

УДК 57.085-092: 612.336.3+577.158+615.33

UDC 57.085-092: 612.336.3+577.158+615.33

06.02.02 – Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология

06.02.02 – Veterinary microbiology, virology, epizootology, mycology with mycotoxicology and immunology

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ШТАММОВ-ПРОБИОНТОВ И ИХ КОНСОРЦИУМА НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КИШЕЧНОГО ДИСБАКТЕРИОЗА

EFFECTIVENESS OF PROBIOTIC CULTURES AND THEIR CONSORTIUM ON THE MODELS OF EXPERIMENTAL INTESTINAL DYSBACTERIOSIS

Лунева Альбина Владимировна
канд. биол. наук, доцент
РИНЦ SPIN-код: 8485-2274, AuthorID: 668708
albina.luneva@mail.ru

Luneva Albina Vladimirovna
Cand.Biol.Sci., assistant professor
RSCI SPIN-code: 8485-2274, AuthorID: 668708
albina.luneva@mail.ru

Кошчаев Андрей Георгиевич
д-р биол. наук, профессор
РИНЦ SPIN-код: 8508-1224, AuthorID: 138537
kagbio@mail.ru

Koshchayev Andrey Georgiyevich
Dr.Sci.Biol., Professor
RSCI SPIN-code: 8508-1224, AuthorID: 138537
kagbio@mail.ru

Радченко Виталий Владиславович
канд. биол. наук, научный сотрудник
РИНЦ SPIN-код: 9479-5738, AuthorID: 121173
vradchenko@mail.ru

Radchenko Vitaly Vladislavovich
Cand.Biol.Sci., Researcher
RSCI SPIN-code: 9479-5738, AuthorID: 121173
vradchenko@mail.ru

Яковец Маргарита Геннадиевна
обучающаяся
maryab@bk.ru

Yakovets Margarita Gennadievna
Student
maryab@bk.ru

Родин Матвей Игоревич
обучающийся
appolinariya_98@inbox.ru
Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина, Краснодар, Россия

Rodin Matvey Igorevich
student
appolinariya_98@inbox.ru
Kuban state agrarian university named after I. T. Trubilin, Krasnodar, Russia

В статье продемонстрированы результаты лечебно-профилактической эффективности применения на лабораторных животных, в частности мышах и крысах, молочнокислых бактерий – *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus parabuchneri*, которые были выделены из желудочно-кишечного тракта дикого перепела, при экспериментальном нарушении микробного фона кишечника. Искусственный дисбаланс микрофиты кишечника подопытных животных вызывался применением антибиотика. В результате проведенных опытов установлено, что применение штаммов-пробионтов, способствует улучшению вызванных микробных нарушений кишечника, однако применение их консорциума в составе пробиотика способствует стойкому клиническому результату, характеризующийся повышением уровня представителей нормофлоры (лакто- и бифидобактерий), а также снижением численности представителей патогенной и условно-патогенной микрофиты, с последующим достижением уровня показателей, характерных для здоровых животных

The article demonstrates the results of therapeutic and preventive effectiveness of the use of lactic acid bacteria – *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus parabuchneri* in laboratory animals, in particular mice and rats. They were isolated from the gastrointestinal tract of a wild quail in experimental violation of the intestinal microbial background. Artificial imbalance of the intestinal microbiota of experimental animals was caused by the use of the antibiotic. As a result of tests it was established that the application of probiotic cultures improved microbial disorders of the gut, however, the use of their consortium in the probiotic promoted consistent clinical result characterized by an elevated level of representatives of the normal flora (lacto- and bifidobacteria) and reduction of the number of representatives of pathogenic and conditionally pathogenic microbiota, with subsequent achievement of a level characteristic of healthy animals

Ключевые слова: ЛАКТОБАКТЕРИИ, КОНСОРЦИУМ, МИКРОФЛОРА, ПРОБИОТИК, КРЫСЫ, МЫШИ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА, МАССА СЛЕПОЙ КИШКИ, КИШЕЧНАЯ ПАЛОЧКА, ГРИБЫ

