

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

STUDIES IN PHYSIOLOGY

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-2-11-24

УДК 636.5.034:615.33:591.111.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ЛЕЙКОГРАММУ КРОВИ ЦЫПЛЯТ

Присный А.А., Моисеева А.А., Скворцов В.Н.

Цель. Осуществить сравнительный анализ влияния фторхинолонов на лейкоцитарную формулу крови цыплят.

Материалы и методы. Проведены исследования с применением ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина, норфлоксацина и энрофлоксацина. Для эксперимента были сформированы семь групп цыплят кросса «Хайсекс Браун». Контрольная группа на протяжении всего опыта получала чистую питьевую воду, опытные группы в течение десяти суток получали с водой один из перечисленных фторхинолоновых антибактериальных препаратов в дозе 200 мг/л. Отбор крови произведен методом внутрисердечной пункции на первые, третьи, пятые, седьмые и девятые сутки после отмены препарата. Лейкоцитарную формулу определяли относительно общего числа лейкоцитов по процентному и абсолютному содержанию отдельных форм клеток.

Результаты. Достоверные изменения количества псевдоэозинофилов не имели выраженной тенденции, проявлялись одновременно под влиянием каждого препарата в разные дни исследования. К седьмым и девятым суткам после отмены препаратов все исследуемые фторхинолоны, кроме офлоксацина, вызвали лимфопению. Ципрофлоксацин является единственным исследуемым антимикробным средством, использование которого в течение эксперимента не вызвало достоверных изменений в количестве моноцитов. В результате применения энрофлоксацина и офлоксацина

была зафиксирована кратковременная эозинофилия. Следует отметить стойкую базофилию, вызванную левофлоксацином, энрофлоксацином и офлоксацином.

Заключение. Антимикробные препараты группы фторхинолонов, в результате десятидневного приема, привели к изменениям соотношения различных видов лейкоцитов в крови цыплят, однако к завершению эксперимента все значения лейкограммы возвращаются к физиологической норме.

Ключевые слова: цыплята; кровь; фторхинолоны; лимфоциты; моноциты; базофилы; эозинофилы; псевдоэозинофилы.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF FLUOROQUINOLONES ON CHICK BLOOD LEUKOGRAM

Prisnyi A.A., Moiseeva A.A., Skvortsov V.N.

Background: The goal of our study is the comparative analysis of the effect of fluoroquinolones on the chicken leukogram.

Materials and methods: In the study we used Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Enrofloxacin. For the study we made seven groups, thirty-five chickens in each group. The control set was given pure drinking water throughout the experiment; each of the experimental groups was given water with one of the above-mentioned antibacterial fluoroquinolone drugs, the dosage being 200 mg per liter. The blood samples were collected with cardiac punctures on the first, third, fifth, seventh and ninth days after the withdrawal of the drug. The leukogram contains the total number of leucocytes and the content of separate cell types and their total numbers.

Results: The valid changes in the number of pseudo eosinophils do not show clear tendencies, such changes are observed once under the influence of each drug on different days of the research. On the seventh and the ninth days after the drug withdrawal all the fluoroquinolones except Ofloxacin caused lymphopenia. Ciprofloxacin is the only tested drug, the usage of which does not cause valid changes in the number of monocytes. Those groups that receive Enrofloxacin or Ofloxacin have a short period of eosinophilia. Levofloxacin, Enrofloxacin, Ofloxacin cause refractory basophilia.

Conclusion: The application of antimicrobial fluoroquinolone drugs in the course of ten days results in changes in the ratio of different kinds of leucocytes

in chicken blood, but at the conclusion of the experiment every value in the leukogram returns to physiological standard.

Keywords: *chickens; blood; fluoroquinolones; lymphocytes; monocytes; basophils; eosinophils; pseudoeosinophils.*

Введение

Анализируя схемы лечения инфекционных заболеваний на птицеводческих предприятиях, следует отметить тенденцию применения препаратов группы фторхинолонов. Такое положение объясняется тем, что к настоящему времени представители этой фармакологической группы основательно зарекомендовали себя как химиотерапевтические средства, обладающие системным действием [1–3], являющиеся эффективными в лечении инфекционно-воспалительных болезней, протекающих в тяжелой форме [4], связанные общим механизмом действия, заключающимся в подавлении ключевого фермента (ДНК-гиразы) бактериальной клетки [5]. Фторхинолоны оказывают влияние на две мишени в микробной клетке, которыми являются ферменты, отвечающие за трансформацию пространственной конфигурации ДНК [6–9]. Эти лекарственные препараты обладают хорошей переносимостью, высокой активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также микроорганизмов с множественной устойчивостью к другим средствам [10–13].

