

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.1.98

УДК 615.035.1; 616-093/098

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФЛОРФЕНИКОЛ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ И КИШЕЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Евдокимова О.В.- к.м.н., доц., зав. каф.микробиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Енгашев С.В.- д.в.н., академик РАН, проф. ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина, Новак А. И.-д.б.н., проф. кафедры микробиологии ФГБОУ ВО РязМУ Минздрава России, Новак М.Д.-д.б.н., проф. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Енгашева Е.С.- д.б.н., науч. сотр., ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

Ключевые слова: Флорфеникол 40 %, Флорокс, крупный рогатый скот, телята, респираторные и желудочно-кишечные заболевания, бактерии, бактериологические, гематологические, биохимические исследования.

Key words: Florfenicol 40 %, Florox, cattle, calves, respiratory and gastrointestinal diseases, bacteriological, hematological and biochemical researches.



РЕФЕРАТ

Испытания лекарственных препаратов Флорфеникол 40 % ООО «АВЗ С-П» и Флорокс ООО «НИТА ФАРМ» из группы

фениколов при бактериальных респираторных и кишечных инфекциях проведены на 43 телятах 1,5-3,5 месячного возраста в молочном комплексе Центрального района Российской Федерации.

На основании результатов бактериологических исследований до применения антибиотиков Флорфеникол 40 % и Флорокс в смывах из верхних дыхательных путей и кишечника телят подопытных, контрольных групп обнаружены условно патогенные и потенциально вирулентные бактерии *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Moraxella bovis*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Neisseria spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*

Результаты бактериологических исследований выделенных культур от телят подопытных и контрольных групп после специфической терапии показали отсутствие лактозоотрицательных и слабо ферментирующих лактозу штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.* в смывах из носовой полости и прямой кишки, но наличие других представителей условно патогенных бактерий.

Лекарственный препарат Флорфеникол 40 % в дозах 1 мл на 20 кг массы внутримышечно двукратно с интервалом 48 часов и 2 мл на 20 кг подкожно однократно обладает выраженной активностью против различных видов аэробных и факультативно анаэробных бактерий.

По результатам гематологических и биохимических исследований антибиотик Флорфеникол 40 % раствор не оказывает негативного влияния на гомеостаз при одновременном положительном воздействии на обменные процессы и снижение активности острого и хронического воспаления в тканях и органах.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Респираторные и кишечные бактериальные инфекции распространены среди крупного рогатого скота и причиняют экономический ущерб.

У ослабленных новорожденных телят колостральный иммунитет, индуцированный вакцинацией коров против сальмонеллеза, эшерихиоза, псевдомоноза, протейной инфекции, клебсиеллеза, недостаточно напряженный или отсутствует [1]. В таких случаях с целью предупреждения циркуляции вирулентных штаммов бактерий и купирования инфекции следует проводить антибиотикотерапию.

В настоящее время антибиотики, широко применяемые при бактериальных респираторных и желудочно-кишечных инфекциях молодняка сельскохозяйственных животных, при их оральном введении не всегда эффективны [2].

Компанией ООО «НВЦ Агроветзащита» предложен альтернативный вариант антибиотика из группы фениколов – Флорфеникол 40 % раствор для инъекций при респираторных, желудочно-кишечных заболеваниях бактериальной этиологии. Связываясь в протоплазме бактериальной клетки с рибосомальной субъединицей 50S, флорфеникол блокирует фермент пептидилтрансферазу, что приводит к торможению синтеза белка у чувствительных микроорганизмов на уровне рибосом [3].

Цель исследований заключалась в выяснении терапевтической эффективности, безопасности и возможных побочных эффектов лекарственного препарата Флорфеникол 40% раствора для инъекций (ООО «АВЗ С-П») при респираторных и желудочно-кишечных бактериальных инфекциях крупного рогатого скота в сравнении с анти-

биотиком Флорокс (ООО «НИТА ФАРМ»).

Для объективной оценки эффективности антибиотика необходимо доказать его активность в отношении возбудителей бактериальных респираторных и желудочно-кишечных заболеваний с проведением клинических и лабораторных (бактериологических, гематологических, биохимических) исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

По принципу аналогов сформированы две подопытные и две контрольные группы телят (по 13-15 и 5-10 в каждой) с клиническими признаками респираторных, желудочно-кишечных инфекционных заболеваний бактериальной этиологии; проведена маркировка и взвешивание животных.

