

УДК: 579.62/632.938: 612.342.51:615.015.23

DOI:10.52419/issn2072-2419.2023.4.78

ОЦЕНКА IN VITRO ПРОБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БАКТЕРИОЦИНОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ *L. ACIDOPHILUS* 13, *E. FAECIUM* K-50 И ИХ КОМПОЗИЦИИ

Живодерова А.И.¹ – асп. баз. каф. эпизоотологии и микробиологии,
Самойленко В.С.^{2*} – канд. ветеринар. наук, зав. кафедрой зоологии и паразитологии
медико-биологического факультета.

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»

²ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

*viktor_samoylenko_26@mail.ru

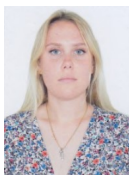
Ключевые слова: микробиота кишечника, иммунитет, пробиотики, лакто-
бактерии, энтеробактерии, кислоты солей желчи, антагонистическая активность.

Key words: intestinal microbiota, immunity, probiotics, lactobacilli, enterobacteria,
acids of bile salts, antagonistic activity.

Поступила: 15.10.2023

Принята к публикации: 17.11.2023

Опубликована онлайн: 08.12.2023



РЕФЕРАТ

Известно, что микробиота кишечника играет центральную роль в здоровье и патологии животного, и соответственно имеет значения для научных исследований. Микроорганизмы рода *Lactobacillus* имеют широкое распространение в природе и считаются представителями микрофлоры макроорганизма животного. *Lactobacillus acidophilus* широко применяется как пробиотик, и известна своим иммуностимулирующим действием, она заселяет кишечник новорожденного и сопровождает животное на протяжении всей его жизни. *Enterococcus faecium*, так же используется как пробиотик, за счет своей высокой антагонистической активности в отношении патогенной микробиоты, а также участвует в формировании и поддержании иммунитета. Целью данного исследования явилось оценка пробиотической составляющей *L. acidophilus* 13, *E. faecium* K-50 в условиях, имитирующих желудочно-кишечный тракт, изучение бактериоциногенного потенциала и антагонистических свойств лактобактерий и энтерококков и их композиции. В исследовании были использованы пробиотические культуры микроорганизмов, полученные из ВКПМ НИЦ «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика. Было показано, что используемые нами штаммы в композиции способствовали положительной динамике их развития, и в то же время понижали содержание патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli* K-12 J53, *Staphylococcus aureus* АТТСС 6538Р(тест-штаммы). Нами были рассмотрены последние достижения в понимании бактериальных механизмов, участвующих в толерантности к желчи. Исследование показало существенное влияние пробиотических бактерий и их композиции на кислоты солей желчи и их выживание в условия повышенной кислотности. В связи с вышеизложенным определяется целесообразность комплексных исследований пробиотических микроорганизмов, для разработки средств на их основе.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Желудочно-кишечный тракт организма животного представляет собой обширный ареал обитания микрофлоры в организме. Было изучено и установлено, что микробиота кишечника животного имеет эволюционно сложившуюся совокупность микроорганизмов, в которой симбиотная микрофлора находится в равновесии, образует микробные ассоциации, которые относятся к важнейшим факторам, влияющим на здоровье и продуктивность [13,15,18,19].

Лактобациллы являются на сегодняшний день наиболее важными пробиотическими бактериями микробиоты кишечника. Их положительные функции отмечаются в участии созревания иммунной системы организма, а также включают в себя конкуренцию и антагонизм по отношению к условно-патогенным микроорганизмам [2,17].

Активность энтеробактерий отмечается в отношении патогенной микробиоты, противовоспалительных свойствах, витаминобразовании, иммуномодулирующих свойствах. Желудочно-кишечные болезни молодняка крупного рогатого скота, особенно в период новорожденности играют значимую роль для животноводства, так как от этого зависит иммунологический и физиологический статус. Вследствие несбалансированного кормления и нарушения обменных процессов в организме матери, зачастую рождается ослабленный нежизнеспособный приплод с несформировавшейся системой защиты. На фоне этого к такому организму в дальнейшем прикрепляется инфекционный агент, который в большинстве случаев носит инфекционный характер. Для этого требуется активация иммунных процессов посредством пробиотиков которая в свою очередь осуществляется увеличением уровня активности комплемента и стимуляции лимфоидного комплекса [6,1,7,10, 5,14,16].

