

УДК 636:615.32

DOI: 10.33284/2658-3135-103-3-204

Лекарственные растения и их применение в животноводстве

Г.К. Дускаев, Г.И. Левахин, Н.Н. Докина

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (г. Оренбург)

Аннотация. Актуальность изучаемой научной проблемы определяется глобальным осознанием необходимости сокращения использования кормовых антибиотиков в животноводстве, с разработкой альтернативных подходов к контролю бактериальных инфекций у сельскохозяйственных животных. Это подтверждается принятием «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» (сентябрь 2017 года – Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р) и первыми данными эпиднадзора об устойчивости к противомикробным препаратам (январь 2018 года – доклад Всемирной организации здравоохранения), свидетельствующими о высоком уровне устойчивости к антибиотикам ряда серьёзных бактериальных инфекций в странах как с высоким, так и с низким уровнем доходов. Уже сегодня в ЕС на лечение резистентных патогенов затрачивается 1,5 млрд евро в год; в США – расходы по управлению антибиотикорезистентностью составляют 0,1-10 млрд дол. США в год. По данным ВОЗ, в ближайшие 35 лет ожидается гибель около 300 млн человек по причине антибиотикорезистентности. К 2050 году антибиотикорезистентность может привести к снижению мирового ВВП на 2-3,5 % и ущерб в 100 трлн дол. В этой связи поиск альтернативных веществ – аналогов кормовым антибиотикам является актуальной задачей, так как результаты будут соответствовать мировому уровню исследований, что подтверждается активизацией исследований ведущими научными мировыми лабораториями именно по фитохимическим веществам, подчеркивая их перспективность, а также формированием мировых приоритетов использования различных фитохимических веществ для получения сельскохозяйственной продукции в качестве альтернатив антибиотикам (декабрь 2016 года – 2-й Международный симпозиум по альтернативам антибиотикам, штаб-квартира Всемирной организации по охране здоровья животных (OIE), Париж, Франция).

Ключевые слова: сельскохозяйственные животные, продуктивность, экстракты лекарственных растений, иммунитет, пищеварение, антибиотик.

UDC 636:615.32

Medicinal plants and their use in animal husbandry

Galimzhan K Duskaev, Georgy I Levakhin, Nina N Dokina

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Orenburg, Russia)

Summary. The relevance of the studied research problem is determined by the global awareness of the need to reduce the use of feed antibiotics in animal husbandry and by the development of alternative approaches to control bacterial infections in farm animals. It is confirmed by the adoption of the "Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation until 2030" (September 2017 - Order of the Government of the Russian Federation No. 2045-r) and the first surveillance data on antimicrobial resistance (January 2018 - report of the World Health Organization), indicating high levels of antibiotic resistance for a number of serious bacterial infections in both high- and low-income countries. At present, the EU is already spending 1.5 billion euros per year on treatment of resistant pathogens; in the United States, the cost of managing antibiotic resistance is 0.1-10 billion USD per year. According to the WHO, in the next 35 years, about 300 million people are expected to die due to antibiotic resistance.

By 2050, antibiotic resistance could lead to a decrease in global GDP by 2-3.5% and damage of \$ 100 trillion. In this regard, the search for alternative substances - analogs to feed antibiotics is an urgent task, since the results will correspond to the world level of research, which is confirmed by the intensification of research by the world's leading scientific laboratories specifically on phytochemicals, emphasizing their potential, as well as the formation of world priorities for the use of various phytochemicals for obtaining agricultural products as alternatives to antibiotics (December 2016 - 2nd International Symposium on Alternatives to Antibiotics, headquarters of the World Organization for Animal Health (OIE), Paris, France).
Key words: farm animals, productivity, herbal extracts, immunity, digestion, antibiotic.

Введение.

Во всём мире антибиотики используются для лечения инфекций у людей и животных. В дополнение к терапевтическому применению у животных антибиотики обычно добавляются им в корм в небольших количествах в качестве профилактики и в целях стимулирования роста (Hashemi SR and Davoodi H, 2011). Однако наблюдаются повышение устойчивости микробов к противомикробным препаратам и снижение способности имеющихся противомикробных препаратов лечить распространённые инфекции. Устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой серьёзную угрозу для здоровья и благополучия людей и животных, что оказывает огромное влияние на продовольственную безопасность (Hoelzer K et al., 2017). В настоящее время мир сталкивается с дилеммой снижения количества новых терапевтических средств для лечения различных заболеваний как у людей, так и у животных (Cheesman MJ et al., 2017). Общество может вступать в постантибиотическую эру, когда существующие антибиотики постепенно становятся неэффективными из-за резистентности. Это создаёт серьёзную угрозу для здоровья, а также для национальной безопасности, например, пандемия и биотерроризм (Lowrence RC et al., 2018). Текущие оценки показывают ежегодное число погибших 700000 человек из-за устойчивости к антибиотикам и прогноз, что к 2050 году 10 млн жизней могут подвергнуться риску, если не будет сделано ничего, чтобы остановить течение в сторону увеличения устойчивости к антибиотикам (Yelin I and Kishony R, 2018). Более того, люди, живущие в развивающихся странах, где значительная заболеваемость и смертность связаны с инфекционными заболеваниями, будут в наибольшей степени поражены этой ситуацией (Elisha IL et al., 2017).

