

Амоксициллин и янтарная кислота: эффективные лекарственные средства для защиты здоровья животных (обзор)

Комаров Александр Анатольевич

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
ООО «НВЦ Агроветзащита»
129329, г. Москва, Игарский пр-д, д. 4, стр. 2
E-mail: komarov.a@vetmag.ru*

Енгашев Сергей Владимирович

*ООО «НВЦ Агроветзащита»
Адрес: 129329, г. Москва, Игарский пр-д, д. 4, стр. 2
E-mail: admin@vetmag.ru*

Енгашева Екатерина Сергеевна

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
E-mail: kengasheva@vetmag.ru*

Удавлив Дамир Исмаилович

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
E-mail: UdavlievDI@mgurp.ru*

Егоров Михаил Алексеевич

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
E-mail: egorovs@gmail.com*

Уша Борис Вениаминович

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
UshaBV@mgurp.ru*

Селимов Ренат Наилевич

*ООО «НВЦ Агроветзащита»
Адрес: 129329, г. Москва, Игарский пр-д, д. 4, стр. 2
Email: selimov.r@vetmag.ru*

Гламаздин Игорь Геннадьевич

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств
Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
E-mail: Glamazdin@mgurp.ru*

Обеспечение активно развивающегося в последние годы отечественного животноводства и птицеводства эффективными и недорогими лекарственными средствами для животных, в том числе, и для увеличения конкурентоспособности отечественной продукции при экспорте за счет повышения рентабельности производства и снижения затрат на ветеринарно-санитарные мероприятия является одним из приоритетных задач направления

Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. Одной из ключевых задач для создания безопасных и качественных продуктов питания является разработка, производство и рациональное применение эффективных и безопасных средств защиты здоровья сельскохозяйственных животных. Обзор посвящен обоснованию разработки инновационных средств защиты здоровья сельскохозяйственных животных за счет использования антибиотика амоксициллина в комбинации с янтарной кислотой. В обзоре дана характеристика фармакологических свойства пенициллиновых антибиотиков и, в частности, амоксициллина. Приведены сведения о проблемах устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, вызванных формированием биопленок. Приведены сведения о веществах, не проявляющих антибиотические свойства, но способных усиливать подавляющее действие антибиотиков. Показана целесообразность поиска новых комбинаций антибиотиков со вспомогательными веществами, способствующими растворению биопленок и таким образом увеличивающими эффективность воздействия антибиотиков на целевые микроорганизмы.

Ключевые слова: амоксициллин, янтарная кислота, лекарственные средства, сельскохозяйственные животные

Введение

Преобладание в настоящее время на рынке дорогих и не всегда качественных импортных химико-фармацевтических лекарственных средств для ветеринарного применения не только снижает продовольственную безопасность страны, но и препятствует расширению экспорта продукции животноводства из-за неблагоприятного влияния на рентабельность предприятий и стоимость продукции.

Внедрение и широкое применение противомикробных препаратов для лечения животных способствовало улучшению их здоровья, увеличению продуктивности, повышению безопасности продукции животноводства, экономическому росту в сельскохозяйственном секторе и, в конечном итоге, обеспечению пищевой безопасности государства (Панин и др., 2017; Овчарова & Петраков, 2018; Шкиль, 2020). Однако, достижения современной медицины и животноводства, связанные с открытием, разработкой и широким применением противомикробных препаратов находятся под угрозой из-за появления глобальной устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. При сохранении существующих темпов роста антибиотикорезистентности к 2050 году ежегодная смертность от болезней, вызванных резистентными микроорганизмами, может составить около 10 млн. человек и спровоцировать 10-процентное снижение производства в секторе животноводства в странах с низким уровнем дохода (Магнуссон и др., 2019).

Тем не менее, на сегодняшний день и в ближайшей перспективе реальная альтернатива антимикробным препаратам для борьбы с инфекционными заболеваниями животных и профилактики пищевых токсикоинфекций отсутствует. Поэтому, рациональное применение антибиотиков в сельском хозяйстве для сдерживания распростране-

ния антибиотикорезистентности возможно при выполнении следующих условий: исключение возможности введения животным избыточных доз антибиотиков и использования их в качестве стимуляторов роста; снижение потребления антибиотиков в животноводстве и борьба с антибиотикорезистентностью микроорганизмов за счет поиска комбинаций антибиотиков с веществами, усиливающими их действие; разумное использование в ветеринарии эффективных антибиотиков, которые не имеют критического значения для медицины с учетом рекомендаций международных организаций в области здравоохранения (Beloeil, 2011; Михалёва и др., 2019).

Перспективность разработки лекарственных средств ветеринарного назначения на основе амоксициллина обусловлена широким спектром бактерицидного действия в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, хорошей растворимостью, биодоступностью, быстрой абсорбцией из желудочно-кишечного тракта, на которую не оказывает влияние прием пищи, высокой устойчивостью к желудочному соку, что позволяет эффективно использовать его не только в инъекционных, но и оральных лекарственных формах.

Восприимчивость бактерий к антибиотикам серьезно снижается, когда бактериальные клетки формируют так называемые биопленки – устойчивые колонии-конгломераты, окруженные внеклеточным полимерным веществом (Percival et al., 2011; Зинченко, 2016; Гренкова и др., 2014; Лагун & Жаворонок, 2013; Винник и др., 2010; Тризна и др., 2020). Плотная структура колоний клеток в биопленках и наличие покрывающей их полимерной матрицы существенно осложняет контакт антибиотиков с бактериальными клетками. Из-за этого устойчивость бактерий к антимикробным препаратам в биопленках гораздо выше по сравнению с одиночными бактериями. Поэтому

инфекции, сопряженные с образованием возбудителями биопленок, гораздо труднее поддаются лечению антибиотиками и часто становятся рецидивирующими (Плакунов, Мартянов, Тетенева, & Журина, 2017; Бунтовская и др., 2017).

Ввиду затруднений, возникающих при лечении инфекционных заболеваний животных из-за формирования биопленок, представляется целесообразным систематизировать имеющиеся научные материалы, которые могут послужить основой для поиска новых комбинаций антибиотиков со вспомогательными веществами, способствующими растворению биопленок и таким образом увеличивающими эффективность воздействия антибиотиков на целевые микроорганизмы. Целью нашего обзора является обоснование разработки инновационных средств защиты здоровья сельскохозяйственных животных за счет использования невысоких доз антибиотика амоксициллина в комбинации с янтарной кислотой.

Материалы и методология исследования

Материалы

В обзор были включены: статьи, опубликованные на русском и английском языках в периодических научных изданиях, материалы конференций, сборники научных трудов, монографии, отчеты и рекомендации международных организаций. Поиск был ограничен периодом с 1976 по 2021 год; дата начала соответствует времени, когда проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов начали выноситься на широкое обсуждение. В центре внимания были статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования, подтверждающую их качество. При этом статьи должны были иметь заданный индекс цитирования (процитированы в базах данных не менее 10 раз). Поиск материалов осуществлялся среди исследований в области ветеринарии, медицины и микробиологии.

Методология

На первом этапе исследования производился поиск научных статей в электронных базах данных. Первичное сканирование баз данных: DBLP, Google Scholar, ISI Proceedings, JSTOR Search, Medline, Scopus, Web of Science помогло выявить при помощи ключевых слов «антибиотикорезистентность», «биопленки», «амоксициллин», «янтарная кислота» ряд исследований с заданным

индексом цитирования (цитируется более 10 раз). Далее источники были ранжированы в рамках исследуемого временного промежутка (1976-2021 г.). На следующем этапе нами были проанализированы пристатейные списки литературы в выделенных нами для анализа статьях с целью поиска цитируемых сборников научных трудов ведущих НИИ таких как Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М.Горбатова» Российской Академии Наук, Библиотечно-информационный центр ФГБОУ ВО «МГУПП», материалы научной библиотеки Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Российской государственной библиотеки (ФГБУ РГБ), научных отчетов международных организаций. Далее нами были проанализированы материалы профильных конференций за указанный период времени. Подбор материалов конференций реализовывался по тем же ключевым словам, которые были использованы для поиска в электронных базах данных. В результате этого итеративного поиска было выделено 159 исследований. Далее из выделенных работ осуществлялся отсев источников, не отвечающих изучаемой тематике, на основе названий и тезисов. Из оставшихся работ далее осуществлялся выбор источников, отвечающих изучаемой тематике, на основе полных текстов. По итогам отбора материалов, для формирования обзора было использовано 77 источников.

Результаты и их обсуждение

Характеристика антибиотиков пенициллиновой группы

В соответствии с новейшей классификацией ветеринарных антибиотиков, изданной Европейским агентством по лекарственным средствам в 2020 г., к числу антибиотиков, представляющих наименьший риск (группа D) применения в животноводстве с точки зрения нанесения вреда здравоохранению, относятся антибиотики пенициллиновой группы. Антибиотики этой группы рекомендуется использовать в качестве препаратов первой линии для лечения животных (Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020). Среди антибиотиков этой группы, наи-

большой интерес представляет амоксициллин, в виду его широкой терапевтической эффективности в отношении множества возбудителей инфекционных заболеваний животных. Этот антибиотик возможно применять не только в инъекционных (для лечения заболеваний крупного рогатого скота и свиней), но и оральных формах в виде термостабильных гранул для применения с кормами и водорастворимого порошка (с питьевой водой) в индустриальном свиноводстве и промышленном птицеводстве (Немцова и др., 2020; Форман, 2018; Таран, 2014; Радюк, 2018; Назарова и др., 2019; Мелихов & Родионов, 2012; Щепеткина, 2017; Школьников и др., 2014; Оробец, 2016; Субботин & Данилевская, 2011).

