,5 по Мак Фарланду внести в планшеты при помощи автоматического многоточечного инокулятора Mast UriDot (Великобритания). Планшеты инкубировать в условиях обычной атмосферы при 35°C в течении 18-24 часов. Для контроля качества определения чувствительности, параллельно с тестируемыми штаммами

Table 1

#### *Characteristics of test strains*

Type of microorganism	n
Acinetobacte baumannii	22
Enterobacter cloacae	2
Escherichia coli	4
Klebsiella oxytoca	1
Klebsiella pneumoniae	13
Serratia marcescens	3
Pseudomonas aeruginosa	24
Staphylococcus aureus – MRSA	18
Staphylococcus aureus – MSSA	5

Table 2

#### *Sample of honey*

№	Product	Place of manufacture
1	Honey	Demidov district of Smolensk region
2	Manuka	New Zeland Honey
3	Activon Tube	Medical Grade Manuka Honey
4	Honey	Rostov-on-Don
5	Honey	Gagarin district of Smolensk region
6	Honey	Monastyrshchinskii district of Smolensk region

определяли МПК в отношении международных контрольных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Минимальная концентрация, при которой не было выявлено признаков роста микроорганизма, расценивалась как МПК мёда в отношении данного изолята. МПК мёда выражена в процентах, так как препарат, сам являясь раствором, разводился начиная от 30% и ниже.

**Результаты и их обсуждение**

Все 6 образцов мёда продемонстрировали антибактериальные свойства. Выбранный нами 30% раствор, как первый в ряду тестируемых, оказался эффективным антибактериальным средством в отношении всех штаммов всех образцов за исключением *Enterobacteriaceae* для образца 4 (мед из Ростова-на-Дону). Коммерческие препараты, содержащие мёд из Новой Зеландии (манука) продемонстрировали сходные между собой параметры и в анализе мы не будем

их дифференцировать. Мёд из Смоленской области также показал близкие результаты при сравнении 3 образцов, что, возможно, связано с небольшой удалённостью источников мёда друг от друга (до 300 км). Отличные от всех и худшие результаты в исследовании были получены для препарата 4. Это может быть связано с особенностями местности, где был собран мёд или с нарушениями производства, хранения и транспортировки мёда из Ростова-на-Дону, о чём исследователям достоверно неизвестно. Мы также не можем исключить, что данный образец мог оказаться более старым, чем образцы из Смоленска.

Результаты исследования представлены в табл. 3.

Образцы из Лондона и Смоленска показали лучшую активность в отношении грамположительной флоры, чем для грамотрицательной. Некоторые штаммы MRSA и MSSA погибали при 1,88% МПК, большинство - при 3,75% и 7,5% для образцов 1, 5, 6 и при 5-7,5% МПК для образцов 2 и 3. В отношении грамотрицательной флоры образцы манука были эффектив-

Таблица 3

*Активность мёда из разных источников в отношении исследуемых штаммов*

Образец	Микроорганизм	n	Изолятов со значением МПК, %						
			3,75%	5%	7,5%	10%	15%	20%	30%
Мёд из Демидовского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	58,3	41,7	-	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	22,7	77,3	-	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	30,4	69,6	-	-	-
	MRSA	18	94,4	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	80	20	-	-	-	-	-
Мёд из препарата «Manuka» (New Zeland)	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	100	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	18,2	81,8	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	17,4	43,5	26,1	13	-
	MRSA	18	-	100	-	-	-	-	-
	MSSA	5	-	80	20	-	-	-	-
Мёд из препарата «Activon Tube» (Medical Grade Manuka Honey)	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	-	100	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	-	100	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	17,4	39,1	43,5
	MRSA	18	-	5,6	-	88,9	5,6	-	-
	MSSA	5	-	-	-	80	20	-	-
Мёд из Ростова-на-Дону	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	29,2	70,8	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	-	4,6	90,9	4,6
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	-	-	100
	MRSA	18	-	-	11,1	5,6	83,3	-	-
	MSSA	5	-	-	-	-	100	-	-
Мёд из Гагаринского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	16,7	79,2	4,2	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	72,7	27,3	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	43,5	56,5	-	-
	MRSA	18	5,6	-	-	72,2	22,2	-	-
	MSSA	5	-	-	-	60	40	-	-
Мёд из Монастырщинского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	100	-	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	81,8	18,2	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	91,3	8,7	-
	MRSA	18	27,8	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	20	80	-	-	-	-	-

ны при МПК от 7,5% до 30%, преимущественно в диапазоне 10-20%. Образцы мёда из Смоленской области подавляли рост грамотрицательной флоры при МПК от 5% до 30%, большинство штаммов - при 10%.