В настоящее время, актуальной стала проблема для специалистов ветеринарной службы о необходимости ранней профилактики животных в период новорожден-

ности, с использованием для этого пробиотических комплексов с целью урегулирования иммунитета и микробиоценоза при лечении инфекционных заболеваний, непосредственно поражающих желудочно-кишечный тракт [8,5].

Прежде всего, пробиотические штаммы, которые рассматриваются в процессе разработки синбиотической формулы должны соответствовать «Критериям и требованиям отбора пробиотических и пребиотических штаммов». При составлении синбиотической формулы решающее значение будет иметь выбор пробиотиков, которые будут оказывать благотворное влияние на здоровье животного при раздельном использовании. Определение состава синбиотической формулы – чрезвычайно сложная задача, которую предстоит исследовать [9].

Комплексные пробиотические средства обеспечивают лучшую эффективность и несет за собой увеличение количества полезных микроорганизмов, усиление иммунного ответа за счет входящего в состав пребиотического компонента, который усиливает действие пробиотика на организм животного [4,3,10,11,12].

К настоящему времени имеющиеся исследования явно указывают на оптимизированное действие пробиотиков, которые оказывают сокращение бактериальных патогенов желудочно-кишечного тракта. Следующим образом выявлено, что вопрос о действии и влиянии пробиотических средств на здоровье животных недостаточно изучен, особенно в период новорожденности, что требует дальнейших научных исследований и апробаций.

Цель работы: изучить пробиотические свойства, бактериоциногенный потенциал, влияние кислот солей желчи и антагонистическую направленность штаммов микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus* 13, *Enterococcus faecium* K-50 и их композиции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования по определению антагонистической направленности, пробиотических свойств и устойчивости к кисло-

там солей желчи проводили в научно-испытательной лаборатории базовой кафедры эпизоотологии и микробиологии института ветеринарии и биотехнологий ФГБОУ ВО «Ставропольский ГАУ».

В качестве объектов исследования нами были использованы чистые пробиотические культуры штамма *Lactobacillus acidophilus* 13 ВКПМ В-2585 и штамма *Enterococcus faecium* К-50 ВКПМ В-2579. В качестве тест-культур были подобраны основные представители условно-патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* АТТСС 6538Р и *Escherichia coli* К-12 J53 депонированные ГосНИИгенетика «Курчатовский институт».

Оценку чувствительности штаммов к антибиотикам проводили согласно МУ 2.3.2.2789 – 10. Для этого использовали агаризованную питательную среду среду МПА, которую вносили 20 мл на стерильную поверхность чашки Петри, в стерильной зоне. Далее охлаждали и ждали полного застывания. Из тестируемых пробиотических штаммов микроорганизмов *L. acidophilus* 13, *E. faecium* К-50 и их композиции готовили суспензии, соответствующие по плотности оптическому стандарту мутности на 5 ед. (с содержанием микробных клеток около $1,5 - 5 \times 10^9$ КОЕ/мл). Затем производили засев суспензии из исследуемых культур. Далее диски с антимикробным препаратом наносили по 5 штук на поверхность агара через 15-20 минут после его инокуляции суспензией. Чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 37°C в течении 18-24 часов, после чего производили замеры зон задержки роста.

