

zootekhnii i veterinarii. – 2019. – Т. 8. – No. 1. – S. 48-52. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38739508_50138223.pdf. EDN: KIMGAO. DOI: 10.34617/b9e4-sr63.

4. Aboneev, V.V. O nekotorykh aspektakh razvitiia ovtsevodstva Rossii i puti povysheniia effektivnosti ego nauchnogo obespecheniia / V.V. Aboneev, V.V. Marchenko, E.V. Aboneeva, D.V. Aboneev, I.F. Gorlov, E.Iu. Anisimova // Agrarno-pishchevye innovatsii. – 2019. – No. 3 (7). – S. 34-43. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41388881_28525369.pdf. EDN: WCMDWB. DOI: 10.31208/2618-7353-2019-7-34-43.

5. Kazikhanov, R. Preliminary results of separate feeding technology in sucking lambs of fat-tailed breeds of Kazakhstan / R. Kazikhanov, S.R. Kazikhanova // Herald of Science of S. Seifullin Kazakh Agrotechnical University. 2018. No. 2 (97). S. 42-49. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47501581_69152810.pdf. EDN: LFCGMC.

6. Gabaev, M.S. Ekonomicheskaya effektivnost gornogo ovtsevodstva v zavisimosti ot zhivoi massy matok / M.S. Gabaev // Zhivotnovodstvo i kormoproduktstvo. – 2021. – Т. 104. – No. 1. – S. 43-53. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_45603135_87863900.pdf. EDN: EMNNAN. DOI: 10.33284/2658-3135-104-1-43.

7. Kolosov, Iu.A. Sovremennyye podkhody k organizatsii vosпроизводства stada v ovtsevodstve / Iu.A. Kolosov, I.F. Gorlov, V.V. Aboneev // Vestnik

Donskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2023. – No. 3 (49). – S. 41-48. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54713459_34769723.pdf. EDN: DCJTEI.

8. Rastle-Simpson, S., D'Souza, K., Redhead, A., et al. (2017). Effect of system of lamb rearing and season on early post-partum fertility of ewes and growth performance of lambs in Katahdin sheep. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(5), e21–e30. <https://doi.org/10.1111/jpn.12551>.

9. Nekhaichuk, E.V. Razrabotka kriteriev opredeleniia zhiznesposobnosti iagniat / E.V. Nekhaichuk // Colloquium Journal. – 2019. – No. 24-3 (48). – S. 10-12. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41433532_52496163.pdf. EDN: ZKRAFA.

10. Hatcher, S., Atkins, K. D., & Safari, E. (2010). Lamb survival in Australian Merino sheep: a genetic analysis. *Journal of Animal Science*, 88(10), 3198–3205. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2461>.

11. Kleemann, D. O., Walker, S. K. (2005). Fertility in South Australian commercial Merino flocks: sources of reproductive wastage. *Theriogenology*, 63(8), 2075–2088. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.06.017>.

12. Belanche, A., Cooke, J., Jones, E., et al. (2019). Short- and long-term effects of conventional and artificial rearing strategies on the health and performance of growing lambs. *Animal: an International Journal of Animal Bioscience*, 13(4), 740–749. <https://doi.org/10.1017/S1751731118002100>.



УДК 57.083.1/ 342.9

DOI: 10.53083/1996-4277-2025-250-8-45-51

В.В. Пономарев, Б.С. Иолчиев

V.V. Ponomarev, B.S. Iolchiev

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОНИКНОВЕНИЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО КОМПЛЕКСА ЧЕРЕЗ БИОПЛЁНКИ БАКТЕРИЙ РОДА *ESCHERICHIA*

USE OF CONFOCAL MICROSCOPY TO ANALYZE THE PENETRATION OF FLUORESCENT COMPLEX THROUGH *ESCHERICHIA* BACTERIAL BIOFILMS

Ключевые слова: бактерии, *Escherichia*, биопленки, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, гентамицин, диффузия антибиотика, акридиновый оранжевый.

Keywords: bacteria, *Escherichia*, biofilms, confocal laser scanning microscopy (CLSM), gentamicin, antibiotic diffusion, acridine orange.

