

7. Фармако-токсикологическая оценка препарата Маримикс 5:0 : автореферат дис. ... кандидата ветеринарных наук : 06.02.03 / Попова Ольга Сергеевна; [Место защиты: С.-Петербург. гос. акад. вет. медицины]. - Санкт-Петербург, 2013. - 22 с.

8. Hashemzadeh-Cigari F. Effects of supple-

mentation with a phytobiotics-rich herbal mixture on performance, udder health, and metabolic status of Holstein cows with various levels of milk somatic cell counts/ F.Hashemzadeh-Cigari , G.R.Ghorbani, M.Kadivar , Q.Zebeli//Journal of Dairy Science.- V. 97, I. 12, Dec. 2014, P. 7487-7497

УДК: 579.61

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЯДУ N-ОКСИДОВ

Шугалей И.В. (ORCID ID — 0000-0002-2645-4436) — д.х.н., проф., каф. технологии микробиологического синтеза СПбГТИ, Виноходов Д. О. (ORCID — 0000-0001-7508-5457) — доц., д.б.н. каф. технологии молекулярной биотехнологии СПбГТИ, Олехнович А. О.- старший преподаватель, Кафедра химии и материаловедения, ВМА им. Н. Г. Кузнецова

Ключевые слова: диазеноксиды, антимикробные препараты **Keywords:** diazenoxides, antimicrobial preparations

РЕФЕРАТ



В настоящей работе исследована антибактериальная активность замещенных диазеноксидов в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Установлено, что некоторые из исследованных соединений обладают умеренным антимикробным действием по отношению как к грамотрицательным, так и грамположительным микроорганизмам. Антимикробный эффект соединений увеличивается при введении в структуру соединений электроноакцепторных заместителей.

Как показали экспериментальные результаты, все исследованные производные диазеноксидов обладают слабо выраженным антимикробным действием. Подавление роста большинства тест-культур исследованными препаратами осуществляется только в максимальной из испытанных концентраций (1000 мкг/мл).

При этом представляло интерес установить является ли принципиальным наличие электроноакцепторного заместителя – нитрогруппы- в молекуле диазеноксида для обеспечения антимикробного действия.

Для получения ответа на данный вопрос в серию тестируемых препаратов включено соединение 4, имеющее в своей структуре пять атомов галогена и не имеющее в молекуле нитрогруппы. Сравнивая антимикробное действие соединений 4 и 5 однозначно можно заключить, что присутствие в структуре диазеноксида NO₂ –группы – заместителя с ярко выраженными электроноакцепторными свойствами, является принципиально важным для проявления препаратом антимикробного действия. Вероятно, введение в молекулу заместителей с выраженными электроотрицательными свойствами обеспечивает более интенсивную генерацию NO в процессе метаболизма препарата, то есть более активную генерацию АФК, обеспечивающих антимикробное действие.

Следует подчеркнуть, что антимикробное действие не зависит от того, является ли тестируемая культура грамположительной или грамотрицательной.

Таким образом производные диазеноксидов можно рассматривать как перспектив-

ные препараты, эффективность которых может быть целенаправленно увеличена через последовательную химическую модификацию введением определенных функциональных групп.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вопрос распространения устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных к существующим лекарственным препаратам является чрезвычайно актуальным и поиск новых антибиотиков ведется в биологических лабораториях всего мира [1,2]. Однако в наш век высокоразвитой медицины инфекционные заболевания по-прежнему являются одной из главных причин смертности населения в развивающихся странах, и несут серьезную угрозу для высокоразвитых стран в связи с увеличением в них доли населения старшего возраста [3,4]. Проблема антибиотикоустойчивости остро стоит и в ветеринарии [5], т.к. инфекционные заболевания являются причиной массового падежа сельскохозяйственных животных. Многие инфекционные заболевания животных также представляют серьезную опасность и для людей. Серьезный вклад в проблему поиска новых антибиотиков вносят ухудшение экологической обстановки. В настоящее время серьезно изменился ареал распространения многих инфекций. Эпидемия ВИЧ [6], развитие и применение в современной высокотехнологичной медицине трансплантационной [7] и противораковой [8] терапии также предъявляют серьезные новые требования к арсеналу антимикробных препаратов. Чрезвычайно серьезной проблемой в высокоразвитых странах является необоснованное, а иногда и бесконтрольное использование антибиотиков населением [9], что приводит к появлению заболеваний, которые чрезвычайно трудно победить с помощью существующих лекарственных средств. Лекарственная устойчивость, в том числе множественная лекарственная устойчивость является одной из ключевых проблем современной медицины [10-11], в том числе и ветеринарной медицины, в терапии инфекционных заболеваний [12]. В настоящее время стремительно растет