Бактериоциногенный потенциал штаммов микроорганизмов определяли методом диффузии в лунках агара, согласно методическим указаниям 2.3.2.2789-10. На поверхность стерильных Чашек Петри, в стерильной зоне, наносили 15 мл, расплавленного на водяной бане и охлажденного до 40-45°C МПА. Далее, охлаждали и ждали полного застывания агара в чашках. Затем проинкубированные в течении 18-24 часов тест-культуры

с титром 10^9 микробных клеток сплошным посевом наносили на поверхность по 1,5 мл. После чего, металлической просечкой для формирования лунок в агаре, методом штамповки вырезали диаметром 5 мм по окружности, после чего в них включали по 0,15 мл пробиотических штаммов микроорганизмов *L. acidophilus* 13, *E. faecium* К-50 и их композиции. Чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 37°C на протяжении 36 часов. С последующим замером зон задержки роста.

Оценку активности штаммов в условиях, имитирующих желудочно-кишечный тракт, выполняли согласно МУ 2.3.2.2789 – 10. Один миллилитр культур собирали в стерильную пробирку и центрифугировали при 8000 об/мин, на протяжении 10 мин, при 4°C. Гранулы клеток трижды промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером, а затем ресуспендировали до 10^9 б/мл в бульоне MRS с pH 3,0. По 0,1 мл отбирали сразу и после 1, 2 и 3 ч инкубации при 37°C. Оценку толерантности бактерий проводили по количеству жизнеспособных колоний и подсчитывали после 24-часовой инкубации при 37°C методом подсчета на чашках Петри для всех образцов с использованием десятичных разведений, приготовленных в 0,1% пептоновом бульоне. Выживаемость бактерий выражали в логарифмических значениях колониеобразующих единиц на миллилитр ($\lg_{10}$ КОЕ/мл).

Переносимость солей желчи штаммами определяли путем измерения роста на бульоне MRS, в который было внесено 0,3% гликохолевой кислоты (Clearsynth) согласно МУ 2.3.2.2789 – 10. Штаммы *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* К-50 выращивали в течение 12 часов в бульоне MRS. Количество жизнеспособных колоний определяли через 0, 1, 2 и 3 часов воздействия раствора имитирующего соли желчи. После инкубации в течение 24 ч при 37°C толерантность оценивали с использованием количественных показателей жизнеспособности (КОЕ/мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В ходе оценки продуктивности *in vitro* исследуемых пробиотических культур штамма *Lactobacillus acidophilus* 13 ВКПМ В-2585 и штамма *Enterococcus faecium* К-50 ВКПМ В-2579, а также их композиции в отношении к тест-культурам *Escherichia coli* К-12 J53 и *Staphylococcus aureus* АТТСС 6538Р была установлена выраженная антимикробная активность и толерантность к антибактериальным препаратам (Таблица 1).

Из данных таблицы 1 видно, что *E. faecium* К-50 на 23,5% ($P < 0,05$) более чувствительны к ванкомицину, чем *L. acidophilus* 13, а к пенициллину на 25,0% ($P < 0,05$). Однако при их сочетании устойчивость к указанным антибиотикам возрасла более чем в 2 раза ($P < 0,001$). Согласно регистрации времени выделе-

ния резистентных к антибиотикам веществ, производимых испытуемыми пробиотическими штаммами бактерий, составляет 18 часа, а время, за которое активизируется рост микроорганизмов составил 24 часа.

Совместное применение пробиотиков и антибиотиков способствует восстановлению эубиоза кишечника уже на фоне антимикробной терапии. Поэтому сравнительно низкая их чувствительность к антибиотикам является важным условием производственной приемлимости. *L. acidophilus* обладают хромосомной антибиотикорезистентностью, при этом плазмиды, формирующие данную функцию у лактобактерий имеют малую молекулярную массу и не могут быть переданы другим микроорганизмам.