Keywords: LACTOBACTERIA, CONSORTIUM, MICROFLORA, PROBIOTIC, RAT, MOUSE, TREATMENT, PREVENTION, MASS OF BLIND GUT, INTESTINAL STICK, FUNGUS

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-160-001>

Введение

Одна из главных проблем ветеринарии – появление микроорганизмов с патогенными свойствами, которые приобрели устойчивость к ряду антибиотических препаратов. Постоянное использование данных препаратов в составе рациона оказывает негативное влияние не только на качество продукции, но снижают показатели иммунитета с.-х. животных [2]. Также антибиотические вещества препаратов угнетают жизнедеятельность собственного микробиоценоза, что является предпосылками к развитию заболеваний [13-19]. В этой связи, для предупреждения и терапии болезней, вызванных нарушением микробного баланса, актуальным является применение безопасных препаратов и добавок на основе полезной микрофлоры [3-6, 21].

Естественная нормофлора принимает активное участие в поддержании колонизационной устойчивости слизистой оболочки кишечника и оказывает большую роль в предупреждении заболеваний [8-12, 20]. Отсюда следует, что разработка биопрепаратов на основе полезной микрофлоры, которые могут заменить антибиотики, является актуальным направлением, а исследование свойств новой выделенной полезной микрофлоры носит как научный, так и практический характер.

Работа подготовлена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (соглашение № 075-15-2020-254 от 17.03.2020).

Материалы и методы исследований. Объектами исследований являлись молочнокислые бактерии – *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus parabuchneri*, которые были выделены из желудочно-кишечного тракта дикого перепела *Coturnix coturnix*.

Оценку пробиотической эффективности использования консорциума выделенных культур в составе пробиотика, а также по отдельности проводили на модели экспериментального дисбактериоза у белых лабораторных беспородных мышей и крыс. Дисбаланс микробиоты вызывали введением перорально 0,5 см³ антибиотика рифампицина в

дозировке 3,0 мг/гол для мышей и 1,0 см³ рифампицина в дозировке 40,0 мг/гол для крыс. Антибиотик задавали в течение 10 дней [3, 4, 5, 6, 9]. Количество активных культур в дозировке препаратов составляло не менее 1,0×10⁹ КОЕ/мл. Одновременно изучали лечебный и профилактический эффект от действия штаммов-пробионтов по отдельности и в составе пробиотика.

Для изучения лечебного эффекта используемых культур по отдельности и в составе пробиотика их задавали внутрижелудочно по 1,0 мл лабораторным мышам и крысам в течение 10 дней. Для этого было сформировано по каждому биообъекту исследования шесть групп-аналогов по 10 голов в каждой: интактная группа – мыши и крысы получали стандартный рацион и питье, без каких либо дополнительных препаратов и они были здоровы, ранее не получали антибиотик; контрольная группа – мыши и крысы с экспериментальным дисбактериозом, получали стандартный рацион, питье и физиологический раствор хлорида натрия; 1-я опытная группа – мыши и крысы с экспериментальным дисбактериозом, получали стандартный рацион и культуру *Lactobacillus brevis*; 2-я опытная группа – мыши и крысы с экспериментальным дисбактериозом, получали стандартный рацион и культуру *Lactobacillus parabuchneri*; 3-я опытная группа – мыши и крысы с экспериментальным дисбактериозом, получали стандартный рацион и консорциум молочнокислых бактерий (пробиотик).

