

БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА ЯНТАРЯ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Е.И.Дегтярёва, Т.А.Петровская, Н.Н.Веялкина*, Н.А.Лебедев**, А.Н.Лебедев, Д.Д.Зинкевич

BACTERICIDAL PROPERTIES OF AMBER AND SUCCINIC ACID IN RELATION TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS

E.I.Degtyareva, T.A.Petrovskaya, N.N.Veyalkina*, N.A. Lebedev**, A.N. Lebedev, D.D.Zinkevich

Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, lebedevna@inbox.ru

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

**Мозырский государственный педагогический университет им. И.П.Шамякина, Республика Беларусь

Целью данной работы было исследование антимикробных свойств необработанного балтийского янтаря и янтарной кислоты в отношении *S. aureus*. Выявлена противомикробная активность спиртового и ацетонового экстрактов из необработанного янтаря и водного раствора янтарной кислоты в отношении таких клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, как БС-1, БС-9, БС-12, БС-19, выделенных от госпитализированных пациентов (МПК от 2500 мкг/мл до 5000 мкг/мл), и эталонного штамма из американской коллекции типовых культур *S. aureus* ATCC 29213 (МПК — 2500 мкг/мл). При экспериментальном моделировании кишечной стафилококковой инфекции у мышей установлен положительный эффект янтарной кислоты в отношении клинического изолята *S. aureus* (БС-9). Количество *S. aureus* в содержимом кишечника уменьшилось у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$). Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты в отношении *S. aureus* соответствует значению 2,5 мг/мл.

Ключевые слова: янтарь, янтарная кислота, экстракт, противомикробная активность, *Staphylococcus aureus*

Для цитирования: Дегтярёва Е.И., Петровская Т.А., Веялкина Н.Н., Лебедев Н.А., Лебедев А.Н., Зинкевич Д.Д. Бактерицидные свойства янтаря и янтарной кислоты в отношении золотистого стафилококка // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.69-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).69-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).69-75)

The purpose of this work was to study the antimicrobial properties of untreated Baltic amber and succinic acid in relation to *S. aureus*. The antimicrobial activity of alcohol and acetone extracts from untreated amber and an aqueous solution of succinic acid was revealed against such clinical isolates of *Staphylococcus aureus* as: BS-1, BS-9, BS-12, BS-19, isolated from hospitalized patients (MIC — from 2500 µg/ml to 5000 µg/ml) and a reference strain from the American type culture collection *S. aureus* ATCC 29213 (MIC — 2500 µg/ml). In experimental modeling of intestinal staphylococcal infection in mice, a positive effect of succinic acid on the clinical isolate of *S. aureus* (BS-9) was established. The amount of *S. aureus* in the intestinal content decreased in all experimental animals (2.35×10^4) compared to positive control animals (8.58×10^5). The minimum inhibitory concentration of an aqueous solution of succinic acid in relation to *S. aureus* corresponds to the value of 2.5 mg/ml.

Keywords: amber, succinic acid, extract, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*

For citation: Degtyareva E.I., Petrovskaya T.A., Veyalkina N.N., Lebedev N.A., Lebedev A.N., Zinkevich D.D. Bactericidal properties of amber and succinic acid in relation to staphylococcus aureus // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.69-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).69-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).69-75)

Введение

Лечение гнойных инфекций по-прежнему остается одной из актуальных, сложных и трудноразрешимых задач практической медицины. На данный момент времени эта проблема приобрела значимость в масштабах даже не одного государства. Вопрос устойчивости микроорганизмов, возбудителей гнойных инфекций, к антибиотикам имеет глобальное значение и представляет широкий интерес с молекулярно-генетической, экологической и клинической точек зрения. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным средствам может быть врожденной и приобретенной, являться одним из примеров эволюции. Современные методики полногеномного секвенирования и комплексные базы данных нуклеотид-

ных последовательностей дают представление о многогранности механизмов природной устойчивости к антибиотикам и способны дать информацию о генах, кодирующих метаболические ферменты, и белках, регулирующих основные процессы физиологии бактерий [1].