До начала испытаний лекарственных препаратов Флорфеникол 40 % и Флорокс от телят подопытных и контрольных групп получен биоматериал для проведения бактериологических, гематологических и биохимических исследований:

- в I-й подопытной (13), II-й подопытной (15), III-й контрольной (10) и в IV-й контрольной (5) группах телят с симптомами респираторного и желудочно-кишечного заболеваний – смывы со слизистой оболочки носовой полости и со слизистой прямой кишки соответственно;

- от телят I-й, II-й подопытных и III-й, IV-й контрольных групп выборочно по 5 животных из каждой – кровь в вакуумные пробирки Моновет с антикоагулянтom и активатором свертывания для изучения соответственно гематологических и биохимических показателей. Исследование выполняли в день взятия крови, через 3-4 часа.

Чувствительность выделенных куль-

тур микроорганизмов к лекарственному препарату Флорфеникол 40 % раствору устанавливали методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибиотика [9].

Антибиотик Флорфеникол 40 % применяли телятам I-й подопытной группы (13 гол.) внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл/20 кг двукратно с интервалом 48 часов, животным II-й подопытной группы (15 гол.) – подкожно в дозе 2 мл/20 кг однократно. В III-й и IV-й контрольных группах лекарственный препарат Флорокс вводили телятам внутримышечно в дозе 1 мл/15 кг двукратно с интервалом 48 часов и подкожно в дозе 2 мл/15 кг однократно.

Через пять дней после курсов терапии от телят подопытных и контрольных групп (выборочно) получен биоматериал для бактериологических, гематологических и биохимических исследований.

Клинические исследования телят подопытных и контрольных групп проводили на протяжении всего опыта три раза в неделю.

Для подтверждения диагноза заболевания дифференцировали на основании результатов бактериологических исследований, выполненных на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. При проведении гематологических и биохимических исследований использовали общепринятые методы и автоматические анализаторы соответственно MindrayBC 2800 и Minicapflex-piercing в НКЦ гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

С целью идентификации родов и видов бактерий, выделенных на специальных и дифференциально-диагностических питательных средах, изучали их морфологические, тинкториальные и культурально-биохимические свойства. Для определения морфологических свойств микроорганизмов мазки окрашивали по Граму. Первичную идентификацию энтеробактерий проводили на железо-глюкозо-лактозном агаре с мочевиной

(производитель ФБУН ГНЦ ПМБ г. Оболensk), видовую идентификацию на системах биохимической идентификации Enterotest 1 для Enterobacteriaceae (производитель LACHEMA, PRAHA). Для биохимической идентификации стафилококков использовали тест-систему (СТАФИ-тест 16), идентификацию других таксонов проводили унифицированными методами [6].

Минимальную ингибирующую концентрацию лекарственного препарата Флорфеникол 40 % устанавливали путем двукратных разведений лекарственного препарата в питательном бульоне (ПБ). С учетом исходной концентрации антибиотика в лекарственной форме готовили основной раствор препарата в буфере с концентрацией 2000 мкг/мл, далее последовательные разведения по стандартной схеме до конечной концентрации 0,6 мкг/мл. В каждой серии исследований использовали внутренние контроли: инокулят чистой культуры выделенных штаммов в ПБ для контроля ростовых свойств культуры и ПБ с антибиотиком для контроля отсутствия реакции компонентов питательной среды с лекарственным препаратом. После инкубации в термостате при температуре 37° С в течение 18-24 часов отмечали наличие или отсутствие роста бактерий для определения МИК антибиотика Флорфеникол 40 % [9].

Лекарственные препараты Флорфеникол 40 % и Флорокс оценивали как эффективные, если после их применения в подопытных и контрольных группах телят основные клинические признаки заболевания отсутствовали через 5-7 дней, а результаты бактериологических исследований через 5 дней после окончания курсов лечения соответствовали критериям, принятым для оценки эффективности лекарственных антибактериальных препаратов [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

До начала опыта у 28 подопытных и 15 контрольных телят отмечены следующие симптомы заболеваний: угнетенное состояние или апатичность, исхудание, взъерошенный шерстный покров, сниже-