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения выпустила подробный список приоритетных патогенов, в том числе таких микробов, как *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и т. д. (Tacconelli E et al., 2018). Эти патогены имеют высокий уровень устойчивости к большинству существующих антибиотиков, таких как карбапенем, ванкомиин, пенициллин, ампициллин и антибиотик третьего поколения – цефалоспорин.

Формирование биоплёнки является одной из стратегий устойчивости многих патогенных микроорганизмов, что делает их более трудными для лечения, чем их планктонные аналоги (de la Fuente-Núñez C et al., 2012). Биоплёнка представляет собой сложную матрицу сообществ микроорганизмов, состоящую из полисахаридов, белков и других органических компонентов, в которых клетки соединяются, образуя прочные связи с биотическими или абиотическими поверхностями (Bazargani MM and Rohloff J, 2016). Биоплёнки позволяют микробам, которые прикрепляются к поверхности, сохраняться даже при наличии суровых условий, таких как естественная защита хозяина и антимикробные агенты (Jamal M et al., 2018). Следовательно, образование биоплёнки является одним из косвенных способов действия бактерий, устойчивых к антибиотикам (Letsididi KS et al., 2018), переносящих в том числе гены устойчивости в составе микросообщества биоплёнок (Lebeaux D et al., 2014).

Многие виды бактериальных родов общего спектра действия, такие как *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Pasteurella*, *Bacillus*, *Salmonella* и другие вызывают инфекции, которые трудно поддаются лечению из-за их способности образовывать биоплёнки (Chakraborty S et al., 2018; Petrucci B et al., 2018). Биоплёнки могут быть вовлечены в более чем 60 % микробных ин-

фекций (Das MC et al., 2016; Macia MD et al., 2018), в то время как две трети всех бактериальных инфекций человека вызваны биоплёнками (de la Fuente-Núñez C et al., 2016).

Необходимость решения этих проблем в сочетании с ограниченным количеством новых противомикробных препаратов даёт достаточную мотивацию для расширения поиска потенциальных лекарств из разных источников (Betts JW et al., 2018). Усилия, сфокусированные на исследовании природных веществ, являются многообещающими, поскольку значительный процент новых утверждённых антибактериальных средств это – либо сами натуральные продукты, либо их производные (Brown DG et al., 2014).

Лекарственные растения представляют собой богатый резервуар соединений, обладающих многочисленными биологическими свойствами, включая антимикробные свойства (Romulo A et al., 2018; Ribeiro IC de O et al., 2018; Ogbole OO et al., 2018), что делает их хорошим ресурсом для поиска полезных и новых антимикробных продуктов. Всемирная организация здравоохранения также признаёт место растений в качестве основы первичной медико-санитарной помощи для более половины населения мира, особенно в странах с ограниченными ресурсами (Quiles AM et al., 2018). Биологически активные продукты на растительной основе могут способствовать укреплению здоровья животных, если они включены в качестве корма и пищевых компонентов (Eloff JN et al., 2009).

Лекарственные растения и их эффективность

Лекарственные растения использовались во всём мире для профилактики и лечения заболеваний человека и животных на протяжении веков. Этноветеринарные исследования и основополагающие документы, описывающие традиционное и недавнее использование лекарственных растений (Disler M et al., 2014; Mayer M et al., 2014; Schmid K et al., 2012), могут быть использованы в качестве альтернативы или в качестве вспомогательного средства для сокращения использования антибиотиков в животноводстве. Бактериальные механизмы лекарственной устойчивости действуют на последовательных линиях защиты при поступлении, накоплении или последующей токсичности (Yelin I and Kishony R, 2018). Эти механизмы кодируются геномными изменениями в диапазоне от точечных мутаций до сборки ранее существовавших генетических элементов и до горизонтального импорта генов из окружающей среды. Между механизмами резистентности и спектром кодирующих их генетических изменений преобладает отношение «многие ко многим».

Определена антимикробная эффективность и цитотоксичность некоторых малоизученных растений семейства миртовых, эндемичных в Южной Африке (Famuyide IM et al., 2019b). Также была определена способность растительных экстрактов ингибировать или разрушать предварительно сформированные бактериальные биоплёнки в отношении шести распространённых патогенов, а именно: грамположительных бактерий (*Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella Typhimurium*).

Установлено, что разновидности *Syzygium legatii*, *Syzygium masukuense* и *Syzygium* обладали лучшей активностью в отношении значений грамотрицательных и грамположительных бактерий в диапазоне от 0,04 до 0,08 мг/мл (Famuyide IM et al., 2019a). *Eugenia erythrophylla* имела лучшую минимальную ингибирующую концентрацию (0,02 мг/мл) против *Bacillus cereus*. Многие экстракты отличаются относительно низкой цитотоксичностью, обладают способностью уменьшать образование биоплёнки и имеют хороший или низкий потенциал уничтожения предварительно сформированных биоплёнок.