Для изучения профилактического эффекта используемых культур по отдельности и в составе пробиотика их задавали за 20 мин до введения рифампицин в течении 10 дней в аналогичных дозировках. Также были сформированы по каждому биообъекту исследования группы-аналоги по 10 голов в каждой. Интактная группа – здоровые мыши и крысы, получавшие стандартный рацион и питье, без каких либо дополнительных препаратов; контрольная группа – мыши и крысы получали в течении 10 суток рифампицин, а за 20 мин до введения антибиотика им задавали физиологический раствор хлорида натрия; 1-я опытная группа – мыши и крысы в течении 10 суток получали рифампицин, а за 20 мин до введения антибиотика им задавали культуру *Lactobacillus brevis*; 2-я опытная группа – мыши и крысы в течении 10 суток получали рифампицин, а за 20 мин до введения антибиотика им задавали культуру *Lactobacillus parabuchneri*; 3-я опытная группа – мыши и крысы в течении 10 суток получали

рифампицин, а за 20 мин до введения антибиотика им задавали пробиотик из смеси лактобацилл.

Изменение кишечного баланса микробиоты лабораторных животных оценивали по результатам микробиологических исследований фекалий толстой кишки и коэффициенту массы слепой кишки (КМСК) – отношение массы слепой кишки к массе тела лабораторного животного [1, 7, 22, 23].

Результаты исследований. Для выявления дисбиотического состояния микробного фона кишечника подопытных животных после 10-дневного введения антибиотика рифампицина проводили микробиологические исследования кишечника интактной и контрольной групп животных (таблица 1).

В результате введения антибиотика рифампицина у лабораторных животных контрольной группы были зафиксированы статистически достоверные признаки дисбактериоза кишечника. Выявлено, что в контрольной группе содержание полезных микроорганизмов (лакто- и бифидобактерий) снижалось по сравнению с условно-патогенной микрофлорой.

Таблица 1 – Состояние кишечной микробиоты и коэффициент массы слепой кишки (КМСК) у лабораторных животных интактной и контрольной групп после 10-дневного применения антибиотика

Группа	Вид животного	Содержание микробиоты кишечника, lg КОЕ/г				КМСК, %
		Лакто-бактерии	Бифидо-бактерии	Кишечная палочка	Грибы	
Интактная	мышь	7,64±0,10*	9,36±0,08*	3,14±0,09*	2,75±0,08*	1,15±0,01*
	крыса	6,38±0,08*	7,47±0,11*	2,56±0,05*	1,48±0,03*	1,24±0,01*
Контрольная	мышь	4,32±0,09	5,11±0,12	7,07±0,09	5,11±0,11	1,76 ±0,01
	крыса	3,06±0,06	3,54±0,07	6,67±0,08	5,10±0,08	1,98±0,01

* Разница с контролем достоверна (P < 0,05)

Так, в контрольной группе мышей по сравнению с интактной группой титр лактобактерий с 7,64 снизился до 4,32 lg КОЕ/г; бифидобактерий – с 9,36 до 5,11 lg КОЕ/г (P < 0,05). При этом содержание эшерихий в контрольной группе увеличилось с 3,14 до 7,07 lg КОЕ/г, а условно-патогенных грибов – с 2,75 до 5,11 lg КОЕ/г при статистически достоверной разнице (P < 0,05). Также были выявлены изменения в показателе КМСК, значение которого в контрольной группе возросло с 1,15 до 1,76 % (P < 0,05). Аналогичная картина выявлена в интактной и контрольной группах крыс.

Таким образом, антибиотик рифампицин проявил мощное нарушение фекального микробиоценоза кишечника, тем самым спровоцировал

дисбаланс в пользу условно-патогенной микрофлоры, что проявилось признаком дисбактериоза.

Результаты влияния пробиотика и его отдельных штаммов-пробионтов после 10-и дней терапии вызванного дисбактериоза, представлены в таблице 2.

В результате проведенных микробиологических исследований фекалий толстого отдела кишечника лабораторных животных была установлена статистически достоверная разницы между данными микробиоты контрольной и опытными группами. При этом статистически достоверные различия были зафиксированы во всех опытных группах по всем изучаемым показателя в сравнении с контрольной. Применяемые в научно-исследовательской работе лактобактерии по отдельности и в составе пробиотика способствовали нормализации показателей кишечной микрофауны, а также КМСК у лабораторных животных. Наилучшая картина фекального микробиоценоза была выявлена при использовании в лечении лабораторных животных консорциума исследуемых лактобацилл в составе пробиотика.

