

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ КАК АЛЬТЕРНАТИВА
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИБИОТИКОВ ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ
МИКРООРГАНИЗМОВ****О.А. АРТЕМЬЕВА, Д.А. ПЕРЕСЕЛКОВА, Ю.П. ФОМИЧЕВ**

С 2000-х годов антибиотикорезистентность микроорганизмов, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, World Health Organization — WHO) стала проблемой мирового значения. В качестве мер обсуждается ужесточение контроля над применением антибиотиков, а также разработка следующего поколения антибактериальных препаратов. Последнее крайне актуально, поскольку с ростом продуктивности животных значительно участились случаи их заболеваний, а микробная обсемененность вызывает быструю порчу продуктов животноводства при хранении. Среди веществ, обладающих антимикробным действием, заслуживает внимания дигидрохверцетин — биофлавоноид с широким спектром биологических свойств, в том числе с высокой антиоксидантной активностью, который используется в медицине и пищевой промышленности. Оценка возможностей его применения в животноводстве — инновационный проект, позволяющий решать вопросы продуктивного здоровья поголовья и производства экологически безопасной продукции. В условиях *in vitro* методом диффузии в агаре (по диаметру зон задержки роста) мы оценили влияние разных концентраций стандартных растворов антибиотиков (тетрацилин, левомицетин, стрептомицин, бацитрацин, гризин, бензилпенициллин; 3,0; 5,0; 10,0; 16,0; 19,0; 24,0 и 48,0 мкг/мл) и дигидрохверцетина (0,5; 1,0; 2,0; 5,0 %) на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы — *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Micrococcus luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698, *M. luteus* ATCC 10240, *Escherichia coli* VL-613, *Pseudomonas aeruginosa* 98 (коллекционные образцы). *St. epidermidis* оказался высокочувствительным к 5,0 % раствору дигидрохверцетина (диаметр зоны задержки роста — ДЗЗР $21,33 \pm 0,82$ мм) и малочувствительным ко всем концентрациям бацитрацина (ДЗЗР от $14,40 \pm 0,27$ до $18,80 \pm 0,42$ мм) и некоторым концентрациям (от 3 до 10 мкг/мл) гризина (ДЗЗР от $18,30 \pm 0,22$ до $19,80 \pm 0,22$ мм). Пробиотическая *E. coli* и непатогенные представители микрофлоры желудочно-кишечного тракта *M. luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698 и *M. luteus* ATCC 10240 были малочувствительными к концентрациям дигидрохверцетина от 0,5 до 2,0 % (ДЗЗР от $12,20 \pm 0,84$ до $19,75 \pm 0,73$ мм) и высокочувствительными к исследуемым антибиотикам (ДЗЗР от $20,20 \pm 0,22$ до $54,80 \pm 0,22$ мм).

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотикочувствительность, дигидрохверцетин, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus (lysodeicticus)*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

В последние два десятилетия, как отмечает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO — World Health Organization), растущую угрозу представляет проблема микробной резистентности, возникающей из-за необоснованного использования антибиотиков в здравоохранении и животноводстве (1, 2). В докладе ВОЗ от 30 апреля 2014 года впервые представлены данные по устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам более чем в 114 европейских и африканских странах (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>).

Кормовые антибиотики широко используются для стимуляции роста здоровых сельскохозяйственных животных и профилактики их заболеваний. Однако применение противомикробных препаратов в больших популяциях животных может привести к распространению бактерий, устойчивых к антибактериальным средствам, и стать причиной появления лекарственно устойчивых инфекций (3-6). Проблема еще более обостряется в случае племенного поголовья.

Наибольшее эпидемиологическое значение имеет увеличение количества резистентных штаммов бактерий — возбудителей инфекционных заболеваний, общих для человека и животных. Заражение людей может происходить через контаминированные пищевые продукты, при прямом контакте с животными или через окружающую среду. В Европе использо-