число заболеваний, вызванных устойчивыми формами микроорганизмов. При этом очевидными являются все возрастающие трудности в создании новых антимикробных препаратов. Число новых антимикробных препаратов, которые прошли всесторонние испытания и могут быть рекомендованы к клиническому использованию уменьшается от десятилетия к десятилетию [13].

В основном реализуются два принципиальных подхода в решении данной проблемы: создание новых биологических препаратов методами химического синтеза [13] или путем поиска биологически активных соединений природного происхождения прежде всего среди продуктов микробного вторичного метаболизма [14].

Синтез и тестирование оригинальных синтетических препаратов является важным направлением создания новых эффективных антимикробных препаратов. Наиболее перспективной следует считать работу с препаратами, которые относятся к мало изученным классам химических соединений, а также модификацию химических продуктов в классах химических соединений, обладающих высокой антимикробной активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор препаратов для тестирования на антимикробную активность

Значительную долю среди современных антимикробных средств представляют азотсодержащие химические соединения [15]. Активно исследуется антимикробная активность азотистых гетероциклов, препаратов, относящихся к ряду халконов. Найдены препараты, относящиеся к ряду N-оксидов, которые проявляют достаточно высокую антимикробную активность. Например – препарат диоксидин (Рисунок 1) [16] Однако эффективных препаратов в ряду N-оксидов кроме диоксидина практически нет, а потенциал данной группы химических соединений как антимикробных препаратов дале-

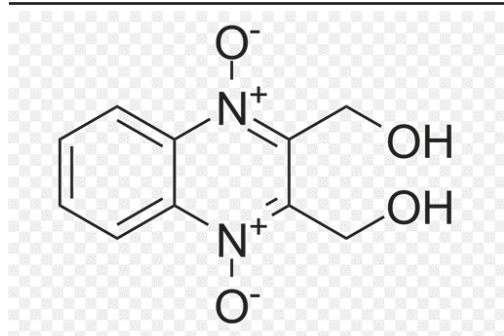


Рис 1 – Структура диосидина

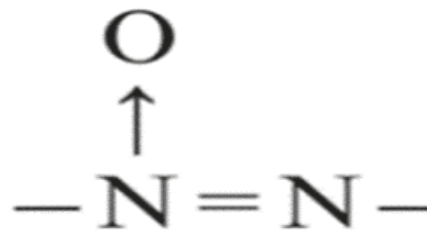


Рис 2 Строение диазеноксидной группировки

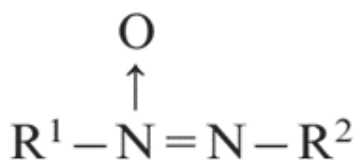


Рис 3
Принципиальная схема соединений, выбранных для тестирования на антимикробную активность

ко не исчерпан и поиск препаратов с выраженным антимикробным действием в данном ряду химических соединений является перспективным.

В настоящее время известно, что N-оксиды проявляют противотуберкулезную активность, показывают антипротозойное действие, эффективны против тропических заболеваний, таких как лейшманиоз и болезнь Шагаса, то есть соединения данного класса являются перспективной платформой для создания новых антимикробных средств [17-18]. Кроме того, N-оксиды обнаружены в экстрактах, обладающих высокой биологической активностью, полученных из природных объектов.