Исследование направлено на анализ скорости проникновения антибиотика «Гентамицин» через биопленки бактерий *Escherichia coli* и *Escherichia albertii* с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ). Актуальность работы обусловлена глобальной проблемой антибиотикорезистентности, усугубляемой защитными свойствами биопленок, которые в 10-1000 раз снижают эффективность антибиотиков по сравнению с планктонными клетками. Целью работы являлось оценить глубину и скорость проникновения флуоресцентного комплекса «Гентамицин-акридиновый оранжевый» в биопленки штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17 ГКПМ 240418 и впервые выделенной в РФ *E. albertii*. Биопленки выращивали 48-92 ч на покровных стеклах. Комплекс «Гентамицин-акридиновый оранжевый» (конц. гентамицина 2,5 мг/см³) наносили на биопленки на 5, 15, 30 и 60 мин. при 37°C. Проникновение визуализировали и измеряли с помощью КЛСМ (LSM 800 ZEISS). Глубина проникновения комплекса увеличивалась со временем экспозиции для всех штаммов. Наиболее медленная диффузия наблюдалась у *E. albertii* (15,4±0,5 мкм за 5 мин.; 19,5±0,5 мкм за 60 мин.). Значимо более быстрое проникновение отмечено у *E. coli* ATCC 25922 (18,5±0,7 мкм за 5 мин.; 23,5±0,6 мкм за 60 мин.) и особенно у *E. coli* M-17 (15,6±0,3 мкм за 5 мин.; 30,2±0,3 мкм за 60 мин.; $p < 0,05$). Для достижения глубины 4 мкм *E. albertii* требовалось 55 мин., тогда как *E. coli* ATCC 25922 и M-17 достигали 5 и 15 мкм за это же время соответственно.

The study is aimed at analyzing the rate of penetration of the gentamicin antibiotic through biofilms of *Escherichia coli* and *Escherichia albertii* bacteria by using confocal laser scanning microscopy (CLSM). The relevance of the study is due to the global problem of antibiotic resistance aggravated by the protective properties of biofilms which reduce the effectiveness of antibiotics 10-1000 times as compared to planktonic cells. The research goal was to evaluate the depth and rate of penetration of the fluorescent complex "gentamicin-acridine orange" into biofilms of *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17 GKPM 240418 and *E. albertii* which was first isolated in the Russian Federation. The biofilms were grown for 48-92 hours on cover glasses. The gentamicin-acridine orange complex (gentamicin concentration 2.5 mg cm³) was applied to biofilms for 5, 15, 30 and 60 min at 37°C. The penetration was visualized and measured using CLSM (LSM 800 ZEISS). The penetration depth of the complex increased with exposure time for all strains. The slowest diffusion was observed for *E. albertii* (15.4 ± 0.5 µm in 5 min; 19.5 ± 0.5 µm in 60 min). Significantly faster penetration was observed for *E. coli* ATCC 25922 (18.5 ± 0.7 µm in 5 min; 23.5 ± 0.6 µm in 60 min) and especially for *E. coli* M-17 (15.6 ± 0.3 µm in 5 min; 30.2 ± 0.3 µm in 60 min; $p < 0.05$). *E. albertii* required 55 min to reach a depth of 4 µm, while *E. coli* ATCC 25922 and M-17 reached 5 µm and 15 µm in the same time, respectively.

Пономарев Владислав Владимирович, мл. науч. сотр., ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: vladponomarev1404@yandex.ru.

Иолчиев Байлар Садраддинович, д.б.н., вед. науч. сотр., ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: baylar1@yandex.ru.

Ponomarev Vladislav Vladimirovich, Junior Researcher, All-Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, Moscow, Russian Federation, e-mail: vladponomarev1404@yandex.ru.

Iolchiev Baylar Sadraddinovich, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, All-Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, Moscow, Russian Federation, e-mail: baylar1@yandex.ru.

Введение

В последние годы все больше появляется сведений об обнаружении полирезистентных штаммов бактерий, что становится глобальной проблемой человечества.

Установлено, что бактерии вида *E. coli* при постоянном контакте с антибиотиком в лабораторных условиях способны развить резистентность к нему за 11 сут. В естественной среде полная устойчивость бактерий к новому антибиотику наблюдается через 5 лет, частичная адаптация – в срок до года [1].

По данным ВОЗ, в результате возникающей устойчивости бактерий к антибиотикам ежегодно умирает 25 тыс. человек [2].

В животноводстве по причине резистентности происходит ранняя выбраковка животных, что влечет большие экономические потери [3].