Важным качеством фторхинолоновых препаратов считают высокую эффективность при борьбе с тяжелыми формами бактериальных инфекций, вызываемых возбудителями, обладающими устойчивостью к препаратам других классов химических веществ. Фторхинолоны могут попадать в фагоцитирующие клетки и накапливаться в них в активной форме. Внутриклеточная кумуляция антибактериальных препаратов в активной форме способна преобразовывать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, а также воздействовать на жизнеспособность фагоцитированных бактерий [14–17].

Специфичность воздействия фторхинолонов на бактериальную клетку, заключается в выраженной активности в суббактериостатических концентрациях, которые вызывают постантибиотический эффект [18].

Существуют довольно противоречивые сведения о влиянии фторхинолоновых антимикробных препаратов на лимфоциты. Офлоксацин, норфлоксацин и пefлоксацин проявляют антипролиферативное воздействие на клетки. Тем не менее, по результатам исследований Riesbeck К.

et al. [19], фторхинолоны могут влиять на выработку интерлейкина-2, известного как лимфокин, который активизирует пролиферацию лимфоцитов. Фторхинолоны также обладают стимулирующим влиянием на «респираторный взрыв» в нейтрофилах. В результате применения таких лекарственных средств в некоторых случаях отмечают слабо выраженные изменения системы крови, проявляющиеся в виде анемий, тромбоцитопении, эозинофилии, повышения скорости оседания эритроцитов, лейкопении или лейкоцитоза [20]. В связи с возможностью таких побочных реакций возникает вопрос о влиянии фторхинолонов на систему крови.

Целью настоящей работы был сравнительный анализ влияния фторхинолонов на лейкоцитарную формулу крови цыплят (*Gallus gallus* L.) кросса «Хайсекс Браун».

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на петушках кросса «Хайсекс Браун». В период выполнения опытов цыплят содержали в виварии Белгородского филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН при соблюдении рекомендуемых условий содержания. Все цыплята получали рацион, сбалансированный по основным питательным и биологически активным веществам. Цыплятам контрольной группы выпаивали обычную питьевую воду, в то время как петушки опытных групп в течение первых 10 суток жизни с водой получали один из препаратов (энрофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) в дозе 200 мг/л.

Отбор крови производили путем внутрисердечной пункции на первые, третьи, пятые, седьмые и девятые сутки после отмены препарата у шести цыплят из каждой группы эксперимента. Полученную кровь стабилизировали 3,8% цитратом натрия. Общую численность лейкоцитов определяли путем подсчета в камере Горяева. Количество базофилов, эозинофилов, псевдоэозинофилов, лимфоцитов и моноцитов подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Лейкоцитарную формулу определяли относительно общего числа лейкоцитов по процентному и абсолютному содержанию отдельных форм клеток.

Статистическая обработка цифрового материала включала расчет среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m) в программе Microsoft Excel 2010. Достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Различная степень статистически достоверных изменений в лейкоцитарной формуле установлена при применении всех исследованных фторхинолонов. С первых суток после отмены препарата отмечается снижение относительного количества лимфоцитов в группах, получавших левофлоксацин и цiproфлоксацин, на 28% и 17% соответственно. На третьи сутки норфлоксацин вызвал снижение количества лимфоцитов на 30%, а моксифлоксацин на 20% в сравнении с контрольными показателями, на пятые сутки – на 19% и 17% соответственно (табл. 1).

На седьмые сутки все фторхинолоны, кроме офлоксацина, привели к достоверной относительной и абсолютной лимфопении. Последний отбор крови, осуществленный на девятые сутки после отмены препаратов, выявил существенное снижение содержания лимфоцитов только в группе, принимавшей моксифлоксацин. Проявление лимфопении может быть следствием медикаментозной лейкопении, так как известно что цитопенический эффект является характерным для ряда антибактериальных средств. Эти данные могут отражать развитие иммунодефицита, при этом уровень дефицитарных нарушений может примерно соответствовать тяжести выявляемых расстройств, которые могут быть связаны с блокированием лимфопоэза.

Таблица 1.