Интересными объектами в группе N-оксидов являются диазеноксиды [19-20].

Диазеноксидная группировка (Рисунок 2) – является основным функциональным сайтом, обеспечивающим высокую биологическую активность данной

группы химических соединений. Рисунок 2 – Строение диазеноксидной группировки

2 Выбор объектов для проведения тестирования

Структура соединений ряда диазеноксидов, которые исследовались в настоящей работе, представлена ниже (Рисунок 3). Детали строения тест-объектов представлены в таблице 1

Соединения 1-5 (Таблица 1) синтезировали по методикам, приведенным в [19].

Соединения данного класса должны проявлять высокую биологическую активность, так как в рамках теоретических положений оценки биологической активности вещества увеличение в молекуле числа эффективных дескрипторов, отвечающих за биологическую активность соединения (атомы азота относятся к таковым) должно приводить к росту биологической активности вещества [21].

Анализ биологической активности именно в данной группе препаратов осуществляли в соответствии с ростом числа активных дескрипторов, отвечающих за проявление биологической активности в молекуле исследуемого вещества. Отбор тест-культур для оценки антимикробного действия.

В качестве тест-культур для оценки антимикробного действия синтезированных препаратов диазеноксидов отобраны

Таблица 1

Строение объектов тестирования

Шифр соединения	Заместитель R ₁	Заместитель R ₂
Соединение 1	-C ₆ H ₅	-CH ₃
соединение 2 (1)	-C ₆ H ₅	= -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -п
Соединение 3 (2)	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ -NO ₂ -п
Соединение 4	-C ₆ H ₅	-C ₆ Cl ₅
Соединение 5 (3)	C ₆ H ₄ Cl-п	

следующие культуры микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*. Предлагаемый набор тест объектов обусловлен несколькими факторами. Во-первых, в группу тест-культур включены как грамотрицательные, так и грамположительные микроорганизмы. Во-вторых, в отобранную группу включены возбудители распространенных, опасных инфекций, которые поражают как людей, так и животных. В ветеринарии инфицирование сельскохозяйственных животных *Staphylococcus aureus* может быть серьезной проблемой в молочном животноводстве и быть причиной мастита коров – заболевания, которое наносит очень серьезный урон сельхозпроизводителям [22]. Вопрос борьбы с данной инфекцией является крайне актуальным, т.к. распространены штаммы *Staphylococcus aureus* с высокой антибиотикорезистентностью, заболевание высоко контагиозно, а микроорганизм очень устойчив в окружающей среде и может сохранять свою патогенность до 60, а иногда и до 100 суток. В человеческом сообществе *Staphylococcus aureus* может быть причиной тяжелых заболеваний, вплоть до сепсиса. Заражение *Staphylococcus aureus* является одной из самых распространенных причин внутрибольничных инфекций. Особенно опасен *Staphylococcus aureus* для детей первого года жизни, т.к. у них инфекция может приводить к летальному исходу. Кроме

того, заражение *Staphylococcus aureus* представляет серьезную угрозу при внутриутробном инфицировании плода, что является причиной невынашивания беременности и приводит к серьезным патологиям беременности. *Staphylococcus aureus* может вызывать широкий спектр заболеваний, начиная с легких кожных инфекций до чрезвычайно опасных заболеваний, таких как пневмония, менингит, остеомиелит, эндокардит, инфекционно-токсический шок, сепсис, являясь причиной послеоперационных раневых инфекций [23].

Инфицирование *Bacillus anthracis* опасно как для человека, так и для животных. Сибирская язва – опасная зоонозная инфекция, поражающая крупный и мелкий рогатый скот, лошадей, свиней. При этом у некоторых домашних животных инфекция может протекать бессимптомно. Инфицирование людей происходит при уходе за больными животными, разделке туш инфицированных животных, употреблении в пищу их мяса, выделке шкур погибших животных. Инфицирование может происходить при непрямом контакте через предметы, инфицированные кровью или выделениями больных животных.

