

УДК 619:576.807.9

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

STUDY OF ANTAGONIST PROPERTIES AND SENSITIVITY OF MICROORGANISMS TO ANTIBACTERIAL DRUGS

Е. М. ЛЕНЧЕНКО, доктор ветеринарных наук, профессор

ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств

ХУ БИНХУН, аспирант

ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Ю. В. ЛОМОВА, кандидат ветеринарных наук, доцент

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный агро-технологический университет имени П. А. Костычева»

E. M. LENCHENKO, doctor of veterinary sciences, professor

FGBOU VO «Moscow state university of food production»

HU BINGHONG, post graduate student

FGBOU VO «Peoples' friendship university of Russia»

Yu. V. LOMOVA, candidate of veterinary sciences, docent

FGBOU VO «Ryazan state agrotechnological university named after P. A. Kostychev»

Селективные преимущества эпизоотических штаммов бактерий, циркулирующих в животноводческих и птицеводческих хозяйствах, при массовых болезнях органов дыхания и пищеварения молодняка сельскохозяйственных животных обусловлены наличием адгезивных антигенов, гемолизинов, бактериоцинов, термолабильных и термостабильных токсинов. При сравнительной оценке способов изучения антагонистических свойств бактерий установили, что наиболее результативным является способ «мембранные фильтры», позволяющий определять антагонистическую активность микроорганизмов, относящихся к разным систематическим группам, и проводить количественную и качественную оценку степени ингибирования штамма-антагониста. На основе апробации и подборе эффективных способов изучения антагонистической активности бактерий установили, что эшерихии продуцировали колицины, ингибировали рост культур микроорганизмов *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *P. vulgaris*, *Y. enterocolitica*. Псевдомонады синтезировали водорастворимые пигменты — пиоцианин, пиовердин, пиорубин, пиомеланин, ингибировали рост культур микроорганизмов *S. enteritidis*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Y. enterocolitica*.

Установлена чувствительность штамма *Mycobacterium B5* к действию препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина, канамицина, цикloserина, офлоксацина. Эпизоотические штаммы бактерий были чувствительными к препаратам группы цефалоспоринов (цефазолин, цефатоксим); фторхинолонов (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин); к аминогликозидам (канамицин, амикацин, неомицин, сизомицин); карбапенемы (имипенем); полимиксинов (полимиксин). 82,05% культур микроорганизмов были устойчивы к антибиотикам группы макролидов (эритромицин, олеандомицин); 79,49% устойчивы к β -лактамам антибиотикам природных и полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин, карбенциллин). Использование гексатисков с цефотаксимом, цефтазидимом в комбинации с клавуланатом позволило изучить продукцию β -лактамаз расширенного спектра штаммами, проявляющими пониженную чувствительность к одному из цефалоспоринов III поколения. При изучении чувствительности к антибактериальным препаратам установлена прямая коррелятивная зависимость результатов исследований с применением методов диффузии в агар и серийных разведений ($r=0,91$).

Ключевые слова: антагонизм, антибиотики, бактерии, бактериоцины, биопленки бактерий, резистентность, чувствительность.

Selective advantages of epizootic strains of bacteria circulating in livestock and poultry farms, with mass illnesses of respiratory and digestive organs of young agricultural animals are due to the presence of adhesive antigens, hemolysins, bacteriocins, thermolabile and thermostable toxins. In a comparative evaluation of methods for study the antagonistic properties of bacteria, it has been established that the most effective is the «membrane filters» method, which makes it possible to determine the antagonistic activity of microorganisms belonging to different systematic groups and to make a quantitative and qualitative assessment of the degree of inhibition of the antagonist strain. Based on the approbation and selection of effective methods for study the antagonistic activity of bacteria, it was established that the *Escherichia* produced colicins, inhibited the growth of cultures of microorganisms *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *P. vulgaris*, *Y. enterocolitica*. *Pseudomonads* synthesized water-soluble pigments — piocyanin, pyoverdin, piorubin, pyomelanin, it inhibited the growth of cultures of microorganisms *S. enteritidis*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Y. enterocolitica*. The sensitivity of the strain *Mycobacterium* B5 to the action of drugs: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, streptomycin, kanamycin, cycloserine, ofloxacin has been established. Epizootic strains of bacteria were sensitive to cephalosporin group drugs (cefazolin, cefatoxime); fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin); aminoglycosides (kanamycin, amikacin, neomycin, sisomycin); carbapenems (imipenem); polymyxins (polymyxin). 82,05% of cultures of microorganisms were resistant to antibiotics of the macrolide group (erythromycin, oleandomycin); 79,49% were resistant to β -lactam antibiotics of natural and semi-synthetic penicillins (ampicillin, oxacillin, carbocillin). The use of hexadisks with cefotaxime, ceftazidime in combination with clavulanate, made it possible to study the production of extended-spectrum β -lactamases by strains showing reduced sensitivity to one of the third generation cephalosporins.