Относительные значения лейкоцитарной формулы крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении норфлоксацина и моксифлоксацина (n=6, M±m), %

Сутки	Группа	Базофилы	Эозинофилы	Псевдоэозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	к	2,5±0,56	8,8±0,95	47,2±2,77	38,8±1,42	2,7±0,71
	н	2,2±0,31	10,5±1,48	44,7±2,12	41,3±2,32	1,3±0,21
	м	3,7±0,71	6,1±0,73	46,6±2,27	40,5±1,31	3,1±1,06
3	к	2,8±0,41	9,4±1,61	36,7±2,17	49,8±2,17	1,3±0,21
	н	4,2±0,60	14,1±2,03	45,0±2,08*	34,0±1,59**	2,7±0,42*
	м	3,8±0,31	10,8±1,41	45,1±2,59*	36,5±1,26**	3,8±0,48**
5	к	2,0±0,36	9,2±1,11	44,2±1,79	41,8±1,96	2,8±0,87
	н	2,3±0,49	11,5±1,15	50,2±2,11*	33,8±1,71*	2,2±0,48
	м	2,5±0,56	12,1±0,68	49,3±0,49	34,3±0,76*	1,8±0,41

Окончание табл. 1.

7	к	2,0±0,52	6,8±0,48	50,5±1,91	39,5±2,14	1,2±0,17
	н	4,3±1,21	6,8±0,79	55,5±2,35	30,7±2,06**	2,7±0,76
	м	2,7±0,79	8,5±0,67	55,2±2,02	31,8±1,56*	1,8±0,31
9	к	2,3±0,56	7,2±0,71	47,0±2,21	40,5±2,41	3,0±0,36
	н	2,7±0,61	8,7±0,81	50,5±2,59	34,8±3,02	3,3±0,56
	м	3,3±0,61	8,0±1,34	56,7±1,45**	27,5±2,45**	4,5±1,15

Примечание: «к» – контрольная группа; «н» – группа, получавшая норфлоксацин; «м» – группа, получавшая моксифлоксацин; ** – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,01$; * – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Таблица 2.

Относительные значения лейкоцитарной формулы крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении офлоксацина и энрофлоксацина (n=6, M±m), %

Сутки	Группа	Базофилы	Эозинофилы	Псевдоэозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	к	7,3±1,21	10,1±1,15	38,3±2,82	40,5±3,73	3,8±0,48
	о	8,3±0,71	11,2±1,08	37,2±2,61	41,7±2,36	1,6±0,33**
	э	10,2±0,71	9,6±1,56	35,8±2,36	42,1±2,01	2,3±0,42*
3	к	3,1±0,45	17,1±2,43	36,3±2,59	40,2±0,92	3,3±0,56
	о	4,3±0,43	10,7±1,49	38,1±1,81	44,1±2,05	2,8±0,31
	э	5,8±0,48**	11,5±1,38	32,1±1,21	47,2±1,42**	3,5±0,56
5	к	3,0±0,36	7,1±0,68	38,2±2,25	50,2±1,89	1,5±0,22
	о	6,1±0,61**	9,1±0,45*	36,7±1,94	45,8±2,06	2,3±0,33
	э	5,3±0,49**	9,5±0,76*	37,7±1,41	44,8±1,19	2,7±0,42
7	к	2,1±0,26	8,5±0,76	39,1±2,19	48,7±2,04	1,6±0,33
	о	7,1±0,52**	12,2±0,94*	38,6±2,17	38,8±2,24	3,3±0,33**
	э	5,7±0,71**	12,0±0,57*	36,0±1,15	43,0±1,93	3,3±0,49*
9	к	1,8±0,31	9,8±0,25	34,7±1,28	51,2±1,17	2,5±1,22
	о	4,1±0,36**	12,1±0,62*	28,4±2,32	44,2±2,39	3,2±0,48
	э	4,1±0,52**	12,3±0,76*	32,8±3,53	40,1±2,31**	2,7±0,33

Примечание: «к» – контрольная группа; «о» – группа, получавшая офлоксацин; «э» – группа, получавшая энрофлоксацин; ** – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,01$; * – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Выраженной тенденции в изменении количества псевдоэозинофилов не установлено; только в группе, принимавшей моксифлоксацин, происходило увеличение относительной концентрации этих клеток на третьи и девятые сутки исследования крови. Кратковременная псевдоэозинофилия (нейтрофилия) может быть следствием токсических влияний, связанных с воздействием лекарственных средств как химических агентов.

Количество моноцитов при применении фторхинолонов незначительно увеличивалось на седьмые сутки, однако не выходило за пределы физиологической нормы. Непродолжительное повышение содержания моноцитов, возможно, является следствием развития кратковременной псевдоэозинофилии, так как известно, что моноцитоз может развиваться в результате нарушений, приводящих к нейтрофилии.