Таблица 1 – Показатели чувствительности штаммов *L. acidophilus* 13, *E. faecium* К-50, и их композиции к антибиотикам

Штамм	Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов (мм)	
	Ванкомицин	Пенициллин
<i>L. acidophilus</i> 13	17,0 $\pm$ 0,20	16 $\pm$ 0,60
<i>E. faecium</i> К-50	21,0 $\pm$ 0,60	20 $\pm$ 0,80
<i>L. acidophilus</i> 13 и <i>E. faecium</i> К-50	10,0 $\pm$ 1,00	9 $\pm$ 1,20

Таблица 2 – Антагонистические свойства микроорганизмов *L. acidophilus* 13, *E. faecium* К-50 и их композиции (зона задержки роста в мм)

Тест-культура	<i>L. acidophilus</i> 13	<i>E. faecium</i> К-50	<i>L. acidophilus</i> 13 и <i>E. faecium</i> К-50
<i>E. coli</i> К-12 J53	22,0 $\pm$ 1,0	20,0 $\pm$ 0,6	25,0 $\pm$ 1,2
<i>St. aureus</i> АТТСС 6538Р	13,0 $\pm$ 0,6	16,0 $\pm$ 1,0	17,0 $\pm$ 1,5

Данное обстоятельство делает возможным и безопасным их применение. Механизм резистентности *E. faecium* к пенициллинам обусловлен с продукцией β -лактомаз, а также экспрессией низкоаффинного пенициллинсвязывающих белков или мутацией генов их кодирующих. Полученные нами результаты показали, что сочетание отмеченных механизмов резистентности даёт потенцирующий эффект усиления устойчивости, что обу-

славливает возможность применения комбинации штаммов совместно с антибиотиками из группы пенициллинов. Снижение чувствительности изучаемой комбинации к ванкомицину также указывает на эффективность её назначения на фоне антибиотикотерапии. Однако, при этом следует учитывать чувствительность к данному антибиотику актуальных возбудителей у больного животного, так как, увеличение пула ванкомицинрезистент-

ных энтерококков является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Проведенными исследованиями по определению антагонистических свойств испытуемых микроорганизмов был определен практический интерес к композиции, состоящей из пробиотических культур штаммов *Lactobacillus acidophilus* 13 ВКПМ В-2585 и *Enterococcus faecium* K-50 ВКПМ В-2579 (Таблица 2).

Согласно данным, из таблицы 2 выбранные нами пробиотические штаммы микроорганизмов *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50 проявляют значительную микробную активность в отношении условно-патогенных тест-культур, так пробиотический штамм *L. acidophilus* 13 оказывает умеренную активность в отношении к *E. coli* K-12 J53, где зоны ингибирования роста составили 22,0±1,0 мм по окружности лунки. Однако в отношении к *St. aureus* АТТСС 6538Р исследуемый штамм проявляет малую микробную активность, и зона задержки роста вокруг лунок составила 13,0±0,6 мм. Пробиотический штамм *E. faecium* K-50 оказал более выраженную ингибирующую активность в отношении всех исследуемых тест-объектов, а именно зона задержки роста в отношении к *E. coli* K-12 J53 составила 20,0±0,6 мм, а в отношении штамма *St. aureus* АТТСС 6538Р – 16,0±1,0 мм.

Наиболее существенные практические результаты были получены в опыте с применением композиции микроорганизмов *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50. Так, ингибирующая активность в отношении к *E. coli* K-12 J53 составила 25,0±1,2

мм, а в отношении *St. aureus* АТТСС 6538Р зона задержки роста была равна 17,0±1,5 мм, что указывает о проявлении их комплексного синергетического эффекта и высокой антагонистической активности.

Полученные в ходе определения устойчивости пробиотических культур штамма *Lactobacillus acidophilus* 13 ВКПМ В-2585 и штамма *Enterococcus faecium* K-50 ВКПМ В-2579 при снижении pH до 3,0 и переносимость желчи (гликохолевой кислоты) штаммами представлены в таблице 3.

Выживаемость *L. acidophilus* 13 после 3-часового воздействия 0,3% раствора, имитирующего соли желчи, а именно первоначальный показатель был снижен с 9,06 до 8,91, что отражает выживаемость при критической концентрации, используемой для отбора устойчивых штаммов. Исследование выявило высокие показатели выживаемости *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50 в присутствии 0,3% раствора, что отражает высокую способность к выживанию и пролиферации при кишечных заболеваниях. Благодаря липофильной природе стероидного кольца желчных кислот, они обладают выраженной активностью в основе которой лежит их деструктивное воздействие на наружную мембрану микроорганизмов, поэтому наличие желчи в кишечнике является одним из факторов, снижающих эффективность применения пробиотиков. Полученные нами данные указывают на достаточно высокую резистентность изучаемых штаммов к влиянию гликохолевой кислоты, что подтверждает их практическую ценность.