В предыдущих зарубежных исследованиях манука показал МПК по отношению к MRSA 2-8% [2], VRE 5-20% [2, 9], Pseudomonas 5,5-9% [6]. В настоящем исследовании для Pseudomonas продемонстрировано 15-20%, для MRSA 5-15%, а 80% изолятов показали результат МПК 5-10%. Таким образом, реальные данные МПК зарубежных препаратов на основе манука несколько отличаются от литературных данных и оказались хуже, чем ожидалось.

Все 6 образцов показали эффективность *in vitro* для экстремально резистентной коллекции штаммов, собранной со всей России от пациентов с госпитальными хирургическими инфекциями. Концентрации для подавления грамположительной флоры требовались в 2-4 раза ниже, чем для грамотрицательной. При этом антибактериальные свойства мёда не зависели от

механизма резистентности. В исследовании приняла участие коллекция штаммов, полученная из хирургических стационаров России с известными механизмами резистентности. Результаты тестирования зависели только от препарата мёда, что косвенно подтверждает большую роль антимикробных пептидов для которых показан эффект независимо от механизма резистентности.

Препарат 4 (г. Ростов-на-Дону) вероятно не был удачным выбором, так как исследователи не могли достоверно отследить сбор и путь препарата в Смоленск. Препараты 2 и 3 (Новая Зеландия) показали худшие характеристики, чем мёд из Смоленска. Возможно, это связано с тем, что коммерческий препарат кроме стерилизации фильтрацией прошёл стерилизацию  $\gamma$ -облучением. Гамма-лучи могли разрушить часть молекул антимикробных пептидов и тем самым уменьшить антибактериальные свойства препаратов. Однако, коммерческие препараты, прошедшие клинические исследования и получившие рекомендации

Table 3

*Activity of honey from different sources for test strains*

Sample	Microorganism	n	Strains with MIC, %						
			3,75%	5%	7,5%	10%	15%	20%	30%
Demidov district of Smolensk region	P. aeruginosa	24	-	-	58,3	41,7	-	-	-
	A. baumannii	22	-	22,7	77,3	-	-	-	-
	Enterobacteriaceae	23	-	-	30,4	69,6	-	-	-
	MRSA	18	94,4	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	80	20	-	-	-	-	-
«Manuka» (New Zeland)	P. aeruginosa	24	-	-	-	-	100	-	-
	A. baumannii	22	-	-	18,2	81,8	-	-	-
	Enterobacteriaceae	23	-	-	17,4	43,5	26,1	13	-
	MRSA	18	-	100	-	-	-	-	-
	MSSA	5	-	80	20	-	-	-	-
«Activon Tube» (Medical Grade Manuka Honey)	P. aeruginosa	24	-	-	-	-	-	100	-
	A. baumannii	22	-	-	-	-	100	-	-
	Enterobacteriaceae	23	-	-	-	-	17,4	39,1	43,5
	MRSA	18	-	5,6	-	88,9	5,6	-	-
	MSSA	5	-	-	-	80	20	-	-
Honey from Rostov-on-Don	P. aeruginosa	24	-	-	-	-	29,2	70,8	-
	A. baumannii	22	-	-	-	-	4,6	90,9	4,6
	Enterobacteriaceae	23	-	-	-	-	-	-	100
	MRSA	18	-	-	11,1	5,6	83,3	-	-
	MSSA	5	-	-	-	-	100	-	-
Honey from Gagarin district of Smolensk region	P. aeruginosa	24	-	-	16,7	79,2	4,2	-	-
	A. baumannii	22	-	-	72,7	27,3	-	-	-
	Enterobacteriaceae	23	-	-	-	43,5	56,5	-	-
	MRSA	18	5,6	-	-	72,2	22,2	-	-
	MSSA	5	-	-	-	60	40	-	-
Monastyrshchinskii district of Smolensk region	P. aeruginosa	24	-	-	-	100	-	-	-
	A. baumannii	22	-	-	-	81,8	18,2	-	-
	Enterobacteriaceae	23	-	-	-	-	91,3	8,7	-
	MRSA	18	27,8	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	20	80	-	-	-	-	-

всё же оказались достаточно эффективными и могут рассматриваться как средства борьбы с госпитальной раневой инфекцией при местном применении. Препараты мёда из Смоленской области продемонстрировали лучшие результаты для всех изолятов. Мёд в образцах 1, 5 и 6 был относительно свежим и не прошёл γ-стерилизацию, сохранив активность всех входящих в его состав компонентов.

### Вывод

Мёд из Смоленского региона может быть рассмотрен как ресурс для создания новых эффективных

местных препаратов для лечения раневой инфекции, вызванной полирезистентной флорой. Для лучшего понимания механизмов антибактериального действия меда необходимо продолжить работу в направлении выделения из него антимикробных пептидов с возможным созданием нового класса антибактериальных препаратов. В условиях необходимости импортозамещения лекарственных средств мы располагаем необходимым ресурсом для лечения мультирезистентных раневых инфекций и доказательной базой, позволяющей начать работу в данном направлении.

### Список литературы

1. Привольнев В.В., Даниленков Н.В. Мёд в лечении инфицированных ран. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2014; 16: 3: 219-228.
2. Allen K.L., Hutchinson G., Molan P.C. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. First World Wound Healing Congress, 2000; Melbourne, Australia.
3. Ahmad A., Ahmad E., Rabbani G., Haque S., Arshad M., Khan R.H. Identification and design of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2012; 13: 211-223.
4. Berthold N., Hoffmann R. Cellular uptake of apidaecin 1b and related analogs in Gram-negative bacteria reveals novel antibacterial mechanism for proline-rich antimicrobial peptides. *Protein Pept. Lett.*, 2014; 21: 391-398.
5. Blair S.E. The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009; 28: 1199-1208.
6. Cooper R.A., Molan P.C. The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection. *J. Wound. Care*, 1999; 8: 161-164.
7. Cooper R.A., Molan P.C., Harding K.G. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J. R. Soc. Med.*, 1999; 92: 283-285.
8. Czihal P., Knappe D., Fritsche S. Api88 is a novel antibacterial designer peptide to treat systemic infections with multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *ACS Chem. Biol.*, 2012; 20: 7: 1281-1291.
9. Molan P.C. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Practice and Research* 2011; 19: 204-220.
10. Yi H.Y., Chowdhury M., Huang Y.D., Yu X.Q. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014; 98: 5807-5822.

Поступила 19.03.2015

### Информация об авторах

1. Привольнев В.В. – к.м.н., асс. кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com;
2. Плешков В.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский

### References

1. Privolnev V.V., Danilenkov N.V. Honey in the treatment of infected wounds. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2014; 16: 3: 219-228. - (in Russ.).
2. Allen K.L., Hutchinson G., Molan P.C. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. *First World Wound Healing Congress*, 2000; Melbourne, Australia.
3. Ahmad A., Ahmad E., Rabbani G., Haque S., Arshad M., Khan R.H. Identification and design of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2012; 13: 211-223.
4. Berthold N., Hoffmann R. Cellular uptake of apidaecin 1b and related analogs in Gram-negative bacteria reveals novel antibacterial mechanism for proline-rich antimicrobial peptides. *Protein Pept. Lett.*, 2014; 21: 391-398.
5. Blair S.E. The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009; 28: 1199-1208.
6. Cooper R.A., Molan P.C. The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection. *J. Wound. Care*, 1999; 8: 161-164.
7. Cooper R.A., Molan P.C., Harding K.G. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J. R. Soc. Med.*, 1999; 92: 283-285.
8. Czihal P., Knappe D., Fritsche S. Api88 is a novel antibacterial designer peptide to treat systemic infections with multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *ACS Chem. Biol.*, 2012; 20: 7: 1281-1291.
9. Molan P.C. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Practice and Research*, 2011; 19: 204-220.
10. Yi H.Y., Chowdhury M., Huang Y.D., Yu X.Q. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014; 98: 5807-5822.

Received 19.03.2015

### Information about the Authors

1. Privolnev V. - PhD, Assistant Prof., Department of General Surgery, Smolensk State Medical University.
2. Pleshkov V. - MD, Prof. of Surgery, Chief, of General Surgery Department, Smolensk State Medical University.
3. Edelstein M. - PhD, Chief of Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Antimicrobial

- университет» Минздрава России. E-mail: mapal77@mail.ru;
3. Эдельштейн М.В. – к.м.н., зав. лабораторией молекулярной микробиологии НИИ антимикробной химиотерапии. E-mail: edelsteinmv@antibiotic.ru;
  4. Сухорукова М.В. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии. E-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru;
  5. Тимохова А.Н. – научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии. E-mail: timokhova@antiboitic.ru.
4. Sukhorukova M. - PhD, senior microbiologist, Institute of Antimicrobial Chemotherapy.
  5. Tikhonova A. – microbiologist, Institute of Antimicrobial Chemotherapy.