

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ БАКТЕРИЙ РОДА *SALMONELLA*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ПРОДУКЦИИ ПТИЦЕВОДСТВА

<sup>1</sup>М.А. Тимофеева, аспирант

<sup>1</sup>О.Н. Ларина, аспирант

<sup>2</sup>Н.А. Шкиль, доктор ветеринарных наук, профессор

<sup>1</sup>Новосибирский государственный аграрный университет,  
Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский федеральный научный  
центр агробиотехнологий

Российской академии наук, Новосибирск, Россия

E-mail: ecpertiza78@mail.ru

**Ключевые слова:** микроорганизмы рода *Salmonella*, антигенный профиль, антибиотики, антибиотикорезистентность, антимикробные препараты

**Реферат.** Ведущие место в списке эмерджентных пищевых зоонозов занимают сальмонеллезы, связанные с продукцией, полученной от клинически здоровых животных, прошедшей ветеринарно-санитарную экспертизу и вторично контаминированной в процессе транспортировки, переработки и реализации. Повсеместное бессистемное использование антибиотиков в сельском хозяйстве способствует селекции резистентных клонов микроорганизмов. Высокая резистентность штаммов сальмонелл, изолированных от продукции птицеводства, представляет реальную опасность передачи их по пищевой цепи людям, а также закрепляется и передается по наследству последующим поколениям бактерий, расширяя географические ареалы в результате условий глобализации. Выделение микроорганизмов рода *Salmonella* из продукции птицеводства проводили по ГОСТ 31468–2012, антигенный профиль выделенных изолятов определяли согласно классификации Кауфмана-Уайта, чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам – по МУК 4.2.1890–04. При исследовании 503 образцов продукции птицеводства выделено 42 изолята микроорганизмов рода *Salmonella*, что составило 8,35% от числа исследованных проб. Изучение чувствительности к антимикробным препаратам показало, что 42% изолятов были резистентны к препаратам тетрациклинового ряда и только 5–16% к антибиотикам II поколения фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин) и III поколения цефалоспоринов (цефотаксим, цефокситин, цефтриаксон). Выявлено изменение чувствительности в сторону резистентности к цефепиму, цiproфлоксацину и амоксициллину у вторичных изолятов *S. virchow*. Изучение биологических свойств, частоты выделения и устойчивости к различным АМП микроорганизмов рода *Salmonella* является неотъемлемой частью разработки механизмов контроля формирования резистентности к антимикробным препаратам.

## BIOLOGICAL FEATURES AND RESPONSE OF SALMONELLA BACTERIA ISOLATED FROM POULTRY PRODUCTS TO ANTIBIOTICS

<sup>1</sup>Timofeeva M.A., PhD-student

<sup>1</sup>Larina O.N., PhD-student

<sup>2</sup>Shkil N.A., Doctor of Veterinary Sc., Professor

<sup>1</sup>Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia,

<sup>2</sup>Siberian Federal Research Centre of Agricultural Biotechnologies RAS, Novosibirsk, Russia

*Key words:* Salmonella microorganisms, antigene profile, antibiotics, resistance to antibiotics, antimicrobial .

*Abstract.* Salmonellosis, which are associated with products from clinically healthy animals that undergone veterinary and sanitary observations and examinations and are secondary-contaminated in the process, transportation, processing and marketing, are at the forefront of the list of emerging food zoonoses. The haphazard use of antibiotics in agriculture contributes to the selection of resistant clones of microorganisms. The high resistance of strains of salmonella isolated from poultry production poses a real risk of transmission through the food chain to humans, as well as being perpetuated and passed on to subsequent generations of bacteria, expanding geographical areas as a result of globalization. Separation of Salmonella microorganisms from poultry production was carried out in accordance with GOST 31468-2012, antigenic profile of isolated isolates was determined according to the classification of Kaufmann-White, sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations - according to MUK 4.2.1890-04. In the study of 503 samples of poultry production 42 isolates of microorganisms of the genus Salmonella were isolated, which amounted to 8.35% of the number of samples studied. Sensitivity to antimicrobial agents showed that 42% of the isolates were resistant to tetracyclines and only 5-16% were resistant to antibiotics of the II generation of fluoroquinolones (ciprofloxacin, norfloxacin) and III generation of cephalosporins (cefotaxime, cefoxitin, ceftriaxone). The authors found out the change in resistance towards cephepium, ciprofloxacin and amoxicillin resistance in the secondary isolates of *S. virchow*. The study of biological properties, frequency of isolation and resistance to various AMF of Salmonella microorganisms is an integral part of the development of mechanisms for controlling the formation of resistance to antimicrobial agents.