В настоящее время сибирская язва распространена довольно широко. Большое число почвенных очагов возбудителя сибирской язвы и неблагоприятная эпизоотическая обстановка в мире являются

причиной широкого распространения сибирской язвы в человеческой популяции. Заболевание характеризуется высокой летальностью даже при применении современных лекарственных средств.

Хотя данное заболевание хорошо изучено, до сих пор в мире наблюдаются масштабные эпидемии сибирской язвы среди людей и эпизоотии среди сельскохозяйственных животных [24]. *Bacillus anthracis* способен длительно сохраняться в почве (более 50 лет), что привело к образованию стойких очагов инфекции во многих регионах планеты. Вследствие высокой опасности возбудителя сибирской язвы многие страны включили сибирскую язву в число инфекций, используемых в качестве биологического оружия.

Escherichia coli являясь условно патогенным микроорганизмом также может являться серьезной причиной развития целого ряда опасных заболеваний человека и животных. *Escherichia coli*, являясь условно патогенным микроорганизмом, тем не менее часто являются причиной развития острых кишечных расстройств. Особо опасен данный микроорганизм для детей и людей с ослабленным здоровьем. У данной категории лиц *Escherichia coli* может служить причиной поражения мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит), иногда данный микроорганизм является причиной развития холецистита, менингита, сепсиса [25-26]. В сельском хозяйстве инфицирование молодняка *Escherichia coli* наносит серьезный урон сельхозпроизводителям. Хорошо известны колибактериоз телят и ягнят. Поросят и молодняка пушных зверей первых дней жизни. Данная инфекция занимает среди заразных болезней молодняка первое место принося сельхозпроизводителям значительный ущерб [25].

Bacillus cereus грамположительная, спорообразующая почвенная бактерия, способная вызывать пищевые отравления у людей (включая рвотный и диарейный синдром). *Bacillus cereus* входит в список 10 основных инфекционных агентов, являющихся причиной кишечных заболева-

ний у детей и включена в группу из четырех наиболее опасных микроорганизмов – источников пищевых отравлений человека [25-27]. Инфицирование может привести к поражению центральной нервной системы, развитию эндокардита и других опасных заболеваний. Также *Bacillus cereus* способен вызывать диарею у животных и птиц по истечении 6-18 часов после поедания инфицированных кормов [27].

Методика проведения тестирования препаратов на антимикробную активность

Первичная оценка антимикробного действия препаратов 1-3 была проведена с использованием суточных агаризованных культур указанных микроорганизмов. Из указанных образцов готовили взвесь в физиологическом растворе содержащую 2 млрд. клеток в 1 мл (по оптическому стандарту).

Тестируемые препараты использовались в виде раствора в очищенном диметилсульфоксиде с исходной концентрацией 25 мг препарата на 2.5 мл ДМСО. При проведении тестирования готовили образцы препаратов в виде растворов в ДМСО объемом 4.5 мл с концентрацией 1000 мкг/мл; 100 мкг/мл; 10 мкг/мл; и 1 мкг/мл. Указанные растворы готовили методом последовательного разведения. Затем в каждую пробирку вносили по одной петле взвеси культур. На следующие сутки визуально оценивали изменения в пробах и затем осуществляли высеивание культур на плотную агаризованную среду. На следующие сутки определяли наличие или отсутствие роста колоний тест-культур на агаре. При отсутствии помутнения раствора и отсутствии роста колоний на агаре делали вывод о бактерицидном действии препарата в заданной концентрации. Действие препарата на тест культуру считали бактериостатическим если через 24 часа в бульоне визуально не фиксировалось помутнение, а при высеве из опытных пробирок на агар наблюдался рост колоний соответствующей тест-культуры. Тестирование каждого препарата осуществляли в пяти повторностях.