Таблица 2 – Состояние кишечной микробиоты и коэффициент массы слепой кишки (КМСК) у лабораторных животных после лечения экспериментального дисбактериоза

Группа	Вид животного	Содержание микробиоты кишечника, lg КОЕ/г				КМСК, %
		Лакто-бактерии	Бифидо-бактерии	Кишечная палочка	Грибы	
Интактная	мышь	7,64±0,10	9,36±0,08	3,14±0,09	2,75±0,06	1,13±0,01
	крыса	6,38±0,08	7,47±0,11	2,56±0,05	1,48±0,03	1,24±0,01
Контрольная	мышь	4,32±0,09	5,05±0,12	7,02±0,09	5,07±0,12	1,76 ±0,01
	крыса	3,01±0,06	3,54±0,07	6,67±0,08	5,11±0,08	2,01±0,02
1-я опытная	мышь	6,43±0,09*	7,54±0,06*	4,23±0,04*	3,54±0,04*	1,35±0,02*
	крыса	5,67±0,07*	6,21±0,14*	3,67±0,06*	2,57±0,05*	1,46±0,01*
2-я опытная	мышь	6,32±0,13*	7,16±0,07*	4,65±0,10*	3,53±0,05*	1,40±0,02*
	крыса	5,12±0,09*	5,76±0,10*	3,60±0,06*	2,37±0,05*	1,47±0,02*
3-я опытная	мышь	7,03±0,10*	9,01±0,12*	3,78±0,07*	2,87±0,04*	1,16±0,01*
	крыса	6,03±0,11	7,04±0,07	2,86±0,06*	1,74±0,02*	1,28±0,01*

* Разница с контролем достоверна (P < 0,05)

Установлено, что применение пробиотика позволило повысить содержание лакто- и бифидобактерий, а также снизить уровень условно-патогенной микрофлоры у мышей, соответственно с 4,32 до 7,03 lg КОЕ/г; с 5,05 до 9,01 lg КОЕ/г; с 7,02 до 3,78 lg КОЕ/г и с 5,07 до 2,87 lg КОЕ/г (P < 0,05). Аналогично группам мышей, наблюдалась статистически достоверная разница по отношению к контролю у опытных крыс – с 3,01 до 6,03 lg КОЕ/г; с 3,54 до 7,04 lg КОЕ/г; с 6,67 до 2,86 lg КОЕ/г и с 5,11 до

1,74 lg КОЕ/г ($P < 0,05$). Также следует обратить внимание, что опытная группа животных, получавших консорциум молочнокислых культур (пробиотик) по всем изучаемым показателям (содержание лактобактерий, бифидобактерий, эшерий, грибов и КМСК), приближалась к значениям здоровой группы (интактным животным).

Таким образом, использование исследуемых культур лактобацилл, особенно их консорциума, способствует высокому лечебному эффекту и даёт основание предполагать, что применение данной композиции микроорганизмов позволит повысить эффективность лечение дисмикробных состояний и добиться стойких клинических эффектов.

В связи с тем, что ведение промышленного животноводства, в том числе птицеводства, немислимо без применения ряда антибиотиков, могут возникать случаи дисбактериальных нарушений, которые повышают риск заболеваний. В этой связи, интересным было изучить возможность применения разработанного консорциума лактобактерий в составе пробиотика для профилактики дисбиотических состояний при использовании антибиотиков. Для этого из лабораторных мышей и крыс формировали группы-аналоги согласно плану исследований.