Сложившаяся система ведения интенсивного животноводства во всех странах мира предполагает использование антибиотиков в качестве средств профилактики и лечения бактериальных болезней [1]. Исследования показали, что микроорганизмы, выделенные из материала от различных видов животных, обладают множественной устойчивостью к антибиотикам [2–5].

В списке эмерджентных пищевых токсикоинфекций, регистрируемых во многих странах мира, ведущее место занимают сальмонеллёзы [6]. Наибольшую опасность как факторы передачи возбудителя инфекции играют продукты и сырьё животного происхождения, не подвергнутые термической обработке, и поэтому сальмонеллы являются причиной вспышек токсикоинфекций чаще, чем другие микроорганизмы [7].

Заблевание, вызываемое бактериями рода *Salmonella*, характеризуется разнообразием клинического проявления – от бессимптомного носительства до тяжелых септических форм, с преимущественным поражением органов пищеварения — и имеет большое

эпизоотологическое, эпидемиологическое, экологическое и социально-экономическое значение, представляя серьёзную потенциальную угрозу для здоровья людей [8].

При мониторинге эпизоотической ситуации по сальмонеллёзу птиц [9] установлено, что в 9 субъектах РФ наиболее значимыми в этиологической структуре являются серовары *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. gallinarum-pullorum*, *S. infantis*. При исследовании пищевых продуктов в ветеринарных лабораториях РФ выделено 726 штаммов 39 сероваров, в медицинских лабораториях – 939 штаммов 66 сероваров.

Полирезистентность к антибиотикам установлена у *S. typhimurium*, *S. virchow*, *S. enteritidis*, *S. infantis*. Резистентность *S. enteritidis* к бета-лактамам антибиотикам, цефалоспорином, фторхинолонам колебалась от 20 до 30 %, а к аминогликозидам, тетрациклином и левомицетину – от 50 до 65% [9].

Устойчивые штаммы микроорганизмов возникают при трансформации генома бактериальной клетки в результате стихийных мутаций. Последние не связаны с направленным

действием на ДНК бактерии антибактериальных препаратов, которые играют роль лишь селективных агентов [10]. Принцип механизма резистентности обусловлен блокировкой интеракции антибактериального препарата с его мишенью [11, 12].

Формирование и циркуляцию резистентных к антимикробным препаратам штаммов трудно прогнозировать, но во всех случаях по пищевой цепи с продуктами животного происхождения они попадают к человеку [13–15].

В результате взаимодействия антибактериальных препаратов с микроорганизмами чувствительные погибают, а устойчивые сохраняются, и феномен резистентности передается по наследству последующим поколениям бактерий [5, 10].

Возникающие эволюционные трансформации в этой инфекции (повторяющаяся смена ведущих сероваров, разная значимость источников и факторов передачи) обуславливают необходимость слежения за динамикой появления антибиотикорезистентных форм сальмонелл [9].

Цель исследований – изучить частоту изоляции микроорганизмов рода *Salmonella* из продукции птицеводства и их чувствительность к антибиотикам.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектом исследований была продукция птицеводства (яичный порошок, мясо цыпленка-бройлера, субпродукты и другие полуфабрикаты переработки птицы). Работа выполнена в ФГБУ Новосибирская МВЛ и СФНЦА РАН в 2018 г. Образцы отбирали в соответствии с требованиями ГОСТ 31904-2012, пробы к посеву на питательные среды готовили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 6887-2-2013. Выделение культур микроорганизмов проводили согласно ГОСТ 31468-2012 путем посева на среды обогащения: Раппапорта-Вассилиадиса с соей (RVS-бульон) и Мюллер-Кауфман тетраионатный бульон (МКТ-бульон), и по методу Дригальского на

висмут-сульфит агар (BCA) и ксилозо-лизин-дезоксихолатный агар (XLD).