Офлоксацин и энрофлоксацин вызвали легкую эозинофилию, начиная с пятых суток после отмены препарата и до последнего дня эксперимента (табл. 2).

Энрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин оказали значительное влияние на количество базофилов в крови экспериментальных цыплят (табл. 3), что проявилось в увеличении численности этих клеток в первые сутки после отмены препаратов более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. На третьи сутки выраженная базофилия выявлена во всех опытных группах. Такая же тенденция сохранялась в крови цыплят и на седьмые сутки. К девятым суткам исследования в группах, принимавших ципрофлоксацин и норфлоксацин, количество базофилов вернулось к исходным значениям; в остальных опытных группах концентрация базофилов превышала показатели контрольной группы, но не выходила за пределы физиологической нормы.

Базофилия может сопровождаться эозинофилией (что можно заметить из указанных выше данных) и рассматриваться как следствие возникновения аллергической реакции.

В наших опытах выявлен ряд изменений в лейкоцитарной формуле цыплят, принимавших фторхинолоны. Отметим, что в научной литературе сведения о влиянии антимикробных препаратов на лейкограмму крови цыплят недостаточны. Чаще мы наблюдаем исследования по изучению гематологических показателей цыплят при воздействии биологически активных веществ. Ранее мы отмечали существенные изменения количества разных видов лейкоцитов в крови цыплят под влиянием ципрофлоксацина в условиях экспериментального стафилококкоза и колибактериоза [21, 22]. Следовательно, можно сделать вывод об отличии лейкоцитарных реакций

на фторхинолоны у здоровых цыплят и в условиях экспериментальной инфекции.

Таблица 3.

Абсолютное содержание базофилов в крови цыплят (*Gallus gallus* L.) при применении левофлоксацина, энрофлоксацина и офлоксацина (n=6, M±m), 10⁹·л⁻¹

Сутки	Контрольная группа	Группа «левофлоксацин»	Группа «энрофлоксацин»	Группа «офлоксацин»
1	0,55±0,07	1,85±0,29**	1,15±0,21*	1,17±0,19**
3	0,36±0,06	0,75±0,09**	0,49±0,06	0,62±0,07*
5	0,29±0,05	0,58±0,11*	0,61±0,11*	0,46±0,08
7	0,16±0,01	0,51±0,09**	0,55±0,07**	0,43±0,06**
9	0,15±0,02	0,42±0,07**	0,37±0,08**	0,31±0,06**

Примечание: ** – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,01$; * – статистически достоверные различия между значениями параметров в контрольной и группах опыта по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Заключение

Наиболее чувствительными компонентами лейкоцитарной системы к антимикробным препаратам группы фторхинолонов у цыплят кросса «Хайсекс Браун» являются лимфоциты и базофилы. При этом, существенную лимфопению, достигающую 22% по сравнению с контролем, вызывает воздействие на организм энрофлоксацина, норфлоксацина и моксифлоксацина. Длительная базофилия, с превышением численности клеток более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем, зафиксирована в группах цыплят, получавших левофлоксацин, энрофлоксацин и офлоксацин. Возрастание численности базофилов в этих группах опыта сохраняется на протяжении всего экспериментального периода, возвращаясь к девятым суткам в пределы физиологической нормы, но продолжая превышать контрольные показатели. Наиболее значительные изменения лейкоформулы выявлены на третьи и седьмые сутки после отмены препаратов. Из шести изученных нами фторхинолонов наиболее существенное влияние на лейкограмму крови цыплят оказывали энрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин. Установлено, что цiproфлоксацин не вызывает значительных сдвигов в лейкоцитарной формуле и оказывает самое непродолжительное воздействие на лейкоциты цыплят.