Таблица 2

Результаты испытания препаратов на антимикробную активность.

Тест-культура	Тестируемый препарат	Концентрация препарата (мкг/мл)	Визуальная фиксация роста культуры на МПБ	Число колоний после высева на МПА	Оценка антимикробного действия
<i>Bacillus cereus</i>	1	1000	+	100	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	2	1000	+	180	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	3	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	-	20	Бактериостатическое действие
		10	+	>200	Эффект отсутствует
	4	1000	-	40	Бактериостатическое действие
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	5	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	-	10	Бактериостатическое действие
		10	+	120	Эффект отсутствует
	1	+	>200	Эффект отсутствует	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1000	+	90	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	2	1000	+	110	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	3	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	+	80	Эффект отсутствует
		10	+	>200	Эффект отсутствует
	4	1000	+	80	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	5	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	-	5	Бактериостатическое действие
		10	+	90	Эффект отсутствует
	1	+	>200	Эффект отсутствует	
<i>Bacillus anthracis</i>	1	1000	+	130	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	2	1000	+	110	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	3	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	+	140	Эффект отсутствует
		10	+	>200	Эффект отсутствует
	4	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	+	140	Эффект отсутствует
	5	1000	+	>200	Эффект отсутствует
		100	-	-	Бактерицидное действие
		10	+	110	Эффект отсутствует
	1	+	>200	Эффект отсутствует	
<i>Escherichia coli</i>	1	1000	+	120	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	2	1000	+	150	Эффект отсутствует
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	3	1000	-	10	Бактериостатическое действие
		100	+	>200	Эффект отсутствует
	4	1000	-	30	Бактериостатическое действие
		100	+	100	Эффект отсутствует
		10	+	200	Эффект отсутствует
	5	1000	-	-	Бактерицидное действие
		100	-	10	Бактериостатическое действие
		10	+	>200	Эффект отсутствует

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали экспериментальные результаты, все исследованные производные диазеноксидов обладают слабо выраженным антимикробным действием. Подавление роста большинства тест-культур исследованными препаратами осуществляется только в максимальной из испытанных концентраций (1000 мкг/мл). Обобщенные результаты проведенных испытания представлены в таблице 2. В качестве активных структурных фрагментов, обеспечивающих антимикробное действие, следует отметить прежде всего собственно >N-оксидный фрагмент, а также присутствующие в качестве заместителей в структуре данных соединений атомы галогена и нитрогруппу. >N-оксидный фрагмент является в молекулах тестируемых соединений функциональной группой, ответственной за генерацию NO при метаболизме N-оксидов [28]. Оксид азота, как известно, является одной из активных форм кислорода. Способной участвовать в генерации других цитотоксических метаболитов, что должно обеспечивать антимикробное действие тестируемых соединений. Именно наличие указанной функциональной группировки и послужило основой отбора указанных соединений для антимикробного тестирования. В ряду выбранных соединений в качестве заместителей в структурах тестируемых соединений присутствовали донорные заместители (соединение 1 (метильный фрагмент), соединение 2 (пара-метоксифенильный заместитель), так и электроноакцепторные структурные фрагменты (паранитрофенильный фрагмент – соединение 3). Известно, что введение атома галогена в молекулу соединения является фактором. Как правило, увеличивающим биологическую активность соединения. Для проверки данного положения в ряду испытанных препаратов включено соединение (5). Сравнение антимикробного действия соединения 5 (содержит атом хлора) и соединения (3) показало, что действительно дополнительное введение атома галогена в молекулу диазеноксида увеличивает антимик-

робное действие препарата. При этом представляло интерес установить является ли принципиальным наличие электроноакцепторного заместителя – нитрогруппы- в молекуле диазеноксида для обеспечения антимикробного действия.