Состояние микробиального фона кишечника у лабораторных животных после проведенной профилактики экспериментального дисбактериоза исследуемыми лактобактериями по отдельности и в составе пробиотика представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Состояние кишечной микробиоты и коэффициент массы слепой кишки (КМСК) у лабораторных животных после профилактики экспериментального дисбактериоза

Группа	Вид животного	Содержание микробиоты кишечника, lg КОЕ/г				КМСК, %
		Лакто-бактерии	Бифидо-бактерии	Кишечная палочка	Грибы	
Интактная	мышь	7,64±0,10	9,36±0,08	3,14±0,09	2,75±0,06	1,13±0,02
	крыса	6,38±0,08	7,47±0,11	2,56±0,05	1,48±0,03	1,24±0,01
Контрольная	мышь	4,56±0,10	5,03±0,11	7,01±0,08	5,12±0,09	1,81 ±0,01
	крыса	3,17±0,07	3,43±0,08	6,58±0,10	5,01±0,10	1,98±0,01
1-я опытная	мышь	6,67±0,10*	7,78±0,10*	4,11±0,06*	3,25±0,05*	1,30±0,02*
	крыса	5,72±0,09*	6,53±0,10*	3,43±0,08*	2,24±0,03*	1,41±0,02*
2-я опытная	мышь	6,47±0,10*	7,37±0,16*	4,37±0,09*	3,31±0,07*	1,40±0,01*
	крыса	5,65±0,11*	5,86±0,09*	3,31±0,08*	2,12±0,04*	1,42±0,02*
3-я опытная	мышь	7,32±0,14*	9,11±0,11*	3,36±0,06*	2,84±0,05*	1,14±0,01*
	крыса	6,16±0,10	7,20±0,09	2,72±0,04*	1,60±0,01*	1,26±0,01*

* Разница с контролем достоверна ($P < 0,05$)

Результаты изучения профилактического действия исследуемых культур по отдельности и в составе пробиотика продемонстрировали

положительную динамику в анализируемых показателях. При этом выявлено, что совместное использование антибиотика и физиологического раствора в контрольной группе дало отрицательный результат, так как в данной группе животных наблюдались дисбиотические нарушения в кишечнике, которые выражались в снижении полезной микрофлоры, повышении условно-патогенной, а также повышение показателя КМСК с 1,13 до 1,81 для мышей и с 1,24 до 1,98 для крыс.

В пользу опытных групп по сравнению с контрольной наблюдались достоверно статистически значимые изменения в балансе кишечного микробиоценоза: повышался титр активных молочнокислых и бифидобактерий ($P < 0,05$), снижалась численность микроорганизмов группы кишечной палочки и грибов ($P < 0,05$), а также наблюдалось снижение показателя КМСК ($P < 0,05$). В целом, установлено, что применение в качестве профилактического средства композиции лактобактерий в составе пробиотика показывает наилучшие результаты при анализе кишечного микробиома у лабораторных животных, которые близки к данным показателям в группе здоровых животных.

Вывод. Результаты изучения лечебно-профилактического действия выделенных культур лактобацилл на модели экспериментального дисбактериоза кишечника у лабораторных животных показали, что применение их консорциума в составе пробиотика способствует стойкому клиническому результату, характеризующемуся повышением уровня представителей нормофлоры (лакто- и бифидобактерий), а также снижением численности представителей патогенной и условно-патогенной микробиоты, с последующим достижением уровня показателей, характерных для здоровых животных.

Список литературы

1. Зельцер, И. З. О прогнозировании дисбиотического эффекта при токсико-гигиенической оценке антибиотиков / И. З. Зельцер // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – № 6. – С. 440–442.
2. Интенсификация птицеводства с применением пробиотических кормовых добавок / Ю. А. Лысенко, Т. М. Шуваева, В. В. Радченко, Е. В. Ильницкая, А. Г. Коцаев // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 5. – С. 7–10.
3. Коцаев, А. Г. Пробиотик трилактобакт в кормлении перепелов / А. Г. Коцаев, О. В. Коцаева, С. А. Калужный // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – № 95. – С. 633–647.

4. Кощаев, А. Г. Экологически безопасные технологии витаминизации продукции птицеводства в условиях юга России / Кощаев А.Г. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2006. – № S9. – С. 58-66.

