

УДК619:615:579. 62:636.2.033

DOI:10.31677/2072-6724-2018-49-4-148-155

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АПАТОГЕННЫХ БАЦИЛЛ НА ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ ПРОФИЛЬ КОРОВ

Г. А. Ноздрин, доктор ветеринарных наук
А. Г. Ноздрин, кандидат ветеринарных наук
О. А. Лагода, аспирант

С. Н. Тишков, заведующий лабораторией
Е. Н. Барсукова, кандидат биологических наук

Новосибирский государственный аграрный
университет, Новосибирск, Россия
E-mail: pharmgenpath@mail.ru

Ключевые слова: ветом 1, ветом 1.23, гранулоциты, коровы, кровь, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, пробиотики

Реферат. Изучено действие гетеробиотиков на основе апатогенных бацилл ветом 1 и ветом 1.23 при приёмах разными курсами на количественные и качественные показатели белой крови у лактирующих коров. Было сформировано 4 опытных и контрольная группа. Животным 1-й и 2-й опытных групп назначали микробиальный препарат ветом 1 в дозе 50 и 12,5 мг/кг живой массы тела соответственно 1 раз в сутки в течение 30 дней. Животным 3-й и 4-й опытных групп применяли микробиальный препарат ветом 1.23 в дозе 1,0 и 0,5 мкл/кг живой массы тела соответственно 1 раз в сутки в течение 30 дней. Коровам контрольной группы указанные препараты не применяли. В результате исследования было установлено, что изучаемые препараты являются физиологичными для организма, и при их применении изменения лейкоцитов и их фракций происходят с одинаковой закономерностью и в пределах физиологической нормы. В период применения ветома 1 и ветома 1.23 количество лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов увеличивается, а количество лимфоцитов – уменьшается. После прекращения применения препаратов, на 60-е сутки исследований, уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов продолжает оставаться более высоким, количество лимфоцитов при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы – на уровне аналогов из контроля, а у животных других опытных групп – уменьшается. Выраженность изменений изучаемых компонентов зависела от применяемого препарата и дозы их применения. Максимальное увеличение лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов как в период введения препаратов, так и последствие наблюдали при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы. Гранулоцитарное звено иммунитета модулируется при применении ветома 1.

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF BACTERIAL SPECIMENS OF APATHOGENIC BACILLI ORIGIN ON LEUCOCYTE PARAMETERS OF COWS

Nozdrin G.A., Doctor of Veterinary Sc.
Nozdrin A.G., Candidate of Veterinary Sc.
Lagoda O. A., PhD-student
Tishkov S.N., Head of Laboratory
Barsukova E.N., Candidate of Biological Sc.

Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

Key words: vetom 1, vetom 1.23, granular leucocyte, cows, blood, leucocytes, lymphocytes, monocytes, probiotics.

Abstract. The paper explores the effect of heterolytics on the basis of a pathogenic bacilli Vetom 1 and Vetom 1.23 when applying by means of different ways on quantitative and qualitative parameters of white blood cells of lactating cows. The researchers arranged 4 experimental groups and a control one. Animals of the 1st and 2nd experimental groups received a microbial specimen Vetom 1 dosed 50 and 12.5 mg / kg of body weight, respectively, once a day during 30 days. Animals of the 3rd and 4th experimental groups received microbial preparation Vetom 1.23 dosed 1.0 and 0.5 µl / kg of body weight, respectively, once a day during 30 days. The cows from the control group didn't receive the specimens. The experiment resulted in the fact that investigated specimens are physiologic for animal organisms and changes in leukocytes and their fractions occur with the same regularity and within the physiological norm. During application of Vetom 1 and Vetom 1.23 the number of leukocytes, monocytes and granulocytes was increased, and the number of lymphocytes decreased. Upon termination of specimen application, the authors found out higher level of leukocytes, monocytes and granulocytes on the 60th day of research, whereas the number of lymphocytes when using Vetom 1 dosed 50 mg/kg of weight at the level of analogues from the control, and in animals of other experimental groups – decreases. The severity of changes in the studied components depended on the specimen used and the dose of it. Maximum increase in white blood cells, monocytes and granulocytes either in the period of specimen application, and after it was observed during application of Vetom 1 dosed 50 mg/kg. Granulocytic immunity is modulated by application of Vetom 1

В странах Европы в последнее десятилетие активно осуществляется переход к органическому сельскому хозяйству. Общие требования к технологии биологического сельского хозяйства содержатся в документах Международной федерации движений за органическое сельское хозяйство, которая была образована в 1972 г. В связи со вступлением России в ВТО настала необходимость и у нас вводить систему менеджмента качества, базовые принципы которой закреплены в ISO 9001:2000, где заложены условия обязательного декларирования применяемых фармакологических препаратов. На этом фоне использование биологически безопасных препаратов – пробиотиков становится неотъемлемой задачей в животноводческих отраслях России [1, 2].