Таблица 3 – Жизнеспособность клеток *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50 при снижении pH до 3 и переносимость желчи (гликохолевой кислоты) штаммами

Время воздействия (ч)	Жизнеспособность клеток (log10 КОЕ/мл)			
	<i>L. acidophilus</i> 13	<i>E. faecium</i> K-50	<i>L. acidophilus</i> 13	<i>E. faecium</i> K-50
	Снижение pH бульона MRS		Гликохолевая кислоты	
	pH 3,0		0,3%	
0	9,11	5,03	9,06	4,96
1	8,99	4,98	8,99	4,91
2	8,81	4,96	8,96	4,87
3	8,75	4,88	8,91	4,82

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Согласно данным, полученных в ходе проведенного нами эксперимента, можно сделать вывод, что, исследуемые пробиотические штаммы микроорганизмы демонстрируют высокую способность противостоять суровым условиям окружающей среды, таким как снижение pH до 3,0 и переносимость желчи (гликохолевой кислоты) штаммами. А именно не значительное снижение первоначальных показателей *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50 с 9,11 до 8,75 и 5,03 до 4,88 КОЕ/мл, что свидетельствует о высокой жизнеспособности клеток микроорганизмов.

Так же пробиотические микроорганизмы *L. acidophilus* 13 и *E. faecium* K-50, применяемые в композиции, проявили высокую толерантность к антибактериальным препаратам – Ванкомицину и Пенициллину, где зоны задержки роста составили $10 \pm 1,0$ мм и $9 \pm 1,2$ мм соответственно.

Проведенная оценка антагонистических свойств испытываемых микроорганизмов показала, что наибольшую пробиотическую активность показала композиция из культур штамма *Lactobacillus acidophilus* 13 и штамма *Enterococcus faecium* K-50 проявляя высокую микробной активностью в отношении тест-культур *E. coli* K-12 J53 и умеренной антагонистической активностью в отношении тест-культуры *St. aureus* ATCC 6538P, что имеет перспективу использования в качестве компонента биотерапевтических продуктов для комплексной профилактики и терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта бактериальной этиологии.

IN VITRO EVALUATION OF PROBIOTIC PROPERTIES AND BACTERIOGINOGENIC POTENTIAL OF STRAINS OF MICROORGANISMS *L. ACIDOPHILUS* 13, *E. FAECIUM* K-50 AND THEIR COMPOSITIONS

Zhivoderova A.I.¹ – Asp. base of the Department of Epizootology and Microbiology; **Samoylenko V.S.**² – Candidate of Veterinary Sciences, Acting Department of Zoology and Parasitology of the Faculty of Medicine and Biology.

¹Stavropol State Agrarian University

²North Caucasus Federal University

* viktor_samoylenko_26@mail.ru

ABSTRACT

It is known that the gut microbiota plays a central role in the health and biology of the animal, and is therefore important for scientific research. Microorganisms of the genus *Lactobacillus* are widespread in nature and are considered representatives of the microflora of the macroorganism of the animal. *Lactobacillus acidophilus* is widely used as a probiotic, and is known for its immunostimulating effect, it colonizes the intestines of a newborn and accompanies the animal throughout its life. *Enterococcus faecium* is also used as a probiotic, due to its high antagonistic activity against pathogenic microbiota, and also participates in the formation and maintenance of immunity. The purpose of this study was to evaluate the probiotic component of *L. acidophilus* 13, *E. faecium* k-50 in conditions simulating the gastrointestinal tract, to study the bacteriocinogenic potential and antagonistic properties of lactobacilli and enterococci and their composition. In this review, we summarize recent advances in understanding the mechanisms involved in bacterial tolerance to bile, with particular emphasis on research contributions. In addition, the physiological and ecological role of enzymes and their importance for animal health, as well as the function of bile acid as a regulator of metabolism, are discussed. Samples were used in the study.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Андреева А.В., Николаева О. Н., Кадырова Д. В., Алтынбеков О. М. Пробиотики для коррекции энтеробиоценоза телят / А.В. Андреева, О. Н. Николаева, Д. В. Кадырова, О. М. Алтынбеков // БОНЦ УрО РАН. – 2014. – №3. – С. 4.
2. Боровкова Е.А. Изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл / Е.А. Боровкова, Е.В. Алиева, Т.В. Фролова // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – №1. – С. 124-132.
3. Дускаев Г.К. Использование пробиоти-