Учёные изучали растения *Cerrado* с антимикробным действием против *Staphylococcus spp.* и *Escherichia coli* крупного рогатого скота (Ribeiro IC et al., 2018). Были выявлены меж- и внутриспецифические бактериальные изменения восприимчивости к экстрактам. Водный экстракт из *Caryocar Brasiliense Cambess* (листья) произвёл большие зоны ингибирования против штаммов *E.coli*, чем другие отобранные экстракты. Однако водный экстракт из *Schinopsis brasiliensis* был наиболее эффективным против штаммов *Staphylococcus spp.* ($P \leq 0,001$). Флавоноиды были основными метаболитами, обнаруженными в этанольных экстрактах *A. crassiflora*, а также в водных и

этанольных экстрактах из *C. brasiliense*, в то время как дубильные вещества были основными метаболитами в экстрактах листьев *S. brasiliensis*.

Растения (*Salvadora persica* L., *Colophospermum mopane*, J. Leonard и *Dichrostachys cinerea* (неочищенные экстракты) были протестированы на потенциальную антибактериальную активность против клинических изолятов *Staphylococcus aureus* ATCC33862 и *Escherichia coli* ATCC25922 (Mudzengi CP et al., 2017). Были определены минимальные ингибирующие концентрации неочищенных растительных экстрактов. *Colophospermum mopane*, *S. persica* и *D. cinerea* проявили антибактериальную активность, причём метанольные экстракты показали лучшие результаты, чем водные.

Лекарственные растения и их применение в животноводстве

Растительные метаболиты считаются альтернативными агентами для снижения резистентных микроорганизмов и антимикробных остатков в пищевых продуктах животного происхождения (Toyang NJ et al., 2007; Sampimon OC et al., 2011; Samoilova Z et al., 2014). Растительные экстракты ингибируют микроорганизмы от жвачных животных или других животных. Экстракты из *Solanum paniculatum* L. (*Jurubeba*) и *Punica granatum* L. (*Romã*) проявляют антибактериальное действие против микроорганизмов, вызывающих мастит крупного рогатого скота (Pereira AV et al., 2010), *Rhodomyrtus tomentosa* (экстракт листьев розового мирта) обладает мощным антибактериальным действием против золотистого стафилококка (Mordmuang A and Voravuthikunchai SP, 2015). Танины являются основными антимикробными метаболитами в растительных экстрактах, а также ингибируют ферменты и изменяют обмен веществ через мембранные или клеточные стенки (Mello CP and Santos SC, 2002).

Оценена антибактериальная активность водных и метанольных экстрактов отдельных видов *Salvadoraceae* и *Leguminosae*, используемых в управлении здоровьем животных.

Отмечено (Sinz S et al., 2019), что фенольные растительные экстракты обладают аддитивным действием по отношению к образованию рубцового метана и аммиака *in vitro*.

Использовались двух- и трёхкомпонентные композиции экстрактов из коры *Acacia mearnsii* (акация), семян *Vitis vinifera* (виноград), листьев *Camellia sinensis* (зелёный чай), листьев *Uncaria gambir* (имбирь), ягод *Vaccinium macrocarpon* (клюква), семян *Fagopyrum esculentum* (гречиха) и листьев гинкго (гинкго). Образование метана было снижено на 7-9 % за счёт акации, виноградных косточек и зелёного чая и, кроме того, большинства комбинаций экстрактов с акацией. Виноградные косточки и зелёный чай отдельно и в сочетании с акацией также снижали долю метана в общем объёме газа.

Ряд растительных экстрактов, богатых полифенолами и отдельными фенолами, проявили активность против образования метана (Sinz S et al., 2018). Среди полифенолов особенно дубильные вещества могут защищать пищевой белок от разрушения рубца до аммиака (McSweeney CS et al., 2001; Dijkstra J et al., 2011) и таким образом помогают одновременно уменьшать образование азота в моче и вредные выбросы азота. Их природное происхождение делает фенолы лучше воспринимаемыми потребителями в качестве кормовых добавок, чем синтетические соединения.

Была проведена оценка продуктивных и физиологических реакций крупного рогатого скота на откорме с добавлением экстракта *Yucca schidigera* (de Sousa OA et al., 2019). В этом эксперименте оценивались эффекты добавления сапонинсодержащего кормового ингредиента, изготовленного из очищенного экстракта *Yucca schidigera*, на производительность, здоровье и физиологические реакции крупного рогатого скота (105 телят ангус×геррефорд). В совокупности результаты этого эксперимента позволяют предположить, что добавление вещества в дозе 2 г/животное в день повышает производительность и положительно сказывается на лечении респираторного заболевания у крупного рогатого скота на откорме.

Изучались производительность, здоровье и физиологические реакции недавно отнятых от матерей особей молодняка крупного рогатого скота на рационах, дополненных кормовыми антибиотиками или альтернативными кормовыми ингредиентами (ионофоры, растительные экстракты) (de Souza KA et al., 2018). В совокупности включение альтернативных кормовых ингредиентов

предотвратило снижение эффективности кормления на откормочной площадке и улучшило выработку антител при вакцинации против респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота, а также на адренкортикальные и врождённые иммунные ответы крупного рогатого скота (Lippolis KD et al., 2017).