В последнее время увеличилась доля антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов разных семейств, которые находятся в объектах окружающей среды и диких животных [4, 5].

Бактерии рода *Escherichia* относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Отдельные представители *E. coli* способны вызывать острую инфекционную болезнь молодняка животных и птиц, протекающую в септической (колисептицемия) или энтеритной (колидиарея) формах [6-8].

E. coli являются основным санитарно-показательным микроорганизмом, используемым для характеристики безопасности пищевой продукции. *E. coli* входит в состав нормофлоры кишечника, накапливается в больших количествах в помещениях для содержания животных и часто является причиной вторичной (секундарной) инфекции.

До 90,0% бактерий способны образовывать биопленки. Микроорганизмы в состоянии биопленок по сравнению с планктонными бактериями того же вида способны переносить действие антибиотиков в дозировке выше в 10-1000 раз. Для борьбы с микроорганизмами используются антибиотики. Одним из наиболее часто используемых препаратов является «Гентамицин», который входит в класс аминогликозидов и является бактерицидным. Он связывается с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы, негативно влияя на синтез белка. Механизм действия гентамицина заключается в нарушении способности рибосомы различать правильные взаимодействия транспортной и матричной РНК. Неправильная тРНК соединяется с кодоном мРНК в аминоацильном сайте рибосомы, аденозины 1492 и 1493 исключаются из взаимодействия и втягиваются, сигнализируя рибосоме об отторжении аминоацилированной тРНК [9]. Механизм влияния антибиотиков на планктонные формы бактерий и биопленки существенно отличается. Для изучения данного явления требуются разработки новых высокотехнологичных и наукоемких методов и методологии. Такими методами может служить использование меченых флорохромами антибиотиков, флуоресцентная и конфокальная микроскопия. Флуоресцентные красители имеют способность избирательно проникать в живые или мертвые клетки прокариот, специфически связываться с определенными структурами-мишенями клетки (например, ДНК, РНК), благодаря чему можно дифференцировать клетки бактерий по их физиологическому состоянию, а также оценивать численность «живых» и «мертвых» клеток, определять их физиологическую активность. Метод лазер-

ной сканирующей конфокальной микроскопии позволяет получать трехмерные реконструкции биопленок, окрашенных флуоресцентными красителями, с целью изучения морфологического строения [10, 11].

Цель исследования – подготовить флуоресцентный комплекс «Гентамицин-акридиновый оранжевый» для обработки бактериальных биопленок; оценить глубину проникновения Гентамицина в сформированные биопленки штаммов *E. coli* ATCC 25992, *E. coli* M-17 ГКПМ 240418 и впервые выделенной на территории Российской Федерации *E. albertii* методом лазерной сканирующей конфокальной микроскопии с течением времени.

Материалы и методы

Работа выполнена с 2021 по 2024 гг. в ФГБУ «ВГНКИ». Для исследования использовали коммерческие питательные среды HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия): Nutrient Agar (M001), Nutrient Broth (M002), Endo Agar (M029), Mueller Hinton Agar (M173), тест-штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17 ГКПМ 240418, выделенная нами из содержимого кишечника кур культура бактерий вида *E. albertii*. Для приготовления растворов использовали деионизированную воду, дистиллированную воду, фосфатно-солевой буфер (PBS) pH 7,4, гентамицина сульфат (порошок), акридиновый оранжевый. Для проведения исследований использовали: термостат «Binder BD-53», Германия, ламинарные шкафы II класса защиты Holten Safe 2010, Германия; конфокальный микроскоп LSM 800 ZEISS, Германия (программное обеспечение Zen 2,6 (blue edition)).

Формирование биопленок. Подготовленные суточные бульонные культуры бактерий довели до концентрации 0,5 ЕД Макфарланда [12]. Биопленки выращивали на покровных стеклах, помещенных в 6-луночные планшеты, в течение 48-92 ч при температуре $(37,0 \pm 1,0)^\circ\text{C}$, не допуская перемешивания среды с бактериями.

Подготовка меченого антибиотика. Подготавливали флуоресцентный комплекс «Гентамицин-акридиновый оранжевый» с конечной концентрацией гентамицина 2,5 мг/см³.

Обработка биопленок меченым антибиотиком. Удаляли Nutrient Broth из лунок планшета с биопленками. Промывали биопленки от планктонных клеток фосфатно-солевой буфер (PBS).