- ков и растительных экстрактов для улучшения продуктивности жвачных животных (обзор) / Г.К. Дускаев, Г.И. Левахин, В.Л. Королёв, Ф.Х. Сиразетдинов // Животноводство и кормопроизводство. – 2019. – №1. – С. 136-148.
4. Китаевская С. В. Современные тенденции отбора и идентификации пробиотических штаммов молочнокислых бактерий // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №17. – С. 184-188.
5. Маннапова Р. Т. Молочная сыворотка и пробиотик для коррекции биологических и повышения продуктивных показателей животных / Р. Т. Маннапова, И. М. Файзуллин // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2010. – №. – С. 127- 130.
6. Пойманов М.А. Гематологический, биохимический и иммунологический статус телят, полученных при разных технологиях воспроизводства: дис. канд. вет. наук.: 06.02.01 / Пойманов Максим Александрович. Саратов, 2022. – 198 с.
7. Сетдеков Р. А. Иммунологические показатели новорожденных телят в неблагополучных по факторным инфекциям хозяйствах / Р. А. Сетдеков, Р. Х. Юсупов, Г. Р. Юсупова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2013. – №1. – С. 251-256.
8. Хамагаева И.С., Щёктова А.В., Хамаганова И.В. Кисломолочный продукт, обогащенный железом / И.С. Хамагаева, А.В. Щёктова, И.В. Хамаганова // Дальневосточный аграрный вестник. – 2017. – №2 (42). – С. 132-138.
9. Anadón, A. Regulation and guidelines of probiotics and prebiotics. In: Ötles S, editor. Probiotics and prebiotics in food, nutrition and health / A. Anadón, V. Castellano, M.R. Martínez-Larrañaga // Boca Raton, FL: CRC. Press, LLC. Taylor & Francis Group. – 2014. – P. 91-113.
10. Bajagai, Y.S. Probiotics in animal nutrition—production, impact and regulation. / Y.S. Bajagai, A.V. Klieve, P.J. Dart, W.L. Bryden // In: Makkar HPS, editor. FAO animal production and health paper. Food and Agriculture Organization of the United Nation. – 2016. – Vol. 179. – P. 313-321.
11. Bengmark, S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics / S. Bengmark // Gastroenterol Clin North Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 413-436.
12. Bernardeau M., Lehtinen M.J., Forssten S.D., Nurminen P. Importance of the gastrointestinal life cycle of *Bacillus* for probiotic functionality / M. Bernardeau, M.J. Lehtinen, S.D. Forssten, P. Nurminen // J. Food Sci. Technol. – 2017. – Vol. 54. – P. 2570-2584.
13. Borchers, A.T. Probiotics and immunity / A.T. Borchers, C. Selmi, F.J. Meyers, C.L. Keen, M.E. Gershwin // J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44. – P. 26-46.
14. Bustos A.Y., Font de Valdez G., Fadda S., Taranto M.P. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: the role of bile salt hydrolase and its impact on human health / A.Y. Bustos, G. Font de Valdez, S. Fadda, M.P. Taranto // Food Res Int [Internet]. – 2018. – V. 112. – P. 250-262.
15. Cavaco L.M. Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the / L.M. Cavaco, J.F. Bernal, E. Zankari, M. Leon, R.S. Hendriksen, E. Perez-Gutierrez et al. // American continent (Colombia). J Antimicrob Chemother. – 2017. – V. 72(3). – P. 678-683.
16. Cencic, A. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health / A. Cencic, W. Chingwaru // Nutrients. – 2010. – Vol. 2(6). –P. 611-625.
17. Charteris, W.P. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli / W.P. Charteris, [et all] // J. Food Prot. - 2001. - V. 64. - P. 2007-2014.
18. Gibson, R.G. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / R.G. Gibson, M.B. Roberfroid // J Appl Bacteriol. – 1995. – Vol. 125(6). – P. 1401-1412.
19. Grajek, W. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods / W. Grajek, A. Olejnik, A. Sip // Acta Biochim Pol. – 2005. – Vol. 52(3). – P. 665-671.
20. Krysiak K. Overview of the use of probiotics in poultry production / K. Krysiak, D. Konkol, M. Korczyński // Animals. – 2021.