Применение пробиотиков коровам оказывает позитивное влияние на физиологические процессы органов и систем. При этом происходит повышение естественной резистентности организма, восстановление микробиоценоза кишечника и снижение риска инфекционных заболеваний животных вследствие четко выраженной антагонистической активности к широкому спектру патогенных и условно-патогенных бактерий. При этом заболевания желудочно-кишечного тракта либо полностью купируются, либо протекают в более мягкой форме и в более короткие сроки [3].

В последнее десятилетие в качестве альтернативы антибиотикам успешно применяются пробиотические и пребиотические препараты. Применение пробиотических препаратов молодяку с превентивной целью стимулирует иммунный статус и устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды, профилактирует возникновение заболеваний и повышает их продуктивность [4–7].

Пробиотики не представляют опасности для человека и окружающей среды. До настоящего времени большинство пробиотиков выпускают на основе пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий – представителей нормофлоры желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек [4].

В последние десятилетия в таком качестве применяют и транзиторные спорообразующие бактерии рода *Bacillus*. В частности, в настоящее время активно для разработки и производства пробиотиков используют *B. subtilis*. Этот микроорганизм в период нахождения в кишечнике в течение 1–2 месяцев способствует оптимизации микробного пейзажа в кишечнике, оказывая негативное влияние на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и позитивное по отношению к нормальной флоре. Большинство бактерий рода *Bacillus* (включая *B. subtilis*) не

опасны для человека и широко распространены в окружающей среде. Пробиотические препараты серии ветом созданы на основе *B. subtilis*, *B. licheniformis* [5–10].

Целью нашей работы было изучение влияния гетеробиотиков ветома 1 и ветома 1.23 на основе *B. subtilis* на количественный и качественный состав белой крови у лактирующих коров.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для реализации цели исследований было сформировано 4 опытных и контрольная группа из лактирующих коров.

Животным 1-й и 2-й опытных групп вводили ветом 1 в дозе 50 и 12,5 мг/кг живой массы тела соответственно 1 раз в сутки в течение 30 дней. Животным 3-й и 4-й опытных групп применяли ветом 1.23 в дозе 1,0 и 0,5 мкл/кг живой массы тела соответственно 1 раз в сутки в течение 30 дней. Животным контрольной группы гетеробиотики не применяли.

Ветом 1 представляет собой мелкодисперсный порошок белого цвета, без запаха, растворимый в воде, с образованием осадка белого цвета. Препарат содержит сухую биомассу живых спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis*, штамм по всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (ВКПМ) – В-10641 штамм по германскому стандарту микроорганизмов и клеточных культур (DSM) 24613. Этот микроорганизм потенцирован плазмидой, кодирующей синтез интерферона α -2 лейкоцитарного человеческого. В 1 г ветома 1 содержится $1 \cdot 10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ) живых микробных клеток штамма бактерий *Bacillus subtilis*. Препарат также содержит вспомогательные вещества – сахарную пудру и крахмал.

Ветом 1.23 представляет собой жидкость от светло-жёлтого до тёмно-коричневого цвета со специфическим запахом. Возможно наличие нерастворимого осадка. Препарат содержит биомассу живых спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis*, штамм ВКПМ В-10641 (DSM 24613). Этот микроорганизм потенцирован плазмидой, кодирующей синтез интерферона α -2 лейкоцитарного человеческого. В 1 г ветома 1.23 содержится $1 \cdot 10^6$

колониеобразующих единиц (КОЕ) живых микробных клеток штамма бактерий *Bacillus subtilis*. Препарат также содержит вспомогательные вещества – экстракт кукурузный, ферментированный этими бактериями, натрия хлорид, воду дистиллированную.