Желудочно-кишечные и респираторные заболевания у телят и поросят приводят к значительным экономическим потерям в животноводстве. Сообщалось (Aurtle H et al., 2016) о высокой заболеваемости диареей (телята ≤ 35 %; поросята ≤ 50 %) и респираторными заболеваниями (телята ≤ 80 %; поросята ≤ 40 %). Несмотря на очень разнообразную этиологию и патофизиологию этих заболеваний, лечение антимикробными препаратами часто является терапией первой линии. Мультиантимикробная резистентность к патогенам приводит к международному несоответствию, необходимо усиление исследования в поиске новых вариантов лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее перспективными кандидатами для желудочно-кишечных заболеваний являются *Allium sativum* L., *Mentha x piperita* L. и *Salvia officinalis* L. Для заболеваний дыхательных путей наиболее перспективными были признаны эхинацея пурпурная (L.), *Thymus vulgaris* L. и *Althea officinalis* L., а также эхинацея пурпурная (L.), *Camellia sinensis* (L.), *Glycyrrhiza glabra* L. и *Origanum vulgare* L. были определены как лучшие кандидаты для модуляции иммунной системы и воспаления.

Иммуномодулирующая активность *Allium sativum* L. у свиней (Yan L and Kim IH, 2013) и домашней птицы (Hanieh H et al., 2010) может сохраняться у телят с ослабленным иммунитетом для поддержки их иммунной защиты. Его антибактериальное действие на *Escherichia coli* и *Salmonella* ssp. *in vitro* предполагают высокую вероятность антибактериальной активности *in vivo* (Ushimaru PI et al., 2012; Meriga B et al., 2012; Karuppiiah P et al., 2012).

Наиболее перспективным видом растений для стимуляции иммунной системы является *Echinacea purpurea* (L.). Было показано, что эхинацея пурпурная (L.) усиливает иммунный ответ на вакцинацию рожи свиней у поросят (Maass N et al., 2005). Было обнаружено, что различные виды эхинацеи увеличивают общее количество белых клеток и эритроцитов у лошадей (O'Neill W et al., 2002).

В некоторых клинических исследованиях сообщалось о положительном влиянии *Camellia sinensis* (L.) на здоровье кишечника, о чём свидетельствует снижение распространённости диареи у поросят, а также снижение показателей роста (Bruins MJ et al., 2011). Экспериментальное испытание на диете с экстрактом цельного растения *Camellia sinensis* (L.) выявило значительное снижение количества *кlostридий*, но также *энтерококков* при подсчёте в кале поросят по сравнению со стандартной диетой с антибиотиками (Zanchi R et al., 2008).

Bridi R et al. (2019) изучали антиоксидантное действие экстрактов нативных чилийских растений (*канело (Drimys winteri)*, *nalca (Gunnera tinctoria)*, *tiaca (Caldcluvia paniculata)* и *ulmo (Eucryphia cordifolia)*) на липопероксидирование и окисление белков мышц крупного рогатого скота. Все экстракты снижали окисление липидов, вызванное производными 2,2'-азо-бис (2-амидинопропан) дигидрохлорида, в пределах от 30 % до 50 %.

В другом исследовании (Zhu N et al., 2019) изучалось влияние растительных экстрактов и виргиниамицина на показатели роста бройлеров, а также на состав и функцию кишечной микробиоты хозяина. Результаты показали, что цыплята, получавшие 400 мг/кг растительных экстрактов (группа НРЕ), имели значительно более высокую среднюю массу тела на 28-й день по сравнению с контрольной группой (СТ; $P \leq 0,05$) и более низкое соотношение корма к мясу в течение 15-го дня – 42 ($P \leq 0,01$). В группе НРЕ на 14-й день относительное содержание двух бактериальных типов и 10 бактериальных родов значительно увеличилось в микробиоте подвздошной кишки, а относительное содержание трёх бактериальных типов и четырёх бактериальных родов уменьшилось. Относительная численность рода *Lactobacillus* в микробиоте слепой кишки снизилась с 21,48 % (группа СТ) до 8,41 % (кормили 200 мг/кг РЕ; группа LPE), 4,2 % (группа НРЕ) и 6,58 % (кормили 30 мг/кг); *virginiamycin*; (группа VIRG) через 28 дней. Напротив, *Faecalibacterium* и неклассифицированные *Rikenellaceae* увеличились в изобилии в группе НРЕ (с 18 до 28,46 % и с 10,83 до 27,63 % соответ-

ственно), тогда как *Bacteroides* (36,7 %) и *Lachnospiraceae* увеличились в изобилии в группе VIRG. Анализ функции PICRUSt показал, что микробиота подвздошной кишки в группах лечения ПЭ была более обогащена генами, связанными с мезолизмом кофакторов и витаминов. Кроме того, микробиоты слепой кишки групп LPE и HPE были обогащены генами, для которых было предсказано, что они кодируют ферменты в пределах 15 и 20 путей соответственно. Эти пути включали переваривание и всасывание белков, метаболизм аминокислот, биосинтез липидов, биосинтез липополисахаридов, цитратный цикл (цикл ТСА) и метаболизм липоевой кислоты. Аналогичным образом группа VIRG была обогащена 55 метаболическими путями (17 – в двенадцатиперстной кишке, 18 – в подвздошной кишке и 20 – в слепой кишке) на 28-й день ($P < 0,05$). Таким образом, результаты показали, что наблюдаемое увеличение производительности роста бройлеров после добавления PE или VIRG может быть связано с улучшением микробного состава кишечника и метаболической функции.