– Vol. 11. – P. 1620.

21.Kuhn, K.A. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota / K.A. Kuhn, T.S. Stappenbeck // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 364-369.

22.Munita J.M., Bayer A.S., Arias C.A. Evolving resistance among Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* – 2015. – V. 61. Suppl 2. – P. 48-57.

23.Munita J.M., Tran T.T., Diaz L. et al. A liaF codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013.

24.Rawi, M.H. Prebiotics metabolism by gut-isolated probiotics. / M.H. Rawi, S.A. Zaman, K.F. Pa'ee, S.S. Leong, S.R. Sarbini // *J. Food Sci. Technol.* – 2020. – P. 13197.

25.Sarti M., Campanile F., Sabia C., Santagati M., Gargiulo R., Stefani S. Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (1): 169-172.

26.Scavuzzi, B.M. Impact of prebiotics, probiotics and synbiotics on components of the metabolic syndrome / B.M. Scavuzzi, F.C. Henrique, LHS. Miglioranza, et al. // *Ann Nutr Disord Ther.* – 2014. – Vol. 1. – P. 1009.

REFERENCES

1.Andreeva A.V., Nikolaeva O. N., Kadyrova D. V., Altynbekov O. M. Probiotics for correction of enterobiocenosis of calves / A.V. Andreeva, O. N. Nikolaeva, D. V. Kadyrova, O. M. Altynbekov // *BONTS UrO RAS.* – 2014. – No.3. – P. 4.

2.Borovkova E.A. The study of biological properties and probiotic potential of intestinal lactobacilli / E.A. Borovkova, E.V. Aliyeva, T.V. Frolova // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2019. – No. 1. – P. 124-132.

3.Duskaev G.K. The use of probiotics and plant extracts to improve the productivity of ruminants (review) / G.K. Duskaev, G.I. Levakhin, V.L. Korolev, F.H. Sirazetdinov // *Animal husbandry and feed production.* – 2019. – No. 1. – P. 136-148.

4.Kitaevskaya S. V. Modern trends in selection and identification of probiotic strains of lactic acid bacteria // *Bulletin of Kazan*

Technological University. - 2012. – No. 17. – P.184-188.

5.Mannapova R. T. Milk serum and probiotic for correction of biological and increase of productive indicators of animals / R. T. Mannapova, I. M. Fayzullin // *Scientific notes of the Bauman KGAVM.* – 2010. – P.127- 130.

6.Poymanov M.A. Hematological, biochemical and immunological status of calves obtained with different reproduction technologies: dis. candidate of Veterinary Sciences.: 06.02.01 / Poymanov Maxim Alexandrovich. Saratov, 2022. – P. 198.

7.Setdekov R. A. Immunological parameters of newborn calves in farms unfavorable for factor infections / R. A. Setdekov, R. H. Yusupov, G.R. Yusupova // *Scientific notes of the Bauman KGAVM.* - 2013. – No.1. – P. 251-256.