Таблица 1

Показатели минимальной ингибирующей концентрации антибиотика
Флорфеникол 40 % раствора при бактериологическом исследовании смывов из
верхних дыхательных путей телят I-й и II-й подопытных групп

| Название рода бактерий | МИК ₅₀ , мкг/мл | | МИК ₉₀ , мкг/мл | | Диапазон значений МИК, мкг/мл | |
|----------------------------------|----------------------------|------|----------------------------|------|----------------------------------|----------|
| | Номера групп | | | | | |
| | I | II | I | II | I | II |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2,5 | - | 20 | - | 1,25-20 | - |
| <i>Proteus spp.</i> | 20 | - | 20 | - | 20 | - |
| <i>Clostridium spp.</i> | 1,25 | 1,25 | 10 | 1,25 | 1,25-20 | 1,25-10 |
| <i>Sarcina spp.</i> | 1,25 | - | 1,25 | - | 1,25 | - |
| <i>Corynebacterium spp.</i> | 1,25 | 1,25 | 10 | 10 | 1,25-20 | 1,25-10 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 1,25 | 1,25 | 20 | 20 | 1,25-20 | 1,25-20 |
| <i>Moraxella cattarralis</i> | 20 | - | 20 | - | 20 | - |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 1,25 | 1,25 | 20 | 1,25 | 1,25-20 | 1,25 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 10 | 1,25 | 10 | 20 | 10 | 1,25-20 |
| <i>Micrococcus spp.</i> | 1,25 | 1,25 | 20 | 2,5 | 1,25-20 | 1,25-2,5 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 1,25 | - | 1,25 | - | 1,25 | - |
| <i>Neisseria spp.</i> | - | 1,25 | - | 1,25 | - | 1,25 |

Примечание: МИК₅₀ и МИК₉₀ – минимальные ингибирующие концентрации, способные подавлять рост и размножение, соответственно 50 % и 90 % штаммов микроорганизмов.

ние аппетита, двигательной активности, у трех животных – выраженная атаксия, вытягивание шеи вперед, слизистые, слизисто-гнойные истечения из носовой полости, сухой или влажный кашель, диарея.

При бактериологических исследованиях до применения лекарственных препаратов Флорфеникол 40 % и Флорокс в смывах из носовой полости и прямой кишки от телят подопытных и контрольных групп обнаружены бактерии: *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Neisseria spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*

При гематологических и биохимических исследованиях телят подопытных и контрольных групп до проведения курсов терапии в нескольких пробах крови уста-

новлено снижение количества эритроцитов в 1,5 раза, концентрации гемоглобина – на 35-50 %, увеличение общего количества лейкоцитов от 25-50 % до 3-10 раз, лейкоцитоз за счет возрастания на 25-45 % сегментоядерных нейтрофилов, повышение скорости оседания эритроцитов в 1,5-2 раза; увеличение содержания белка на 15-25 %, почти во всех пробах крови значительное возрастание концентрации креатинина в 1,5-7 раз, у нескольких телят повышенное или пониженное содержание глюкозы на 15-20 %, у большинства животных увеличение концентрации аспаратаминотрансферазы (ASAT) на 10-50 % и только в трех случаях повышенное содержание общего билирубина от 15 % до 2 раз.

По результатам изучения морфологии, культуральных и биохимических свойств выделенных культур бактерий, а также исследований на ферменты плазмокоагулазу и каталазу идентифицированы *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Moraxella cattarralis*.

Таблица 2

Показатели минимальной ингибирующей концентрации антибиотика
Флорфеникол 40 % раствора при бактериологическом исследовании смывов из
кишечника телят I-й и II-й подопытных групп

| Название рода бактерий | МИК ₅₀ , мкг/мл | | МИК ₉₀ , мкг/мл | | Диапазон значений МИК, мкг/мл | |
|--------------------------|----------------------------|------|----------------------------|------|----------------------------------|----------|
| | Номера групп | | | | | |
| | I | II | I | II | I | II |
| <i>Proteus spp.</i> | 20 | 2,5 | 20 | 10 | 1,25-20 | 1,25-10 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 20 | 1,25 | 20 | 1,25 | 1,25-20 | 1,25 |
| <i>Salmonella spp.</i> | 10 | 2,5 | 10 | 2,5 | 10 | 2,5 |
| <i>Providencia spp.</i> | 20 | - | 20 | - | 20 | - |
| <i>Escherichia coli</i> | 20 | 2,5 | 20 | 10 | 20 | 1,25-10 |
| <i>Edwardsiella spp.</i> | 20 | 2,5 | 20 | 2,5 | 20 | 2,5 |
| <i>Serratia spp.</i> | 20 | 2,5 | 20 | 2,5 | 20 | 2,5 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 20 | 2,5 | 20 | 2,5 | 20 | 1,25-2,5 |

Учитывая степень чувствительности выделенных штаммов бактерий к антибиоту Флорфеникол 40 % и распределение значений минимальной ингибирующей концентрации, устанавливали показатели: МИК₅₀, МИК₉₀ и диапазоны МИК. Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ/ DISCUSSION

Бактериологические исследования биологических образцов со слизистых оболочек носовой полости и прямой кишки животных подопытных групп после применения лекарственного препарата Флорфеникол 40 % показали отсутствие в исследуемом материале бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella spp.*, лактозоотрицательных и слабо ферментирующих лактозу штаммов *Escherichia coli*, а также *Pseudomonas spp.* Аналогичные результаты получены при бактериологических исследованиях телят контрольных групп.