В четыре лунки планшета с биопленками на стеклах добавляли 2,0 см³ флуоресцентного комплекса, в пятую лунку – 2,0 см³ рабочего раствора гентамицина (контроль самофлуоресценции), в шестую лунку – 2,0 см³ раствора акридин оранжевого (контроль флуоресценции). Планшеты инкубировали 5, 15, 30, 60 мин. при (37,0±1,0)°С.

Визуализацию проводили на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе. Параметры сканирования: (Z-стеки (шаг 1 мкм) для 3D-реконструкции биопленки, разрешение: 1024×1024 пикселей).

Оценка результатов. Измеряли интенсивность флуоресценции акридинового оранжевого в разных слоях биопленки. Гентамицин, меченый акридиновым оранжевым, виден как «зеленая флуоресценция» в биопленке; глубина проникновения показывала, насколько эффективно антибиотик достигает внутренних слоев; сравнение с контролем для оценки специфичности и эффективности проникновения гентамицина.

Результаты

Диско-диффузионным методом установлена чувствительность бактерий к гентамицину (сохранение в диске, 10 мкг). У *E. albertii*, *E. coli*

ATCC 25922 *E. coli* M-17 ГКПМ 240418 зона ингибции роста составила 21, 24, 23 мм, при нормативном значении установления чувствительности 17 мм.

Структура биопленки была визуализирована с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ).

КЛСМ биопленок штамма *E. albertii*, обработанных флуоресцентным комплексом «Гентамицин-акридин оранжевый», показывает низкую скорость проникновения гентамицина в клетки, расположенные глубоко внутри биопленки. Скорость проникновения (диффузии) флуоресцентного комплекса представлена изменением окраски срезов с интервалом 1,0 мкм (рис. 1).

Через 5 и 60 мин. после окрашивания глубина проникновения флуоресцентного комплекса в биопленку *E. albertii* составила 15,4 и 19,5 мкм соответственно (рис. 2). Интенсивность диффузии на достоверную величину меньше, чем *E. coli* ATCC 25922, на 3,1 и 4 мкм соответственно ($p < 0,05$).

Глубина проникновения флуоресцентного комплекса в биопленку *E. coli* ATCC 25922 (рис. 3), обработанную флуоресцентным комплексом, составила от 18,5 до 23,5 мкм.

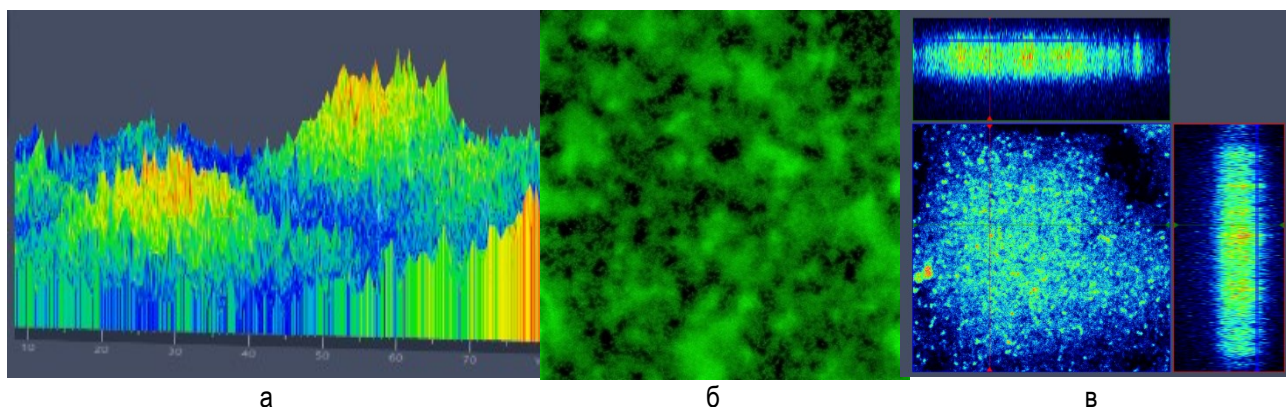


Рис. 1. Конфокальная микроскопия биопленок *E. albertii*:

а – проекция в формате 2,5D; б – проекция в формате 2D; в – ортогональная проекция