Биохимические свойства изолятов изучали по наставлению ЭНТЕРОтест-16, а также экспресс-тест Singlepath®*Salmonella*. К бактериям рода сальмонелла относили грамотрицательные культуры, давшие устойчивый биохимический профиль 98% ЭНТЕРОтест-16 и образовавшие линии в тестовом и контрольном окне теста Singlepath®*Salmonella*, основанного на методе визуальной иммунохроматографии. Антигенный профиль бактерий рода *Salmonella* для определения серотипа внутри рода по классификации Кауфмана-Уайта проводили с набором сальмонеллезных сывороток фирмы ПЕТСАЛ в РА (реакции агглютинации) на стекле. Изучение чувствительности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам (АБП) проводили согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890-04 с применением диско-диффузного метода на агаре Мюллера – Хинтона с дисками Oxoid.

При формировании профиля резистентности изолятов рода *Salmonella* были выбраны антибактериальные препараты (АБП) в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по антимикробной чувствительности (EUCAST, в версии 7.1.2017 г., МУК 1890-04), в частности: цефалоспорины III и IV поколений, антибиотики тетрациклинового и пенициллинового рядов, группа карбапенемы бета-лактамы, II поколение фторхинолонов, группа гентамицина и хлорамфеникола.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью индикации микроорганизмов рода сальмонелла исследовано 503 образца продукции птицеводства, в т.ч. мясо птицы – 27, субпродукты куриные – 11, полуфабрикаты из мяса птицы – 465. При этом выделено 42 изолята бактерий рода сальмонелла, что

составило 8,35% от числа исследованных проб. При типизации изолированных микроорганизмов установлено, что к серовару *S. muenster* серогруппы E отнесен 1, *S. virchow* серогруппы C – 2, *S. infantis* серогруппы C – 1, *S. moscow* серогруппы D – 1 и 32(84%) отнесены к серогруппам с неидентифициро-

ванными серотипами. Всего к серогруппе C отнесено 33 изолята (79,0%), D – 6 (14,3 %), E – 2(4,7 %), B – 1 (2,3%) (табл. 1).

При определении чувствительности бактерий рода *Salmonella* к антимикробным препаратам учитывали пограничные значения чувствительности и резистентности, основан-

Таблица 1

Серогрупповая принадлежность микроорганизмов рода сальмонелла, изолированных из продукции переработки птицы  
 Gray-group *Salmonella* microorganisms isolated from the products of poultry processing

Серогруппа	Виды продуктов	Количество изолятов
C	Яичный порошок, тушки бройлеров, фарш куриный механической обвалки, субпродукты птичьих	33
E	Фарш из мяса индейки, рулет куриный	2
B	Фарш куриный механической обвалки	1
D	Яичный меланж, филе и крыло птицы	6

ные на измерении диаметра зоны ингибирования роста. Изоляты считали устойчивыми к хлорамфениколу, норфлоксацину, цефтриаксону, имипенему, амоксициллину и гентамицину при зоне подавления роста микроорганизмов менее 12–13 мм и чувствительными при образовании зоны задержки у норфлоксацина, имипенема и гентамицина более 15–17 мм и у амоксициллина клавуланата, цефокситина, хлорамфеникола, тетрациклина, цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима, ципрофлоксацина, цефепима более 18–21 мм.

Определение чувствительности у 10 изолятов сальмонелл к АБП различных групп показало их низкую резистентность (5–11%) к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефокситин, цефтриаксон), II поколения фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин), а также к гентамицину, хлорамфениколу, амоксициллину – 5–16% и высокую к тетрациклину – 42% (рис. 1).

По одному изоляту серогруппы C *S. muenster* и серогруппы E были чувствительны ко всем тестируемым АБП, три изолята серо-

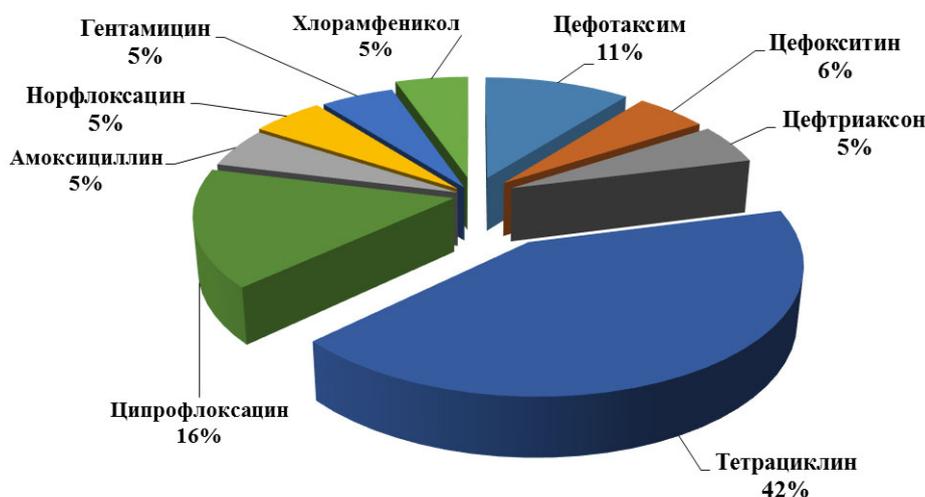


Рис. 1. Резистентность к антибиотикам бактерий рода *Salmonella*, выделенных из продукции переработки птицы  
 Resistance of *Salmonella* bacteria isolated from the products of poultry processing