вание гликопептидов (например, авопарцина) в качестве стимуляторов роста животных привело к распространению энтерококков, резистентных к ванкомицину, в симбиотической микрофлоре и мясе животных, а также в симбиотической микрофлоре здоровых людей (1). Фторхинолоны (например, энрофлоксацин) вызвали появление сальмонеллы, резистентной к ципрофлоксацину, а также кампилобактерий и кишечной палочки, вызывающих инфекционные заболевания людей и животных, трудно поддающиеся лечению (7, 8). В странах ЕС устойчивость к эритромицину неодинаково распространена среди штаммов *Campylobacter*, выделяемых от домашней птицы и свиней, вероятно, из-за разных стратегий применения противомикробных препаратов. Штаммы *E. coli* с устойчивостью к β -лактамам антибиотикам вследствие активности β -лактамазы выделены как от больных людей, так и от сельскохозяйственных животных (8, 9). Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (European Center for Disease Prevention and Control — ECDC) указывает на угрозу выживанию человечества в условиях роста антибиотикоустойчивости у бактерий (10). Кроме того, с микробной обсемененностью связана порча продукции животноводства при хранении (11).

При разработке современных лекарственных, пре- и пробиотических препаратов особое внимание привлекают биологически активные вещества. К их числу относится дигидрокверцетин — активный антиоксидант, иммуномодулятор, природный акцептор свободных радикалов, гепатопротектор, радиопротектор. Он обладает противовоспалительными и обезболивающими свойствами, способствует расширению кровеносных сосудов, замедляет развитие атеросклеротических бляшек, снижает синтез холестерина (12-16), за счет высоких комплексообразующих свойств выводит из организма тяжелые металлы, в том числе радионуклиды. Препараты дигидрокверцетина используются в медицине и пищевой промышленности, однако в доступной литературе мы не встретили сообщений об его применении в животноводстве в качестве альтернативы антибиотикам.

В настоящей публикации нами впервые представлены данные о способности дигидрокверцетина подавлять рост и развитие условно-патогенных микроорганизмов без отрицательного влияния на основных нормальных представителей микробиоценоза животных, что может стать основой инновационной программы замещения кормовых антибиотиков этим биологически-активным веществом природного происхождения.

Целью работы было изучение чувствительности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к ряду антибиотиков и дигидрокверцетину в условиях *in vitro*.

Методика. Опыты проводили на коллекционных музейных штаммах *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Pseudomonas aeruginosa* 98 (ГосНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, г. Москва), *Escherichia coli* VL-613 (Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов — ВКПМ, ГосНИИгенетика, г. Москва), *Micrococcus luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698 (Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, г. Москва), *M. coccus luteus* ATCC 10240 (Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов — ВГНКИ, г. Москва). Перед использованием проверяли культуры на чистоту по морфологическим, культуральным и физиолого-биохимическим признакам. Для приготовления инокулюма исследуемого микроорганизма несколько пробирок со скошенным мясопептонным агаром засеивали культурой и инкубировали 24 ч в термостате при 37 ± 1 °С. Тест-культуру

смывали 5 мл стерильного 0,9 % раствора NaCl и доводили плотность суспензии до 3,3 по стандарту МакФарланда, что соответствовало 1×10^9 КОЕ/мл. Инокулом использовали в течение 15 мин после приготовления.

В работе применяли стандарты антибиотиков, изготовленные в соответствии с ТУ (технические условия), СТО (стандарт организации), ГСО (государственные стандартные образцы) (производитель — ВГНКИ, г. Москва) и внесенных в отраслевой реестр. Содержимое ампулы со стандартным образцом тетрациклина, левомицетина, стрептомицина, бацитрацина, гризина или бензилпенициллина взвешивали, разводили стерильным 0,9 % раствором NaCl и готовили рабочие растворы в концентрациях 3,0; 5,0; 10,0; 16,0; 19,0; 24,0 и 48,0 мкг/мл. Для получения рабочего стандарта дигидрокверцетина 0,5 г препарата («Аметис», Россия) растворяли в 10 мл стерильной дистиллированной воды и готовили рабочие растворы в концентрациях 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 %. Полученные растворы автоклавировали (1 атм., 112 °С, 15 мин) и остужали до комнатной температуры.

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам и дигидрокверцетину определяли по диаметру зоны задержки роста культуры (ДЗЗР) при диффузии противомикробных препаратов в агар (17). В расплавленную питательную среду для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, приготовленную в соответствии с инструкцией (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Московская обл.) и охлажденную до 40–45 °С, вносили тест-культуру (0,5 мл на 50 мл среды) и разливали по 20 мл в чашки Петри. Агар подсушивали в термостате 1–2 ч, после чего делали по 5 лунок пробойником с наружным диаметром 8 мм ($\pm 0,1$ мм), внутренним диаметром 6 мм ($\pm 0,1$ мм) и высотой 10 мм ($\pm 0,1$ мм).