Изучение гематологических показателей крови коров проводили в учебно-научной лаборатории кафедры фармакологии и общей патологии факультета ветеринарной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный аграрный университет» на автоматическом гематологическом анализаторе закрытого типа Vet Auto Hematology Analyzer BC-2800. Кровь в соответствии с технико-эксплуатационными характеристиками используемого анализатора брали в пробирки с K_2 -ЭДТА. Забор крови производился утром в вакуумные пробирки из подвостовой вены у животных до кормления.

Описательная статистика непрерывных величин включала расчёт медианы (Me) и её статистической ошибки (me). Достоверность отличий выборочных данных независимых измерений непрерывных величин проверялась по Q-критерию Данна. Корреляционные связи считали по формуле Пирсона-Гальтона. Достоверность коэффициентов корреляции проверялись по Стьюденту.

Для визуализации полученных непрерывных данных использовалась диаграмма «ящик с усами». Середина «ящика» соответствует медиане, верхняя и нижняя крышка – третьему и первому квантилям соответственно, верхний и нижний концы «усов» – максимальному и минимальному регистрируемому значениям.

Для интенсификации математической обработки данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала эксперимента у коров 1–4-й опытных групп медиана количества лейкоцитов крови была в пределах физиологической нормы, но выше по сравнению с аналогами из контрольной группы, отличия недостоверны.

У коров контрольной и 3-й опытной группы содержание лейкоцитов было ниже физиологической нормы, а у животных 1-й и 4-й опытных групп в пределах нижних границ физиологической нормы.

Под действием изучаемых препаратов в крови у коров изменялось количество лейкоцитов (таблица). На 30-е сутки эксперимента у коров контрольной и 1–4-й опытных групп медиана количества лейкоцитов была в преде-

**Динамика концентрации лейкоцитов и их фракций у коров, 10⁹/л
Dynamics of leucocytes concentration and their fractions in cows, 10⁹/l**

Показатель	Группа	До опыта	На 30-е сутки	На 60-е сутки
Лейкоциты	Норма	5,0–16,0	5,0–16,0	5,0–16,0
	Контрольная	4,10±2,54	6,80±4,28	6,90±1,16
	1-я опытная	6,80±1,66	12,30±2,70**	9,80±4,18**
	2-я опытная	8,30±5,31	9,60±6,02	8,55±3,61
	3-я опытная	4,55±0,81	8,40±2,23	7,30±2,91
	4-я опытная	5,80±1,04	11,10±6,95	7,20±2,99
Лимфоциты	Норма	1,5–9,0	1,5–9,0	1,5–9,0
	Контрольная	2,80±1,49	4,00±5,03	2,80±0,33
	1-я опытная	2,05±3,02	3,30±0,22	2,80±2,42
	2-я опытная	2,70±4,18	2,80±3,45	2,15±2,06
	3-я опытная	2,40±2,02	3,00±2,44	1,90±1,44
	4-я опытная	3,15±0,89	3,20±3,32	2,50±2,88
Моноциты	Норма	0,3–1,6	0,3–1,6	0,3–1,6
	Контрольная	0,40±4,14	0,40±0,47	2,60±4,08
	1-я опытная	0,40±0,49	0,90±0,00**	1,70±2,17
	2-я опытная	0,70±0,88	0,70±0,35*	2,00±1,06
	3-я опытная	0,25±0,15	0,80±0,45	1,40±1,99
	4-я опытная	0,45±0,15	0,80±0,47*	2,60±4,08
Гранулоциты	Норма	2,3–9,1	2,3–9,1	2,3–9,1
	Контрольная	3,30±3,07	2,00±2,27	4,30±4,71
	1-я опытная	4,00±3,28	8,20±2,81**	8,20±8,97
	2-я опытная	4,10±2,60	6,10±3,58*	2,40±5,91
	3-я опытная	1,70±2,53	4,50±4,85	5,20±3,63
	4-я опытная	2,20±1,04	6,00±5,31	4,30±4,71

* P<0,05; ** P<0,05; *** P<0,05.

лах физиологической нормы. Относительно исходных данных количество лейкоцитов в крови у коров контрольной и 1–4-й опытных групп повысилось на 65,85; 80,88 (P<0,05); 15,66; 84,62 (P<0,05) и 91,38 (P<0,05)% соответственно. По сравнению с аналогами из контрольной группы, с учетом разницы в их количестве до применения препарата, количество лейкоцитов в крови коров 1–4-й опытных групп повысилось на 16,3 (P<0,01); 15,66; 20,2 и 26,6% соответственно.