группы С (один из них серотип *S. virchow*) и один серогруппы D серотип *S. moscow* были резистентны только к тетрациклину, два изолята серогруппы С серотипы *S. infantis* и *S. virchow* были чувствительны к трем АБП и один изолят группы D был чувствителен

только к 50% испытанных АБП. Все изоляты сальмонелл были чувствительны только к трём антибиотикам (25%) (цефтазидиму, имипенему, цефепиму). Результаты изучения антибиотикочувствительности представлены в табл. 2.

Таблица 2

Чувствительность изолятов микроорганизмов рода *Salmonella* к антибиотикам  
Resistance of *Salmonella* microorganisms isolates to antibiotics

Сальмонелла		Цефотаксим	Цефокситин	Цефтриаксон	Цефтазидим	Тетрациклин	Амоксициллин	Имипенем	Цефепим	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Гентамицин	Хлорамфеникол
серовар	серогруппа												
Неопределен	С	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. muenster</i>	Е	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. virchow</i>	С	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. infantis</i>	С	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Не определен	D	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-
Не определен	С	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Не определен	D	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+
Не определен	С	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. moscow</i>	D	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. virchow</i>	С	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. Здесь и в табл. 3: «-» – резистентный; «+» – чувствительный; «+/-» – промежуточный.

Note. Here and in tab. 3: «-» – resistant; «+» – sensitive; «+/-» – intermediate.

У серотипа *S. virchow*, выделенного из образца субпродуктов мышечные желудки в зоне ингибирования роста вокруг дисков с цефотаксимом, цефтриаксона и амоксициллина были обнаружены единичные колонии (рис. 2). Эти колонии были пересеяны на дифференциально-диагностические среды: висмут-сульфит агар (ВСА) и ксилозо-лизин-дезоксихолатный агар (XLD).

При просмотре характера роста вторичных изолятов *Salmonella virchow* отмечен рост шероховатых колоний с матовой поверхностью с неровными краями, в виде R-форм, дающих характерную окраску при росте на среде XLD, черный центр и слегка прозрачную зону красноватого цвета, а на среде ВСА черные колонии без характерного металлического блеска.

При исследовании чувствительности к АБП было установлено, что к имипенему, норфлоксацину, гентамицину и хлорамфениколу (33%) вторичные изоляты сохранили чувствительность; к цефотаксиму, цефтриаксону и тетрациклину (33%) – резистентность;

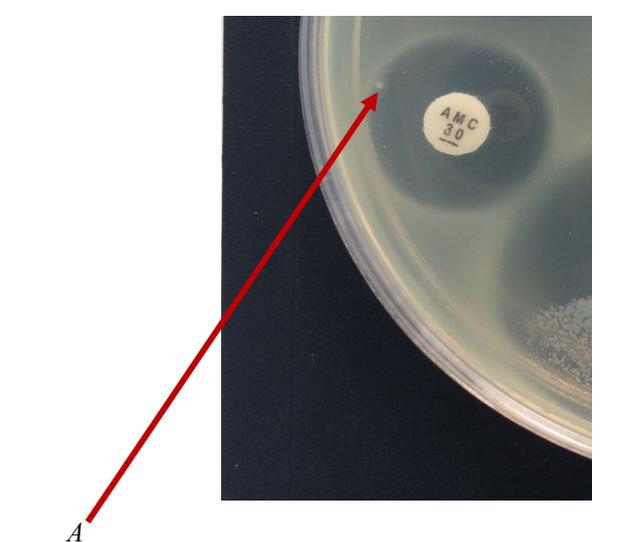


Рис. 2. Единичные колонии (А) в зоне ингибирования с дисками АБП

Single colonies (A) in the inhibition zone of with ABP disks

первичные изоляты, имевшие чувствительность к цефокситину, перешли в промежуточное состояние, а также отмечена приобретенная устойчивость вторичных генераций изолятов к цефепиму, ципрофлок-