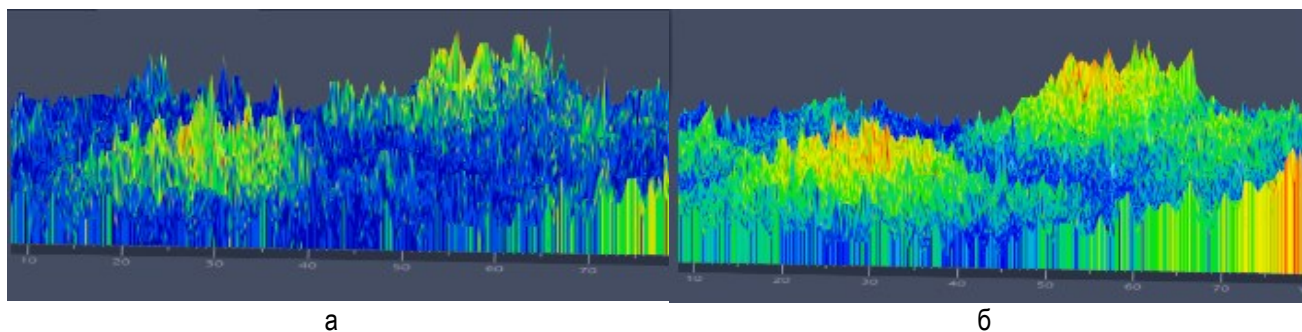


Рис. 2. Конфокальная микроскопия биопленок *E. albertii*:

а – экспозиция 5 мин.; б – экспозиция 60 мин.

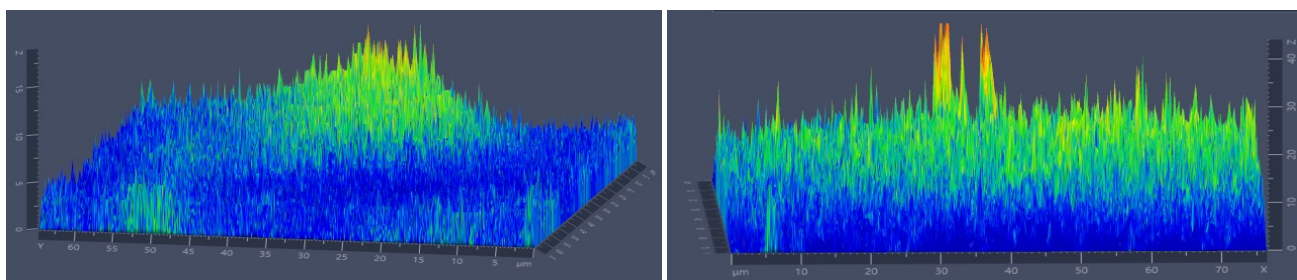


Рис. 3. Конфокальная микроскопия биопленок *E. coli* ATCC 25922:
а – экспозиция 5 мин.; б – экспозиция 60 мин.

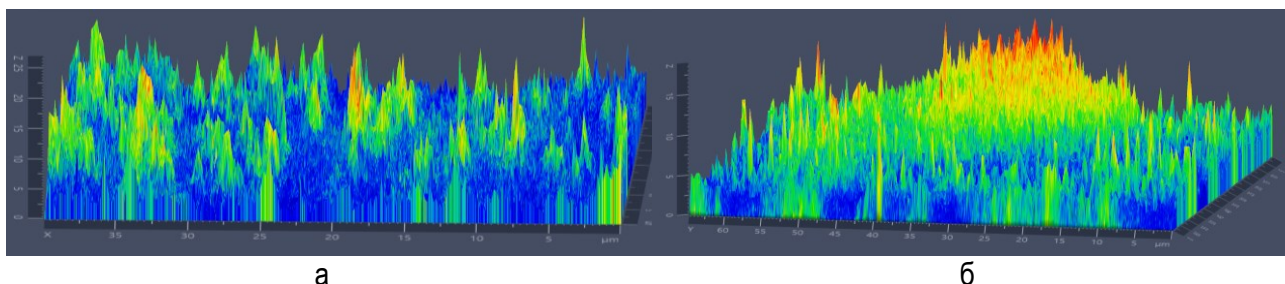


Рис. 4. Конфокальная микроскопия биопленок *E. coli* M-17:
а – экспозиция 5 мин.; б – экспозиция 60 мин.