In the study of sensitivity to antibacterial drugs was found a direct correlation between the results of studies using diffusion methods in agar and serial dilutions ($r = 0,91$).

Key words: antagonism, antibiotics, bacteria, bacteriocins, biofilms of bacteria, resistance, sensitivity.

В структуре неонатальной патологии животных 60—70% составляют болезни органов пищеварения, уровень заболеваемости респираторными болезнями достигает 30—40% [6, 7, 15]. Нарушение состава эволюционно-сложившихся микробиоценозов при снижении колонизационной резистентности кишечника за счет увеличения числа и спектра потенциально-патогенных микроорганизмов, характеризующихся убиквитарностью, вариабельностью факторов вирулентности обуславливает многообразие клинических проявлений и сложности дифференциальной диагностики инфекционных болезней [2, 8]. Сложнейшая структурированная организация бактериальной популяции в пространстве и во времени при цикличности промышленного животноводства и птицеводства приводит к длительной персистенции бактерий и появлению возбудителей инфекционных болезней, устойчивых к дезинфицирующим средствам и химиотерапевтическим препаратам [4, 5, 12]. Наличие адгезивных антигенов, гемолизина, бактериоцинов, термолабильных и термостабильных токсинов, наряду со статистически достоверной тенденцией роста множественной лекарственной устойчивости бактерий, обуславливают селективные преимущества эпизоотических штаммов, циркулирующих в животноводческих и птицеводческих хозяйствах, при массовых болезнях органов дыхания и пищеварения молодняка сельскохозяйственных животных [6, 7, 19]. Изучение антагонистической активности, динамики распространения антибиотикорезистентности эпизоотических штаммов на основе изыскания и подбора эффективных экспресс-тестов изучения чувствительности к антибактериальным препаратам позволит своевременно корректировать рекомендации по антибактериальной терапии, а также расширять ассортимент биопрепаратов, что и определило актуальность темы научной работы.

Цель работы: изучить сравнительные характеристики методов оценки антагонисти-

ческой активности и чувствительности грамотрицательных и грамположительных бактерий к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы. В опытах использовали культуры микроорганизмов: *Salmonella enteritidis* №204; *Escherichia coli* O78:K80, № 320; *Klebsiella pneumoniae* №24; *Proteus vulgaris* H2091; *Yersinia enterocolitica* S- и R-формы №383, *Pseudomonas aeruginosa* №19; *Staphylococcus aureus* № 209; *Mycobacterium* B5 №12. Исследовали антагонистическую активность и чувствительность к антибактериальным препаратам эпизоотических штаммов, циркулирующих в животноводческих и птицеводческих хозяйствах при массовых желудочно-кишечных болезнях молодняка сельскохозяйственных животных.

Исследование антагонистической активности микроорганизмов проводили общепринятыми и модифицированными способами. Оценку чувствительности бактерий проводили в соответствии с методическими указаниями «МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (М., 2004); «О порядке испытания новых дезинфицирующих средств для ветеринарной практики» (М., 1987), «Проведение дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора» (М., 2002).

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием критерия достоверности Стьюдента, результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$. Статистические данные профиля антибиотикорезистентности бактерий обрабатывали с использованием программы «Statistika»; «WHONET 5.4» для PC Microsoft Excel 2007.

Результаты исследований.

Сравнительную оценку способов изучения антагонистических свойств бактерий проводили при использовании способов: «перпендикулярные штрихи», «агаровые блочки», «агаровые пленки», «мембранные фильтры».

При использовании способа «перпендикулярных штрихов» в чашки Петри на поверхность агаровой среды штрихом высевали культуру исследуемого штамма и культивировали при оптимальной температуре, перпендикулярно от края чашки к штриху выросшей культуры подсевали штрихом тест-культуры микроорганизмов и культивировали при благоприятных условиях. Для оценки антагонисти-

ческой активности учитывали величину зоны задержки роста тест-штамма.

Оценивая антагонистическую активность способом «агаровые блочки», исследуемые культуры микроорганизмов высевали на поверхность агара в чашки Петри, культивировали в оптимальных условиях для образования и накопления ингибиторных соединений. Затем стерильным пробочным сверлом вырезали агаровые блочки с выросшей культурой микроорганизмов и устанавливали в другой чашке Петри на поверхности агаровой среды, засеянной тест-культурой микроорганизмов.

При использовании способа «агаровая пленка» на поверхность двух предметных стекол стерильной нагретой пипеткой наносили 0,2—0,3 мл горячей питательной среды, распределяя равномерно по поверхности стекла. Затем предметные стекла с тонким слоем агара опускали в смесь культур микроорганизмов, смытых с поверхности плотной питательной среды и доведенных по стандарту мутности до концентрации 10^6 кл/мл, помещали во влажную камеру — чашку Петри с влажной фильтровальной бумагой. Рост изолированных колоний микроорганизмов на предметных стеклах наблюдался в течение суток при 37 °С.

Для апробации способа «мембранные фильтры» культуры микроорганизмов в количестве 0,5 мкл, концентрации 10^7 — 10^8 кл/мл наносили в виде капли в центр мембранного фильтра, помещенного на поверхность плотной питательной среды, культивировали в течение 24 ч при 37 °С. Мембранные фильтры удаляли с поверхности плотной питательной среды и на то же место помещали новые мембранные фильтры, на поверхность которых наносили взвесь исследуемых тест-штаммов патогенных бактерий в той же концентрации (опыт). Рост культур микроорганизмов, не подвергшихся воздействию бактериоцинов, выявлялся в виде пятен различной плотности и величины (контроль).

При сравнительной оценке указанных способов изучения антагонистической активности установили, что наиболее результативным способом был способ «мембранные фильтры», позволяющий определять антагонистическую активность микроорганизмов, относящихся к разным систематическим группам, и проводить количественную и качественную оценки степени ингибирования штамма-антагониста.

На основе апробации и подбора эффективных способов изучения антагонистической активности бактерий установили, что эшерихии продуцировали колицины, ингибировали рост культур микроорганизмов *S. enteritidis* с зоной задержки роста $17 \pm 0,3$ мм; *S. typhimurium* — $16 \pm 0,1$; *P. vulgaris* — $4 \pm 0,3$; *Y. enterocolitica* — $5 \pm 0,2$ мм. Псевдомонады синтезировали водорастворимые пигменты, являющиеся физиологически активными веществами: пиоцианин, имеющий сине-зеленый цвет, пиовердин — зеленый, пиорубин — красный, пиомеланин — черный, ингибировали рост культур микроорганизмов *S. enteritidis*; *K. pneumoniae*; *C. freundii*; *Y. enterocolitica*, вызывая зоны задержки роста диаметром $9 \pm 0,3$ — $12 \pm 0,1$ мм (рис. 1).