Каждый образец антибактериального препарата и дигидрокверцетина испытывали в 4 повторностях. В лунку вносили 0,06 мл 0,9 % раствора NaCl (контроль), в остальные — 0,06 мл раствора антибиотика или дигидрокверцетина в исследуемой концентрации. Чашки помещали на 24 ч в термостат при 37 ± 1 °С. После окончания инкубации их ставили вверх дном на темную матовую поверхность и проводили учет в отраженном свете при угле падения луча 45°. ДЗЗР измеряли с точностью до 1 мм, используя штангенциркуль. При ДЗЗР менее 15 мм культуры считали устойчивыми, 16–19 мм — проявляющими промежуточную чувствительность, свыше 20 мм — чувствительными (17, 18).

При статистической обработке данных использовали программу MS Excel и параметрические методы. В работе приведены значения средней арифметической и средней ошибки.

Результаты. Полученные данные представлены в таблице.

Диаметр зон задержки роста (ДЗЗР, $X \pm x$, мм) тест-культур микроорганизмов при действии антибиотиков и дигидрокверцетина

Противомикробный агент, концентрация	<i>Escherichia coli</i> VL-613	<i>Micrococcus luteus (lysodeicticus)</i> ATCC 4698	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 98
Дигидрокверцетин, %:					
0,5	12,20 \pm 0,84	15,00 \pm 0,71	13,22 \pm 0,16	12,00 \pm 0,35	11,60 \pm 0,17
1,0	12,40 \pm 0,27	16,46 \pm 0,28	16,50 \pm 0,32	16,67 \pm 0,41	14,40 \pm 0,23
2,0	14,80 \pm 0,55	19,75 \pm 0,73	17,90 \pm 0,46	19,67 \pm 0,82	15,70 \pm 0,16
5,0	15,60 \pm 0,42	23,25 \pm 0,71	20,80 \pm 0,42	21,33 \pm 0,82	17,50 \pm 0,18
Бензилпенициллин, мкг/мл:					
3,0	11,80 \pm 0,22	45,40 \pm 0,27	45,60 \pm 0,27	17,20 \pm 0,22	27,20 \pm 0,22
5,0	12,80 \pm 0,22	—	46,60 \pm 0,27	18,60 \pm 0,27	30,80 \pm 0,22
10,0	15,60 \pm 0,27	47,00 \pm 0,35	49,60 \pm 0,27	20,20 \pm 0,22	32,00 \pm 0,50
16,0	15,60 \pm 0,22	49,60 \pm 0,27	50,80 \pm 0,42	20,80 \pm 0,22	32,80 \pm 0,22
19,0	15,80 \pm 0,27	50,80 \pm 0,42	—	—	—
24,0	18,00 \pm 0,18	54,80 \pm 0,22	54,60 \pm 0,27	22,40 \pm 0,27	37,40 \pm 0,27
48,0	11,80 \pm 0,22	45,40 \pm 0,27	45,60 \pm 0,27	17,20 \pm 0,22	27,20 \pm 0,22