При анализе гематологических показателей у телят подопытных групп после проведенных курсов терапии с применением лекарственного препарата Флорфеникол 40 % установлено увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина у 9 телят I-й и II-й подопытных групп, почти во всех случаях – снижение скорости оседания эритроцитов до физио-

логических параметров, сохранение умеренного нейтрофильного лейкоцитоза и незначительное возрастание числа моноцитов. По результатам биохимических исследований крови содержания общего белка, мочевины, билирубина, глюкозы, щелочной фосфатазы соответствовало физиологическим параметрам при сохраняющихся повышенных значениях креатинина и аспаратаминотрансферазы (ASAT).

При клиническом осмотре животных подопытных и контрольных групп выявлено улучшение общего состояния, возрастание аппетита и двигательной активности, отсутствие истечений из носовой полости, значительное уменьшение кашля и прекращение диареи.

Анализ гематологических и биохимических показателей у телят подопытных групп до и после применения антибиотика Флорфеникол 40 % позволяет констатировать отсутствие негативного влияния на гомеостаз. Отмечено опосредованное положительное воздействие лекарственного препарата на обменные процессы (уровень общего белка, альбуминов), снижение активности острого и хронического воспаления в тканях (уменьшение СОЭ и количества сегментоядерных нейтрофилов).

Эффективность лекарственного препа-

рата Флорфеникол 40 % подтверждается существенным снижением количества колониеобразующих единиц условно патогенных бактерий и отсутствием в биологическом материале потенциально вирулентных *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica* и *Salmonella* spp.

Низкие значения ингибирующих концентраций лекарственного препарата Флорфеникол 40 % в отношении изученных штаммов бактерий свидетельствуют об отсутствии антибиотикорезистентности и эффективности разработанных терапевтических доз. Значительно отличающиеся результаты изучения чувствительности выделенных культур бактерий от телят подопытных групп к антибиотику Флорфеникол 40 % обусловлены варьирующими свойствами популяций возбудителей: генотипом и уровнем его экспрессии, продолжительностью циркуляции штаммов в разных группах животных и индивидуальными, популяционными особенностями иммунитета в соответствии с эпидемиологическими постулатами теории В.Д. Белякова [8].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Клинические исследования телят показали, что применение антибиотика Флорфеникол 40 % внутримышечно двукратно с интервалом 48 часов в дозе 1 мл/20 кг и подкожно однократно – 2мл/20 кг является эффективным при респираторных и желудочно-кишечных бактериальных инфекциях телят.

По результатам бактериологических исследований установлено уменьшение количества видов, снижение количества и отсутствие колониеобразующих единиц (КОЕ) соответственно условно патогенных и потенциально вирулентных бактерий, выделенных от телят подопытных групп после применения антибиотика Флорфеникол 40 %. В контрольных группах телят – похожие результаты.

В отношении культур бактерий, выделенных из верхних дыхательных путей, – *Clostridium* spp., *Sarcina* spp., *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., минимальная ингибирующая концентрация лекарственного препарата варьирует в диапазоне от 1,25 до 10 мкг/мл, тогда как для *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp., *Moraxella cattarralis* – от 2,5

до 20 мкг/мл. При воздействии антибиотика Флорфеникол 40 % на культуры бактерий, выделенных из кишечника, отмечена существенная разница в диапазоне минимальных ингибирующих концентраций: в I-й подопытной группе – от 10 до 20 мкг/мл, во II-й – от 1,25 до 2,5-10 мкг/мл.

Препарат Флорфеникол 40 % в вышеуказанных терапевтических дозах обладает широким спектром антибактериальной активности против микроорганизмов различных таксономических групп, вызывающих у животных респираторные и желудочно-кишечные заболевания.

На основании анализа основных гематологических и биохимических показателей у телят подопытных групп выяснено отсутствие негативного действия лекарственного препарата Флорфеникол 40 % на гемопоэз, факторы свертываемости крови и обменные процессы, а также на гомеостаз в целом.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Флорфеникол 40 % в проведении комплексных лечебно-профилактических мероприятий при бактериальных респираторных и желудочно-кишечных заболеваниях крупного рогатого скота.