5. Микробиоценоз пищеварительного тракта перепелов и его коррекция пробиотиками / Г. В. Кобыляцкая, Е. И. Мигина, О. В. Кощаева, А. Г. Кощаев // Ветеринария Кубани. – 2013. – № 3. – С. 6-9.

6. Митрохин, С. Д. Микробиологические и биохимические показатели изменения микробной экологии толстой кишки крыс под влиянием рифампицина / С. Д. Митрохин, Б. А. Шендеров // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34. – № 6. – С. 448–452.

7. Назырова, Н. Р. Влияние экстрактов лекарственных растений на биологическую активность штамма *Lactobacterium plantarum* 8P-A3 : дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07, 03.00.04 / Назырова Наиля Рамилевна. – Уфа, 2007. – 147 с.

8. Нуртдинова, А. Н. Разработка и изучение биологических свойств комплексного препарата – Бифидоспорина: дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Нуртдинова Айгуль Наилевна. – Уфа, 2003. – 110 с.

9. Осипова, И. Г. Изучение эффективности пробиотиков на экспериментальных моделях / И. Г. Осипова, Е. А. Васильева // Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: материалы Всеросс. науч.-практич. конф. «Вакцинология 2006». – Москва, 2006. – С. 75–76.

10. Подбор оптимальной питательной среды для культивирования, концентрирования и высушивания клеток *Lactobacillus acidophilus* / Ю. А. Лысенко, А. В. Лунева, С. А. Волкова, С. Н. Николаенко, В. В. Петрова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – № 102. – С. 689– 699.

11. Применение моно- и полиштаммовых пробиотиков в птицеводстве для повышения продуктивности / А. Г. Кощаев, Г. В. Кобыляцкая, Е. И. Мигина, О. В. Кощаева // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 42. – С. 105-110.

12. Применение новой ферментной кормовой добавки микоцел в комбикормах для цыплят-бройлеров / Г. В. Фисенко, А. Г. Кощаев, И. А. Петенко, И. М. Донник, Е. В. Якубенко // Ветеринария Кубани. – 2013. – № 4. – С. 15-17.

13. Пробиотическая кормовая добавка в кормлении перепелов / А. Г. Кощаев, Ю. А. Лысенко, А. В. Лунева, А. В. Лихоман // Зоотехния. – 2015. – № 10. – С. 4–6.

14. Романчук, Л. А. Изучение влияния новых антимикробных препаратов, применяемых в комплексе с общей гнотобиологической изоляцией, на выживаемость и микрофлору кишечника тотально облученных мышей / Л. А. Романчук, Д. А. Елизбарашвили, Г. А. Гинодман // ЖМЭИ. – 1991. – № 6. – С. 4–6.

15. Хлорелла и её применение в птицеводстве / Плутахин Г.А., Мачнева Н.Л., Кощаев А.Г., Пятиконов И.В., Петенко А.И. // Птицеводство. – 2011. – № 5. – С. 23-25.

16. Эффективность использования нового пробиотика в различные возрастные периоды выращивания перепелов мясного направления продуктивности / А. Г. Кощаев, Г. В. Кобыляцкая, Е. И. Мигина, С. А. Калюжный // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 90. – С. 230-248.

17. Якубенко, Е. В. Эффективность применения пробиотиков бацелл и моноспорин разных технологий получения в составе комбикормов для цыплят бройлеров / Е. В. Якубенко, А. И. Петенко, А. Г. Кощаев // Ветеринария Кубани. – 2009. – № 4. – С. 2-5.

18. Chicken hatching synchronization for artificial incubation / V. I. Shcherbatov, L. I. Sidorenko, A. G. Koshchaev, V. K. Vorokov, L. N. Skvortsova // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – V. 10. – № 1. – P. 148-151.

19. Cox, C. M. Immunomodulatory role of probiotics in poultry and potential in ovo application / C. M. Cox, R. A. Dalloul // *Benefic Microbes*. – 2015. – V. 6. – P. 45–50.