Список литературы

1. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, vol. 11(1), pp. 25–39.
2. Govendir M., Hansen T., Kimble B., Norris J.M., Baral R.M., Wigney D.I., Gottlieb S., Malik R. Susceptibility of rapidly growing mycobacteria isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin and moxifloxacin // *Veterinary Microbiology*, 2011, vol. 147(1-2), pp. 113–118.
3. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2013, vol. 12(4), pp. 497–505.
4. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women // *JAMA*, 2005, vol. 293(8), pp. 949–955.
5. Martinez M., McDermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals // *The Veterinary Journal*, 2006, vol. 172(1), pp. 10–28.
6. Drlica K., Malik M., Kerns R.J., Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, vol. 52(2), pp. 385–392.
7. Bertino J.S. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics // *Clinical Ophthalmology*, 2009, vol. 3, pp. 507–521.
8. Feio M.J., Sousa I., Ferreira M., Cunha-Silva L., Saraiva R.G., Queirós C., Gameiro P. Fluoroquinolone–metal complexes: A route to counteract bacterial resistance? // *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2014, vol. 138, pp. 129–143.
9. Madurga S., Sánchez-Céspedes J., Belda I., Vila J., Giralt E. Mechanism of Binding of Fluoroquinolones to the Quinolone Resistance-Determining Region of DNA Gyrase: Towards an Understanding of the Molecular Basis of Quinolone Resistance // *ChemBioChem*, 2008, vol. 9(13), pp. 2081–2086.
10. Stein G.E., Goldstein E.J.C. Fluoroquinolones and Anaerobes // *Clinical Infectious Diseases*, 2006, vol. 42(11), pp. 1598-1607.
11. Hermsen E.D., Hovde L.B., Sprandel K.A., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Levofloxacin plus Metronidazole Administered Once Daily versus Moxifloxacin Monotherapy against a Mixed Infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49(2), pp. 685–689.

12. Pitout J.D.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, vol. 56(1), pp. 52–59.
13. Silley P., Stephan B., Greife H.A., Pridmore A. Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, vol. 60(5), pp. 999–1003.
14. Van Bambeke F., Michot J.-M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update // Clinical Microbiology and Infection, 2005, vol. 11(4), pp. 256–280.
15. Gibson J.S., Cobbold R.N., Kyaw-Tanner M.T., Heisig P., Trott D.J. Fluoroquinolone resistance mechanisms in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections in dogs // Veterinary Microbiology, 2010, vol. 146(1-2), pp. 161–166.
16. Liu X., Boothe D.M., Jin Y., Thungrat K. *In vitro* potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States // World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2012, vol. 9(2), pp. 347–354.
17. Cirz R.T., O'Neill B.M., Hammond J.A., Head S.R., Romesberg F.E. Defining the *Pseudomonas aeruginosa* SOS Response and Its Role in the Global Response to the Antibiotic Ciprofloxacin // Journal of Bacteriology, 2006, vol. 188(20), pp. 7101–7110.
18. Saroj S.D., Clemmer K.M., Bonomo R.A., Rather P.N. Novel Mechanism for Fluoroquinolone Resistance in *Acinetobacter baumannii*. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, vol. 56(9), pp. 4955–4957.
19. Riesbeck K., Andersson J., Gullberg M., Forsgren A. Fluorinated 4-quinolones induce hyperproduction of interleukin 2 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1989, vol. 86(8), pp. 2809–2813.
20. Ball P., Tilloston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future // Drug safety, 1995, vol. 13(6), pp. 343–358.
21. Моисеева А.А., Скворцов В.Н., Присный А.А. Влияние ципрофлоксацина на лейкоцитарную формулу крови цыплят при экспериментальной стафилококковой инфекции // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, 2019, Т. 239(III). С. 171–176.
22. Присный А.А., Моисеева А.А., Скворцов В.Н. Влияние ципрофлоксацина на лейкограмму крови цыплят при экспериментальном колибактериозе // Международный вестник ветеринарии, 2019, № 3. С. 28–32.

References

1. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, vol. 11(1), pp. 25–39.
2. Govendir M., Hansen T., Kimble B., Norris J.M., Baral R.M., Wigney D.I., Gottlieb S., Malik R. Susceptibility of rapidly growing mycobacteria isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin and moxifloxacin. *Veterinary Microbiology*, 2011, vol. 147(1-2), pp. 113–118.
3. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2013, vol. 12(4), pp. 497–505.
4. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L., Stamm W.E. Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Women. *JAMA*, 2005, vol. 293(8), pp. 949–955.
5. Martinez M., McDermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 2006, vol. 172(1), pp. 10–28.
6. Drlica K., Malik M., Kerns R.J., Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, vol. 52(2), pp. 385–392.
7. Bertino J.S. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clinical Ophthalmology*, 2009, vol. 3, pp. 507–521.
8. Feio M.J., Sousa I., Ferreira M., Cunha-Silva L., Saraiva R.G., Queirós C., Gameiro P. Fluoroquinolone-metal complexes: A route to counteract bacterial resistance? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2014, vol. 138, pp. 129–143.
9. Madurga S., Sánchez-Céspedes J., Belda I., Vila J., Giralt E. Mechanism of Binding of Fluoroquinolones to the Quinolone Resistance-Determining Region of DNA Gyrase: Towards an Understanding of the Molecular Basis of Quinolone Resistance. *ChemBioChem*, 2008, vol. 9(13), pp. 2081–2086.
10. Stein G.E., Goldstein E.J.C. Fluoroquinolones and Anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, vol. 42(11), pp. 1598–1607.
11. Hermsen E.D., Hovde L.B., Sprandel K.A., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Levofloxacin plus Metronidazole Administered Once Daily versus Moxifloxacin Monotherapy against a Mixed Infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49(2), pp. 685–689.
12. Pitout J.D.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, vol. 56(1), pp. 52–59.