Глубина проникновения флуоресцентного комплекса в биопленку *E. coli* M-17 (рис. 4), обработанную флуоресцентным комплексом, составила от 15,0 до 30,0 мкм.

По результатам КЛСМ установлено, что во всех исследованных штаммах наблюдается прямая зависимость между временем экспозиции и глубиной проникновения антибиотика. Чем дольше биоплёнка контактирует с флуоресцентным комплексом, тем глубже гентамицин проникает в её структуру. *E. albertii* демонстрирует наименьшую проницаемость, особенно на ранних этапах (5-15 мин.), что указывает на высокую плотность и защитные свойства её биоплёнки (табл.). *E. coli* ATCC 25922 показывает умеренную проницаемость, глубина проникновения увеличивается равномерно. *E. coli* M-17 отличается наибольшей глубиной проникновения, особенно после 30 и 60 мин. Это говорит о меньших

барьерных свойствах её биоплёнки или более рыхлой структуре.

Во всех временных точках глубина проникновения у *E. coli* ATCC и M-17 достоверно выше, чем у *E. albertii*. Начиная с 30 мин., глубина проникновения в *E. coli* M-17 также достоверно выше, чем у ATCC 25922, что подчёркивает особую чувствительность биоплёнки этого штамма к гентамицину.

На рисунке 5 представлена графическая визуализация зависимости глубины проникновения флуоресцентного комплекса гентамицина от времени экспозиции для трёх штаммов бактерий, где чётко видно, что *E. albertii* демонстрирует наименьшую проницаемость.

E. coli M-17 обладает наибольшей глубиной проникновения, особенно после 30 и 60 мин.

Все штаммы показывают рост проницаемости с увеличением времени (рис. 5).

Таблица

Глубина проникновения флуоресцентного комплекса в зависимости от времени экспозиции

| Время экспозиции флуоресцентного комплекса, мин. | Глубина проникновения флуоресцентного комплекса, мкм | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------------|
| | <i>E. albertii</i> | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>E. coli</i> M-17 ГКПМ 240418 |
| 5 | 15,4±0,5 | 18,5±0,7 ^{a,c} | 15,6±0,3 |
| 15 | 16,5±0,7 | 19,6±0,8 ^a | 19,5±0,5 ^a |
| 30 | 18,7±0,3 | 20,5±0,4 ^a | 24,7±0,2 ^{a,b} |
| 60 | 19,5±0,5 | 23,5±0,6 ^{a,c} | 30,2±0,3 ^{a,b} |

Примечание. Статистическая значимость $p < 0,05$, а – *E. albertii*, б – *E. coli* ATCC 25922, с – *E. coli* M-17 ГКПМ 240418.

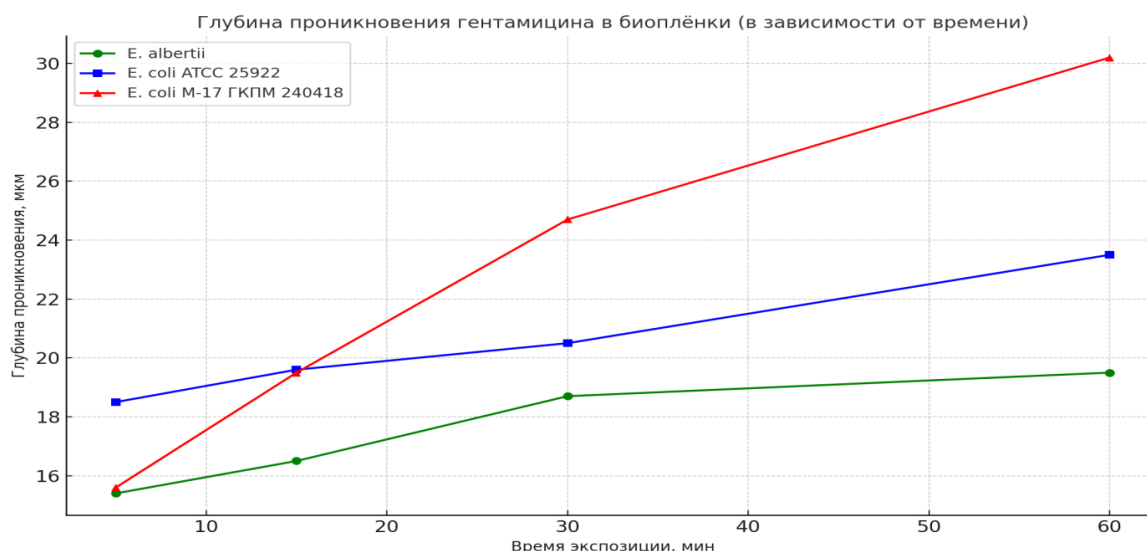


Рис. 5. График зависимости глубины проникновения флуоресцентного комплекса в биопленки

Периферийные клетки биопленки быстрее подвергались воздействию гентамицина, бактерии в более глубоких слоях биоплёнки подвергались воздействию постепенно из-за его сниженной скорости проникновения. Такое постепенное воздействие может позволить бактериям биоплёнки претерпеть вызванные стрессом метаболические или транскрипционные изменения, которые повышают устойчивость к антибиоту.

Заключение

Проведённое исследование подтвердило эффективность применения флуоресцентной и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для оценки скорости и глубины проникновения гентамицина в бактериальные биоплёнки. Установлено, что проницаемость биоплёнок различных штаммов бактерий рода *Escherichia* для флуоресцентно меченого гентамицина варьируется и зависит от времени экспозиции. Минимальная глубина проникновения наблюдалась у биоплёнок *E. albertii*, что указывает на более выраженные барьерные свойства данной структуры по сравнению с биоплёнками *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* M-17 ГКПМ 240418.

Динамика флуоресценции показала, что антибиотик проникает в биоплёнку постепенно, достигая максимальной глубины при увеличении времени экспозиции до 60 мин. Эти данные свидетельствуют о потенциальной способности бактерий, находящихся в глубоких слоях биоплёнки, избегать действия антибиотика в течение значительного времени, что может способствовать формированию устойчивости. Полученные результаты подчеркивают важность учё-

та биоплёночной формы роста микроорганизмов при разработке новых антимикробных терапевтических подходов и вносят вклад в понимание механизмов антибиотикорезистентности.

Библиографический список

1. Amyes S. G. (1997). Antibiotic resistance. Resistance mediated by inhibitor-resistant and extended-spectrum TEM and SHV beta-lactamases. *Journal of Medical Microbiology*, 46(6), 454–457.
2. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе / под редакцией Н. Kruse, F. Racioppi. – Рим: ВОЗ, 2011. – 80 с. – Текст: непосредственный.
3. Богуш, А. А. Мастит коров и меры его профилактики / А. А. Богуш, В. Е. Иванов, Л. М. Бородич; рец. П. А. Красочко, М. В. Якубовский, Н. Ю. Щурова. – Минск: Белпринт, 2009. – 158 с. – Текст: непосредственный.
4. Бурлаков, А. С. Антибиотикорезистентность различных видов микроорганизмов, изолируемых от свободно живущих особей Атлантического моржа / А. С. Бурлаков, Т. Е. Денисенко. – Текст: непосредственный // Фармакологические препараты в профилактике и лечении болезней животных: материалы Международной научно-практической конференции. – Москва, МГАВМиБ, 2016. – С. 18-23.
5. Современные тенденции антибиотикорезистентности микробиоты домашних и диких животных / О. А. Манжурина, А. М. Скогорева, Б. В. Ромашов, Н. Б. Ромашова. – DOI 10.17238/issn2071-2243.2017.1.41. – Текст: непосредственный // Вестник Воронежского аграрно-

го университета. – 2017. – № 1 (52). – С. 41-45. – EDN YQUNUV.

6. Корочкин, Р. Б. Колибактериоз. Часть 3. Патогенез колибактериозов у животных / Р. Б. Корочкин. – Текст: непосредственный // Наше сельское хозяйство. – 2024. – № 2 (322). – С. 30-34. – EDN FJVRZB.

7. Муродуллаев, О. М. У. Бактериологическое исследование патологического материала от крупного рогатого скота на колибактериоз / О. М. У. Муродуллаев. – Текст: непосредственный // Студенческий вестник. – 2019. – № 18-2 (68). – С. 90-92. – EDN WEHODW.

8. Осипова, Н. И. Диагностика и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при колибактериозе молодняка животных / Н. И. Осипова. – Текст: непосредственный // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2009. – № 4. – С. 989. – EDN KZNUAV.