Гризин, мкг/мл:					
3,0	15,00±0,18	21,40±0,27	24,20±0,22	18,30±0,22	14,60±0,27
5,0	15,20±0,22	23,20±0,22	24,80±0,22	18,60±0,27	15,80±0,42
10,0	15,80±0,22	–	26,00±0,35	19,80±0,22	18,00±0,61
16,0	16,00±0,00	23,60±0,27	26,40±0,27	20,00±0,00	18,60±0,27
19,0	16,60±0,27	26,20±0,22	–	20,60±0,27	–
24,0	–	27,67±0,41	28,00±0,18	–	19,80±0,22
48,0	18,20±0,22	29,67±0,41	30,00±0,35	23,60±0,27	21,80±0,22
Тетрациклин, мкг/мл:					
3,0	–	29,88±0,36	–	11,80±0,29	–
5,0	–	31,60±0,27	–	11,80±0,22	–
10,0	–	35,80±0,22	–	14,00±0,35	–
16,0	–	36,60±0,27	–	14,70±0,14	–
19,0	–	39,40±0,27	–	14,70±0,22	–
24,0	–	42,67±0,33	–	–	–
48,0	–	50,67±0,33	–	16,50±0,29	–
Стрептомицин, мкг/мл:					
3,0	18,80±0,22	23,33±0,22	26,00±0,32	24,40±0,27	15,80±0,42
5,0	19,40±0,27	–	34,60±0,27	26,00±0,50	17,00±0,50
10,0	19,80±0,22	24,67±0,22	35,73±0,13	27,00±0,35	23,80±0,22
16,0	20,20±0,22	24,67±0,22	39,67±0,29	27,80±0,22	23,80±0,22
19,0	–	29,00±0,58	–	29,80±0,22	–
24,0	20,60±0,27	35,33±0,33	39,90±0,09	–	25,00±0,00
48,0	26,76±0,17	37,33±0,33	44,67±0,29	30,90±0,55	27,80±0,55
Бацитрацин, мкг/мл:					
3,0	26,67±0,37	38,75±0,29	39,67±0,37	14,40±0,27	12,90±0,23
5,0	27,60±0,27	40,67±0,41	42,67±0,41	15,80±0,22	15,40±0,21
10,0	28,60±0,27	–	44,00±0,35	17,40±0,27	17,00±0,18
16,0	–	41,67±0,41	–	–	–
19,0	30,60±0,27	–	45,67±0,41	18,80±0,42	18,40±0,45
24,0	–	42,67±0,41	–	–	–
48,0	–	–	–	–	–
Левомицетин, мкг/мл:					
3,0	25,40±0,27	32,20±0,22	–	30,60±0,27	22,80±0,42
5,0	25,60±0,27	–	–	34,20±0,42	–
10,0	26,60±0,45	33,60±0,27	–	34,80±0,22	26,40±0,42
16,0	28,40±0,27	34,80±0,22	–	39,80±0,22	28,20±0,27
19,0	–	36,60±0,27	–	40,60±0,27	–
24,0	30,40±0,27	37,40±0,27	–	–	30,40±0,27
48,0	31,60±0,27	37,60±0,27	–	41,00±0,35	30,20±0,22

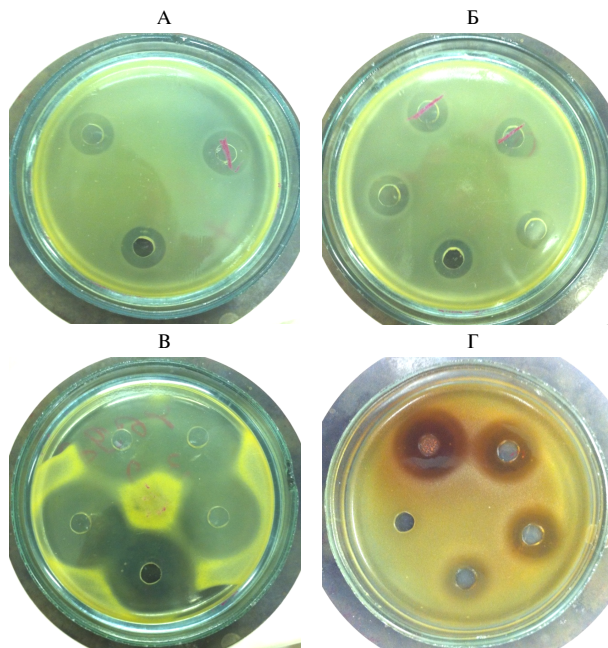
Примечание. Использован метод диффузии в агар. При ДЗЗР менее 15 мм культуры считали устойчивыми, 16-19 мм — проявляющими промежуточную чувствительность, свыше 20 мм — чувствительными. Прочерки означают, что показатель не определяли.

St. epidermidis — грамположительный кокк. Наибольшую чувствительность микроорганизм проявил ко всем концентрациям левомицетина (ДЗЗР — от 30,60±0,27 до 41,00±0,35 мм) и стрептомицина (от 24,40±0,27 до 30,90±0,55 мм), а также к высоким концентрациям (16-48 мкг/мл) гризина (от 20,00±0,00 до 23,60±0,27 мм) и бензилпенициллина (от 20,20±0,22 до 22,40±0,27 мм). Тест-культура оказалась устойчивой к тетрациклину (рис., А) и бацитрацину (3,0-48,0 мкг/мл) и низким концентрациям (3,0-10,0 мкг/мл) гризина и бензилпенициллина. При этом *St. epidermidis* был малочувствителен к 0,5 % и 1,0 % растворам дигидрохверцетина (ДЗЗР соответственно 12,00±0,35 и 16,67±0,41 мм) (см. рис., Б) и высокочувствителен к 2,0 % (19,67±0,82 мм) и 5,0 % растворам ДКВ (21,33±0,82 мм).