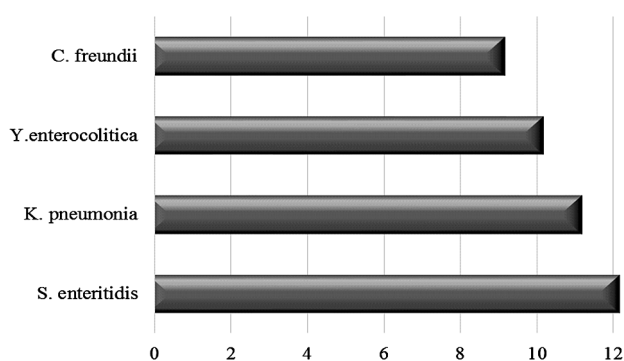


Рис. 1. Результаты изучения бактериоцинов *P. aeruginosa*

1. Чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам

Антибиотики	Чувствительность к антибактериальным препаратам				
	E. coli	K. pneumoniae	P. vulgaris	E. aerogenes	C. diversus
Цефалоспорины					
Цефазолин	92,31	92,31	84,62	89,74	87,18
Цефалексин	97,44	94,87	87,18	87,18	82,05
Фторхинолоны					
Офлоксацин	76,92	89,74	82,05	84,62	87,18
Ципрофлоксацин	84,62	87,18	87,18	84,62	84,62
Норфлоксацин	82,05	87,18	82,05	82,05	87,18
Аминогликозиды					
Канамицин	66,67	66,67	64,10	66,67	66,67
Амикацин	66,67	66,67	66,67	66,67	64,10
Неомицин	66,67	64,10	66,67	64,10	66,67
Сизомицин	64,10	64,10	64,10	64,10	64,10
Карбапенемы					
Имипенем	71,79	74,35	71,79	69,23	69,23
Полимиксины					
Полимиксин	51,28	66,67	61,28	61,28	61,54

Примечание. % чувствительных микроорганизмов.

Устойчивость микобактерий к антибактериальным препаратам, учитывая особенности культивирования, определяли методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена, основанной на добавлении определенных стандартных концентраций исследуемых препаратов, при расчете на мкг/мл. Культуры микроорганизмов считали чувствительными, если число колоний, выросших в одной пробирке с препаратом, не превышало 20, исходная концентрация бактерий — 10^7 кл/мл. Установлена чувствительность штамма *Mycobacterium* B5 к действию препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина, канамицина, циклосерина, офлоксацина.

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам выявило, что эпизоотические штаммы были чувствительными к препаратам группы цефалоспорины (цефазолин, цефатоксим); фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин); аминогликозиды (канамицин, амикацин, неомицин, сизомицин); карбапенемы (имипенем); полимиксины (полимиксин), диаметр зоны задержки роста микроорганизмов — $\geq 17 \pm 0,2$ мм (табл. 1).

Установлено, что 82,05% культур микроорганизмов были устойчивы к антибиотикам группы макролидов (эритромицин, олеандомицин); 79,49% устойчивы к β -лактамам антибиотикам природных и полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин, карбенциллин), диаметр зоны задержки роста микроорганизмов — $\leq 15 \pm 0,2$ мм.

Для изучения чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам методом диффузии в агар наряду с применением стандартных коммерческих дисков, применяли тест-системы «HexaDiscPseudoB», «Hexa G minus 26», состоящие из 6 дисков радиально прикрепленных к центру, позволяющие одновременно изучить чувствительность бактерий к антибиотикам разных групп, в частности, к цефалоспорином III поколения. Использование гексадисков с цефотаксимом, цефтазидимом в комбинации с клавуланатом позволяло изучить продукцию β -лактамаз расширенного спектра штаммами, проявляющими пониженную чувствительность к одному из цефалоспоринов III поколения (рис. 2).

При изучении чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам методом серийных разведений антибиотикорезистент-

ность микроорганизмов оценивали, определяя показатель «Минимальная ингибирующая концентрация» — «МИК» (табл. 2).

При изучении чувствительности к антибактериальным препаратам установлена прямая коррелятивная зависимость результатов исследований с применением методов диффузии в агар и серийных разведений ($r=0,91$).

Анализируя результаты исследований и данные литературы, констатируем, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам проявляется продукцией ферментов, инактивирующих или модифицирующих антибактериальные препараты — пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (β -лактамазы), аминогликозиды (ацетилтрансферазы, фосфорилазы), хлорамфеникол (ацетилтрансфераза), которые кодируются локализацией генов, определяющих эпизоотическую значимость резистентности [7, 17]. Циклические режимы роста, самоочищение, сорбция на поверхностях, формирование биопленки — группы клеток, связанных внеклеточным матриксом, снабжения питательными веществами, выведения продуктов обмена, отторжения планктонных клеток, обеспечивают колонизацию и