На 60-е сутки эксперимента у коров 2–4-й опытных групп относительно аналогов из контроля не установлено достоверных изменений содержания лейкоцитов. У коров 1-й опытной группы содержание лейкоцитов в крови было достоверно выше, чем в контроле, но в пределах физиологической нормы. За период с первого по второй месяц эксперимента медиана

количества лейкоцитов крови у коров 1–4-й опытных групп понизилась на 20,33 (P<0,05); 10,94; 13,10 (P<0,05) и 35,14% соответственно, а у коров из контрольной группы повысилась на 1,47% по сравнению с данными за первый месяц эксперимента (рис. 1).

До начала эксперимента не установлено достоверных отличий по содержанию лимфоцитов в крови животных опытной и контрольной групп. На 30-е и 60-е сутки исследований медиана концентрации лимфоцитов у животных 1–4-й опытных групп была ниже аналогов из контрольной группы, но отличия недостоверны (см. таблицу, рис. 2).

Моноциты до применения препаратов у коров 1–4-й опытных групп не имели достоверных отличий в сравнении с аналогами из контроля, но у животных 2-й опытной группы их концентрация было выше на $0,3 \cdot 10^9$ /л.

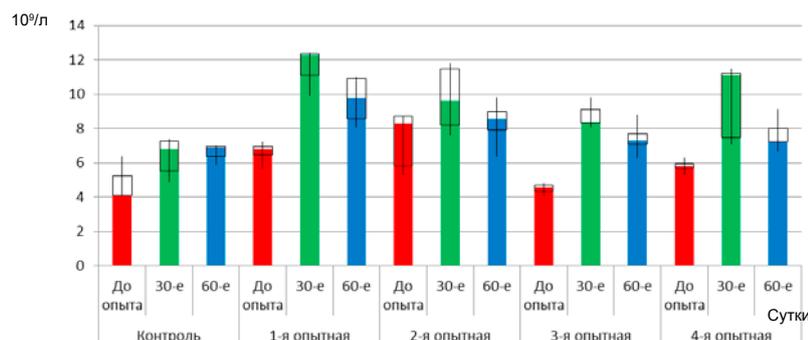


Рис. 1. Динамика концентрации лейкоцитов в крови коров
Dynamics of leucocytes concentration in the blood of cows

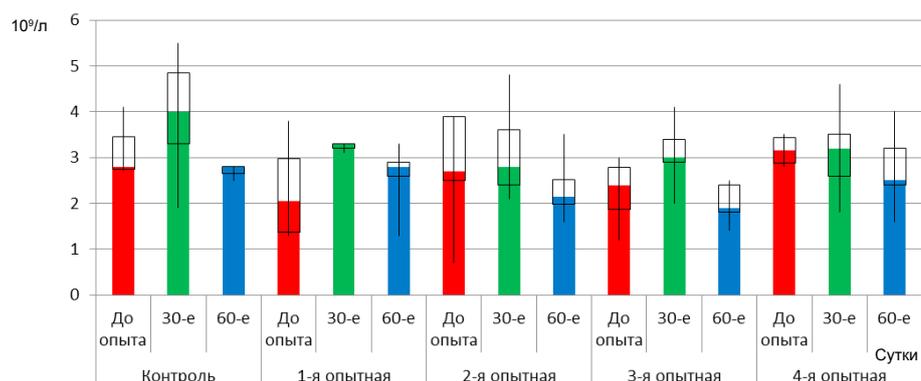


Рис. 2. Динамика концентрации лимфоцитов в крови коров
Dynamics of lymphocytes concentration in the blood of cows

На 30-е сутки, после завершения применения препаратов, количественное содержание моноцитов у животных 1–4-й опытных групп увеличилось на 0,5 ($P<0,01$); 0,3 ($P<0,05$); 0,4 и 0,4 ($P<0,01$) $\cdot 10^9/\text{л}$ соответственно. На 60-е сутки исследований количество моноцитов в крови было на уровне и ниже аналогов из контрольной группы, но отличия недостоверны (см. таблицу, рис. 3).

До применения препаратов у животных контрольной и 1–4-й опытных групп не отмечали достоверных отличий по содержанию в крови гранулоцитов. На 30-е сутки исследований

у животных 1–4-й опытных групп содержание гранулоцитов в крови относительно аналогов из контроля было выше на 6,2 ($P<0,01$); 4,1 ($P<0,05$); 2,5 и 4,0 $\cdot 10^9/\text{л}$. На 60-е сутки исследований также установлено более высокое содержание гранулоцитов в крови животных 1-й и 3-й опытных групп – на 3,00 ($P<0,01$) и 0,9 $\cdot 10^9/\text{л}$ соответственно (см. таблицу, рис. 4).