Ps. aeruginosa — условно-патогенная грамотрицательная бактерия. Изученный штамм оказался высокочувствителен к левомицетину (ДЗЗР от 22,80±0,42 до 30,20±0,22 мм), бензилпенициллину (от 27,20±0,22 до 37,40±0,27 мм), стрептомицину (от 23,80±0,22 до 27,80±0,55 мм), гризину в концентрации 48 мкг/мл (21,80±0,22 мм) и 2,0 и 5,0 % растворам дигидрохверцетина (соответственно 15,70±0,16 и 17,50±0,18 мм). В то же время тест-культура была малочувствительна к низким концентрациям гризина и стрептомицина и ко всем концентрациям бацитрацина.

E. coli используется в животноводстве в качестве пробиотической культуры (19, 20). В наших опытах ДЗЗР у *E. coli* VL-613 для 0,5 % раствора дигидрохверцетина был равен 12,20±0,84 мм, то есть противомик-

робный эффект был ниже, чем у исследованных антибиотиков в примененных концентрациях; в варианте с 1,0 % раствором дигидрохверцетина показатель ($12,40 \pm 0,27$ мм) этот соответствовал таковому для концентрации бензилпенициллина 5,0 мкг/мл. У 2,0 % раствора дигидрохверцетина эффект ($14,80 \pm 0,55$ мм) был примерно сходным с наблюдаемым для гризина в концентрации 3 мкг/мл ($15,00 \pm 0,18$ мм) и бензилпенициллина в концентрации 10 мкг/мл ($15,60 \pm 0,27$ мм). У 5,0 % раствора дигидрохверцетина ДЗЗР ($15,60 \pm 0,42$ мм) примерно соответствовал таковому у стрептомицина в концентрации 3 мкг/мл ($18,80 \pm 0,22$ мм), гризина при 5 мкг/мл ($15,20 \pm 0,22$ мм) и бензилпенициллина при 16 мкг/мл ($15,60 \pm 0,22$ мм). Ко всем концентрациям левомецетина и бацитрацина *E. coli* оказалась высокочувствительна, при этом минимальные исследуемые значения (3 мкг/мл) давали ДЗЗР соответственно $25,40 \pm 0,27$ и $26,67 \pm 0,37$ мм, что значительно превышало показатель у дигидрохверцетина в максимальной концентрации.



Чувствительность штаммов *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 (верхний ряд) и *Micrococcus luteus* ATCC 4698 (нижний ряд) к тетрациклину (А и В, соответственно 48 и 3 мкг/мл) и дигидрохверцетину (Б и Г, соответственно 1,0 и 0,5-5,0 % растворы).

M. luteus — вид грамположительных неподвижных кокков. Его роль в возникновении болезней человека и животных незначительна. Наши опыты показали, что изученный штамм *M. luteus* (*lysodeicticus*) ATCC 4698 высокочувствителен даже к минимальным количествам антибиотиков. Так, ДЗЗР для этих препаратов в концентрации 3,0 мкг/мл составляла от $21,40 \pm 0,27$ до $45,40 \pm 0,27$ мм (см. рис., В), в то время как даже максимальные концентрации раствора дигидрохверцетина (2,0-5,0 %) подавляли рост этой культуры в меньшей степени (ДЗЗР от $19,75 \pm 0,73$ до $23,25 \pm 0,71$ мм) (см. рис., Г). Аналогичное действие антибиотиков наблюдалось и в отношении штамма *M. luteus* ATCC 10240. При их концентрации 3,0 мкг/мл ДЗЗР был равен от $24,20 \pm 0,22$ до $39,67 \pm 0,37$ мм, при максимальной концентрации (48,0 мкг/мл) — от $30,00 \pm 0,35$ до $54,60 \pm 0,27$ мм. При этом культура оказалась малочувствительной ко всем исследованным концентрациям дигидрохверцетина: для 0,5 % раствора ДЗЗР равнялся $13,22 \pm 0,16$ мм, для 5,0 % раствора — $20,80 \pm 0,42$ мм.