Установлено (Olagaray KE et al., 2019), что пищевая добавка экстракта *Scutellaria baicalensis* во время ранней лактации уменьшает количество соматических клеток молока и увеличивает молочную продуктивность общей лактации у молочного скота.

Шлемник байкальский уже давно используется в китайской медицине в связи с его противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, связанными с наличием флавоноидов, вызывающих эти эффекты. Известно, что четыре основных флавоноида, выявленные в *Scutellaria baicalensis* – байкалейн, байкалин, вогонозид и вогонин (10,1, 5,4, 3,6 и 1,3 % сухого вещества) (Wang HZ et al., 2007) обладают противовоспалительным действием (Li-weber M, 2009).

Хотя эти флавоноиды показали терапевтический эффект при независимой оценке, существует большой потенциал для фармакокинетических взаимодействий между этими компонентами, которые могут сделать цельные экстракты растений более эффективными, чем отдельные компоненты (Li C et al., 2011).

Микробиом рубца, вероятно, влияет на биодоступность этих флавоноидов, однако степень деградации этих флавоноидов неизвестна. Благодаря исследованиям с флавоноидом кверцетином известно, что гликозилированные или полимерные формы флавоноидов более биодоступны для жвачных животных, чем их аналоги агликоны (в свободной форме) (Berger LM et al., 2012). Некоторые другие флавоноиды, употребляемые в течение смены рациона, также с неизвестной биодоступностью способствуют повышению продуктивности общей лактации (Tedesco D et al., 2004), повышают продуктивность молока с коррекцией энергии общей лактации (ECM) (Winkler A et al., 2015) и снижают повреждение печени (Stoldt A et al., 2015).

Предварительные эксперименты на коровах предоставили доказательства того, что раннее добавление флавоноидов в период лактации увеличивало выработку молока в течение первых двух месяцев лактации (Robert F et al., 2014), но эти эффекты производства молока не были замечены после второго месяца лактации.

Выводы

Этот краткий обзор представил ряд лекарственных растений, используемых в качестве потенциальных аналогов терапевтического варианта при желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях и веществ, стимулирующих продуктивность у сельскохозяйственных животных. Исходя из их многокомпонентных композиций, разностороннего действия лекарственных растений как «многоцелевых лекарств», есть возможность их постоянного использования в кормлении с целью профилактики респираторных и желудочно-кишечных заболеваний. В сочетании с содержанием, кормлением и гигиеной животных, лекарственные растения являются частью устойчивого, естественного варианта улучшения здоровья животных и сокращения использования противомикробных препаратов в животноводстве. Результаты этого обзора подтверждают *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, для профилактики заболеваний сельскохозяйственных животных, оценки ростостимулирующих и иммуномодулирующих свойств.

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2019-2021 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0761-2019-0005)