Чувствительность вторичных изолятов *Salmonella virchow* к АБП  
Resistance of *Salmonella virchow* secondary isolates to ABP

Антибиотик	Первичный изолят	Вторичный изолят с зоны ингибирования с диском		
		цефотаксима	цефтриаксона	амоксциллина
Цефотаксим	-	-	-	-
Цефокситин	+	+/-	+/-	+/-
Цефтриаксон	-	-	-	-
Цефтазидим	+	+	-	-
Тетрациклин	-	-	-	-
Амоксициллин	+	-	-	-
Имипенем	+	+	+	+
Цефепим	+	-	-	-
Ципрофлоксацин	+	-	-	+
Норфлоксацин	+	+	+	+
Гентамицин	+	+	+	+
Хлорамфеникол	+	+	+	+

сацину и амоксициллину. Вторичный изолят *Salmonella virchow* с зоны ингибирования с диском цефотаксима сохранил устойчивость к цефтазидиму, вторичный изолят с зоны ингибирования с диском цефтриаксона, амоксициллина приобрел устойчивость (табл. 3).

Наши исследования, показавшие высокую степень чувствительности микроорганизмов рода *Salmonella* к цефтазидиму, цефтриаксону, цефотаксиму, норфлоксацину и резистентность к препаратам тетрациклинового ряда согласуются с результатами исследований Г.С. Скитович, А.Н. Панина и Е.Н. Заикина [1–2, 5] в отношении микроорганизмов родов *Escherichia coli* и *Salmonella*.

### ВЫВОДЫ

1. При микробиологическом исследовании 503 проб, отобранных от 14 видов продукции, полученной при переработке мяса птицы и яиц, выделено 42 изолята микроорганизмов рода *Salmonella*, что составляет 8,35% от числа исследованных проб и подтверждает высокую степень контаминации продукции птицеводства микроорганизмами рода *Salmonella*.

2. По биохимическим свойствам изолированные микроорганизмы отнесены к четырем серогруппам (В, С, D, E) и четырем сероварам (*S. muenster*, *S. virchow*, *S. infantis*, *S. moscow*) и 32 (84%) серовара оказались неидентифицированными.

3. Изучение чувствительности выделенных изолятов к АМП показало высокую резистентность (42%) изучаемых культур к широко применяемым в птицеводстве препаратам тетрациклинового ряда и чувствительность (84–95 %) ко II поколению фторхинолонов и III поколению цефалоспоринов.

4. Вторичный контакт серотипа *Salmonella virchow* с АБП показал, что 75% микроорганизмов сохранили чувствительность, а 25% существенно снизили чувствительность вплоть до формирования полирезистентности.

5. Выявленная измененная чувствительность изолята *Salmonella virchow* при росте на среде с антибиотиками и формирование более устойчивых клонов подтверждает высокую вероятность появления микроорганизмов с адаптивными свойствами среди популяции чувствительных бактерий, возникшей под действием АБП.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных / А. Н. Панин, А. А. Комаров, А. В. Куликовский [и др.] // Ветеринария и зоотехния. – 2017. – № 5. – С. 18–24.