Таким образом, изучаемые препараты оказывали влияние на содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Выраженность и направленность изменений зависели от приме-

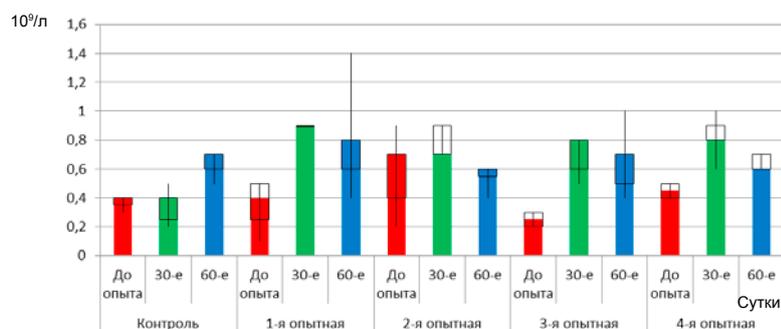


Рис. 3. Динамика концентрации моноцитов в крови коров
Dynamics of monocytes concentration in the blood of cows

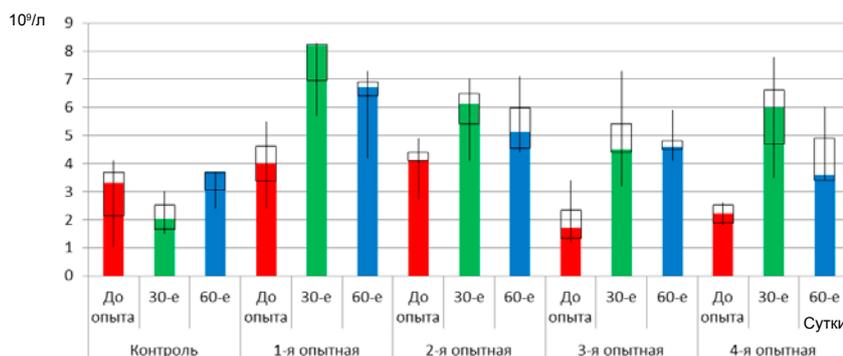


Рис. 4. Динамика концентрации гранулоцитов в крови коров
Dynamics of granulocytes concentration in the blood of cows

няемого препарата и схем его назначения. Максимальное увеличение количества лейкоцитов в пределах физиологической нормы регистрировали при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы и ветома 1.23 в дозе 0,5 мкл/кг массы. Через 30 суток, после прекращения введения препарата, также регистрировали более высокое содержание (в пределах физиологической нормы) лейкоцитов в крови при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы. В период последствий, на 60-е сутки исследований, отмечали незначительное увеличение лейкоцитов относительно аналогов из контроля и значительное уменьшение по сравнению с результатами на 30-е сутки исследования. При применении жидкой формы пробиотика ветом 1.23 установлен парадоксальный эффект: в минимальной дозе препарат оказывает более выраженное стимулирующее действие на количественное содержание лейкоцитов крови.

По данным наших исследований, содержание в крови лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов изменяется с той же закономерностью, что и лейкоцитов. На 30-е сутки исследований, после завершения применения препаратов, происходит максимальное увеличение изучаемых фракций лейкоцитов. При применении ветома 1 регистрировали прямой дозозависимый эффект. При использовании препаратов в максимальной дозе отмечали более высокий фармакологический эффект на изучаемые показатели концентрации лейкоцитов и их фракций.

После прекращения применения изучаемых препаратов, на 30-е сутки опыта, также отмечали максимальное содержание в крови моноцитов и гранулоцитов при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы

Таким образом, изучаемые препараты являются физиологичными для организма и вызывают изменения концентрации лейкоцитов и их фракций в крови в пределах физиологической нормы. Более выраженные и стабильные изменения изучаемых параметров регистрировали при применении ветома 1. У животных, получавших этот препарат в дозе 50 мг/кг массы, отмечали более выраженные изменения содержания лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Изучаемые препараты в меньшей степени оказывали влияние на содержание лимфоцитов в крови. После завершения назначения препарата нами установлено уменьшение количества лимфоцитов в крови у животных опытных групп. Менее выраженные изменения регистрировали при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы. Аналогичные результаты установлены и на 60-е сутки исследований, через 30 дней после прекращения применения препаратов.