Литература

1. Ayrle H, Mevissen M, Kaske M, Nathues H, Gruetzner N, Melzig M and Walkenhorst M. Medicinal plants - prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review. BMC Vet Res. 2016;12:89. doi: 10.1186/s12917-016-0714-8
2. Bazargani MM, Rohloff J. Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia Coli* biofilms. Food Microbiol. 2016;61:156-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.09.036>
3. Berger LM, Wein S, Blank R, Metges CC, Wolfram S. Bioavailability of the flavonol quercetin in cows after intraruminal application of quercetin aglycone and rutin. J Dairy Sci. 2012;95(9):5047-5055. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5439>
4. Betts JW, Hornsey M, La Ragione RM. Novel antibacterials: alternatives to traditional antibiotics. Advances in Microbial Physiology. 2018;73:123-169. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2018.06.001>
5. Bridi R, Giordano A, Peñailillo MF, Montenegro G. Antioxidant effect of extracts from native chilean plants on the lipoperoxidation and protein oxidation of bovine muscle. Molecules. 2019;24(18):3264. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24183264>
6. Brown DG, Lister T, May-Dracka TL. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery. Bioorganic Med Chem Lett. 2014;24(2):413-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.059>
7. Bruins MJ, Vente-Spreuwerberg MAM, Smits CH, Frenken LGJ. Black tea reduces diarrhoea prevalence but decreases growth performance in enterotoxigenic *Escherichia coli*-infected post-weaning piglets. J Anim Physiol Anim Nutr. 2011;95(3):388-398. doi: 10.1111/j.1439-0396.2010.01066.x
8. Chakraborty S, Dutta TK, De A, Das M, Ghosh S. Impact of bacterial biofilm in veterinary medicine: an overview. Int J Curr Microbiol App Sci. 2018;7(4):3228-3239. doi: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.704.366>
9. Cheesman MJ, Ilanko A, Blonk B, Cock IE. Developing new antimicrobial therapies: are synergistic combinations of plant extracts/compounds with conventional antibiotics the solution? Pharmacogn Rev. 2017;11(22):57-72. doi: 10.4103/phrev.phrev_21_17
10. Das MC, Sandhu P, Gupta P, Rudrapaul P, De UC, Tribedi P, Akhter Y, Bhattacharjee S. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by Vitexin: A combinatorial study with azithromycin and gentamicin. Sci Rep. 2016;6:23347. doi: 10.1038/srep23347
11. De la Fuente-Núñez C, Cardoso MH, De Souza Candido E, Franco OI, Hancock REW. Synthetic antibiofilm peptides. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2016;1858(5):1061-1069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.12.015>
12. De la Fuente-Núñez C, Korolik V, Bains M, Nguyen U, Breidenstein EBM, Horsman S, Lewenza S, Burrows L, Hancock REW. Inhibition of bacterial biofilm formation and swarming motility by a small synthetic cationic peptide. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56(5):2696-2704. doi: 10.1128/AAC.00064-12
13. De Sousa OA, Cooke RF, Brandão AP, Schubach KM, Schumacher TF, Bohnert DW, Marques RS. Productive and physiological responses of feeder cattle supplemented with *Yucca schidigera* extract during feedlot receiving. J Anim Sci. 2019;97(1):208-219. doi: <https://doi.org/10.1093/jas/sky412>
14. De Souza KA, Cooke RF, Schubach KM, Brandão AP, Schumacher TF, Prado IN, Marques RS, Bohnert DW. Performance, health and physiological responses of newly weaned feedlot cattle supplemented with feed-grade antibiotics or alternative feed ingredients. Animal. 2018;12(12):2521-2528. doi: 10.1017/S1751731118000551
15. Dijkstra J, Oenema O, Bannink A. Dietary strategies to reducing N excretion from cattle: implications for methane emissions. Curr Opin Environm Sustain. 2011;3(5):414-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2011.07.008>

16. Disler M, Ivemeyer S, Hamburger M, Vogl CR, Tesic A, Klarer F, Meier B, Walkenhorst M. Ethnoveterinary herbal remedies used by farmers in four north-eastern Swiss cantons (St. Gallen, Thurgau, Appenzell Innerrhoden and Appenzell Ausserrhoden). *J Ethnobiol Ethnomed.* 2014;10:32. doi: 10.1186/1746-4269-10-32
17. Elisha IL, Botha FS, McGaw LJ, Eloff JN. The antibacterial activity of extracts of nine plant species with good activity against *Escherichia Coli* against five other bacteria and cytotoxicity of extracts. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):133. doi: 10.1186/s12906-017-1645-z
18. Eloff JN, McGaw LJ. Application of plant extracts and products in veterinary medicine. *New Strategies Combating Bacterial Infection.* Ahmad I, Aqil F, editors. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GMBH & Co.KGaA; 2009:205-228.
19. Famuyide IM, Aro AO, Fasina FO, Eloff JN, McGaw LJ. Antibacterial and antibiofilm activity of acetone leaf extracts of nine under-investigated south African *Eugenia* and *Syzygium* (Myrtaceae) species and their selectivity indices. *BMC Complement Altern Med.* 2019a;19:141. doi: 10.1186/s12906-019-2547-z
20. Famuyide IM, Aro AO, Fasina FO, Eloff JN, McGaw LJ. Antibacterial activity and mode of action of acetone crude leaf extracts of under-investigated *Syzygium* and *Eugenia* (Myrtaceae) species on multidrug resistant porcine diarrhoeagenic *Escherichia coli*. *BMC Vet Res.* 2019b;15(1):162. doi: 10.1186/s12917-019-1914-9
21. Hanieh H, Narabara K, Piao M, Gerile C, Abe A, Kondo Y. Modulatory effects of two levels of dietary Alliums on immune response and certain immunological variables, following immunization, in White Leghorn chickens. *Anim Sci J.* 2010;81(6):673-680. doi: 10.1111/j.1740-0929.2010.00798.x
22. Hashemi SR, Davoodi H. Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition. *Vet Res Commun.* 2011;35(3):169-180. doi: 10.1007/s11259-010-9458-2
23. Hoelzer K, Wong N, Thomas J, Talkington K, Jungman E, Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res.* 2017;13(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1131-3>
24. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>
25. Karuppiyah P, Rajaram S. Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(8):597-601. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60104-X
26. Lebeaux D, Ghigo J.-M, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(3):510-543. doi: 10.1128/MMBR.00013-14
27. Letsididi KS, Lou Z, Letsididi R, Mohammed K, Maguy BL. Antimicrobial and antibiofilm effects of trans-cinnamic acid nanoemulsion and its potential application on lettuce. *Lwt.* 2018;94:25-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.04.018>
28. Li C, Lin G, Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones. *Biopharm Drug Dispos.* 2011;32:427-445. doi: 10.1002/bdd.771
29. Lippolis KD, Cooke RF, Schumacher T, Brandão AP, Silva LGT, Schubach KM, Marques RS, Bohnert DW. Physiologic, health, and performance responses of beef steers supplemented with an immunomodulatory feed ingredient during feedlot receiving. *Journal of Animal Science.* 2017;95(11):4945-4957. doi: <https://doi.org/10.2527/jas2017.1837>
30. Li-weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):57-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.09.005
31. Lawrence RC, Ramakrishnan A, Sundaramoorthy NS, Shyam A, Mohan V, Subbarao HMV, Ulaganathan V, Raman T, Solomon A, Nagarajan S. Norfloxacin salts of carboxylic acids curtail planktonic and biofilm mode of growth in ESKAPE pathogens. *J Appl Microbiol.* 2018;124(2):408-422. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.13651>