Лечение заболеваний, вызванных микроорганизмами, устойчивыми ко многим антибиотикам, становится все более затрудненным и не поддающимся традиционной терапии. В связи с этим требуется поиск альтернативных лекарственных препаратов, обладающих бактерицидным действием в отношении высокорезистентных микроорганизмов. Группа американских ученых провела исследование, доказавшее, что в янтаре содержится природный антибиотик, который успешно справляется с бакте-

риями, устойчивыми к ранее известным антибиотикам. Янтарь (*сукцинит*) — минералоид, окаменевшая ископаемая древесная смола, затвердевшая живица древнейших хвойных деревьев позднего мела и палеогена. Он неоднороден по своему составу: сложная смесь углеводов, смол, янтарной кислоты и масел. В состав янтаря входит более 40 соединений [2].

По данным Ю.С.Шишковой, янтарная кислота оказывает неселективное антимикробное действие в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов [3].

Янтарная кислота (ЯК) — универсальный внутриклеточный метаболит организма человека [4]. Она является малотоксичным соединением и не обладает мутагенным и тератогенным действием на организм человека [5]. Диапазон лечения янтарной кислотой довольно широкий: она применяется в качестве антиоксидантного, противовоспалительного, антистрессового средства, укрепляет деятельность почек и кишечника.

Цель исследований: изучить антимикробные свойства необработанного балтийского янтаря и янтарной кислоты в отношении *S. aureus*.

Методы и методология исследования

Экстракция молекул органических кислот из порошка балтийского необработанного янтаря проводилась 96% этиловым спиртом и ацетоном. Для этого применили метод мацерации с 24-часовым периодом нагрева экстракционной смеси до температуры +35°C в шейкере с частотой 120 перемешиваний в минуту. Спиртовые и ацетоновые экстракты через сутки отделяли от янтаря и фильтровали через бактериальные фильтры. С целью снижения физико-химического воздействия спирта и ацетона на тестируемые микроорганизмы в дальнейшем отфильтрованные экстракты вносили во взвешенные пробирки и помещали в термостат с температурой +35°C до полного выпаривания растворителя. Полное выпаривание ацетона произошло в течение суток, спирта — в течение трех суток.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) экстракта определяли методом микроразведений в стерильных полистироловых круглодонных 96-луночных планшетах (Starsedt, Германия).

Сухой ацетоновый экстракт растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), концентрация экстракта в DMSO — 20 мг/мл. ДМСО — апротонный растворитель, в любых пропорциях смешивается с водой. Далее из раствора DMSO готовили двукратные серийные разведения экстракта в питательном бульоне, в диапазоне концентраций от 10000 до 100 мкг/мл.

Для тестирования были использованы суточные культуры 20 клинических изолятов *S. aureus*: БС-1 — БС-20. В панель микроорганизмов для тестирования включен эталонный штамм из американской коллекции типовых культур (ATCC) *S. aureus* ATCC 29213.

Планшеты инкубировали в термостате 24 ч при температуре 35°C. Учет минимальной подав-

ляющей концентрации (МПК) проводили по отсутствию видимого роста микроорганизмов, сравнивая опытные и контрольные лунки, а также лунки с инокулированной питательной средой в камере для визуального считывания (зеркало+увеличитель Thermo V4007).

Для определения МПК водного раствора ЯК был применен также метод двукратных микроразведений. Для тестирования были использованы суточные культуры тех же 21 штаммов *S. aureus*. Из культур в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд и разводили их в 10 раз. По 5 мкл полученной суспензии вносили в лунки планшета, содержащие по 100 мкл серийных разведений ЯК. Последнюю лунку, вмещающую 100 мкл питательной среды и 5 мкл микробной суспензии, использовали для контроля роста. Инкубировали в термостате 24 ч при 35°C. Учет МПК проводили по отсутствию видимого роста микроорганизмов, сравнивая опытные и контрольные лунки, а также лунки с инокулированной питательной средой. Для изучения бактерицидных свойств янтарной кислоты 10 мкл содержимого из каждой лунки планшета после инкубации (A1-A12) переносили на сектор плотной питательной среды, поместив под чашку Петри шаблон для нанесения (рис. 1).

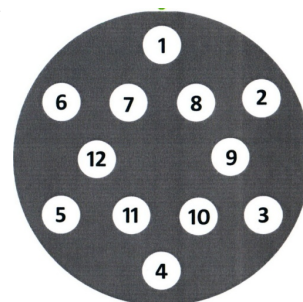


Рис.1. Шаблон для нанесения содержимого лунок планшета на плотную питательную среду

Для каждой лунки использовали индивидуальные наконечники. Чашки подсушивали в термостате в течение 20 минут и маркировали, обозначив точку совмещения с шаблоном. Для каждого ряда планшета использовали отдельную чашу Петри. Посевы инкубировали в термостате 24 ч при 35°C. Пользуясь шаблоном, оценивали микробиологическую эффективность янтарной кислоты. Положительный результат (бактерицидный эффект) определялся отсутствием микробного роста в определенном секторе либо при наличии роста в нем не более одной колонии микроорганизмов.

Для изучения влияния янтарной кислоты на развитие кишечной стафилококковой инфекции, вызванной введением *S. aureus*, были использованы самцы белых беспородных мышей в возрасте 6 месяцев. Животных содержали в условиях стационарного вивария Института радиобиологии НАН Беларуси согласно установленным нормам. Эксперименты выполнялись в соответствии с международными рекомендациями «Европейской конвенции о защите

позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Были сформированы 3 группы животных:

1 группа — контроль негативный: животным внутрижелудочно вводили физиологический раствор, в течение периода наблюдения животные находились на стандартном рационе (7 особей);

2 группа — контроль позитивный: животным моделировали патологию (кишечная стафилококковая инфекция), в течение периода наблюдения животные находились на стандартном рационе (7 особей);

3 группа — опыт: животным моделировали патологию (кишечная стафилококковая инфекция), в течение периода наблюдения животные ежедневно получали янтарную кислоту (7 особей).

Бактериальную суспензию клинического изолята *S. aureus* (БС-9) стандартной мутностью 0,5 МакФарланд по 0,25 мл на животное перорально при помощи зонда вводили в желудок в первый день эксперимента. Животным 3 группы ежедневно проводили контролируемое скармливание сухого порошка препарата янтарной кислоты с небольшим количеством корма в дозе 200 мг/кг.

В ходе эксперимента оценивали состояние кожных покровов, пищевое поведение и двигательную активность животных. Проводили оценку массы тела животных перед экспериментом и через каждые 2 дня в течение всего эксперимента; посев фекалий на плотную питательную среду — на 5, 8 и десятые сутки эксперимента, с целью получения изолированных колоний *S. aureus*.

Забор крови у трех мышей из каждой группы осуществлялся по 0,1 мл из хвостовой вены. Гепаринизированные образцы крови анализировали при помощи гематологического анализатора Celltac MEK-63-18J/K.

Через 10 суток после моделирования патологии животные были выведены из эксперимента путем эвтаназии на фоне глубокого эфирного наркоза. При выведении животных из эксперимента проводили общий анализ крови (ОАК), некропсию, препараты-отпечатки.

Для изучения влияния янтарной кислоты на *S. aureus*, введенный перорально в ЖКТ мышей, проводился забор фекалий с последующим посевом на плотную питательную среду (ЖСА). Отобранный патологический материал помещали в стерильный физиологический раствор в соотношении 0,2 грамма на 20 мл раствора и помещали в шейкер на 2 часа для разжижения фекалий. Для получения изолированных колоний необходимо приготовить ряд последовательных разведений, так как численность *S. aureus* достаточно велика. Разведения готовили в физиологическом растворе, используя шаг разведения 10^{-1} . Исходный раствор титровали до концентрации 10^{-5} . В центр чашки Петри с подсушенным ЖСА вносили 100 мкл (0,1 мл) раствора соответствующего разведения и распределяли стерильным шпателем по всей поверхности среды. Чашки инкубировали в термостате 48 часов при температуре 35-37°C. После инкубации проводили подсчет изолиро-

ванных колоний с последующим приготовлением препаратов-мазков, окрашиванием по Граму и микроскопией. Количество золотистого стафилококка в патологическом материале вычисляли по числу выросших колоний микроорганизмов (КОЕ), при этом учитывали объем посевного материала и разведение.

Полученные данные подставляли в формулу:

$$\text{КОЕ} = a \cdot 10^n / V,$$

где КОЕ — количество золотистого стафилококка в 1 мл; a — среднее количество колоний при высеве из данного разведения; V — объем суспензии в мл, взятой для посева; 10 — коэффициент разведения; n — порядковый номер разведения.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 22». Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования были изучены антибактериальные свойства спиртовых и ацетоновых экстрактов, полученных из порошка балтийского необработанного янтаря. Минимальные концентрации ацетоновых и спиртовых экстрактов, подавляющие рост золотистого стафилококка представлены на рис. 2-3.

Из результатов, представленных на рис. 2, 3, видно, что ацетоновые и спиртовые экстракты из порошка балтийского необработанного янтаря обладают антимикробными свойствами в отношении клинических изолятов *S. aureus*. Так как DMSO имеет собственную антибактериальную активность, то минимальные ингибирующие концентрации экстрактов в отношении тест-культур необходимо учитывать с содержания DMSO не более 5% в смеси, что соответствует лункам с концентрацией экстракта 5000 мкг/мл и меньше. МПК спиртовых экстрактов в отношении тест-микроорганизмов выше, чем у ацетоновых. Следует отметить, что и спиртовые и ацетоновые экстракты обладают антимикробными свойствами в отношении одних и тех же клинических изолятов *S. aureus* (БС-9, БС-12, БС-19). Минимальные ингибирующие концентрации спиртовых и ацетоновых экстрактов находились в диапазоне от 2,5 до 5 мг/мл. Чувствительность стафилококков к экстрактам янтаря характеризовалась штаммовой специфичностью (значения МПК в 2 раза отличаются для различных клинических изолятов *S. aureus*). По этой причине для получения сопоставимых данных по противомикробной активности в различных исследованиях необходимо включать в панель тестируемых микроорганизмов эталонные штаммы из международных коллекций. Спирт как экстрагент проявил себя лучше, чем ацетон, о чем свидетельствуют значения МПК и более широкий спектр воздействия на клинические изоляты золотистого стафилококка. Ацетон и спирт, по всей вероятности, экстрагировали из необработанного янтаря смолы и терпены, которые и дали осадок экстракта. Янтарная кислота хорошо растворяется даже в воде, поэтому можно предположить ее нахождение в экстрактах.

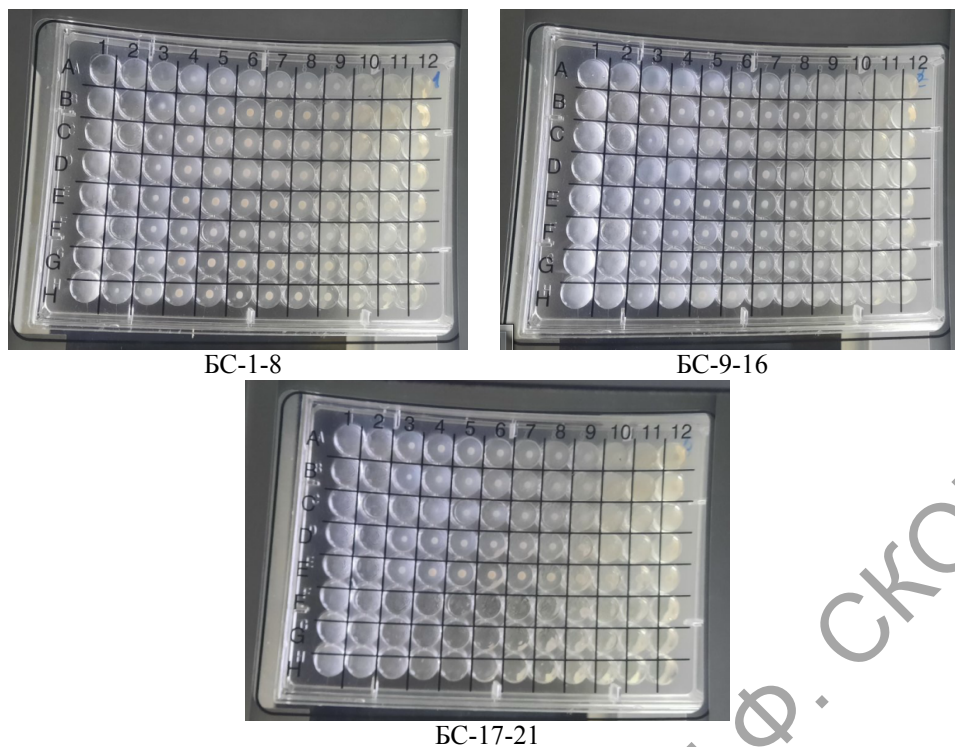


Рис.2. Планшеты, заполненные спиртовыми экстрактами из необработанного янтаря

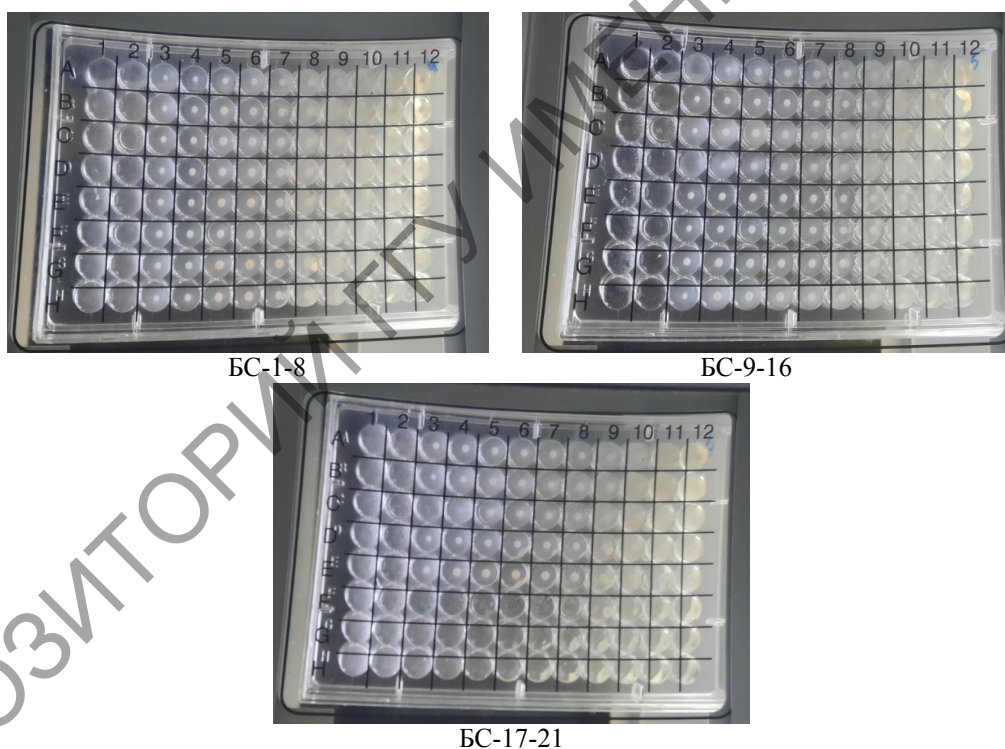


Рис.3. Планшеты, заполненные ацетоновыми экстрактами из необработанного янтаря

По литературным данным известно, что при использовании сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких (37 больных — острый абсцесс легкого и 6 больных — гангрена легкого) отмечено уменьшение признаков гнойной интоксикации, более быстрое купирование синдрома системной воспалительной реакции, сокращение сроков пребывания в стационаре [6].

Применение реамберина у 59 больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями, осложненными септическим шоком, имело результатом более быстрое (в среднем на 2,5 дня) разрешение воспалительного синдрома по сравнению с группой сравнения, а также привело к снижению летальности (20,7% против 26,7% в контрольной группе, $p < 0,05$) [7].

Таким образом, можно предположить, что янтарная кислота обладает бактерицидными свойствами в отношении возбудителей гнойно-септических инфекций. Для изучения антимикробных свойств янтарной кислоты были проведены дополнительные исследования.

Минимальные концентрации янтарной кислоты, подавляющие рост золотистого стафилококка, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрации янтарной кислоты, подавляющие рост тест-микроорганизмов (мкг/мл)

Тест-микроорганизмы	Водный р-р ЯК, МПК (мкг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i> БС-1 — БС-20	2500
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2500

Из результатов, представленных в табл. 1, видно, что водный раствор янтарной кислоты обладает антимикробными свойствами в отношении всех клинических изолятов *S. aureus* и эталонного штамма из американской коллекции типовых культур.

Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты соответствует значению 2,5 мг/мл (рис. 4).

В ходе изучения бактерицидных свойств янтарной кислоты при экспериментальном моделировании кишечной стафилококковой инфекции у мышей нами проводился забор фекалий на 5, 8, 10 сутки эксперимента с последующим посевом на желточносолевой агар. После инкубации проводили подсчет изолированных колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу.

Изучение бактерицидных свойств янтарной кислоты в отношении клинического изолята *S. aureus* (БС-9) показало, что данный препарат обладает положительным эффектом, так как количество транзитной флоры (*S. aureus*) уменьшилось у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$). Динамика количества *S. aureus* в желу-

дочно-кишечном тракте белых мышей во время эксперимента представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика количества золотистого стафилококка в кишечном содержимом мышей при пероральном введении янтарной кислоты и без нее

Группы	Содержание живых бактерий в фекалиях, КОЕ/мл		
	5 день	8 день	10 день
2 Контроль+	$6,4 \times 10^5$	$5,31 \times 10^5$	$8,58 \times 10^5$
3 Экспериментальная	$10,8 \times 10^4$	5×10^4	$2,35 \times 10^4$

$P < 0,05$ по отношению к данным 2-й группы.

В фекалиях мышей первой группы каталазо-положительных колоний золотистого стафилококка не обнаружено. Мыши второй и третьей групп проявили естественную резистентность в отношении тест-культуры, так как у животных второй группы отмечено снижение количества *S. aureus* в кишечном содержимом. Следует отметить, что факт самовосстановления кишечной микрофлоры, зафиксированный у мышей, связан с компонентами рациона питания, а именно пищевыми волокнами злаковых, полисахаридами и другими соединениями, обладающими пребиотическим эффектом.

Таким образом, полученные результаты количества *S. aureus* в содержимом кишечника мышей, получавших вместе с рационом янтарную кислоту, свидетельствуют о положительной динамике снижения транзитной микрофлоры у животных. Полученная положительная динамика подтверждается данными клинико-лабораторными исследований.

В ходе эксперимента проводили оценку массы тела животных, полученные результаты сведены в табл. 3. У животных 2-й и 3-й групп, которым был введен *S. aureus*, уже на пятый день отмечалось снижение массы тела. К 11-му и 14-му дню отмечалось восстановление массы тела животных, однако в группе негативного контроля прирост массы тела мышей оставался сниженным.

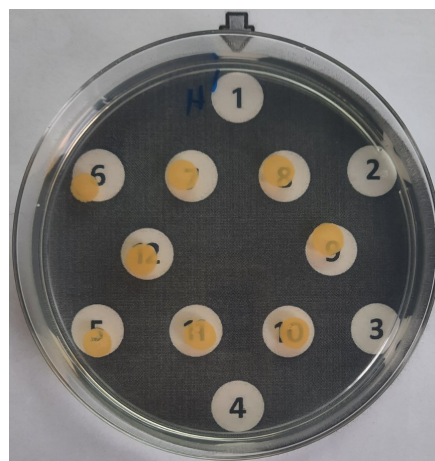


Рис. 4. Бактерицидные свойства янтарной кислоты в отношении золотистого стафилококка

Таблица 3

Изменение массы тела животных в ходе эксперимента

Группы	Прирост массы тела животных, %			
	5 день	8 день	11 день	14 день
1 Контроль–	-0,13±0,71	2,36±0,55	3,590±0,71	4,46±1,12
2 Контроль+	-1,67±0,73*	-1,60±1,13*	-1,73±0,75*	0,06±0,91*
3 Эксперимент	-1,25±0,54*	-0,18±0,47*	0,872±0,54	2,582±0,57

* $P < 0,05$ по отношению к контролю (1 группа).

При наблюдении за животными в течение эксперимента была отмечена следующая закономерность:

— животные первой группы в течение периода наблюдения были активны, имели положительный прирост массы тела;

— у животных второй группы состояние кожных покровов ухудшилось, отмечалась взъерошенность шерсти и сниженная двигательная активность и активность пищевого поведения; наблюдалась диарея и отрицательный прирост массы тела уже с 5-го дня после введения *S. aureus*;

— животные третьей группы в начале эксперимента также теряли в весе, однако к концу периода наблюдения имели положительный прирост массы тела, они были активны, корм поедали охотно.

Гематологические показатели мышей в течение всего эксперимента представлены в табл.4.

Из результатов, представленных в табл.3, видно, что у животных, которым моделировали кишечную стафилококковую патологию (2 группа — контроль+), наблюдалось увеличение количества лейкоцитов (до $12,3 \pm 1,7 \times 10^9$ на 8 день), к 14-му дню данный показатель оставался повышенным. В то время как в экспериментальной группе количество лейкоцитов, повышенное на 8 день ($11,7 \pm 2,4 \times 10^9$), далее снижалось до контрольного уровня.

При некропии в тонком кишечнике животных, которым был введен *S. aureus*, отмечались незначительные признаки воспаления, более выраженные в группе позитивного контроля (без введения янтарной кислоты). У одного животного наблюдалось выраженное вздутие кишечника. Значимых изменений других внутренних органов не отмечено.

Таблица 4

Динамика гематологических показателей мышей

Группы	Эритроциты, $\times 10^{12}$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^3$	Лейкоциты, $\times 10^9$	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гранулоциты, %
Норма	7-11	126-168	300-700	4-12	60-70	4-6	30-35
Гематологические показатели на 5 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,7±0,4	134,3±9,1	337,3±28,8	5,7±0,8	70,4±4,9	5,4±0,7	24,2±4,3
2 Контроль+	6,7±0,9	121,0±6,8	360,3±66,3	8,8±0,7	61,8±1,9	7,0±0,5	31,1±1,8
3 Эксперимент	6,9±0,53	127,6±8,1	347,3±59,6	8,16±1,3	64,9±4,1	8,9±0,4*	26,1±4,4
Гематологические показатели на 8 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,7±0,56	140,0±5,5	384,0±25,6	6,0±0,5	69,6±4,2	5,6±0,9	24,8±3,7
2 Контроль+	7,3±0,5	116,0±6,8	290,3±31,1	12,3±1,7*	55,8±3,3*	7,9±1,2	36,3±3,2*
3 Эксперимент	7,8±0,9	123,6±4,3	358,6±57,4	11,7±2,4*	59,9±4,9*	8,3±0,6	31,8±5,4*
Гематологические показатели на 11 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,8±0,9	135,6±5,01	395,3±39,9	7,3±0,4	70,7±3,0	7,4±0,7	21,9±3,7
2 Контроль+	8,5±0,6	127,6±3,9	338,6±27,5	9,8±1,5*	63,0±7,4	7,5±2,1	29,5±5,3
3 Эксперимент	8,3±0,5	124,4±4,8	324,0±18,9	8,7±1,67	61,5±1,9	7,6±1,6	30,9±1,6
Гематологические показатели на 14 сутки эксперимента							
1 Контроль–	9,0±0,2	130,3±7,11	394,3±44,6	6,7±0,7	69,7±3,5	6,6±1,5	23,7±1,9
2 Контроль+	9,4±0,4	129,6±2,9	344,3±15,1	7,1±0,3	67,5±1,0	6,1±3,45	26,5±2,7
3 Эксперимент	9,7±0,2	131,3±3,5	311,0±50,6	5,0±0,6	70,8±3,4	5,7±0,6	22,4±2,9

* $P < 0,05$ по отношению к контролю (1 группа).

Выводы

Анализируя полученные данные, можно заключить следующее.

1. Ацетоновые и спиртовые экстракты из порошка балтийского необработанного янтаря обладают антимикробными свойствами в отношении таких клинических изолятов *S. aureus*, как БС-1, БС-9, БС-12, БС-19.

2. Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты в отношении *S. aureus* соответствует значению 2,5 мг/мл.

3. При включении янтарной кислоты в суточный рацион лабораторных животных отмечено уменьшение количества *S. aureus* в содержимом кишечника у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$).

4. Полученная положительная динамика влияния янтарной кислоты на стафилококковую кишечную инфекцию подтверждается данными клинико-лабораторных исследований. У животных, которым моделировали кишечную стафилококковую патологию (2 группа — контроль+), наблюдалось развитие заболевания, характеризующееся как внешними проявлениями (снижение пищевой активности и массы тела), так и изменениями гематологических показателей и признаками воспалительного процесса в кишечнике. В то же время в экспериментальной группе животных, получавших с кормом янтарную кислоту в дозе 200 мг/кг, признаки инфекционного заболевания были менее выражены и к концу эксперимента большинство показателей соответствовали норме.

1. Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т.65, №6. С.387-393.
2. Perkovsky E. E. & Wegierek P. Oldest amber species of Palaeoaphididae (Hemiptera) from Baikura (Taimyr amber) // Cretaceous Research. 2017. Vol.80. P.56-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2017.08.013>
3. Шишкова Ю.С., Симонян Е.В., Абрамовских О.С. и др. Изучение антимикробной активности некоторых двухосновных карбоновых кислот в сочетании с прополисом // Медицинский альманах. 2014. №1 (31). С. 99-101.

4. Ariza A.C., Deen P.M.T. & Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // *Frontiers in Endocrinology*. 2012. Vol.3. Article 22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
5. Kushnir M.M., Komaromy-Hiller G., Shushan B. et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine // *Clinical Chemistry*. 2001. Vol.47. №11. P.1993-2002.
6. Фуфаев Е.Е., Тулупов А.Н. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких // Вести СПбМА им. И.И. Мечникова. 2005. №1. С.137-139.
7. Ржеутская Р.Е. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией // Вести СПбМА им. И.И. Мечникова. 2005. №2. С.112-114.

References

1. Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N., Bashilova E.N., Bazhukova T.A. Osnovnyye printsipy evolyutsii antibiotikorezistentnosti u bakteriy (obzor literatury) [General principles of antibiotic resistance evolution in bacteria (Literature review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* — Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2020, vol. 65, no. 6, pp.387-393.
2. Perkovsky E.E. & Wegierek P. Oldest amber species of Palaeoaphididae (Hemiptera) from Baikura (Taimyr amber). *Cretaceous Research*, 2017, vol. 80, pp. 56–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2017.08.013>
3. Shishkova Yu.S., Simonyan E.V., Abramovskikh O.S. Izuchenie antimikrobnii aktivnosti nekotorykh dvukhosnovnykh karbonovykh kislot v sochetanii s propolisom [Study of the antimicrobial activity of some dibasic carboxylic acids in combination with propolis]. *Meditsinskii Almanakh* — Medical Almanac, 2014, no. 1(31), pp. 99–101.
4. Ariza A.C., Deen P.M.T. & Robben J.H. The Succinate Receptor as a Novel Therapeutic Target for Oxidative and Metabolic Stress-Related Conditions. *Frontiers in Endocrinology*, 2012, vol. 3, art. no. 22. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
5. Kushnir M.M., Komaromy-Hiller G., Shushan B., et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine. *Clinical Chemistry*, 2001, vol. 47, no. 11, pp. 1993–2002.
6. Fufaev, E. E., Tulupov A. N. Reamberin v kompleksnom lechenii ostrykh infektsionnykh destruktivnykh legkikh [Reamberin in the complex treatment of acute infectious destructions of the lungs]. *Vesti of SPbSMA named after I.I. Mechnikov*, 2005, no. 1, pp. 137–139.
7. Rzheutskaya, R. E. Membranotropnoe i dezintoksikatsionnoe deistvie reamberina v komplekse intensivnoi terapii u bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei [Membranotropic and detoxification effect of Reamberin in the complex of intensive care in patients with severe community-acquired pneumonia]. *Vesti of SPbSMA named after I.I. Mechnikov*, 2005, no. 2, pp. 112–114.