Под действием изучаемых препаратов не отмечали нежелательных побочных реакций и нарушений функционального состояния органов и систем.

На 30-е сутки, по завершении применения ветома 1, установлена прямая достоверная корреляционная зависимость между лейкоцитами и гранулоцитами и между лейкоцитами и моноцитами. Это свидетельствует о специфичности действия пробиотика ветом 1 путём модулиро-

Группа	До опыта				30-е сутки				60-е сутки			
		л	м	г		л	м	г		л	м	г
Контрольная	Л	0,94*	0,99*	0,98*	Л	0,41	0,99*	0,87*	Л	0,82*	0,95*	1,00*
	л		0,93*	0,84*	л		0,29	-0,09	л		0,90*	0,78*
	м			0,97*	м			0,92*	м			0,93*
1-я опытная	Л	0,95*	0,95*	0,95*	Л	0,95	0,99*	0,99*	Л	0,60	0,75	0,84*
	л		0,99*	0,38*	л		0,94	0,89	л		0,58	0,09
	м			0,42*	м			0,98*	м			0,44
2-я опытная	Л	0,75*	0,82*	0,81*	Л	0,66	0,96*	0,91*	Л	0,96*	0,95*	0,69
	л		0,75	0,35	л		0,68	0,29	л		0,99*	0,46*
	м			0,74	м			0,85*	м			0,53
3-я опытная	Л	0,59	0,91*	0,67	Л	0,56	0,27	0,05	Л	-0,11	0,93*	0,97*
	л		0,78*	-0,20	л		0,84	0,38	л		-0,13	-0,34
	м			0,38	м			0,72	м			0,88*
4-я опытная	Л	0,88*	0,91*	0,95*	Л	0,92*	0,96*	0,95*	Л	0,29	0,92*	0,88*
	л		0,97*	0,69	л		0,90*	0,76	л		0,01	-0,20
	м			0,74	м			0,86*	м			0,93*

Рис. 5. Коэффициенты корреляции Пирсона-Гальтона между лейкоцитами и их фракциями у коров (*P<0,05)
Coefficients of Pearson-Halton correlation among leucocytes and their fractions,

вания общего лейкоцитарного фона преимущественно за счёт гранулоцитарного звена (рис. 5).

При применении ветома 1.23 в дозе 0,5 мкл/кг массы не только сохраняется подобный эффект, но и наблюдаются корреляции между лимфоцитами, гранулоцитами и лейкоцитами.

При назначении ветома 1.23 в дозе 1 мкл/кг на 30-е сутки эксперимента массы корреляционных зависимостей между концентрациями лейкоцитов и их фракций не отмечали.

ВЫВОДЫ

1. Изучаемые препараты являются физиологичными для организма и при их применении изменения лейкоцитов и их фракций происходят в пределах физиологической нормы.

2. У коров в период лактации при применении ветома 1 и ветома 1.23 происходит увеличение в крови в пределах физиологической нормы лейкоцитов, моноцитов и грану-

лоцитов, а количество лимфоцитов – уменьшается.

3. На 60-е сутки исследований, после прекращения применения препаратов, уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов в крови продолжает оставаться более высоким, количество лимфоцитов при применении ветома 1 в максимальной дозе – на уровне аналогов из контроля, а применении ветома 1.23 и ветома 1 в минимальной дозе – уменьшается.

4. Выраженность изменений изучаемых компонентов крови зависела от препарата и дозы. Максимальное увеличение лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов как в период введения препаратов, так и в последствии наблюдали при применении ветома 1 в дозе 50 мг/кг массы.

5. Изменение лимфоцитов в большей степени корреляционно модулировалось ветомам 1.23 в дозе 0,5 мкл/кг массы, а гранулоцитов – применением ветома 1 в дозах 50 и 12,5 мг/кг массы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Панин А.Н., Малик Н.И. Пробиотики – неотъемлемый компонент рационального кормления животных // Ветеринария. – 2006. – № 7. – С. 3–6.
2. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* / Dr.Keiji Fukuda // Publications of the World Health Organization are available on the WHO. – 2014. – P. 256.
3. Мурленков Н.В. Влияние пробиотика «ОЛИН» на показатели рубцового пищеварения молодняка крупного рогатого скота // Научные исследования – сельскохозяйственному производству: материалы междунар. науч.-практ. конф. – 2008. – С. 170–175
4. Nozdrin G.A., Gromova A.V., Lelyak A.I. Probiotics Based On *L. plantarum* VKPM B-2347, and *Pr. freudenreichii* VKPM B-6561 Strains, and The Prospects For Their Preventive Use In Farming // Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences. – 2016. – Vol. 7 (2). – P. 1983.
5. Ноздрин Г.А. Научные основы применения пробиотиков в птицеводстве // Сб. науч. тр. всерос. НИИ овцеводства и козоводства. – 2005. – Т. 224. – С. 224.
6. Ноздрин Г.А., Иванова А.Б., Ноздрин А.Г. Пробиотики на основе *Bacillus subtilis* и их роль в поддержании здоровья животных разных видов // Сиб. вестн. с.-х. науки. – 2006. – № 7. – С. 63.
7. Суетнова Н.В., Ноздрин Г.А., Леляк А.А. Изменение состава микрофлоры кишечника молодняка норок при использовании пробиотиков // Вестн. Ульянов. гос. с.-х. акад. – 2014. – № 4 (28). – С. 88–93.
8. *Hematological Blood Indexes of Various Age Sport Horses at Use of Pro-Biotic Medicine Vetom 3.22* / G.A. Nozdrin, E.A. Didenko, A.I. Lelyak, A.A. Lelyak, Z.V. Andreeva // Journal of Animal and Veterinary Advances. – 2015. – Vol. 14 (13–24). – P. 339–406
9. *Exterior Features of Siberian Sturgeon Underyearlings when Applying Bs 225 Microbiological Preparation* / G.A. Nozdrin, I.V. Moruzi, Ye. V. Pishchenko, A.B. Ivanova, S.I. Nurutdinova, Ye. A. Startseva // Indian Journal of Science and Technology. – 2015. – Vol. 8 (34). – P. 1–6.
10. *Применение биологически активных веществ для увеличения скорости роста позвоночных животных* / Д.В. Кропачев, И.В. Моружи, Е.А. Старцева, Г.А. Ноздрин, Е.В. Пищенко, А.Б. Иванова // Сиб. вестн. с.-х. науки. – 2016. – № 3 (250). – С. 47–54

REFERENCES

1. Panin A. N., Malik N. I. *Veterinariya*, 2006, No. 7, pp. 3–6. (In Russ.)
2. *Antimicrobial resistance, global report on surveillance*, Dr.Keiji Fukuda, Publications of the World Health Organization are available on the WHO, 2014, 256 p.
3. Murlenkov N.V. *Nauchnye issledovaniya – sel'skohozyajstvennomu proizvodstvu* (Scientific Research – Agricultural Production), Proceeding of the International Scientific and Practical Conference, 2008, pp. 170–175. (In Russ.)
4. Nozdrin G.A., Gromova A.V., Lelyak A.I. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Sciences*, 2016, No. 2 (7), 1983 p.
5. Nozdrin G.A. *Sb. nauch. tr. vseros. NII ovcevodstva i kozovodstva* (Collection of scientific works of the All-Russian Research Institute of Sheep and Goat), 2005, Vol. 224, 224 p.
6. Nozdrin G.A., Ivanova A.B., Nozdrin A.G. *Sib. vestn. s.-h. nauki*, 2006, No. 7, 63 p. (In Russ.)
7. Suetnova N.V., Nozdrin G.A., Lelyak A.A. *Vestn. Ul'yanov. gos. s.-h. akad.*, 2014, No. 4 (28), pp. 88–93. (In Russ.)
8. Nozdrin G.A., Didenko E.A., Lelyak A.I., Lelyak A.A., Andreeva Z.V. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2015, No. 13–24 (14), pp. 339–406
9. Nozdrin G.A., Moruzi I.V., Pishchenko Ye. V., Ivanova A.B., Nurutdinova S.I., Startseva Ye. A. *Indian Journal of Science and Technology*, 2015, No. 34 (8), pp. 1–6.
10. Kropachev D.V., Moruzi I.V., Starceva E.A., Nozdrin G.A., Pishchenko E.V., Ivanova A.B. *Sib. vestn. s.-h. nauki*, 2016, No. 3 (250), pp. 47–54. (In Russ.)