устойчивость к действию антибактериальных факторов [9, 14, 18]. Способность продуцировать бактериоцины — низкомолекулярные белки, разнообразные по размеру, спектру и механизму воздействия, биохимическим свойствам, присуща многим видам бактерий, ингибиторные вещества именуют по бактериям-продуцентам: пестицины — *Yersinia pestis*; колицины — *Escherichia coli*; стафилококцины — *Staphylococcus* spp., туберкулоцины — *Mycobacterium tuberculosis*, мегацины — *Bacillus megaterium*, амиловорин — *Lactobacillus amylovorus*, низин — *Lactococcus lactis* [3, 10]. Установлена антагонистическая активность энтеробактерий в отношении *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* при культивировании в среде, содержащей питательный агар, солевую основу среды Сотона и гумивит [13]. Видоспецифическим признаком псевдомонад служит способность продуцировать ряд пигментов: пиоцианин, пиовердин, пиорубин и пиомеланин, которые проявляют свойства факторов вирулентности и обладают антибиотической активностью, что учитывается при бактериологической диагностике болезней [11]. Бактериоцины, регулирующие состав популяций бактерий, рассматриваются технологически перспективными продуцентами бактерицидных веществ, в частности, бактерии *Bacillus* spp., которые способны синтезировать антибиотики, бактериоцины, бактериоциноподобные субстанции на простых по составу средах при стандартных условиях культивирования [1]. Для нормализации микробиоценозов различных биотопов, в частности для прижизненной предубойной обработки птиц для получения тушек, свободных от патогенов, включая грамположительные спороформирующие клостридии (*C. perfringens*), грамотрицательные кампилобактерии (*C. jejuni*) и сальмонеллы (*S. enteritidis*), предложен штамм-продуцент бактериоцина *E. faecium* LVP 1073 [16].

Заключение. Учитывая социальную и экономическую значимость проблемы, перспективным направлением научных изысканий является разработка препаратов, эффективность которых определяется экологической безопасностью и широким спектром действия, в том числе и по отношению к бактериям, проявляющим множественную лекарственную устойчивость вследствие повышенного синтеза экзополисахаридов, формирующих биопленки, которые способны замедлять диффузию

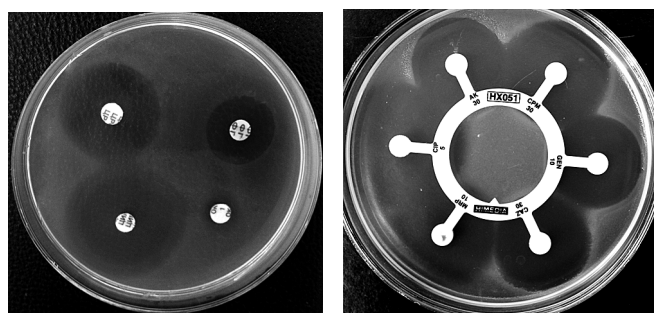


Рис. 2. Результаты изучения чувствительности бактерий к антибиотикам с использованием коммерческих дисков (а); «HexaDisc Pseudo 6» (б)

2. Результаты изучения минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков («МИК», мг/г)

Антибиотики	«МИК», мг/г				
	P. multocida	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	S. pneumoniae
Цефтазидим	1,0	4,0	2,0	1,0	0,5
Цефепим	2,0	4,0	3,0	2,0	1,0
Имипенем	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Меропенем	0,5	1,0	1,0	1,0	0,5
Азтреонам	1,0	4,0	2,0	1,0	1,0
Амикацин	1,0	32,0	64,0	128,0	128,0
Ципрофлоксацин	0,063	0,125	0,125	0,06	0,063

антибактериальных препаратов. При сравнительной оценке способов исследования антагонистических свойств установлена эффективность способа «мембранные фильтры» для количественной и качественной оценки степени ингибирования штамма-антагониста; для оценки чувствительности к антибактериальным препаратам установлена эффективность применения гексадисков, позволяющих изучить продукцию β -лактамаз расширенного спектра.

● ЛИТЕРАТУРА

1. Бактериоциноподобное вещество *Bacillus circulans* и способ его получения [Текст] / Т. А. Калмантаев, Г. Т. Садикова, В. В. Перелыгин, В. Д. Похиленко // Вестник Томского государственного университета. Биология, 2012. — № 2 (18). — С. 52—65.
2. Джупина С. И. Эпизоотический процесс и его контроль при факторных инфекционных болезнях [Текст] / С. И. Джупина. — М., 2002. — 70 с.
3. Егоров Н. С. Бактериоцины. Образование, свойства, применение [Текст] / Н. С. Егоров, И. П. Баранова // Антибиотики и химиотерапия, 1999. — № 6. — С. 33—40.
4. Кисленко В. Н. Научное обоснование способа санации обсемененных микобактериями туберкулеза пастбищ [Текст] / В. Н. Кисленко, Н. М. Колычев // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии, 2016. — № 4(20). — С. 45—54.
5. Козловская Н. В. Выделение и идентификация культур рода *Mycobacterium* — антагонистов фитопатогенной микрофлоры [Электронный ресурс] / Н. В. Козловская, И. О. Обгольцева, Е. П. Яковлева. — Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1176522&s=110300070>
6. Ленченко Е. М. Характеристика токсигенности энтеробактерий, выделенных при желудочно-кишечных болезнях сельскохозяйственных животных [Текст] / Е. М. Ленченко, Е. А. Мансурова, А. В. Моторыгин // Сельскохозяйственная биология, 2014. — № 2. — С. 94—104.
7. Ленченко Е. М. Чувствительность к антибактериальным препаратам энтеробактерий, выделенных при желудочно-кишечных болезнях животных [Текст] // Е. М. Ленченко, Чжун Синь, Е. А. Мансурова // Аграрная наука, 2014. — № 9. С. 30—32.
8. Макаров В. В. Факторные болезни и причинность в инфекционной патологии [Текст] / В. В. Макаров // Ветеринарная патология, 2005. — № 3. — С. 4—12.
9. Маянский А. Н. *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса [Текст] / А. Н. Маянский, И. В. Чеботарь, Е. И. Руднева, В. П. Чистякова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2012. — № 1. — С. 3—8.
10. Особенности динамики роста и образования некультивируемых форм у *Lactococcus lactis* [Текст] / Пахомов Ю. Д., Блинова Л. П., Дмитриева О. В., Стоянова Л. Г. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2013. — № 3. — С. 92—96.
11. Пиовердин как флуоресцентный маркер чувствительности к антибиотикам культуры *Pseudomonas aeruginosa* [Текст] / Э. А. Соснин, О. С. Жданова, Э. Р. Кашапова, В. Я. Артюхов // Оптика и спектроскопия, 2014. — Т. 117. — № 6. — С. 1049—1056.
12. Покудина И. О. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам [Электронный ресурс] / И. О. Покудина, М. А. Шкурат, Д. В. Батталов // Живые и биокосные системы, 2014. — № 10. URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>.
13. Способ оценки антагонистических свойств бактерий кишечной группы к патогенным микобактериям. Патент RU 2333248 [Текст] / М. А. Кульчицкая, А. Л. Лазовская, З. Г. Воробьева, К. Н. Силина. Опубликовано 20.02.2008. Бюл. № 5.
14. Чеботарь И. В. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий [Текст] / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Е. Д. Кончакова [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2012. — Т. 14. — № 1. — С. 51—58.
15. Шахов А. Г. Этиология факторных инфекций животных и меры их профилактики [Текст] / А. Г. Шахов // Ветеринарная патология, 2005. — № 3. — С. 22—24.
16. Штамм *Enterococcus faecium* LVP1073, продуцент бактериоцина против бактериальных патогенов, бактериоцин E1073 против бактериальных патогенов, штамм *Lactobacillus plantarum* 1 LVP7 — индуктор синтеза бактериоцина E1073, сигнальный пептид СП1073 — регулятор синтеза бактериоцина E1073, способ получения бактериоцина E1073. Патент RU 2409661 [Текст] / Э. А. Светоч, В. В. Перелыгин, Б. В. Ерусланов [и др.]. Опубликовано: 20.01.2011. Бюл. № 2.
17. Erik C. Hett Interaction and Modulation of Two Antagonistic Cell Wall Enzymes of *Mycobacteria* / Erik C. Hett, Michael C. Chao Eric J. Rubin // PLoS Pathogens. — 2010. — № 6. — P. 1—14.
18. Genesan B., Stuart M.R., Weimer B.C. Carbohydrate starvation causes a metabolically active but nonculturable state in *Lactococcus lactis*. Appl. Environ. Microbiol. 2007, 73(8):2498-2512.
19. Kondakova, I. A. Dynamics of immunologic indices in diseases of bacterial etiology and the correction of immune status of calves / I. A. Kondakova, E. M. Lenchenko, J. V. Lomova // Journal of Global Pharma Technology. 2016; 11(8):08-11.

e-mail: lenchenko-ekaterina@yandex.ru,
u.v.lomova@mail.ru