По данным Всемирной организации здравоохранения животных в 93 странах мира антибиотики пенициллинового ряда составляли более 16% от всего объема химико-фармацевтических лекарственных средств, применяемых в животноводстве (Góchez et al., 2020). По этому показателю они находятся на 2 месте и уступают только тетрациклинам (35%). В странах Европы этот показатель еще выше и составляет почти 24%. Пенициллины составляют подавляющее большинство лекарственных средств, применяемых в ветеринарии в инъекционных лекарственных формах (69%).

Лекарственные формы на основе бета-лактамов антибиотиков являются одними из самых распространенных при борьбе с большинством возбудителей инфекционных заболеваний в связи с тем, что такие препараты хорошо распределяются по всем органам и тканям организма. Такие препараты отличаются низкой себестоимостью и относительно низкой токсичностью для макроорганизма. С момента открытия пенициллина и до начала 70-х годов прошлого столетия эта молекула перетерпела несколько модификаций итогом которых стало создание в 1972 году амоксициллина. В сравнении с первоначальным образцом эта форма была с гораздо выраженной бактерицидной активностью и несравненными фармакокинетическими показателями. Амоксициллин и в наши дни широко применяется как в медицинской практике, так и в ветеринарии.

Со временем основной проблемой всех антибиотиков стало появление устойчивости к ним

микроорганизмов о которой впервые сообщили Abracham и Chain в своих статьях. Изучив процесс инактивации пенициллина в экстракте клеток культуры *E.coli* они описали феномен *E.coli* продуцировать ферменты β-лактамазы. Эти ферменты оказались способны осуществлять гидролиз β-лактамового кольца который в свою очередь является основой пенициллина. (Poole, 2004). В настоящее время науке известно более 1000 β-лактамаз. Другая проблема, которая постигла медицину и ветеринарию это развитие и появление панрезистентных микроорганизмов, т.е. микроорганизмов вырабатывающих устойчивость ко всем видам антибиотиков. (MacDougall, 2008). В этой связи Всемирная организация здравоохранения вынуждена была составить список антибиотикоустойчивых микроорганизмов состоящий из 12 видов бактерий в который вошли *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp.*, *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*¹, для борьбы с которыми необходимы новые антибиотики или новые композиционные решения. Трудность решения этой задачи заключается в том, в настоящее время создание новых антибиотиков замедлилось и основной упор делается на создание композиционных препаратов и разработке специфических схем лечения тех или иных заболеваний.²

Амоксициллин - спектр антимикробной активности

Амоксициллин полусинтетический антибиотик широкого антимикробного спектра действия, относящийся к группе пенициллинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Leptospira spp.*, *Moraxella spp.*, *Actinobacillus spp.* (Стецко, 2014; Хлопицкий и др., 2018; Козлов и др., 2010; Иванов и др., 2020; Хлопицкий и др., 2018). Для ветеринарных целей выпускается в виде 15% раствора амоксициллина тригидрата который хорошо всасывается и быстро распределяется по всему

¹ WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

² Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/03/kratkie-algoritmy-poslednie.pdf>

организму достигая оптимальной концентрации в крови животного через 1-2 часа после введения, сохраняя высокий терапевтический уровень в течение двух суток.³ Выводится антибиотик из организма с мочой и фекалиями в основном в неизменной форме (Mlynek et al., 2016; Bedi et al., 2009; Yonezawa et al., 2019; Sedlacek & Walker, 2007; Astasov-Frauenhoffer et al., 2014; Larsen, 2002; Soares et al., 2015; del Prado et al., 2010; Waack & Nicholson, 2018). Механизм действия, как и у многих пенициллинов, заключается в нарушении синтеза мукопротеида входящего в состав клеточной мембраны микроорганизмов путем ингибирования ферментов транспептидазы и карбоксипептидазы, что приводит к нарушению осмотического баланса и разрушению бактериальной клетки (Тризна и др., 2020). Амоксициллин 15% применяют для лечения крупного и мелкого рогатого скота, свиней, собак и кошек при инфекционных заболеваниях респираторного тракта (ринит, пневмония, бронхопневмония), желудочно-кишечного тракта (диарея, энтериты, колибактериоз, сальмонеллез) и органов мочеполовой системы (цистит, эндометрит, метрит, вагинит, лептоспироз), маститах, поражениях кожи, мягких тканей и копыт (некробактериоз, артрит, абсцесс), а также для профилактики хирургических послеоперационных инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину⁴. Следует отметить, что некоторые микроорганизмы не чувствительны к амоксициллину к ним относятся *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas spp.*, *Rickettsiaceae*, *индол-положительные штаммы Proteus (Proteus vulgaris, Proteus rettgeri)* и вирусы. К амоксициллину не чувствительны и микоплазмы. Учитывая высокую эффективность амоксициллина, широкий спектр действия, низкую токсичность и доступность по цене, в настоящее время объективной альтернативы данному антибиотику в ветеринарии нет. Однако, описанная выше проблема глобальной устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, которая обусловлена тем, что количество устойчивых штаммов бактерий неуклонно растет и повсеместное использование в высоких дозах антибиотиков, в том числе амоксициллина, только ускоряет ее развитие. Причем это касается не только микроорганизмов, факультативно присутствующих в организме животных, но и штаммов, находящихся в окружающей среде. Более того, применение антибиотиков продуктивным животным неотвратимо сопровождается

попаданием их остаточных количеств в пищевые продукты, что, в свою очередь, может провоцировать антибиотикорезистентность у факультативных микроорганизмов (Музыка & Белецкая, 2020; Жумагалиева & Аргумбаева, 2019).

Биопленки - проблема в лечении многих хронических заболеваний

Основная проблема в лечении многих хронических заболеваний у животных связана с формированием в организме биопленок (Hoiby et al., 2010; Costerton, 2001; Чеботарь и др., 2012; Гостев & Сидоренко, 2014; Вознесенский, 2008; Романова, 2011). Со времен Роберта Коха, когда он впервые разработал метод чистой культуры, который и в наши дни широко используется в микробиологии, многое изменилось. Рост свободно плавающих бактерий в питательной среде существенно отличается от жизни микроорганизмов в естественных условиях. Бактериальные популяции в естественной среде представляют собой фиксированные сообщества микроорганизмов, внедренные в синтезированный ими же полимерный пласт - биопленку. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и организма-хозяина. Представления о биопленках, подтвержденные с помощью современных методов визуализации, изменили взгляды на инфекционные заболевания. Все новые данные свидетельствуют о том, что хронические инфекции принципиально отличаются от острых, а существование биопленок при хронических инфекциях требует совершенно новых подходов к их диагностике и лечению (Wolcott & Ehrlich, 2008).

Биопленка – это форма жизни, в которой живут бактерии (Ленченко & Блюменкранц, 2020; Rossi et al., 2017; Ahmadi et al., 2017). Все больше накапливается доказательств, что выделенная чистая культура бактерий совпадает с биопленкой только по небольшому числу свойств. Когда бактерии переходят от планктонного фенотипа к формированию биопленки, процессы их биосинтеза радикально меняются. Клетки начинают синтезировать полимеры, защищающие их и связывающие между собой и с подлежащей поверхностью. Кроме того, клетки (даже разных видов) обмениваются между собой информацией с помощью феромонов и других сигнальных молекул.⁵ Биопленки могут

³ Амоксициллин (*Amoxycillinum*). https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1339.htm

⁴ Амоксициллин для животных. <https://veterinarka.ru/vetmedicaments/amoksicillin.html>

⁵ Биопленки – терапевтическая мишень при хронических инфекциях. <https://medi.ru/info/9938/>

быть в разы более устойчивы к противомикробным препаратам, чем отдельные бактерии в планктонном состоянии (Hoiby et al., 2010; Stewart & Costerton, 2001; Бехало и др., 2010; Costerton et al., 1999; Peeters et al., 2008). Биопленки способны формироваться в организме животных, прикрепляясь к поверхностям слизистых оболочек. В частности, формирование биопленок бактерий происходит в легких (Ross, 2006; Moraes et al., 2014; Boukahil & Czuprynski, 2016), в желудочно-кишечном тракте (Ленченко & Блюменкранц, 2020, Rossi et al., 2017), мочеполовой системе (Ahmadi et al., 2017), других органах животных (Капай & Кугелев, 2020; Муллаярова, 2021; Oliveira et al., 2007; Melchior et al., 2009). Исследованиями (Lenchenko & Blumenkrants, 2020) при изучении морфологии патогенных микроорганизмов, выделенных при дисбактериозах кишечника у ягнят и цыплят, выявлены общие закономерности формирования биопленок микроорганизмов различных систематических групп. Количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника при дисбактериозе характеризовались повышением колонизационного и персистентного потенциала энтеробактерий, стафилококков, микроскопических грибов. Эпизотические штаммы продуцировали адгезивные антигены, бактериоцины, гемолизины, термолабильные и термостабильные токсины, β -лактамазы расширенного спектра (Ленченко & Блюменкранц, 2020). Биопленки крайне негативно влияют на течение инфекционного процесса, из-за склонности к хронизации и рецидивирующему течению инфекционного процесса, низкой эффективности антибиотикотерапии. Представление о биопленках изменяет подходы к разработке новых лекарственных форм антибиотиков для применения их в самых различных областях ветеринарии и медицины.

Разработка эффективных лекарственных форм

Учитывая вышеприведенные факты, особую актуальность обретает разработка наиболее эффективных лекарственных форм препаратов для животноводства, содержащих в качестве основного действующего вещества амоксициллин, применение которых будет способствовать снижению распространения антибиотикорезистентности и исключающих использование высоких доз антибиотика.

При разработке лекарственных форм необходимо учитывать несколько основных моментов. Это

теоретические основы создания лекарственного средства, прогнозирование свойств фармакологических веществ, фармацевтическую разработку лекарственного препарата (фармацевтическая разработка – включает в себя комплексные экспериментальные исследования, в рамках которых осуществляется обоснование состава, этапов технологического процесса, условий производства для дальнейшего включения этой информации в регистрационное досье⁶), системную организацию технологических документов при производстве лекарственных средств, методологию переноса технологий и многое другое. Фармацевтическая разработка (ФР) является важнейшим этапом жизненного цикла лекарственных средств. Согласно современным положениям, принятым в странах с развитой фармацевтической индустрией, ФР призвана реализовывать принципы спланированного качества.

Различные аспекты фармацевтической разработки рассматриваются документами, принятыми международными организациями. Основными из них являются:

- ICH Q8 Фармацевтическая разработка – методическое руководство (Pharmaceutical Development, Part I, Part II).
- Quality by Design (QbD) – Качество путем разработки, документ, отражающий принципы спланированного качества, системный подход к разработке, основанный на надёжных научных данных.
- ICH Q9 Управление рисками для качества (Quality Risk Management).

Методические указания по проведению фармацевтической разработки содержат документ, принятый Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека, – ICH Q8, отражающий этапы, наполнение, логику и требования. Согласно этому документу спланированное качество, или качество путем разработки, обеспечивает «системный подход к разработке, основанный на надёжных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинается с определения целей и уделяет особое внимание пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего».

Только с позиций спланированного качества ФР будет являться своеобразным гарантом произ-

⁶ Разработка лекарственных форм. <https://doclinika.ru/tehnologiya-i-farmakokinetika/>

водства качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Разработка фармацевтических препаратов – чрезвычайно ресурсоёмкий процесс, требующий многолетней работы различных ученых-исследователей. Разноплановость подходов к разработке обусловлена многостадийностью данного процесса.

Процесс создания, изучения (доклинического и клинического) новых лекарственных средств объединяет специалистов из разных областей: ученых (научных сотрудников) – авторов разработки; врачей-клиницистов, имеющих опыт проведения клинических исследований; специалистов по биомедицинской информатике и статистике; менеджеров проекта и экономистов; представителей фармацевтической и медицинской промышленности: технологов, инженеров, специалистов в области обеспечения и контроля качества, специалистов по медицинской безопасности и информации, специалистов по мониторингу клинических исследований, специалистов по регуляторным вопросам и др.⁷

Химические соединения усиливающие восприимчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам

Для снижения антибиотикостойчивости микроорганизмов, которая с каждым годом становится всё более распространенной, предпринимаются не малые усилия и предлагаются различные подходы. Один из них использование антибиотиков в комплексе с веществами (компонентами) усиливающими те или иные факторы, обуславливающие действие антибиотиков. Основными направлениями исследований были поиск ингибиторов β -лактамаз которые в сочетании с бета-лактамными антибиотиками оказывали бы желаемый эффект. Первый ингибитор был обнаружен еще в 1974-75 годах в Великобритании – это клавулановая кислота. Её вырабатывают *Streptomyces clavuligerus* и химически представляет собой бициклический бета-лактам. В настоящее время в клинической практике всё чаще используют сульбактам, тазобактам и клавулановую кислоту. В 1981 году появился первый комбинированный препарат содержащий в своем составе амоксициллин и клавулановую кислоту. Синергизм этих компонентов проявлялся в выраженной бактерицидности по отношению к *S.aureus*, *H.influenzae*, *M. catarrhalis*, *B.fragilis*, *E.coli*

у которых синтез β -лактамаз является основным механизмом резистентности.

Клавулановая кислота⁸

Кислота впервые была обнаружена британскими учеными – сотрудниками фармакологической компании Beecham. Позже к 1985 г. патенты на это соединение были выданы в США. Химически это соединение представляет собой не содержащий пенициллиновое ядро бициклический бета-лактам активное по отношению к стафилококкам, нейссериям, стрептококкам, легионеллам и хламидиям, но в качестве отдельного антибиотика не используется. Клавулановая кислота приобрела широкую известность благодаря способности ингибировать β -лактамазы. Клавулановую кислоту используют в композиции с β -лактамными антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы) для лечения менингитов, эндокардитов, сепсиса, бронхиты, пневмонии, перитониты, инфекции кожи, инфекции мочевыводящих путей и половой системы, бактериальных заболеваний почек и др. Наиболее известный комбинированный препарат это «Амоксиклав». Этот препарат широко используется в ветеринарии для лечения различных заболеваний овец, свиней, крупного рогатого скота, птицы и инфекции мелких домашних животных. Клавулановая кислота не взаимодействует соками желудочно-кишечного тракта, поэтому препараты с ней используются и перорально, она в ЖКТ всасывается и быстро выводится с мочой. Клавулановая кислота имеет сравнительно не большую токсичность для млекопитающих ЛД₅₀ для крыс превышает 2000 мг/кг, не проявляет генотоксичных и канцерогенных свойств, может проявлять влияние на репродуктивную способность. МДУ в странах ЕАЭС и России не установлены.

Янтарная кислота

Разработка новых лекарственных форм препаратов с амоксициллином, в которых будут использоваться компоненты, которые сами по себе не являются антибиотиками, но усиливают восприимчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам. Таким компонентом является янтарная кислота. Янтарная кислота не является ксенобиотиком, то есть является естественным компонентом живых клеток. Янтарная кислота является внутриклеточным метаболитом, ши-

⁷ Промышленная фармация. Путь создания продукта. <https://studfile.net/preview/14015259/>

⁸ Клавулановая кислота (2R,5R,Z)-3-(2-гидроксиэтилидене)-7-оксо-4-окса-1-аза-бицикло(3.2.0)гептане-2-карбоксилатная кислота

роко участвующим в метаболических процессах организма в качестве субстрата окислительного фосфорилирования в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот. Янтарная кислота является ингибитором свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов, оказывает положительное влияние на физико-химические свойства мембран клеток, обладает антигипоксическим эффектом. Благодаря своим антиоксидантным свойствам, янтарная кислота обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления, включая: иммунодефициты, инфекционные и паразитарные заболевания (82-87).

Янтарная кислота уже несколько десятилетий применяется как лекарственное средство. Наиболее известные препараты «Мексикор», «Риамберин», Ремаксол», «Цитофлавин», «Лимонар» и другие используются в качестве антиоксидантов и способностью изменять физико-химические свойства клеточных мембран, активность мембрано-связанных ферментов, и модифицировать таким образом транспортную и метаболическую функцию клеточных мембран (Смирнов & Дюмаев, 1982). «Риамберин», в состав которого входит меглюмина натрия сукцинат являющийся активной транспортной формой янтарной кислоты, обладающий антиоксидантными и антигипоксическими свойствами рекомендуется при лечении тяжелой формы пневмонии сопровождающейся гипоксией тканей и выраженной интоксикацией на фоне вторичного иммунодефицита. Одной из проявлений острых нагноений легких и плевры являются эндотоксикоз и гипоксия, проявляющаяся в виде респираторной, гемической, гемодинамической и тканевой форме. Использование в терапии таких тяжелых форм меглюмина натрия сукцинат или других препаратов на основе янтарной кислоты способствует уменьшению гнойной интоксикации и купированию синдрома системной воспалительной реакции, сокращению сроков выздоровления больного. В практике лечения различных дерматозов «Риамберин» показал себя как эффективное дополнение базисной терапии при обострении некоторых дерматологических заболеваний (псориаза), ведущую роль при этом видимо играет антиоксидантное действие меглюмина натрия сукцинат. (Трофимова и др., 2004)

Лекарственные средства, содержащие янтарную кислоту относятся к препаратам метаболического действия и широко применяются в медицине и ветеринарии (Поздняков и др., 2020; Галенко-Я-

рошевский и др., 2001; Галенко-Ярошевский и др., 2012; Мазур и др., 2007; Новиков & Левченко, 2013; Шахмарданова и др., 2016; Некрасова & Рыжкова, 2018; Миклашевская, 2020; Воробьева & Попов, 2020; Попов, 2020; Сеин & Керимов, 2020). Янтарную кислоту можно применять в сочетании с другими веществами, поддерживающими метаболизм для усиления их действия. Например, показано, что использование янтарной кислоты в сочетании с глюкозой и пропиленгликолем снижает последствия интоксикации организма при действии некоторых отравляющих веществ и свободных радикалов, восполняет недостаток углеводов и энергии у животных в период вынашивания плода (Галенко-Ярошевский и др., 2001; Некрасова & Рыжкова, 2018; Antipov et al., 2021). Кроме того доказано, что при использовании янтарной кислоты происходит уменьшение дозы колистина, при использовании его против *Escherichia coli*, устойчивой к бета-лактамам антибиотикам за счет наличия фермента металло-β-лактамазы (Kumar et al., 2018).

Однако до настоящего времени, не известно о разработке у нас в стране и за рубежом и выпуске в промышленных масштабах химико-фармацевтических лекарственных средств для ветеринарии, в которых янтарная кислота используется в качестве компонента, усиливающего антибактериальное действие антибиотиков. Основанием для обоснования актуальности и принципиальной возможности разработки таких препаратов явилось появление в последние годы научных работ, в которых авторы показывают, что янтарная кислота может усиливать антибактериальное действие антибиотиков. Показано, что добавление янтарной кислоты существенно повышало чувствительность таких распространенных микроорганизмов, как *Escherichia coli*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Edwardsiella sluggish*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus*, к ампициллину, который относится к подгруппе аминопенициллинов, как и амоксициллин. Показана способность янтарной кислоты увеличивать эффективность и других антибиотиков, в том числе: гентамицина, тетрациклина, эритромицина, клиндамицина и рифампицина в отношении *E.coli* (Миклашевская, 2020). Эффект обусловлен повышением проницаемости мембран бактериальных клеток для антибиотиков за счет механизма увеличения «протонной движущей силы» (Li et al., 2019).

Продemonстрировано усиление антибактериального действия колистина, тобрамицина и ципрофлоксацина в присутствии янтарной кислоты в

отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) - возбудителя нозокомиальных инфекций, который образует биопленки, что делает его особенно устойчивым даже к большим дозам антибиотиков (Ross & Fiegel, 2012; Bahamondez-Canas & Smyth, 2018; Silva et al., 2020).

Заключение

По результатам, полученным при составлении обзора и приведенным данным можно сделать следующие выводы:

Препараты пенициллиновой группы не смотря на то что их производство было освоено несколько десятилетий назад широко используются в медицинской и ветеринарной практике для борьбы с резистентностью микроорганизмов в настоящее время широко с успехом используется клавулановая кислота в композиции с β -лактамами антибиотиками.

Янтарная кислота нашла широкое эффективное применение во многих областях медицины и ветеринарии. Использование янтарной кислоты является патогенетически обоснованным и достаточно эффективным средством как в составе композиционных препаратов, так и при использовании её в качестве дополнительного компонента в схеме лечения того или иного заболевания.

Проведенный обзор несомненно подтверждает актуальность разработки и внедрения в производство инновационных средств защиты здоровья сельскохозяйственных животных, содержащих в своем составе не только амоксициллин - высокоэффективный, недорогой антибиотик широкого спектра действия, но и янтарную кислоту, которая будет способствовать усилению его антибактериального действия, в том числе. и в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов, способных образовывать биопленки.

Финансирование

Соглашение между Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России) и ООО «НВЦ Агроветзащита С-П.» о предоставлении из федерального бюджета субсидии на развитие кооперации российской образовательной организации высшего образования и организации реального сектора экономики в целях реализации комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства «Раз-

работка инновационных средств защиты здоровья сельскохозяйственных животных и внедрение их в производство», выполняемого с участием Московского государственного университета пищевых производств (ФГБОУ ВО «МГУПП») от «14» декабря 2020 г. № 075-11-2020-033.

Литература

- Бехало, В. А., Бондаренко, В. М., Сысолятина, Е. В., & Нагурская, Е. В. (2010). Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биоплёнок. *Микробиология*, 4, 97-105.
- Бунтовская, А. С., Нагибович, О. А., Пелешок, С. А., Болехан, В. Н., Протасов, О. В., Астанина, А. К., Жемидов, Д. М., & Иванов, И. А. (2017). Проблема биопленок в медицине. В *Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной экологической микробиологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции* (с. 119-120). Санкт-Петербург: Человек и его здоровье.
- Винник, Ю. С., Перьянова, О. В., Онзуль, Е. В., & Теплякова, О. В. (2010). Микробные биоплёнки в хирургии: Механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы. *Новости хирургии*, 6, 115-125.
- Вознесенский, Н. А. (2008). Биопленки терапевтическая мишень при хронических инфекциях. *Практическая пульмонология*, 3, 43-44.
- Воробьева, Н. В., & Попов, В. С. (2020). Новая кормовая добавка повышает продуктивность у животных. В *Перспективы развития отрасли и предприятий АПК: Отечественный и международный опыт: Материалы Международной научно-практической конференции* (с. 58-61). Омск: Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина.
- Галенко-Ярошевский, П. А., Сапронов, Н. С., Канорский, С. Г., & Михин, В. П. (2012). *Антиангинальные средства: Физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения*. Краснодар: Просвещение-Юг.
- Галенко-Ярошевский, П. А., Чекман, И. С., & Горчакова, Н. А. (2001). *Очерки фармакологии средств метаболической терапии*. М.: Медицина.
- Гостев, В. В., & Сидоренко, С. В. (2014). Бактериальные биопленки и инфекции. *Журнал инфектологии*, 2, 4-15.
- Гренкова, Т. А., Селькова, Е. П., Гусарова, М. П., Ершова, О. Н., Александрова, И. А., Сазыкина, С. Ю., & Курдюмова, Н. В. (2014). Контроль за устойчивостью микроорганизмов к анти-

- биотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 1, 29-33.
- Жумагалиева, Г. К., & Аргумбаева, М. С. (2019). Антибиотики в пищевой продукции. *Апробация*, 1, 11-14.
- Зинченко, А. И. (2016). Биопленки микроорганизмов и методы борьбы с ними. В *Микробные биотехнологии: Фундаментальные и прикладные аспекты: Сборник научных трудов* (с. 334-352). Минск: Белорусская наука.
- Иванов, Н. П., Суших, В. Ю., & Мыктыбаева, Р. Ж. (2020). Изучение ингибирующей активности молочнокислых бактерий и антибактериальных препаратов к возбудителю некробактериоза и сопутствующей микрофлоре. В *Современные вызовы для биотехнологии, ветеринарии и медицины: Материалы Международной научно-практической конференции* (с. 73-79). Гвардейск: Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности.
- Капай, Н. А., & Кутелев, И. М. (2020). Эффективность разных антибактериальных препаратов при лечении респираторных заболеваний свиней. *Эффективное животноводство*, 8, 34-36.
- Козлов, Р. С., Сивая, О. В., Кречикова, О. И., Иванчик, Н. В., & Щетинин, Е. В. (2010). Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 4, 329-341.
- Лагун, Л. В., & Жаворонок, С. В. (2013). Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей. *Медицинский журнал*, 4, 21-27.
- Ленченко, Е. М., & Блюменкранц, Д. А. (2020). Изучение биопленок энтеробактерий, образующихся при болезнях органов пищеварения животных. *Ветеринария*, 1, 25-29. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2020.23.1.25-29>
- Магнуссон, У., Стернберг, С., Эклунд, Г., & Розстальский, А. (2019). *Рациональное и эффективное применение противомикробных препаратов в свиноводстве и птицеводстве. Служба животноводства и здоровья животных ФАО. Руководство 23*. Рим: ФАО.
- Мазур, И. А., Чекман, И. С., Беленичев, И. Ф., Волошин, Н. А., Горчакова, Н. А., & Кучеренко, Л. И. (2007). *Метаболитотропные препараты*. Запорожье.
- Мелихов, С. В., & Родионов, В. Н. (2012). Применение комплексных антибактериальных препаратов в птицеводстве и животноводстве. *Ветеринария Кубани*, 6, 6-8.
- Миклашевская, Е. В. (2020). Янтарная кислота в системе противопаразитарных мероприятий в птицеводстве. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*, 56(3), 33-40.
- Михалёва, Т. В., Захарова, О. И., & Ильясов, П. В. (2019). Антибиотикорезистентность: Современные подходы и пути преодоления. *Прикладная биохимия и микробиология*, 55(2), 124-132. <https://doi.org/10.1134/S0555109919020119>
- Музыка, Н. Н., & Белецкая, А. В. (2020). Оценка антибиотикорезистентности перед применением антимикробных препаратов у птицы. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*, 2, 183-189.
- Муллаярова, И. Р. (2021). Результаты комплексного лечения мастита у крупного рогатого скота. В *Ветеринарная медицина в XXI веке: роль биотехнологий и цифровых технологий: Материалы Международной научно-практической конференции студентов, магистрантов и молодых ученых* (с. 74-75). Витебск: Витебская государственная академия ветеринарной медицины.
- Назарова, А. В., Жичкина, Л. В., & Семенов, Б. С. (2019). Применение амоксициллина в терапии инфекций мочевыводящих путей у кошек. В *Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: Материалы V Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов* (с. 131-134). СПб.: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины.
- Некрасова, Н. Н., & Рыжкова, Г. Ф. (2018). Влияние янтарной кислоты и пропиленгликоля на углеводный обмен в период суягности овцематок. *Известия Уфимского научного центра РАН*, 3, 63-66. <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2018-0-3-63-66>
- Немцова, А. С., Гарбузов, А. А., & Юшковский, Е. А. (2020). Изучение влияния ветеринарных препаратов, производных цефтиофура и амоксициллина, на сроки ожидания молока для реализации на пищевые цели. В *Студенты – науке и практике АПК: Материалы 105-й Международной научно-практической конференции студентов и магистрантов* (с. 44-45). Витебск: ВГАВМ.
- Новиков, В. Е., & Левченко, О. С. (2013). Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 5, 37-47.
- Овчарова, А. Н., & Петраков, Е. С. (2018). Новые пробиотические препараты на основе *Lactobacillus reuteri* и перспекти-

- вы использования их в животноводстве. *Проблемы биологии продуктивных животных*, 2, 5-18. <https://doi.org/10.25687/1996-6733.prodanimbol.2018.2.5-18>
- Оробец, В. А., & Севостьянова, О. И. (2016). Современные средства коррекции интенсивности обменных процессов, применяемые в технологии промышленного птицеводства. В *Инновационные технологии в науке и образовании: Монография* (с. 141-153). Пенза: Наука и Просвещение.
- Панин, А. Н., Комаров, А. А., Куликовский, А. В., & Макаров Д. А. (2017). Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных. *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*, 5, 18-24.
- Плакунов, В. К., Мартыанов, С. В., Тетенева, Н. А., & Журина, М. В. (2017). Управление формированием микробных биопленок: анти- и пробиопленочные агенты. *Микробиология*, 86(4), 402-420. <https://doi.org/10.7868/S0026365617040127>
- Поздняков, Д. И., Мамлеев, А. В., Ладыка, А. А., Рыбалко, И. Е., & Ларский, М. В. (2020). Антиоксидантный и антимилоидный потенциал производных янтарной кислоты. *Международный научно-исследовательский журнал*, 11-1, 175-178. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.101.11.031>
- Попов, И. А. (2020). Анализ ассортимента лекарственных препаратов янтарной кислоты. В *Природные соединения и здоровье человека: Материалы Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным Участием* (с. 173-178). Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет.
- Радюк, Д. В. (2018). Лечение собак, больных гастроэнтеритом. В *Современные достижения ветеринарной медицины: Материалы всероссийской научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых* (с. 162-165). Персиановский: Донской государственный аграрный университет.
- Романова, Ю. М. (2011). Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 10, 31-39.
- Сеин, О. Б., & Керимов, К. Б. (2020). Комплексный препарат для коррекции метаболизма и неспецифической резистентности у животных. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*, 5, 141-147.
- Смирнов, А. В., Нестерова, О. Б., & Голубев, Р. В. (2014). Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: Метаболит и регулятор метаболизма организма человека. *Нефрология*, 2, 33-41.
- Стецко, Т. И. (2014). Антимикробная активность амоксициллина по отношению к возбудителям респираторных заболеваний у свиней. *Біологія тварин*, 16(2), 112-118.
- Субботин, В. В., & Данилевская, Н. В. (2011). Антибактериальная терапия в ветеринарной практике. *VetPharma*, 1, 38-42.
- Таран, И. Н. (2014). Эффективность патогенетической терапии при хроническом бронхите поросят в условиях ГП «ОХ «Днипро» Института сельского хозяйства степной зоны НААН Украины» Днепропетровского района Днепропетровской области. В *В мире научных открытий: Материалы III Всероссийской студенческой научной конференции с международным участием* (т. 5, ч. 2, с. 259-261). Ульяновск: УГСХА им. П. А. Столыпина.
- Тризна, Е. Ю., Байдамшина, Д. Р., Виницкий, А. А., & Каюмов, А. Р. (2020). Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 83(2), 38-44. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-2-38-44>
- Форман, К. С. (2018). Экономическая эффективность способов комплексного лечения мастита у кошек. В *Современные достижения ветеринарной медицины: Материалы всероссийской научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых* (с. 88-93). Персиановский: Донской государственный аграрный университет.
- Хлопицкий, В. П., Шахов, А. Г., Востроилова, Г. А., Паршин, П. А., Ермакова, Т. И., & Левченко, В. В. (2018). Ингибирующая активность моно-и комплексных антибактериальных препаратов в отношении микроорганизмов, выделенных от коров при эндометритах. *Ветеринарный фармакологический вестник*, 3, 64-71.
- Хлопицкий, В. П., Шахов, А. Г., Паршин, П. А., Сашнина, Л. Ю., Калугина, А. Ю., & Стаценко, Е. И. (2018). Антимикробная активность препарата «Метрамаг» в отношении референтных штаммов и бактерий, выделенных от свиноматок при эндометритах. *Ветеринарный фармакологический вестник*, 3, 60-63.
- Чеботарь, И. В., Маянский, А. Н., Кончакова, Е. Д., Лазарева, А. В., & Чистякова, В. П. (2012). Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 1, 51-58.
- Шахмарданова, С. А., Гулевская, О. Н., Хананашвили, Я. А., Зеленская, А. В., Нефедов, Д. А.,

- & Галенко-Ярошевский, П. А. (2016). Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*, 3, 16-30.
- Шкиль, Н. Н. (2020). Антибиотикорезистентность микроорганизмов и пути ее преодоления в ветеринарии. В *АгроНаука-2020: Труды Международной научной онлайн-конференции* (с. 198-202). Новосибирск: Государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН.
- Школьников, Е. Э., Еремец, Н. К., Павленко, И. В., Неминущая, Л. А., Скотникова, Т. А., Токарик, Э. Ф., & Хусаинов, И. А. (2014). Экобиотехнологические препараты для агропромышленного комплекса России. *Вестник Казанского технологического университета*, 13, 255-263.
- Щепеткина, С. В. (2017). Современные принципы антибиотикотерапии в свиноводстве. *Био*, 3, 24-26.
- Ahmadi, M., Derakhshandeh, A., Shirian, S., Daneshbod, Y., Ansari-Lari, M., & Saeid, N. (2017). Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 6, 136-139. <https://doi.org/10.12980/apjr.6.20170308>
- Bahamondez-Canas, T., & Smyth, H. D. (2018). Influence of excipients on the antimicrobial activity of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Pharmaceutical research*, 35(1), Article 10. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2301-5>
- Bedi, M. S., Verma, V., & Chhibber, S. (2009). Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(7), 1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s11274-009-9991-8>
- Beloel, P. A. (2011). *Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе*. Копенгаген: ВОЗ.
- Bjarnsholt, T. (2013). The role of bacterial biofilms in chronic infections. *Apmis*, 121, 1-58. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>
- Boukahil, I., & Czuprynski, C. J. (2016). *Mannheimia haemolytica* biofilm formation on bovine respiratory epithelial cells. *Veterinary Microbiology*, 197, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.11.012>
- Costerton, J. W. (2001). Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends in Microbiology*, 9(2), 50-52. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01918-1](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01918-1)
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
- Del Prado, G., Ruiz, V., Naves, P., Rodríguez-Cerrato, V., Soriano, F., & del Carmen Ponte, M. (2010). Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-L-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 67(4), 311-318. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016>
- Góchez, D., Moulim, G., Jeannin, M., & Erlacher-Vindel, E. (2020). *OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. Better understanding of the global situation*.
- Hoiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322-332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
- Kumar, R., Chandar, B., & Parani, M. (2018). Use of succinic & oxalic acid in reducing the dosage of colistin against New Delhi metallo- β -lactamase-1 bacteria. *The Indian Journal of Medical Research*, 147(1), 97-101. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1407_16
- Larsen, T. (2002). Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(5), 267-271. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170501.x>
- Melchior, M. B., van Osch, M. H. J., Graat, R. M., van Duijkeren, E., Mevius, D. J., Nielen, M., Gaastra, W., & Fink-Gremmels, J. (2009). Biofilm formation and genotyping of *Staphylococcus aureus* bovine mastitis isolates: Evidence for lack of penicillin-resistance in Agr-type II strains. *Veterinary Microbiology*, 137(1-2), 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.12.004>
- Mlynek, K. D., Callahan, M. T., Shimkevitch, A. V., Farmer, J. T., Endres, J. L., Marchand, M., Bayles, K. W., Hoswill, A. R., & Kaplan, J. B. (2016). Effects of low-dose amoxicillin on *Staphylococcus aureus* USA300 biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(5), 2639-2651. <https://doi.org/10.1128/AAC.02070-15>
- Moraes, D., Brandao, L., Pitchenin, L., Filho, J., Mores, N., Nakazato, L., & Dutra, V. (2014). Occurrence of *tad* genes associated with biofilm formation in isolates of *Pasteurella multocida* from lungs of pigs with pneumonia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34, 1147-1152.
- Oliveira, M., Nunes, S. F., Carneiro, C., Bexiga, R., Bernardo, F., & Vilela, C. L. (2007). Time course of biofilm formation by *Staphylococcus aureus*

- and *Staphylococcus epidermidis* mastitis isolates. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.016>
- Peeters, E., Nelis, H. J., & Coenye, T. (2008). Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *Journal of Hospital Infection*, 70(4), 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.08.015>
- Percival, S., Knottenbelt, D., & Cochrane, C. (2011). *Biofilms and veterinary medicine*. Luxembourg: Springer.
- Ross, R. F. (2006). *Pasteurella multocida* and its role in porcine pneumonia. *Animal Health Research Reviews*, 7(1-2), 13-29. <https://doi.org/10.1017/S1466252307001211>
- Ross, S. S., & Fiegel, J. (2012). Nutrient dispersion enhances conventional antibiotic activity against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 177-181. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.04.015>
- Rossi, E., Cimdins, A., Luthje, P., Brauner, A., Sjöling, A., Landini, P., & Romling, U. (2017). It's a gut feeling – *Escherichia coli* biofilm formation in the gastrointestinal tract environment. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(1), 1-30. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1303660>
- Sedlacek, M. J., & Walker, C. (2007). Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiology and Immunology*, 22(5), 333-339. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00366.x>
- Soares, G. M., Teles, F., Starr, J. R., Feres, M., Patel, M., Martin, L., & Teles, R. (2015). Effects of azithromycin, metronidazole, amoxicillin, and metronidazole plus amoxicillin on an in vitro polymicrobial subgingival biofilm model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(5), 2791-2798. <https://doi.org/10.1128/AAC.04974-14>
- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 358(9276), 135-138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05321-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05321-1)
- Waack, U., & Nicholson, T. L. (2018). Subinhibitory concentrations of amoxicillin, lincomycin, and oxytetracycline commonly used to treat swine increase *Streptococcus suis* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 2707. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02707>
- Wolcott, R. D., & Ehrlich, G. D. (2008). Biofilms and Chronic Infections. *The Journal of the American Medical Association*, 299(22), 2682-2684. <https://doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>
- Yonezawa, H., Osaki, T., Hojo, F., & Kamiya, S. (2019). Effect of *Helicobacter pylori* biofilm formation on susceptibility to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. *Microbial Pathogenesis*, 132, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.04.030>

Amoxicillin and Acidic Acid: Effective Medicines for Animal Health Protection

Aleksander A. Komarov

*Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
SIC Agrovetzashchita LLC
129329, Moscow, Igarskiy lane, 4, building 2, 129329, Russian Federation
E-mail: komarov.a@vetmag.ru*

Sergey V. Engashev

*SIC Agrovetzashchita LLC
129329, Moscow, Igarskiy lane, 4, building 2, 129329, Russian Federation
E-mail: admin@vetmag.ru*

Ekaterina S. Engasheva

*Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: kengasheva@vetmag.ru*

Damir I. Udavliev

*Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: UdavlievDI@mgupp.ru*

Mikhail A. Egorov

*Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: egorovs@gmail.com*

Boris V. Usha

*Moscow State University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: UshaBV@mgupp.ru*

Renat N. Selimov

*SIC Agrovetzashchita LLC
129329, Moscow, Igarskiy lane, 4, building 2, 129329, Russian Federation
E-mail: selimov.r@vetmag.ru*

Providing the domestic livestock and poultry farming that has been actively developing in recent years with effective and inexpensive medicines for animals, including to increase the competitiveness of domestic products in exports by increasing the profitability of production and reducing the cost of veterinary and sanitary measures, is one of the priorities of the Strategy scientific and technological development of the Russian Federation. One of the key tasks for creating safe and high-quality food products is the development, production and rational use of effective and safe means of protecting the health of farm animals. The review is devoted to the rationale for the development of innovative means of protecting the health of farm animals through the use of the antibiotic amoxicillin in combination with succinic acid. The review describes the pharmacological properties of penicillin antibiotics and, in particular, amoxicillin. Information about the problems of resistance of microorganisms to antibiotics caused by the formation

of biofilms is given. Information is given on substances that do not exhibit antibiotic properties, but are capable of enhancing the inhibitory effect of antibiotics. The expediency of searching for new combinations of antibiotics with excipients that contribute to the dissolution of biofilms and thus increase the effectiveness of antibiotics on target microorganisms is shown.

Key words: amoxicillin, succinic acid, medicines, farm animal

References

- Bekhalo, V. A., Bondarenko, V. M., Sysolyatina, E. V., & Nagurskaya, E. V. (2010). Immunobiologicheskie osobennosti bakterial'nykh kletok meditsinski-kh bioplenok [Immunobiological features of bacterial cells in medical biofilms]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 4, 97-105.
- Buntovskaya, A. S., Nagibovich, O. A., Peleshok, S. A., Bolekhan, V. N., Protasov, O. V., Astanina, A. K., Zhemidov, D. M., & Ivanov, I. A. (2017). Problema bioplenok v meditsine [The problem of biofilms in medicine]. In *Innovatsii v meditsinskoi, farmatsevticheskoi, veterinarnoi ekologicheskoi mikrobiologii: Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Innovations in Medical, Pharmaceutical, Veterinary Ecological Microbiology: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference] (pp. 119-120). S-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e.
- Chebotaev, I. V., Mayanskii, A. N., Konchakova, E. D., Lazareva, A. V., & Chistyakova, V. P. (2012). Antibiotikorezistentnost' bioplenochnykh bakterii [Antibiotic resistance of biofilm bacteria]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 1, 51-58.
- Forman, K. S. (2018). Ekonomicheskaya effektivnost' sposobov kompleksnogo lecheniya mastita u koshkek [Economic efficiency of methods of complex treatment of mastitis in cats]. In *Sovremennye dostizheniya veterinarnoi meditsiny: Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, magistrantov, aspirantov i molodykh uchenykh* [Modern achievements of veterinary medicine: Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference of students, undergraduates, graduate students and young scientists] (pp. 88-93). Persianovskii: Donskoi gosudarstvennyi agrarnyi universitet.
- Galenko-Yaroshevskii, P. A., Chekman, I. S., & Gorchakova, N. A. (2001). *Ocherki farmakologii sredstv metabolicheskoi terapii* [Essays on the pharmacology of metabolic therapy]. Moscow: Meditsina.
- Galenko-Yaroshevskii, P. A., Sapronov, N. S., Kanorskii, S. G., & Mikhin, V. P. (2012). *Antiantianginal'nye sredstva: Fiziologicheskaya i molekulyarnaya farmakologiya, strategiya i taktika klinicheskogo primeneniya* [Antianginal drugs: Physiological and molecular pharmacology, strategy and tactics of clinical use]. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug.
- Gostev, V. V., & Sidorenko, S. V. (2014). Bakterial'nye bioplenki i infektsii [Bacterial biofilms and infections]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2, 4-15.
- Grenkova, T. A., Sel'kova, E. P., Gusarova, M. P., Ershova, O. N., Aleksandrova, I. A., Sazykina, S. Yu., & Kurdyumova, N. V. (2014). Kontrol' za ustoichivost'yu mikroorganizmov k antibiotikam, antiseptikam i dezinfitsiruyushchim sredstvami [Monitoring the resistance of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccination], 1, 29-33.
- Ivanov, N. P., Sushchikh, V. Yu., & Myktybaeva, R. Zh. (2020). Izuchenie ingibiruyushchei aktivnosti molochnokislykh bakterii i antibakterial'nykh preparatov k vzbuditelyu nekrobakterioza i soputstvuyushchei mikroflory [The study of the inhibitory activity of lactic acid bacteria and antibacterial drugs to the causative agent of necrobacteriosis and associated microflora]. In *Sovremennye vyzovy dlya biotekhnologii, veterinarii i meditsiny: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Modern challenges for biotechnology, veterinary science and medicine: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference] (pp. 73-79). Gvardeisk: Nauchno-issledovatel'skii institut problem biologicheskoi bezopasnosti.
- Kapai, N. A., & Kugelev, I. M. (2020). Effektivnost' raznykh antibakterial'nykh preparatov pri lechenii respiratornykh zabolevanii sviney [The effectiveness of various antibacterial drugs in the treatment of respiratory diseases of pigs]. *Effektivnoe zhivotnovodstvo* [Efficient Animal Husbandry], 8, 34-36.
- Khlopitskii, V. P., Shakhov, A. G., Parshin, P. A., Sashnina, L. Yu., Kalugina, A. Yu., & Statsenko, E. I. (2018). Antimikrobnaya aktivnost' preparata «Metramag» v otnoshenii referentnykh shtamov i bakterii, vydelennykh ot svinomatok pri endometritakh [Antimicrobial activity of Metramag against reference strains and bacteria isolated from sows with endometritis]. *Veterinarnyi farmakologicheskii vestnik* [Veterinary Pharmacological Bulletin], 3, 60-63.
- Khlopitskii, V. P., Shakhov, A. G., Vostroilova, G. A., Parshin, P. A., Ermakova, T. I., & Levchenko, V. V.

- (2018). Ingibiruyushchaya aktivnost' mono-i kompleksnykh antibakterial'nykh preparatov v otnoshenii mikroorganizmov, vydelennykh ot korov pri endometritakh [Inhibitory activity of mono- and complex antibacterial drugs against microorganisms isolated from cows with endometritis]. *Veterinarnyi farmakologicheskii vestnik [Veterinary Pharmacological Bulletin]*, 3, 64-71.
- Kozlov, R. S., Sivaya, O. V., Krechikova, O. I., Ivanchik, N. V., & Shchetinin, E. V. (2010). *Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999-2009 gg. (Rezultaty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS) [Dynamics of resistance of Streptococcus pneumoniae to antibiotics in Russia for the period 1999-2009 (Results of a multicenter prospective study of PeGAS)]*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*, 4, 329-341.
- Lagun, L. V., & Zhavoronok, S. V. (2013). Bakterial'nye bioplenki i ikh rol' v razvitii infektsii mochevyvodyashchikh putei [Bacterial biofilms and their role in the development of urinary tract infections]. *Meditsinskii zhurnal [Medical Journal]*, 4, 21-27.
- Lenchenko, E. M., & Blyumenkrants, D. A. (2020). Izuchenie bioplenok enterobakterii, obrazuyushchikhsya pri boleznyakh organov pishchevareniya zhivotnykh [Study of biofilms of enterobacteria formed in diseases of the digestive organs of animals]. *Veterinariya [Veterinary]*, 1, 25-29. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2020.23.1.25-29>
- Magnusson, U., Sternberg, S., Eklund, G., & Rozstal'nyi, A. (2019). *Ratsional'noe i effektivnoe primeneniye protivomikrobnnykh preparatov v svinovodstve i ptitsevodstve. Sluzhba zhivotnovodstva i zdorov'ya zhivotnykh FAO. Rukovodstvo 23 [Rational and effective use of antimicrobials in pig and poultry production. FAO Animal Production and Health Service. Guide 23]*. Rim: FAO.
- Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporozh'e.
- Melikhov, S. V., & Rodionov, V. N. (2012). Primeneniye kompleksnykh antibakterial'nykh preparatov v ptitsevodstve i zhivotnovodstve [The use of complex antibacterial preparations in poultry and livestock]. *Veterinariya Kubani [Veterinary Kuban]*, 6, 6-8.
- Mikhaleva, T. V., Zakharova, O. I., & Il'yasov, P. V. (2019). Antibiotikorezistentnost': Sovremennyye podkhody i puti preodoleniya [Antibiotic resistance: Modern approaches and ways to overcome]. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya [Applied Biochemistry and Microbiology]*, 55(2), 124-132. <https://doi.org/10.1134/S0555109919020119>
- Miklashevskaya, E. V. (2020). Yantarnaya kislota v sisteme protivoparazitarnykh meropriyatii v ptitsevodstve [Succinic acid in the system of antiparasitic measures in poultry farming]. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny» [Scientific notes of the educational institution "Vitebsk Order of the Badge of Honor" State Academy of Veterinary Medicine]*, 56(3), 33-40.
- Mullayarova, I. R. (2021). Rezultaty kompleksnogo lecheniya mastita u krupnogo rogatogo skota [The results of complex treatment of mastitis in cattle]. In *Veterinarnaya meditsina v XXI veke: Rol' biotekhnologii i tsifrovyykh tekhnologii: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, magistrantov i molodykh uchenykh [Veterinary medicine in the 21st century: the role of biotechnologies and digital technologies: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Students, Undergraduates and Young Scientists]* (pp. 74-75). Vitebsk: Vitebskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny.
- Muzyka, N. N., & Beletskaya, A. V. (2020). Otsenka antibiotikorezistentnosti pered primeneniem antimikrobnnykh preparatov u ptitsy [Assessment of antibiotic resistance before the use of antimicrobials in poultry]. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva [Actual problems of intensive development of animal husbandry]*, 2, 183-189.
- Nazarova, A. V., Zhichkina, L. V., & Semenov, B. S. (2019). Primeneniye amoksitsillina v terapii infektsii mochevyvodyashchikh putei u koshek [The use of amoxicillin in the treatment of urinary tract infections in cats]. In *Effektivnye i bezopastnye lekarstvennye sredstva v vetrinariii: Materialy V Mezhdunarodnogo kongressa veterinarnykh farmakologov i toksikologov [Effective and safe drugs in veterinary medicine: Proceedings of the V International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists]* (pp. 131-134). S-Petersburg: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoi meditsiny.
- Nekrasova, N. N., & Ryzhkova, G. F. (2018). Vliyaniye yantarnoi kisloty i propilenglikolya na uglevodnyi obmen v period suyagnosti ovtsematok [The effect of succinic acid and propylene glycol on carbohydrate metabolism during pregnancy in ewes]. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN [Proceedings of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*, 3, 63-66. <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2018-0-3-63-66>
- Nemtsova, A. S., Garbuzov, A. A., & Yushkovskii, E. A. (2020). Izucheniye vliyaniya veterinarnykh preparatov, proizvodnykh tseftiofura i amoksitsillina, na sroki ozhidaniya moloka dlya realizatsii na pishchevye tseli [Study of the effect of veterinary

- nary drugs, derivatives of ceftiofur and amoxicillin, on the waiting time for milk to be sold for food purposes]. In *Studenty - nauka i praktike APK: Materialy 105-i Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i magistrantov* [Study of the effect of veterinary drugs, derivatives of ceftiofur and amoxicillin, on the waiting time for milk to be sold for food purposes] (pp. 44-45). Vitebsk: VGAVM.
- Novikov, V. E., & Levchenko, O. S. (2013). Novye napravleniya poiska lekarstvennykh sredstv s antigipoksicheskoi aktivnost'yu i misheni ikh deistviya [New directions in the search for drugs with antihypoxic activity and targets for their action]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 5, 37-47.
- Orobets, V. A., & Sevost'yanova, O. I. (2016). Sovremennye sredstva korrektsii intensivnosti obmennyykh protsessov, primenyaemye v tekhnologii promyshlennogo ptitsevodstva [Modern means of correcting the intensity of metabolic processes used in the technology of industrial poultry farming]. In *Innovatsionnye tekhnologii v nauke i obrazovanii: Monografiya* [Innovative Technologies in Science and Education: Monograph] (pp. 141-153). Penza: Nauka i Prosveshchenie.
- Ovcharova, A. N., & Petrakov, E. S. (2018). Novye probioticheskie preparaty na osnove Lactobacillus reuteri i perspektivy ispol'zovaniya ikh v zhivotnovodstve [New probiotic preparations based on Lactobacillus reuteri and prospects for their use in animal husbandry]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh* [Problems of biology of productive animals], 2, 5-18. <https://doi.org/10.25687/1996-6733.prodanimbior.2018.2.5-18>
- Panin, A. N., Komarov, A. A., Kulikovskii, A. V., & Makarov D. A. (2017). Problema rezistentnosti k antibiotikam vzbuditeli boleznei, obshchikh dlya cheloveka i zhivotnykh [The problem of antibiotic resistance in pathogens common to humans and animals]. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya* [Veterinary, Animal Science and Biotechnology], 5, 18-24.
- Plakunov, V. K., Mart'yanov, S. V., Teteneva, N. A., & Zhurina, M. V. (2017). Upravlenie formirovaniem mikrobnyykh bioplenok: Anti- i probioplenochnye agenty [Controlling the Formation of Microbial Biofilms: Anti- and Probiofilm Agents]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 86(4), 402-420. <https://doi.org/10.7868/S0026365617040127>
- Popov, I. A. (2020). Analiz assortimenta lekarstvennykh preparatov yantarnoi kisloty [Analysis of the range of medicinal products of succinic acid]. In *Prirodnye soedineniya i zdorov'e cheloveka: Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdu. Uchastiem* [Natural Compounds and Human Health: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists with International Participation] (pp. 173-178). Irkutsk: Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet.
- Pozdnyakov, D. I., Mamleev, A. V., Ladyka, A. A., Rybalko, I. E., & Larskii, M. V. (2020). Antioksidantnyi i antimiloidnyi potentsial proizvodnykh yantarnoi kisloty [Antioxidant and antimyloid potential of succinic acid derivatives]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International Research Journal], 11-1, 175-178. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.101.11.031>
- Radyuk, D. V. (2018). Lechenie sobak, bol'nykh gastroenteritom [Treatment of dogs with gastroenteritis]. In *Sovremennye dostizheniya veterinarnoi meditsiny: Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, magistrantov, aspirantov i molodykh uchenykh* [Modern achievements of veterinary medicine: Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference of students, undergraduates, graduate students and young scientists] (pp. 162-165). Persianovskii: Donskoi gosudarstvennyi agrarnyi universitet.
- Romanova, Yu. M. (2011). Bioplenki patogennykh bakterii i ikh rol' v khronizatsii infektsionnogo protsessa. Poisk sredstv bor'by s bioplenkami [Biofilms of pathogenic bacteria and their role in the chronicity of the infectious process. Search for means of combating biofilms]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 10, 31-39.
- Sein, O. B., & Kerimov, K. B. (2020). Kompleksnyi preparat dlya korrektsii metabolizma i nespetsificheskoi rezistentnosti u zhivotnykh [A complex drug for the correction of metabolism and non-specific resistance in animals]. *Vestnik Kurskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii* [Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy], 5, 141-147.
- Shakhmardanova, S. A., Gulevskaya, O. N., Khananashvili, Ya. A., Zelenskaya, A. V., Nefedov, D. A., & Galenko-Yaroshevskii, P. A. (2016). Preparaty yantarnoi i fumarovoi kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnykh zabolevaniy [Preparations of succinic and fumaric acids as a means of prevention and treatment of various diseases]. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii* [Journal of Fundamental Medicine and Biology], 3, 16-30.
- Shchepetkina, S. V. (2017). Sovremennye printsipy antibiotikoterapii v svinovodstve [Modern principles of antibiotic therapy in pig breeding]. *Bio*, 3, 24-26.
- Shkil', N. N. (2020). Antibiotikorezistentnost' mikroorganizmov i puti ee preodoleniya v veterina-