20. Cultivable bacterial microbiota of northern bobwhite (*Colinus virginianus*): a new reservoir of antimicrobial resistance? / H. Su [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – e99826.

21. Effect of a synbiotic on the intestinal microflora of chickens / S. M. Dibaji, A. Seidavi, L. Asadpour, F. M. Da Silva // *J. Appl. Poult. Res.* – 2014. – Vol. 23. – P. 1–6.

22. Screening of microorganism symbiont strains as a base of probiotics for poultry industry / Koshchaev A.G., Lysenko Yu.A., Lysenko A.A., Luneva A.V., Saleeva I.P., Fisinin V.I. // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2017. – V. 9. – № 8. – P. 1373-1379.

23. Studying biological activity of lactobacillus hydrolysates / Koshchaev A.G., Lysenko Y.A., Luneva A.V., Gneush A.N., Aniskina M.V., Fisinin V.I., Saleeva I.P. // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – V. 10. – № 10. – P. 2475-2479.

References

1. Zel'cer, I. Z. O prognozirovanii disbioticheskogo jeffekta pri toksiko-gigienicheskoj ocenke antibiotikov / I. Z. Zel'cer // *Antibiotiki i himioterapija*. – 1989. – № 6. – S. 440–442.

2. Intensifikacija pticevodstva s primeneniem probioticheskikh kormovykh dobavok / Ju. A. Lysenko, T. M. Shuvaeva, V. V. Radchenko, E. V. Il'nickaja, A. G. Koshhaev // *Veterinarija Kubani*. □ 2015. □ № 5. □ S. 7□10.

3. Koshhaev, A. G. Probiotik trilaktobakt v kormlenii perepelov / A. G. Koshhaev, O. V. Koshhaeva, S. A. Kaljuzhnyj // *Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. – 2014. – № 95. – S. 633-647.

4. Koshhaev, A. G. Jekologicheski bezopasnye tehnologii vitaminizacii produkcii pticevodstva v uslovijah juga Rossii / Koshhaev A.G. // *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki*. – 2006. – № S9. – S. 58-66.

5. Mikrobiocenozy pishhevaritel'nogo trakta perepelov i ego korrekciya probiotikami / G. V. Kobyljackaja, E. I. Migina, O. V. Koshhaeva, A. G. Koshhaev // *Veterinarija Kubani*. – 2013. – № 3. – S. 6-9.

6. Mitrohin, S. D. Mikrobiologicheskie i biohimicheskie pokazateli izmenenija mikrobnaj jekologii tolstoj kishki krysa pod vlijaniem rifampicina / S. D. Mitrohin, B. A. Shenderov // *Antibiotiki i himioterapija*. – 1989. – T. 34. – № 6. – S. 448–452.

7. Nazyrova, N. R. Vlijanie jekstraktov lekarstvennyh rastenij na biologicheskiju aktivnost' shtamma *Lactobacterium plantarum* 8P-A3 : dis. ... kand. biol. nauk: 03.00.07, 03.00.04 / Nazyrova Nailja Ramilevna. – Ufa, 2007. – 147 s.

8. Nurtdinova, A. N. Razrabotka i izuchenie biologicheskikh svojstv kompleksnogo preparata – Bifidosporina: dis. ... kand. med. nauk : 03.00.07 / Nurtdinova Ajgul' Nailevna. – Ufa, 2003. – 110 s.

9. Osipova, I. G. Izuchenie jeffektivnosti probiotikov na jeksperimental'nyh modeljah / I. G. Osipova, E. A. Vasil'eva // *Sovershenstvovanie immunobiologicheskikh sredstv profilaktiki, diagnostiki i lechenija infekcionnyh boleznej: materialy Vseross. nauch.-praktich. konf. «Vakcinologija 2006»*. – Moskva, 2006. – S. 75–76.