8.Khamagaeva I.S., Shchekotova A.V., Khamaganova I.V. Fermented milk product enriched with iron / I.S. Khamagaeva, A.V. Shchekotova, I.V. Khamaganova // *Far Eastern Agrarian Bulletin.* – 2017. – №2 (42). – P. 132-138.

9.Anadón, A. Regulation and guidelines of probiotics and prebiotics. In: Ötles S, editor. *Probiotics and prebiotics in food, nutrition and health* / A. Anadón, V. Castellano, M.R. Martínez-Larrañaga // Boca Raton, FL: CRC. Press, LLC. Taylor & Francis Group. – 2014. – P. 91-113.

10.Bajagai, Y.S. Probiotics in animal nutrition—production, impact and regulation. / Y.S. Bajagai, A.V. Klieve, P.J. Dart, W.L. Bryden // In: Makkar HPS, editor. *FAO animal production and health paper. Food and Agriculture Organization of the United Nation.* – 2016. – Vol. 179. – P. 313-321.

11.Bengmark, S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics / S. Bengmark // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2005. – Vol. 34. – P. 413-436.

12.Bernardeau M., Lehtinen M.J., Forssten S.D., Nurminen P. Importance of the gastrointestinal life cycle of *Bacillus* for probiotic functionality / M. Bernardeau, M.J. Lehtinen, S.D. Forssten, P. Nurminen // *J. Food Sci. Technol.* – 2017. – Vol. 54. – P.

- 2570-2584.
13. Borchers, A.T. Probiotics and immunity / A.T. Borchers, C. Selmi, F.J. Meyers, C.L. Keen, M.E. Gershwin // *J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 26-46.
14. Bustos A.Y., Font de Valdez G., Fadda S., Taranto M.P. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: the role of bile salt hydrolase and its impact on human health / A.Y. Bustos, G. Font de Valdez, S. Fadda, M.P. Taranto // *Food Res Int* [Internet]. – 2018. – V. 112. – P. 250-262.
15. Cavaco L.M. Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the / L.M. Cavaco, J.F. Bernal, E. Zankari, M. Leon, R.S. Hendriksen, E. Perez-Gutierrez et al. // American continent (Colombia). *J Antimicrob Chemother.* – 2017. – V. 72(3). – P. 678-683.
16. Cencic, A. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health / A. Cencic, W. Chingwaru // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2(6). – P. 611-625.
17. Charteris, W.P. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli / W.P. Charteris, [et al] // *J. Food Prot.* - 2001. - V. 64. - P. 2007-2014.
18. Gibson, R.G. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / R.G. Gibson, M.B. Roberfroid // *J Appl Bacteriol.* – 1995. – Vol. 125(6). – P. 1401-1412.
19. Grajek, W. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods / W. Grajek, A. Olejnik, A. Sip // *Acta Biochim Pol.* – 2005. – Vol. 52(3). – P. 665-671.
20. Krysiak K. Overview of the use of probiotics in poultry production / K. Krysiak, D. Konkol, M. Korczyński // *Animals.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1620.
21. Kuhn, K.A. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota / K.A. Kuhn, T.S. Stappenbeck // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 364-369.
22. Munita J.M., Bayer A.S., Arias C.A. Evolving resistance among Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* – 2015. – V. 61. Suppl 2. – pp. 48-57.
23. Munita J.M., Tran T.T., Diaz L. et al. A *liaF* codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013.
24. Rawi, M.H. Prebiotics metabolism by gut-isolated probiotics. / M.H. Rawi, S.A. Zaman, K.F. Pa'ee, S.S. Leong, S.R. Sarbini // *J. Food Sci. Technol.* – 2020. – P. 13197.
25. Sarti M., Campanile F., Sabia C., Santagati M., Gargiulo R., Stefani S. Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (1): 169-172.
26. Scavuzzi, B.M. Impact of prebiotics, probiotics and synbiotics on components of the metabolic syndrome / B.M. Scavuzzi, F.C. Henrique, LHS. Miglioranza, et al. // *Ann Nutr Disord Ther.* – 2014. – Vol. 1. – P. 1009.