- rii [Antibiotic resistance of microorganisms and ways to overcome it in veterinary medicine]. In *AgroNauka-2020: Trudy Mezhdunarodnoi nauchnoi onlain-konferentsii* [AgroScience-2020: Proceedings of the International Scientific Online Conference] (pp. 198-202). Novosibirsk: Gosudarstvennaya publichnaya nauchno-tekhnicheskaya biblioteka SO RAN.
- Shkol'nikov, E. E., Eremets, N. K., Pavlenko, I. V., Neminushchaya, L. A., Skotnikova, T. A., Tokarik, E. F., & Khusainov, I. A. (2014). Ekobiotehnologicheskie preparaty dlya agropromyshlennogo kompleksa Rossii [Ecobiotechnological preparations for the agro-industrial complex of Russia]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of Kazan Technological University], 13, 255-263.
- Smirnov, A. V., Nesterova, O. B., & Golubev, R. V. (2014). Yantarnaya kislota i ee primeneniye v meditsine. Chast' I. Yantarnaya kislota: Metabolit i regulator metabolizma organizma cheloveka [Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: Metabolite and regulator of human metabolism]. *Nefrologiya* [Nephrology], 2, 33-41.
- Stetsko, T. I. (2014). Antimikrobnaya aktivnost' amoksitsillina po otnosheniyu k vzbuditelyam respiratornykh zabolevaniy u svinei [Antimicrobial activity of amoxicillin against pathogens of respiratory diseases in pigs]. *Biologiya tvarin* [Biology of Creatures], 16(2), 112-118.
- Subbotin, V. V., & Danilevskaya, N. V. (2011). Antibakterial'naya terapiya v veterinarnoi praktike [Antibacterial therapy in veterinary practice]. *VetPharma*, 1, 38-42.
- Taran, I. N. (2014). Effektivnost' patogeneticheskoi terapii pri khronicheskom bronkhite porosyat v usloviyakh GP «OKh «Dnipro» Instituta sel'skogo khozyaistva stepnoi zony NAAN Ukrainy» Dnepropetrovskogo raiona Dnepropetrovskoi oblasti [Efficiency of pathogenetic therapy in chronic bronchitis of piglets in the conditions of the State Enterprise "EC "Dnipro" of the Institute of Agriculture of the Steppe Zone of the National Academy of Sciences of Ukraine" of the Dnepropetrovsk district of the Dnipropetrovsk region]. In *V mire nauchnykh otkrytii: Materialy III Vserossiiskoi studencheskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [In the world of scientific discoveries: Proceedings of the 3rd All-Russian student scientific conference with international participation] (vol. 5, part. 2, pp. 259-261). Ul'yanovsk: UGSKhA im. P. A. Stolypina.
- Trizna, E. Yu., Baidamshina, D. R., Vinitskii, A. A., & Kayumov, A. R. (2020). Vliyanie in vitro izolirovannogo i sochetannogo s antibakterial'nymi sredstvami primeneniya bovialuronidazy azoksimer na tselostnost' bakterial'noi bioplenki i zhiznesposonost' mikroorganizmov [In vitro influence of bovialuronidase azoximer isolated and combined with antibacterial agents on the integrity of the bacterial biofilm and viability of microorganisms]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 83(2), 38-44. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-2-38-44>
- Vinnik, Yu. S., Per'yanova, O. V., Onzul', E. V., & Teplyakova, O. V. (2010). Mikrobyne bioplenki v khirurgii: Mekhanizmy obrazovaniya, lekarstvennaya ustoichivost', puti resheniya problem [Microbial biofilms in surgery: formation mechanisms, drug resistance, ways to solve the problem]. *Novosti khirurgii* [Surgery News], 6, 115-125.
- Vorob'eva, N. V., & Popov, V. S. (2020). Novaya kormovaya dobavka povyshaet produktivnost' u zhivotnykh [New feed additive boosts animal performance]. In *Perspektivy razvitiya otrasli i predpriyatii APK: Otechestvennyi i mezhdunarodnyi opyt: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Prospects for the development of the industry and enterprises of the agro-industrial complex: Domestic and international experience: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference] (pp. 58-61). Omsk: Omskii gosudarstvennyi agrarnyi universitet imeni P. A. Stolypina.
- Voznesenskii, N. A. (2008). Bioplenki terapevticheskaya mishen' pri khronicheskikh infektsiyakh [Biofilms as a therapeutic target for chronic infections]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical Pulmonology], 3, 43-44.
- Zhumagalieva, G. K., & Argumbaeva, M. S. (2019). Antibiotiki v pishchevoi produkcii [Antibiotics in food products]. *Aprobatsiya* [Approbation], 1, 11-14.
- Zinchenko, A. I. (2016). Bioplenki mikroorganizmov i metody bor'by s nimi [Biofilms of microorganisms and methods of their control]. In *Mikrobyne biotekhnologii: Fundamental'nye i prikladnye aspekty: Sbornik nauchnykh trudov* [Microbial biotechnologies: Fundamental and applied aspects: Collection of scientific papers] (pp. 334-352). Minsk: Belorusskaya nauka.
- Ahmadi, M., Derakhshandeh, A., Shirian, S., Daneshbod, Y., Ansari-Lari, M., & Saeid, N. (2017). Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 6, 136-139. <https://doi.org/10.12980/apjr.6.20170308>
- Bahamondez-Canas, T., & Smyth, H. D. (2018). Influence of excipients on the antimicrobial activity of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Pharmaceutical research*, 35(1), Article 10. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2301-5>

- Bedi, M. S., Verma, V., & Chhibber, S. (2009). Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(7), 1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s11274-009-9991-8>
- Beloil, P. A. (2011). *Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе*. Копенгаген: ВОЗ.
- Bjarnsholt, T. (2013). The role of bacterial biofilms in chronic infections. *Apmis*, 121, 1-58. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>
- Boukahil, I., & Czuprynski, C. J. (2016). Mannheimia haemolytica biofilm formation on bovine respiratory epithelial cells. *Veterinary Microbiology*, 197, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.11.012>
- Costerton, J. W. (2001). Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends in Microbiology*, 9(2), 50-52. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01918-1](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01918-1)
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
- Del Prado, G., Ruiz, V., Naves, P., Rodríguez-Cerrato, V., Soriano, F., & del Carmen Ponte, M. (2010). Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-L-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 67(4), 311-318. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016>
- Góchez, D., Moulim, G., Jeannin, M., & Erlacher-Vindel, E. (2020). *OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. Better understanding of the global situation*.
- Hoiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322-332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
- Kumar, R., Chandar, B., & Parani, M. (2018). Use of succinic & oxalic acid in reducing the dosage of colistin against New Delhi metallo- β -lactamase-1 bacteria. *The Indian Journal of Medical Research*, 147(1), 97-101. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1407_16
- Larsen, T. (2002). Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(5), 267-271. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2002.170501.x>
- Melchior, M. B., van Osch, M. H. J., Graat, R. M., van Duijkeren, E., Mevius, D. J., Nielen, M., Gaastra, W., & Fink-Gremmels, J. (2009). Biofilm formation and genotyping of *Staphylococcus aureus* bovine mastitis isolates: Evidence for lack of penicillin-resistance in Agr-type II strains. *Veterinary Microbiology*, 137(1-2), 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.12.004>
- Mlynek, K. D., Callahan, M. T., Shimkevitch, A. V., Farmer, J. T., Endres, J. L., Marchand, M., Bayles, K. W., Hoswill, A. R., & Kaplan, J. B. (2016). Effects of low-dose amoxicillin on *Staphylococcus aureus* USA300 biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(5), 2639-2651. <https://doi.org/10.1128/AAC.02070-15>
- Moraes, D., Brandao, L., Pitchenin, L., Filho, J., Mores, N., Nakazato, L., & Dutra, V. (2014). Occurrence of tad genes associated with biofilm formation in isolates of *Pasteurella multocida* from lungs of pigs with pneumonia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34, 1147-1152.
- Oliveira, M., Nunes, S. F., Carneiro, C., Bexiga, R., Bernardo, F., & Vilela, C. L. (2007). Time course of biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* mastitis isolates. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.016>
- Peeters, E., Nelis, H. J., & Coenye, T. (2008). Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *Journal of Hospital Infection*, 70(4), 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.08.015>
- Percival, S., Knottenbelt, D., & Cochrane, C. (2011). *Biofilms and veterinary medicine*. Luxembourg: Springer.
- Ross, R. F. (2006). *Pasteurella multocida* and its role in porcine pneumonia. *Animal Health Research Reviews*, 7(1-2), 13-29. <https://doi.org/10.1017/S1466252307001211>
- Ross, S. S., & Fiegel, J. (2012). Nutrient dispersion enhances conventional antibiotic activity against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 177-181. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.04.015>
- Rossi, E., Cimdins, A., Luthje, P., Brauner, A., Sjolting, A., Landini, P., & Romling, U. (2017). It's a gut feeling – *Escherichia coli* biofilm formation in the gastrointestinal tract environment. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(1), 1-30. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1303660>
- Sedlacek, M. J., & Walker, C. (2007). Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiology and Immunology*, 22(5), 333-339. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00366.x>
- Soares, G. M., Teles, F., Starr, J. R., Feres, M., Patel, M., Martin, L., & Teles, R. (2015). Effects of azithromycin, metronidazole, amoxicillin, and metronidazole plus amoxicillin on an in vitro polymicrobial subgingival biofilm model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(5), 2791-2798. <https://doi.org/10.1128/AAC.04974-14>

- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 358(9276), 135-138. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05321-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05321-1)
- Waack, U., & Nicholson, T. L. (2018). Subinhibitory concentrations of amoxicillin, lincomycin, and oxytetracycline commonly used to treat swine increase *Streptococcus suis* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 2707. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02707>
- Wolcott, R. D., & Ehrlich, G. D. (2008). Biofilms and Chronic Infections. *The Journal of the American Medical Association*, 299(22), 2682-2684. <https://doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>
- Yonezawa, H., Osaki, T., Hojo, F., & Kamiya, S. (2019). Effect of *Helicobacter pylori* biofilm formation on susceptibility to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. *Microbial Pathogenesis*, 132, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.04.030>