2. *Идентификация и антибиотикорезистентность изолятов бактерий рода Salmonella* / Г.С. Скитович, Н.Б. Шатрова, О.В. Прунтова [и др.] // *Ветеринария сегодня*. – 2018. – № 4. – С. 3–7.
3. *Климов А.А. Повышение эффективности фторхинолонов в индустриальном животноводстве* // *Ветеринария*. – 2003. – № 3. – С. 9–11.
4. *Потехин В. А., Русалеев В. С. Мониторинг антибиотикорезистентности изолятов Actinobacillus pleuropneumoniae, выделенных в Российской Федерации в 2012 – 2014 г.* // *Ветеринария сегодня*. – 2016. – № 1. – С. 24–26.
5. *Чувствительность эшерихий, выделенных от птиц, к антимикробным препаратам* / Е. Н. Заикина, В. Н. Скворцов, А. А. Присный // *Ветеринария Кубани*. – 2017. – № 2. – С. 24–27.
6. *Сагабиева Н. Н. Эпизоотологический мониторинг сальмонеллеза крупного рогатого скота в Курской области: дис. ... канд. ветер. наук.* – Курск, 2004. – 135 с.
7. *Мусейбу М. А. Обеззараживание мяса, искусственно обсемененного сальмонеллами и кишечной палочкой с помощью СВЧ-энергии микроволновых бытовых печей: дис. ... канд. ветер. наук.* – М., 1994. – 16 с.
8. *Салаутин В. В. Патоморфология и дифференциальная диагностика сальмонеллеза птиц, вызванного различными серовариантами возбудителя: дис. ... канд. ветер. наук.* – Саратов, 2004. – 28 с.
9. *Витковская О. Н. Анализ эпизоотической ситуации по сальмонеллезу на основании данных ветеринарной статистической отчетности.* // *Единый мир – единое здоровье: тез. докл. VII Междунар. ветер. конф.* – Уфа: Апрель, 2017. – 2 с.
10. *Jacoby G. L., Archer G. L. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents* // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324, N. 9 (28 Feb.) – P. 601–612.
11. *Persisted cells and tolerance to antimicrobials* / I. Keren [et al.] // *FEMS Microb. Let.* – 2004. – Vol. 230. – P. 13–18.
12. *Race J.L. Biofilms, infection, and antimicrobial therapy.* – Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006. – 495 p.
13. *Борисенкова А.Н. Контроль бактериальных болезней птиц* // *Животноводство России*. – 2007. – № 5. – С. 18–24.
14. *Kondro W. Canadian scientists urge government to develop antibiotic plan* // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – 1230 p.
15. *Midtvedt T. Penicillins, cephalosporins and tetracyclines* / In Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 9*. – Amsterdam: Elsevier, 1985. – 230 p.

#### REFERENCES

1. Panin A.N., Komarov A.A., Kulikovskii A.V. *Veterinariya i zootekhniya*, 2017, No. 5, pp.18-24. (In Russ.)
2. Skitovich G.S., Shatrova N.B., Pruntova O.V. *Veterinariya segodnya*, 2018, No. 4, pp. 3-7. (In Russ.)
3. Klimov, A.A. *Veterinariya*, 2003, No. 3, pp. 9-11. (In Russ.)
4. Potekhin V.A., Rusaleev V. S. *Veterinariya segodnya*, 2016, No. 1, pp. 24-26. (In Russ.)
5. Zaikina E.N., Skvortsov V.N., Prisnyi A.A. *Veterinariya Kubani*, 2017, No. 2, pp. 24-27. (In Russ.)
6. Sagabieva, N.N. *Jepizootologicheskij monitoring sal'monelleza krupnogo rogatogo skota v Kurskoj oblasti* (Epizootological monitoring of cattle salmonellosis in the Kursk region), Extended abstract of candidate's thesis, Kursk, 2004, 135 p.
7. Musejbu, M. A. *Obezzarazhivanie mjasa, iskusstvenno obsemenennogo sal'monellami i kishechnoj palochkoj s pomoshh'ju SVCh jenerгии mikrovolnovyh bytovyh pechej* (Disinfection of meat artificially seeded with salmonella and E. coli using microwave energy from microwave ovens), Extended abstract of candidate's thesis, Moscow, 1994, 16 p.
8. Salautin, V. V. *Patomorfologija i differencial'naja diagnostika sal'monelleza ptic, vyzvannogo razlichnymi serovariantami vozбудitelja* (Pathomorphology and differential diagnosis of avian salmonellosis caused by various serovariants of the pathogen), Extended abstract of candidate's thesis, Saratov, 2004, 28 p.
9. Vitkovskaya, O. N. *Edinyj mir - edinoe zdorov'e: Tezisy doklada* (Proceeding of the VII International Veterinary Congress), Abstract of Papers, April, 2017, Ufa. (In Russ.)

10. Jacoby, G. L., Archer G. L. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *New England Journal of Medicine*, 1991, No. 9(324), pp. 601-612.
11. Keren I. Persisted cells and tolerance to antimicrobials, *FEMS Microb. Lett*, 2004, Vol. 230, pp. 13-18.
12. Race J.L., Biofilms, infection, and antimicrobial therapy, Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006, 495 p.
13. Borisenkova A.N. *Zhivotnovodstvo Rossii*, 2007, No. 5, pp. 18-24. (In Russ.)
14. Kondro W. Canadian scientists urge government to develop antibiotic plan, *The Lancet*, 2002, Vol. 360, 1230 p.
15. Midtvedt, T. Penicillins, cephalosporins and tetracyclines, Shn Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 9*, Amsterdam: Elsevier, 1985, 230 p.