Таким образом, условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 и *Pseudomonas aeruginosa* 98, оказались малочувствительны ко всем концентрациям бацитрацина и некоторым концентрациям (от 3 до 16 мкг/мл) гризина, в то время как пробиотическая *Escherichia coli* VL-630 и непатогенные *Micrococcus luteus* (*lysodeicticus*) ATCC 4698 и *M. luteus* ATCC 10240 были высокочувствительными к указанным препаратам. Это подвергает сомнению целесообразность их применение в качестве кормовых антибиотиков. В то же время

растворы дигидрокверцетина эффективно подавляли условно-патогенные микроорганизмы, не влияя негативно на пробиотические культуры. Так, *St. epidermidis* и *Ps. aeruginosa* оказались высокочувствительными к 2,0 % и 5,0 % растворам дигидрокверцетина, а *E. coli* VL-630, *M. luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698 и *M. luteus* ATCC 10240 — малочувствительными. Мы считаем, что дигидрокверцетин может быть предложен в качестве альтернативы кормовым антибиотикам, поскольку этот препарат биологического происхождения способен подавлять рост и развитие условно-патогенных микроорганизмов без отрицательного влияния на основных нормальных представителей микробиоценоза животных.

ФГБНУ Всероссийский НИИ животноводства
им. академика Л.К. Эрнста,
142132 Россия, Московская обл., Подольский р-н,
пос. Дубровицы,
e-mail: vjmikrob@mail.ru

Поступила в редакцию
11 марта 2015 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2015, V. 50, № 4, pp. 513-519

DIHYDROQUERCETIN, THE BIOACTIVE SUBSTANCE, TO BE USED AGAINST PATHOGENIC MICROORGANISMS AS AN ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS

O.A. Artem'eva, D.A. Pereselkova, Yu.P. Fomichev

L.K. Ernst All-Russian Research Institute of Animal Husbandry, Federal Agency of Scientific Organizations, pos. Dubrovitsy, Podolsk Region, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail vjmikrob@mail.ru
Received March 11, 2015

doi: 10.15389/agrobiol.2015.4.513eng

Abstract

According to WHO reports, since 2000 a microorganism resistance to antimicrobials has become a serious threat to global public health. Thereby, more strict control for used antibiotics and novel antibacterial substances are considered helpful. Of that, the development of new antimicrobial compounds seems to be most perspective, seeing the high yielding animals are much more susceptible to diseases, and animal products are poorly stored because of microbial contamination. Among compounds possessing antimicrobial properties the dihydroquercetin, a bioflavonoid is of special interest due to wide range of biological activity, including antioxidant activity. Dihydroquercetin is used widely in food industry and medicine, but in animal farming its use is a novel project aimed to provide for animal welfare and quality of livestock products. We compared in vitro antimicrobial effect of different antibiotics (tetracycline, chloramphenicol, streptomycin, bacitracin, grisin, benzyl penicillin at 3.0, 5.0, 10.0, 16.0, 19.0, 24.0 and 48.0 µg/ml each) and 0.5, 1.0, 2.0 and 5.0 % dihydroquercetin to pathogenic, opportunistic, and probiotic microorganism *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Micrococcus luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698, *M. luteus* ATCC 10240, *Escherichia coli* VL-613, *Pseudomonas aeruginosa* 98. In gel diffusion test with a series of dilutions the diameters of growth inhibition zone (D) were measured. *St. epidermidis* was found to be high sensitive to 5.0 % dihydroquercetin (D of 21.33±0.82 mm) but low sensitive to all the tested concentrations of bacitracin at the Ds ranged from 14.40±0.27 to 18.80±0.42 mm, and to grisin at 3 to 10 µg per milliliter concentration with zone diameters of 18.30±0.22 to 19.80±0.22 mm. Probiotic *E. coli* and nonpathogenic *M. luteus (lysodeicticus)* ATCC 4698 и *M. luteus* ATCC 10240 of the gastrointestinal microflora seem to be insensitive to 0.5 до 2.0 % dihydroquercetin (D of 12.20±0.84 to 19.75±0.73 mm) but high sensitive to all tested antimicrobial drugs (D of 20.20±0.22 to 54.80±0.22 mm).

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic sensitivity, dihydroquercetin, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus (lysodeicticus)*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

REFERENCES

1. Kuznetsova M.V., Karpunina T.I., Pospelova S.V., Afanas'evskaya E.V., Gorovits E.S., Demakov V.A. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, 8(3): 70-77.