32. Maass N, Bauer J, Paulicks BR, Bohmer BM, Roth-Maier DA. Efficiency of *Echinacea purpurea* on performance and immune status in pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2005;89(7-8):244-252. doi: 10.1111/j.1439-0396.2005.00501.x
33. Macia MD, Del Pozo JL, Díez-Aguilar M, Guinea J. Microbiological diagnosis of biofilm-related infections. *Enferm Infec Micr Cl.* 2018;36(6):375-381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.006>
34. Mayer M, Vogl CR, Amorena M, Hamburger M, Walkenhorst M. Treatment of organic livestock with medicinal plants: a systematic review of European ethnoveterinary research. *Forschende Komplementärmedizin.* 2014;21(6):375-386. doi: 10.1159/000370216
35. McSweeney CS, Palmer B, McNeill DM, Krause DO. Microbial interactions with tannins: nutritional consequences for ruminants. *Anim Feed Sci Technol.* 2001;91:83-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(01\)00232-2](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(01)00232-2)
36. Mello CP, Santos SC. Taninos. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, 4 ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora Universitária, UFRGS; 2002: 950 p.
37. Meriga B, Mopuri R, MuraliKrishna T. Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities of bulb extracts of *Allium sativum*. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5(5):391-395. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60065-0
38. Mordmuang A, Voravuthikunchai SP. *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. leaf extract: an alternative approach for the treatment of staphylococcal bovine mastitis. *Res Vet Sci.* 2015;102:242-246. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.07.018
39. Mudzengi CP, Murwira A, Tivapasi M, Murungweni C, Burumu JV and Halimani T. Antibacterial activity of aqueous and methanol extracts of selected species used in livestock health management. *Pharm Biol.* 2017; 55(1): 1054-1060. doi: 10.1080/13880209.2017.1287744
40. O'Neill W, McKee S, Clarke AF. Immunological and haematinic consequences of feeding a standardised *Echinacea (Echinacea angustifolia)* extract to healthy horses. *Equine Vet J.* 2002;34(3):222-227. doi: 10.2746/042516402776186001
41. Ogbole OO, Segun PA, Fasini PS. Antimicrobial and antiprotozoal activities of twenty-four Nigerian medicinal plant extracts. *S Afr J Bot.* 2018;117:240-246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.05.028>
42. Olagaray KE, Brouk MJ, Mamedova LK, Sivinski SE, Liu H, Robert F, Dupuis E, Zachut M, Bradford BJ. Dietary supplementation of *Scutellaria baicalensis* extract during early lactation decreases milk somatic cells and increases whole lactation milk yield in dairy cattle. *PLoS One.* 2019;14(1): e0210744. doi: 10.1371/journal.pone.0210744
43. Pereira AV, Silva VA, Freitas AFR, Pereira MSV, Trevisan LFA, Costa MRM. Extratos vegetais: atividade antimicrobiana e genética sobre plasmídios de resistência a antibióticos em microrganismos. *Rev Biol Farmac.* 2010;4:60-65.
44. Petruzzi B, Dalloul RA, LeRoith T, Evans NP, Pierson FW, Inzana TJ. Biofilm formation and avian immune response following experimental acute and chronic avian cholera due to *Pasteurella Multocida*. *Vet Microbiol.* 2018;222:114-123. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.07.005
45. Quiles AM, Fernandez-Arche MA, Garcia-Gimenez MD, De La Puerta R. Potential therapeutic applications of the genus *annona*: local and traditional uses and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2018;225:244-270. doi: 10.1016/j.jep.2018.06.014
46. Ribeiro IC de O, Mariano EGA, Careli RT, Morais-Costa F, de Sant'anna FM, Pinto MS, de Souza MR, Duarte ER. Plants of the cerrado with antimicrobial effects against *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* from cattle. *Bmc Vet Res.* 2018;14:32. doi: 10.1186/s12917-018-1351-1
47. Ribeiro IC de O, Mariano EGA, Careli RT, Morais-Costa F, de Sant'Anna FM, Pinto MS, de Souza MR, Duarte ER. Plants of the Cerrado with antimicrobial effects against *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* from cattle. *BMC Vet Res.* 2018;14:32. doi: 10.1186/s12917-018-1351-1
48. Robert F., Leboeuf L., Dupuis E. *Scutellaria baicalensis* extract improves milk production in dairy cows. 5th Annual Meeting of EAAP. Copenhagen; 2014: 372 p.