9. Dao, E. H., Poitevin, F., Sierra, R. G., et al. (2018). Structure of the 30S ribosomal decoding complex at ambient temperature. *RNA (New York, N.Y.)*, 24(12), 1667–1676. <https://doi.org/10.1261/rna.067660.118>.

10. Использование конфокальной микроскопии для изучения формирования бактериальных биопленок / М. А. Макарова, Н. В. Воложанцев, В. М. Красильникова, В. В. Фирстова. – Текст: непосредственный // Бактериология. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 47-48. – EDN VVMGIO.

11. Современные возможности изучения биопленок микроорганизмов различными видами микроскопии / О. С. Кузнецов, А. В. Казанцев, П. С. Ерохин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 53-58. – EDN DQOKIY.

12. Современные технологии исследования бактериальных биопленок // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 14-20. – EDN QBOIVT.

References

1. Amyes S. G. (1997). Antibiotic resistance. Resistance mediated by inhibitor-resistant and extended-spectrum TEM and SHV beta-lactamases. *Journal of Medical Microbiology*, 46(6), 454–457.

2. Borba s ustoyichivostiu k antibiotikam s pozitsii bezopasnosti pishchevykh produktov v Evrope / pod red. H. Kruse, F. Racioppi. – Rim: VOZ, 2011. – 80 s.

3. Bogush, A. A. Mastit korov i mery ego profilaktiki / A. A. Bogush, V. E. Ivanov, L. M. Borodich; rets. P. A. Krasochko, M. V. Yakubovskii, N. Iu. Shchurova. – Minsk: Belprint, 2009. – 158 s.

4. Burlakov A.S., Denisenko T.E. Antibiotikorezistentnost razlichnykh vidov mikroorganizmov, izoliruemykh ot svobodno zhivushchikh osobei Atlanticheskogo morzha. // Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii “Farmakologicheskie preparaty v profilaktike i lechenii boleznei zhivotnykh”. – Moskva: MGAVMiB, 2016. S. 18-23.

5. Manzhurina O.A., Skogoreva A.M., Romashov B.V., Romashova N.B. Sovremennye tendentsii antibiotikorezistentnosti mikrobioty domashnikh i dikikh zhivotnykh // Vestnik Voronezhskogo agrarnogo universiteta. – 2017. – No. 1 (52). – S. 41-45. – DOI 10.17238/issn2071-2243.2017.1.41.

6. Korochkin, R. B. Kolibakterioz Ch. 3. Patogenez kolibakteriozov u zhivotnykh / R. B. Korochkin // Nashe selskoe khoziaistvo. – 2024. – No. 2 (322). – С. 30-34.

7. Murodullaev, O. M. U. Bakteriologicheskoe issledovanie patologicheskogo materiala ot krupnogo rogatogo skota na kolibakterioz / O. M. U. Murodullaev // Studencheskii vestnik. – 2019. – No. 18-2 (68). – С. 90-92.

8. Osipova, N. I. Diagnostika i optimizatsiia lechbeno-profilakticheskikh meropriatii pri kolibakterioze molodniaka zhivotnykh / N. I. Osipova // Veterinariia. Referativnyi zhurnal. – 2009. – No. 4. – С. 989.

9. Dao, E. H., Poitevin, F., Sierra, R. G., et al. (2018). Structure of the 30S ribosomal decoding complex at ambient temperature. *RNA (New York, N.Y.)*, 24(12), 1667–1676. <https://doi.org/10.1261/rna.067660.118>.

10. Ispolzovanie konfokalnoi mikroskopii dlia izucheniia formirovaniia bakterialnykh bioplenok / M. A. Makarova, N. V. Volozhantsev, V. M. Krasilnikova, V. V. Firstova // Bakteriologiya. – 2022. – Т. 7, No. 3. – С. 47-48.

11. Sovremennye vozmozhnosti izucheniia bioplenok mikroorganizmov razlichnymi vidami mikroskopii / O. S. Kuznetsov, A. V. Kazantsev, P. S. Erokhin [i dr.] // Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoi biologii im. Iu.A. Ovchinnikova. – 2019. – Т. 15, No. 1. – С. 53-58.

12. Sovremennye tekhnologii issledovaniia bakterialnykh bioplenok // Sovremennye tekhnologii v meditsine. – 2013. – Т. 5, No. 1. – С. 14-20.