2. *The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action* (<http://www.who.int/patientsafety/implmrntation/amr/publicctzion/en/>).
3. Endtz H.P., Ruijs G.J., van Klingeren B., Jansen W.H., van der Reijden T., Mouton R.P. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27(2): 119-208.
4. Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control. Scientific opinion of the Panel on Biological Hazards. Scientific opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *EFSA Journal*, 2009, 7(11): 1372 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf>, accessed 21 January 2011) (doi: 10.2903/j.efsa.2009.1372).
5. *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: scientific assessment (Geneva, 1-5 December 2003)*. Geneva, World Health Organisation, 2004 (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>, accessed 20 January 2011).
6. Panel on Biological Hazard. Scientific opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *EFSA Journal*, 2008, 765: 1-87 (doi: 10.2903/j.efsa.2008.765).
7. *Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe* (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf).
8. Alimardanov A.Sh. *Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2007, 7(33): 41-44.
9. Collignon P. Resistant *Escherichia coli* — we are what we eat. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 49(2): 202-204 (doi: 10.1086/599831).
10. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C., Zaidi A.K.M., Wertheim H.F.L., Sumpradit N., Vlieghe E., Hara G.L., Gould I.M., Goossens H., Greko C., So A.D., Bigdeli M., Tomson G., Woodhouse W., Ombaka E., Peralta A.Q., Qamar F.N., Mir F., Kariuki S., Bhutta Z.A., Coates A., Bergstrom R., Wright G.D., Brown E.D., Cars O. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(12): 1057-1098 (doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
11. Fomichev Yu.P., Gusev I.V., Sulima N.N., Nekrasov A.A., Es'kov E.K., Nikanov A.Yu. *Molochnoe i myasnoe skotovodstvo*, 2013, 7: 2-5.
12. Crespo I., Garcia-Mediavilla M.V., Almar M., González P., Tucón M.J., Sánchez-Campos S., González-Gallego J. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem. Toxicol.*, 2008, 46(5): 1555-1569 (doi: 10.1016/j.fct.2007.12.014).
13. Teselkin Y.O., Babenkova I.V., Kolhir V.K., Baginskaya A.I., Tjukavkina N.A., Kolesnik Y.A., Selivanova I.A., Eichholz A.A. Dihydroquercetin as a means of antioxidative defence in rats with tetrachloromethane hepatitis. *Phytother. Res.*, 2000, 14(3): 160-162 (doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(200005)14:3<160::AID-PTR555>3.0.CO;2-Y).
14. Fomichev Yu.P., Netecha Z.A., Nekrasov A.A., Sulima N.N., Es'kov E.K., Nikanov A.Yu. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2012, 8: 31-33.
15. Chen Y., Deuster P. Comparison of quercetin and dihydroquercetin: antioxidant-independent actions on erythrocyte and platelet membrane. *Chem. Biol. Interact.*, 2009, 182(1): 7-12 (doi: 10.1016/j.cbi.2009.06.007).
16. Makena P.S., Pice S.C., Chung K.T., Sinclair S.E. Comparative mutagenic effect of structurally similar flavonoids quercetin and taxifolin on tester strains *Salmonella typhimurium* TA102 and *Escherichia coli* WP-2 uvrA. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2009, 50(6): 451-459 (doi: 10.1002/em.20487).
17. *Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam. Metodicheskie ukazaniya. MUK 4.2.1890-04 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 04.03.2004)* [Estimation of microbial sensitivity to antibacterial agents: a guideline (approved by the Chief State Sanitarian of the Russian Federation)]. Moscow, 2004.
18. Kal'nitskaya O.I. *Veterinarno-sanitarnyi kontrol' ostatochnykh kolichestv antibiotikov v syr'e i produktakh zhivotnogo proiskhozhdeniya Avtoreferat kandidatskoi dissertatsii* [Veterinary and sanitary control of residues of antibiotics in raw materials and foods of animal origin. PhD Thesis]. Moscow, 2011.
19. Artem'eva O.A., Ernst L.K., Kolodina E.N., Strekozova E.N., Danch S.S., Fomenko V.A., Chebotarev I.I. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2012, 5: 67-69.
20. Ralkova V.S., Artem'eva O.A., Ernst L.K., Gusev I.V., Kolodina E.N., Strekozova E.N. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2011, 11: 48-50.