10. Podbor optimal'noj pitatel'noj sredy dlja kul'tivirovanija, koncentrirovaniya i vysushivaniya kletok *Lactobacillus acidophilus* / Ju. A. Lysenko, A. V. Luneva, S. A. Volkova, S. N. Nikolaenko, V. V. Petrova // *Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj*

zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. □ 2014. □ № 102. □ S. 689□ 699.

11. Primenenie mono- i polishtammovyh probiotikov v pticevodstve dlja povyshenija produktivnosti / A. G. Koshhaev, G. V. Kobyljackaja, E. I. Migina, O. V. Koshhaeva // Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2013. – № 42. – S. 105-110.

12. Primenenie novoj fermentnoj kormovoj dobavki mikocel v kombikormah dlja cypljat-brojlerov / G. V. Fisenko, A. G. Koshhaev, I. A. Petenko, I. M. Donnik, E. V. Jakubenko // Veterinarija Kubani. – 2013. – № 4. – S. 15-17.

13. Probioticheskaja kormovaja dobavka v kormlenii perepelov / A. G. Koshhaev, Ju. A. Lysenko, A. V. Luneva, A. V. Lihoman // Zootehnija. □ 2015. □ № 10. □ S. 4□6.

14. Romanchuk, L. A. Izuchenie vlijanija novyh antimikrobnih preparatov, primenjaemyh v komplekse s obshhej gnotobiologicheskoj izoljaciej, na vyzhimaemost' i mikrofluoru kishechnika total'no obluchennyh myshej / L. A. Romanchuk, D. A. Elizbarashhvoli, G. A. Ginodman // ZhMJeI. – 1991. – № 6. – S. 4–6.

15. Hlorella i ejo primenenie v pticevodstve / Plutahin G.A., Machneva N.L., Koshhaev A.G., Pjatonov I.V., Petenko A.I. // Pticevodstvo. – 2011. – № 5. – S. 23-25.

16. Jeffektivnost' ispol'zovanija novogo probiotika v razlichnye vozrastnye periody vyrashhivaniya perepelov mjasnogo napravlenij produktivnosti / A. G. Koshhaev, G. V. Kobyljackaja, E. I. Migina, S. A. Kaljuzhnyj // Politematiceskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2013. – № 90. – S. 230-248.

17. Jakubenko, E. V. Jeffektivnost' primenenija probiotikov bacell i monosporin raznyh tehnologij poluchenija v sostave kombikormov dlja cypljat brojlerov / E. V. Jakubenko, A. I. Petenko, A. G. Koshhaev // Veterinarija Kubani. – 2009. – № 4. – S. 2-5.

18. Chicken hatching synchronization for artificial incubation / V. I. Shcherbatov, L. I. Sidorenko, A. G. Koshchaev, V. K. Vorokov, L. N. Skvortsova // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – V. 10. – № 1. – P. 148-151.

19. Cox, C. M. Immunomodulatory role of probiotics in poultry and potential in ovo application / C. M. Cox, R. A. Dalloul // Benefic Microbes. – 2015. – V. 6. – R. 45–50.

20. Cultivable bacterial microbiota of northern bobwhite (*Colinus virginianus*): a new reservoir of antimicrobial resistance? / H. Su [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 6. – e99826.

21. Effect of a synbiotic on the intestinal microflora of chickens / S. M. Dibaji, A. Seidavi, L. Asadpour, F. M. Da Silva // J. Appl. Poult. Res. – 2014. – Vol. 23. – P. 1–6.

22. Screening of microorganism symbiont strains as a base of probiotics for poultry industry / Koshchaev A.G., Lysenko Yu.A., Lysenko A.A., Luneva A.V., Saleeva I.P., Fisinin V.I. // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – V. 9. – № 8. – P. 1373-1379.

23. Studying biological activity of lactobacillus hydrolysates / Koshchaev A.G., Lysenko Y.A., Luneva A.V., Gneush A.N., Aniskina M.V., Fisinin V.I., Saleeva I.P. // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – V. 10. – № 10. – P. 2475-2479.