Для получения ответа на данный вопрос в серию тестируемых препаратов включено соединение 4, имеющее в своей структуре пять атомов галогена и не имеющее в молекуле нитрогруппы. Сравнивая антимикробное действие соединений 4 и 5 однозначно можно заключить, что присутствие в структуре диазеноксида NO₂ –группы – заместителя с ярко выраженными электроноакцепторными свойствами, является принципиально важным для проявления препаратом антимикробного действия. Вероятно, введение в молекулу заместителей с выраженными электроотрицательными свойствами обеспечивает более интенсивную генерацию NO в процессе метаболизма препарата, то есть более активную генерацию АФК, обеспечивающих антимикробное действие.

Следует подчеркнуть, что антимикробное действие не зависит от того, является ли тестируемая культура грамположительной или грамотрицательной.

Таким образом производные диазеноксидов можно рассматривать как перспективные препараты с широким антимикробным действием, эффективность которых может быть целенаправленно увеличена через последовательную химическую модификацию введением определенных функциональных групп.

PERSPECTIVES FOR INVESTIGATION OF THE NEW ANTIMICROBIAL DRUGS IN A RANGE OF N-OXIDES. Shugalei I. V. — Saint-Petersburg State Insnitute of Technology, Department of Microbiological Synthesis Technology, Professor, Dr. habil. (Chem. sci.), Vinokhodov D. O.- Docent, Dr. habil. (Biol. sci.), Head of Dep., Department of Molecular biotechnology Saint-Petersburg State Insnitute of Technology, Olekhnovich A. O.-senior lecturer, Department of Chemistry and Materials Science, Naval Academy named after N. G. Kuznetsov

ABSTRACT

In this assay we studied the antibacterial activity of substituted diazenoxides in connection to gram-positive and gram-negative bacteria. It was found that some of the compounds studied have a moderate antimicrobial effect in relation to both gram-negative and gram-positive microorganisms. The antimicrobial effect of the compounds increases when electron-withdrawing substituents are introduced into the structure of the compounds.

As the results of the experiment showed, all the studied diazenoxides derivatives have a weak antimicrobial effect. Suppression of the growth of most test cultures by the studied drugs were exhibited only at the maximum of the tested concentrations (1000 mcg/ml).

At the same time, it was interesting to determine whether the presence of an electron – acceptor substituent - a nitro group in the diazenoxide molecule, is essential for providing antimicrobial action. To answer this question, to the series of tested drugs were implemented the compound 4, which has five halogen atoms in its structure and does not have a nitro group in the molecule. Comparing the antimicrobial action of compounds 4 and 5, we can clearly conclude that the presence in the structure of diazenoxide of the NO₂ group, a substituent with pronounced electron-acceptor properties, is especially important for the manifestation of the drug antimicrobial action. It is predictable that the introduction of substituents with pronounced electronegative properties into the molecule, provides a more intensive generation of NO in the process of drug metabolism, that is, a more active generation of AFK that provide antimicrobial action. It should be underlined that the antimicrobial effect does not depend on whether the tested culture is Gram-positive or gram-negative. Thus, diazenoxide derivatives can be considered as promising drugs, the effectiveness of which can be increased through successive chemical modification by the introduction of certain functional groups.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольцева Е.В. Оценка антимикробной активности полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами иода, в зависимости от его физико-химических характеристик. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2013, Вып.6, С.7-9
2. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению. // Клиническая инфектология и паразитология. 2015, Т.1, Вып.12, С.6-11
3. Полибин Р.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.А., Брико Н.И. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2017, Т.16. Вып.3, С.4-10
4. Нечаева О.Б. Смертность от инфекционных социально значимых заболеваний в России. Медицинский алфавит. // Эпидемиология и гигиена, 2016, Т.2, Вып. 32, С.31-36
5. Панин А.Н., Комаров А.А., Куликовский А.В., Макаров Д.А. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных. // Ветеринария и зоотехния, 2017, Вып.5, С. 18-24.
6. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение: руководство. 2-е изд. М: Геотар-Медиа, 2003, 488 с.
7. Готье С.В., Белецкая Л.В., Войлокова Р.Я., Габриэлян Н.И., Гольц А.М., Зайденов В.А., Захаревич В.М., Ильинский И.М., Казаков Э.Н., Ким Н.Г., и др. Инфекции в трансплантологии/Под ред. С.В. Готье. М: Триада. 2012, 384 с.
8. Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.В. Роль внутрикостного введения антибиотиков при лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта. // Антибиотики и химиотерапия, 2013, Т.58, Вып. 7-8, С.30-33.
9. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. // Антибиотики и химиотерапия, 2019, Т.64, Вып.3-4, С. 48-58.