49. Romulo A, Zuhud EAM, Rondevaldova J, Kokoska L. Screening of in vitro antimicrobial activity of plants used in traditional Indonesian medicine. *Pharm Biol.* 2018;56(1):287-293. doi: 10.1080/13880209.2018.1462834
50. Samoilova Z, Smirnova G, Muzyka N, Oktyabrsky O. Medicinal plant extracts variously modulate susceptibility of *Escherichia coli* to different antibiotics. *Microbiol Res.* 2014;169(4):307-313. doi: 10.1016/j.micres.2013.06.013
51. Sampimon OC, Lam TJGM, Mevius DJ, Schukken YH, Zadoks RN. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. *Vet Microbiol.* 2011;150(1-2):173-179. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.01.017
52. Schmid K, Ivemeyer S, Vogl C, Klarer F, Meier B, Hamburger M, Walkenhorst M. Traditional use of herbal remedies in livestock by farmers in 3 Swiss cantons (Aargau, Zurich, Schaffhausen). *Forsch Komplementmed.* 2012;19(3):125-136. doi: <https://doi.org/10.1159/000339336>
53. Sinz S, Kunz C, Liesegang A et al. *In vitro* bioactivity of various pure flavonoids in ruminal fermentation, with special reference to methane formation. *Czech J Anim Sci.* 2018;63:293-304. doi: <https://doi.org/10.17221/118/2017-CJAS>
54. Sinz S, Marquardt S, Soliva CR, Braun U, Liesegang A, Kreuzer M. Phenolic plant extracts are additive in their effects against in vitro ruminal methane and ammonia formation. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2019;32(7):966-976. doi: 10.5713/ajas.18.0665
55. Stoldt A, Derno M, Nürnberg G, Weitzel JM, Otten W et al. Effects of a 6-wk intraduodenal supplementation with quercetin on energy metabolism and indicators of liver damage in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2015;98(7): 4509-4520. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9053>
56. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
57. Tedesco D, Tava A, Galletti S, Tamani M, Varisco G, Costa A et al. Effects of silymarin, a natural hepatoprotector, in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci.* 2004;87(7):2239-2247. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)70044-2
58. Toyang NJ, Wanyama J, Nuwanyakpa M, Django S. *Ethnoveterinary medicine: a practical approach to the treatment of cattle diseases in sub-Saharan Africa*, 2 ed. Netherlands: Agromisa Foundation and CTA; 2007:87 p.
59. Ushimaru PI, Barbosa LN, Fernandes AAH, Di Stasi LC, Fernandes AJ. *In vitro* antibacterial activity of medicinal plant extracts against *Escherichia coli* strains from human clinical specimens and interactions with antimicrobial drugs. *Nat Prod Res.* 2012;26(16):1553-1557. doi: 10.1080/14786419.2011.568943
60. Wang HZ, Yu CH, Gao J, Zhao GR. Effects of processing and extracting methods on active components in *Radix Scutellariae* by HPLC analysis. *Zhongguo Zhong yao za zhi.* 2007;32(16):1637-1640.
61. Winkler A, Gessner DK, Koch C, Romberg F-J, Dusel G, Herzog E et al. Effects of a plant product consisting of green tea and curcuma extract on milk production and the expression of hepatic genes involved in endoplasmic stress response and inflammation in dairy cows. *Arch Anim Nutr.* 2015;69:425-441. doi: 10.1080/1745039X.2015.1093873
62. Yan L, Kim IH. Effects of dietary supplementation of fermented garlic powder on growth performance, apparent total tract digestibility, blood characteristics and faecal microbial concentration in weanling pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2013;97(3):457-464. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01286.x
63. Yelin I, Kishony R. Antibiotic Resistance. *Cell.* 2018;172(5):1136-1136.e1. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.018
64. Zanchi R, Canzi E, Molteni L, Scozzoli M. Effect of *Camellia sinensis* L. whole plant extract on piglet intestinal ecosystem. *Ann Microbiol.* 2008;58(1):147-152. doi: 10.1007/BF03179459

65. Zhu N, Wang J, Yu L, Zhang Q, Chen K and Liu B. Modulation of growth performance and intestinal microbiota in chickens fed plant extracts or virginiamycin. *Front Microbiol.* 2019;10:1333. doi: 10.3389/fmicb.2019.01333

Дускаев Галимжан Калиханович, доктор биологических наук, заведующий отделом кормления сельскохозяйственных животных и технологии кормов имени С.Г. Леушина, Федеральный научный центр биологических систем и агробiotехнологий Российской академии наук, тел.: 8(3532)30-81-79, e-mail: gduskaev@mail.ru

Левахин Георгий Иванович, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, главный научный сотрудник отдела кормления сельскохозяйственных животных и технологии кормов им. С.Г. Леушина, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, тел.: 8(3532)30-81-79

Докина Нина Николаевна, научный сотрудник отдела кормления сельскохозяйственных животных и технологии кормов им. С.Г. Леушина, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, тел.: 8(3532)30-81-79, e-mail: ndokina@mail.ru

Поступила в редакцию 20 августа 2020 г.; принята после решения редколлегии 14 сентября 2020 г.; опубликована 30 сентября 2020 г. / Received: 20 August 2020; Accepted: 14 September 2020; Published: 30 September 2020