13. Silley P., Stephan B., Greife H.A., Pridmore A. Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, vol. 60(5), pp. 999–1003.
14. Van Bambeke F., Michot J.-M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update. *Clinical Microbiology and Infection*, 2005, vol. 11(4), pp. 256–280.
15. Gibson J.S., Cobbold R.N., Kyaw-Tanner M.T., Heisig P., Trott D.J. Fluoroquinolone resistance mechanisms in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections in dogs. *Veterinary Microbiology*, 2010, vol. 146(1-2), pp. 161–166.
16. Liu X., Boothe D.M., Jin Y., Thungrat K. *In vitro* potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2012, vol. 9(2), pp. 347–354.
17. Cirz R.T., O'Neill B.M., Hammond J.A., Head S.R., Romesberg F.E. Defining the *Pseudomonas aeruginosa* SOS Response and Its Role in the Global Response to the Antibiotic Ciprofloxacin. *Journal of Bacteriology*, 2006, vol. 188(20), pp. 7101–7110.
18. Saroj S.D., Clemmer K.M., Bonomo R.A., Rather P.N. Novel Mechanism for Fluoroquinolone Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56(9), pp. 4955–4957.
19. Riesbeck K., Andersson J., Gullberg M., Forsgren A. Fluorinated 4-quinolones induce hyperproduction of interleukin 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1989, vol. 86(8), pp. 2809–2813.
20. Ball P., Tilloston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug safety*, 1995, vol. 13(6), pp. 343–358.
21. Moiseeva A.A., Skvortsov V.N., Prisnyi A.A. Vliyanie tsiprofloksatsina na leykotsitarnuyu formulu krovi tsyplyat pri eksperimental'noy stafilokokkovoy infektsii [Influence of ciprofloxacin on chick blood leukocytic formula in experimental staphylococcal infection]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni N.E. Baumana* [Scientists notes from the N.E. Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine]. 2019, Vol. 239(III). pp. 171–176.
22. Prisnyi A.A., Moiseeva A.A., Skvortsov V.N. Vliyanie tsiprofloksatsina na leykogrammu krovi tsyplyat pri eksperimental'nom kolibakterioze [Effect of ciprofloxacin on chick blood leukogram in experimental colibacillosis]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii* [International Journal of Veterinary Medicine], 2019, № 3. pp. 28–32.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Присный Андрей Андреевич, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник

Белгородского филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгородский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация
andreyprisny@gmail.com*

Моисеева Анна Анатольевна, младший научный сотрудник Белгородского филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгородский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация
annamoiseeva1202@yandex.ru*

Скворцов Владимир Николаевич, д.в.н., руководитель Белгородского филиала

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Белгородский филиал*

*ул. Курская, 4, г. Белгород, 308002, Российская Федерация
andreyprisny@gmail.com*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Prisnyi Andrey Andreevich, Doctor of Biology, Associated professor, leading researcher of Belgorod Department

*Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department
4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation*

andreyprisny@gmail.com

SPIN-code: 2523-4576

ORCID: 0000-0001-5229-8337

ResearcherID: M-9243-2017

Scopus Author ID: 56358999400

Moiseeva Anna Anatolievna, junior researcher of Belgorod Department

Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko

of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department

4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation

annamoiseeva1202@yandex.ru

SPIN-code: 2515-3804

ORCID: 0000-0003-2730-3012

ResearcherID: AAH-1579-2019

Scopus Author ID: 57214232539

Skvortsov Vladimir Nikolaevich, Doctor of Veterinary, Head of Belgorod Department

Federal Research Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Ya.R. Kovalenko

of the Russian Academy of Sciences, Belgorod Department

4, Kurskaya str., Belgorod, 308002, Russian Federation

andreyprisny@gmail.com

SPIN-code: 2006-3989

ORCID: 0000-0002-9629-0000

ResearcherID: AAN-4978-2020

Scopus Author ID: 57193017500