- 10.Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. //Антибиотики и химиотерапия, 2019, Т.64, Вып.3-4, С. 81-91.
- 11.Сухорукова М.В. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: что стоит за результатом. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013, Т.15, Вып.3, С.219-229.
- 12.Соловьева О.В. Рациональные подходы к антибиотикотерапии у животных при хирургических вмешательствах. // Российский ветеринарный журнал, 2006, Вып.1, С.35-40.
- 13.Тренин А.С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы. //Антибиотики и химиотерапия, 2015, Т.60, Вып. 7-8, С.34-46
- 14.Безбородов А.М., Квеситадзе Г.И. Микробиологический синтез. СПб, Проспект науки, 2011, 144 с.
- 15.Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ/ А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, Н.В. Шендрик. 3-е изд., -М.: Бином. Лаборатория знаний, Мир, 2007,-191 с.
- 16.Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатуе Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхаладзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. //Антибиотики и химиотерапия, 2013, Т.58, Вып. 3-4, С.37-42.
- 17.Zhang Huichun, Huang Ching-hua. Reactivity and Transformation of Antibacterial N-oxides in the Presence of Manganese// Environ Sci. and Technol., 2005, V.39, N2, P. 593-601.
- 18.Чугунова Е.А. Новые производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана. Синтез и свойства. Реф. Дисс... к.х.н, Казань, 2010, 19 с.
- 19.Злотин С.Г., Лукьянов О.А. Региоселективные методы синтеза несимметрично замещенных диазеноксидов. // Успехи химии, 1993, Т.62, Вып.2, С. 157-183.
- 20.Яндовский В.Н., Целинский И.В., Гидаспов Б.В. Образование азоксигруппы в реакциях с участием анионов со связями азот-азот. // Успехи химии, 1980, Т.49, Вып. 3, С.449-469.
- 21.Kilimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskiy D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the PASS Online Web Resource. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. V.50, N3, P. 444-457.
- 22.Комаров В.Ю., Белкин Б.Л. Заболеваемость коров маститом и применение нового эффективного препарата для лечения его субклинической формы. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета, 2015, Т.53, Вып.3, С. 100-102.
- 23.Поздеев О.К. Грамположительные кокки// В «Медицинская микробиология» под ред. Покровского В.И.- М.: 2002, Глава 12.- С.281-299.
- 24.Лобзин Ю.В. Сибирская язва/ Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, С.М. Захаренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002, Вып.2, С.104-127.
- 25.Сидорчук А.А., Воронин Е.С., Глушков А.А. // Общая эпизоотология. М.-2009.-176 с.
- 26.Инфекционные болезни: Национальное руководство/ под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова.- М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2009, 1056 с.
- 27.Васильев Д.А., Архипова Г.Ф., Николайчук П.Ф. Бактерии *Bacillus cereus* и межвидовая рекомбинация с *Bacillus anthracis* как угроза здоровью человека. НИИЦМиБ, Ульяновск, 2013, 90 с.
- 28.Ларин А.А., Дизайн новых фармакологически ориентированных и энергоёмких производных фураксанов. Дисс... к.х.н, М.: 2019, 177 с.