STUDY OF THE THERAPEUTIC EFFICACY OF THE DRUG FLORFENICOLIN RESPIRATORY AND INTESTINAL BACTERIAL INFECTIONS OF CATTLE

Evdokimova O.V., Candidate of Medical Sciences, head of Department microbiology of the «Ryazan State Medicin University», S.V. Engashev, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the RAS, «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Scriabin», A.I. Novak, Doctor of Biological Sciences, Professor of the «Ryazan State Medicin University», M.D. Novak*, Doctor of Biological Sciences, Professor of the «Ryazan State Medicin University», E.S. Engasheva, Doctor of Biological Sciences, Researcher, All Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology – branch of the FSBSI FRC VIEV of RAS, *peace100@mail.ru,

ABSTRACT

Tests of drugs Florfenicol 40% LLC «AVZ S-P» and Florox LLC «NITA PHARM» from the

group of fenicols for bacterial respiratory and intestinal infections were carried out on 43 calves 1.5-3.5 months old in a large dairy complex in the Central District of the Russian Federation.

Based on the results of bacteriological studies before the use of antibiotics Florfenicol 40% and Florox, in lavages from the upper respiratory tract and intestines of calves of experimental and control groups, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Moraxella bovis*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Neisseria spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, including pathogenic serotypes and bacterial strains.

The results of bacteriological studies of isolated cultures from calves of experimental and control groups after specific therapy showed the absence of pathogenic serotypes and strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.* in swabs from the nasal cavity and rectum, but the presence of non-fermentative forms of *Escherichia spp.* and other opportunistic bacteria.

Based on the results obtained, it was found that the drug Florfenicol 40% in doses of 1 ml per 20 kg of body weight intramuscularly twice with an interval of 48 hours and 2 ml per 20 kg subcutaneously once has a pronounced activity against aerobic and facultative anaerobic bacteria. According to the results of hematological and biochemical studies, the antibiotic Florfenicol 40% does not have a negative effect on homeostasis with a positive effect on metabolic processes and a decrease in the activity of acute and chronic inflammation in tissues and organs.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Петров Р.В. Иммунология. Медицина. М., 1987. – 414 с.
2. Витебский Э.Л. Справочник по импортным ветеринарным препаратам / Э.Л. Витебский, А.В. Ревво, А.А. Трефилов // М.: Колос. – 1998. – С. 17-21.
3. Терешин И.М. Преодоление лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний / И.М. Терешин // Л.: Медицина, Лен.отд., 1977. – С. 103-147.
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. / Под редакцией А.А. Воробь-

ева. М.: Мед. информационное агентство, 2012. – 702 с.

5. Микробиология, вирусология и иммунология. /Под ред. В.Н. Царева. М.: ГЭОТАР-Медиа. Практическая медицина, 2009. – 527 с.
6. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Том 3. Клиническая микробиология. М.: Лаб. дело, 2009. – 880 с.
7. Покровский В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев и др. // М.: ГЭОТАР-Медиа. Медицина, 1998. – 1083 с.
8. Беляков В.Д. Структура популяций возбудителей инфекционных болезней и механизм развития эпидемического процесса / В.Д. Беляков, Г.Д. Каминский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. М., 1993. – С. 40-44.
9. МУК 4.2.1890-04 Методические указания. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

REFERENCES

1. Petrov R.V. Immunologiya. Medicina. M., 1987. – 414 s.
2. Vitebskij E.L. Spravochnik po importnym veterinarnym preparatam / E.L. Vitebskij, A.V. Revvo, A.A. Trefilov // M.: Kolos. – 1998. – S. 17-21.
3. Tereshin I.M. Preodolenie lekarstvennoj ustojchivosti vozbuditelej infekcionnyh zabojevanij / I.M. Tereshin // L.: Medicina, Len. otd., 1977. – S. 103-147.
4. Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya / Pod redakciej A.A. Vorob'eva // Med. informacionnoe agentstvo. M., 2012. – 702 s.
5. Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. / Pod red. V.N. Careva // GEOTAR-Media. Prakticheskaya medicina. M., 2009. – 527 s.
6. Men'shikov V.V. Metodiki klinicheskikh laboratornyh issledovanij: Spravochnoe posobie. Tom 3. Klinicheskaya mikrobiologiya. M.: Labora, 2009. – 880 s.
7. Pokrovskij V.I. Medicinskaya mikrobiologiya / V.I. Pokrovskij, O.K. Pozdeev i dr. // GEOTAR-Media. Medicina. M., 1998. – 1083 s.
8. Belyakov V.D. Struktura populyacij vozbuditelej infekcionnyh boleznej i mekhanizm razvitiya epidemicheskogo processa / V.D. Belyakov, G.D. Kaminskij // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. M., 1993. – S. 40-44.
9. MUK 4.2.1890-04 Metodicheskie ukazaniya. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam.