

### 4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных (биологические науки)

doi:10.18286/1816-4501-2023-4-91-96

УДК 619:618.19-002:636.22/28

#### Сравнительная оценка диско-диффузионного метода: модифицированного и стандартизированного

Н. Н. Авдеевская<sup>1✉</sup>, научный сотрудник

А. В. Капустин<sup>2</sup>, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе

Л. К. Семина<sup>1</sup>, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

<sup>1</sup> Вологодский филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

160000, Россия, г. Вологда, ул. Чехова, 10

✉ Natali.Avduevskaya@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

109428, Россия, г. Москва, Рязанский проспект, д. 24, к. 1

**Резюме.** Проведено сравнительное испытание модифицированного диско-диффузионного метода для определения чувствительности к комплексным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения и профилактики мастита коров, со стандартизированным методом. В качестве носителя антимикробного средства при модифицированном диско-диффузионном методе применяли диски из картона фильтровального технического, пропитанного препаратами комплексного антимикробного действия. В качестве носителя антимикробного средства при стандартизированном диско-диффузионном методе использовали коммерческие диски. При сравнительных испытаниях применяли тест-культуры грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213) из лаборатории микробиологии ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Установили, что *S. aureus* чувствителен к четырем из пяти антибиотикам в стандартных дисках – энрофлоксацину (ЗЗР 24 мм,  $\geq 22$ ), норфлоксацину (ЗЗР 22 мм,  $\geq 17$ ), неомицину (ЗЗР 20 мм,  $\geq 17$ ), цефазолину (ЗЗР 25 мм,  $\geq 18$ ), к одному антибиотику (амоксциллину) он был устойчив (ЗЗР 13 мм,  $\leq 20$ ). Аналогичные значения по чувствительности *S. aureus* получили к комплексным препаратам. Зоны задержки роста *S. aureus* к картонным дискам незначительно превышали зоны к стандартным дискам, но на рекомендации по выбору антибактериальных средств это не повлияло. *E. coli* оказалась чувствительна к трем из пяти антибиотикам в стандартных дисках – амоксициллину (ЗЗР 19 мм,  $\geq 17$ ), энрофлоксацину (ЗЗР 22 мм,  $\geq 22$ ), норфлоксацину (ЗЗР 20 мм,  $\geq 17$ ). К цефазолину культура была устойчива (ЗЗР 12 мм,  $\leq 14$ ), к неомицину показала промежуточные результаты (ЗЗР 14 мм, 13...16). Аналогичные значения по чувствительности *E. coli* получили к комплексным препаратам. ЗЗР *E. coli* между сравниваемыми дисками также, как и в случае с *S. aureus* оказались незначительно выше к дискам, пропитанным комплексными препаратами, но на рекомендации по выбору антибактериальных средств это не повлияло.

**Ключевые слова:** устойчивость к антибиотикам, мастит коров, диско-диффузионный метод, микроорганизмы.

**Для цитирования:** Авдеевская Н. Н., Капустин А. В., Семина Л. К. Сравнительная оценка диско-диффузионного метода: модифицированного и стандартизированного // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2023. № 4 (64). 91-96 С. doi:10.18286/1816-4501-2023-4-91-96

#### Comparative assessment of the disc diffusion method: modified and standardized

N. N. Avduevskaya<sup>1✉</sup>, A. V. Kapustin<sup>2</sup>, L. K. Semina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vologda branch of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center - All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of RAS

160000, Russia, Vologda, Chekhova st., 10

✉ Natali.Avduevskaya@mail.ru

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Scientific Center - All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of RAS

109428, Russia, Moscow, Ryazansky ave., 24, building 1

**Abstract.** A comparative test of a modified disk diffusion method was carried out to determine sensitivity to complex antibacterial medications used for treatment and prevention of cow mastitis with a standardized method. Discs made of technical filter cardboard, impregnated with preparations of complex antimicrobial action, were used as a carrier of the antimicrobial agent in the modified disc-diffusion method. Commercial discs were used as a carrier of the antimicrobial agent in the standardized disc diffusion method. For comparative tests, test cultures of gram-negative (*Escherichia*

coli ATCC 25922) and gram-positive bacteria (Staphylococcus aureus ATCC 29213) from the microbiology laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Scientific Center All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of RAS were used. It was found that *S. aureus* is sensitive to four out of five antibiotics in standard discs - enrofloxacin (inhibition zone 24 mm,  $\geq 22$ ), norfloxacin (inhibition zone 22 mm,  $\geq 17$ ), neomycin (inhibition zone 20 mm,  $\geq 17$ ), cefazolin (inhibition zone 25 mm,  $\geq 18$ ), it was resistant to one antibiotic (amoxicillin) (inhibition zone 13 mm,  $\leq 20$ ). Similar values for sensitivity of *S. aureus* to complex preparations were obtained. The growth inhibition zones of *S. aureus* to cardboard discs were slightly higher than the zones to standard discs, but this did not affect the selection of antibacterial agents. *E. coli* turned out to be sensitive to three of the five antibiotics in standard discs – amoxicillin (inhibition zone 19 mm,  $\geq 17$ ), enrofloxacin (inhibition zone 22 mm,  $\geq 22$ ), norfloxacin (inhibition zone 20 mm,  $\geq 17$ ). The culture was resistant to cefazolin (inhibition zone 12 mm,  $\leq 14$ ), and showed intermediate results to neomycin (inhibition zone 14 mm, 13-16). Similar values for sensitivity of *E. coli* to complex preparations were obtained. The *E. coli* inhibition zone between the compared discs, as in case of *S. aureus*, turned out to be slightly higher for discs impregnated with complex preparations, but this did not affect the recommendations for selection of antibacterial agents.

**Keywords:** antibiotic resistance, cow mastitis, disc diffusion method, microorganisms.

**For citation:** Avduevskaya N. N., Kapustin A. V, Semina L. K. Comparative assessment of the disc diffusion method: modified and standardized // Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2023;4(64):91-96

Статья выполнена в соответствии с Госзаданием Минобрнауки России по теме № FGUG-2022-0009.

#### Введение

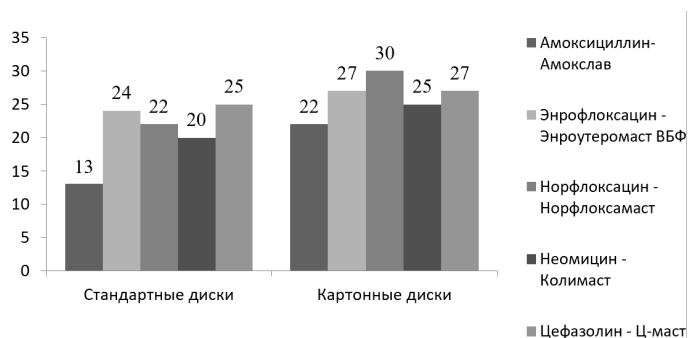
Нечувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибиотикам (антибиотикорезистентность), выделенных из секрета вымени больных маститом коров, представляет собой одну из актуальных проблем в ветеринарной медицине. Некоторые исследователи сообщают, что наиболее часто устойчивость выделенных из молока коров патогенных микроорганизмов регистрируется к амоксициллину, бензилпенициллину, канамицину и цефотаксиму, намного реже – к норфлоксацину, стрептомицину [1]. Чужебаева Г.Д. и др. в своих исследованиях отмечают, что наибольшее количество изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из молока коров с клиническими и субклиническими формами мастита, устойчивы к ампициллину – 75,3 %, амоксициллину – 62,3 %, бензилпенициллину – 69,4 % случаев, менее устойчивы – к неомицину – 43,4 % случаев, тетрациклинам и макролидам [2].

Бесконтрольное использование лекарственных средств в ветеринарии без определения чувствительности возбудителей к препаратам, а также длительное использование их без проведения ротации в животноводстве привело к появлению устойчивых форм бактерий [3 – 8]. С целью противодействия антибиотикорезистентности во всем мире ведутся интенсивные исследования, направленные на изучение механизмов устойчивости к противомикробным средствам [9]. Происходит разработка все более новых высокоэффективных препаратов, губительно действующих на микроорганизмы, вызывающие воспаление молочной железы у животных [10, 11, 12, 13]. Поэтому для лечения мастита коров начинают чаще применять комплексные антибактериальные интрацистернальные средства, содержащие один, два и более действующих веществ, а также перечень вспомогательных компонентов. Их действие заключается во взаимном усилении (синергизме) антибактериального влияния на возбудителей мастита. При совместном применении антибиотиков

могут оказаться весьма эффективными даже по отношению к тем микроорганизмам, которые устойчивы в отдельности к каждому из применяемых препаратов. Известно, что к комплексным препаратам микробы хуже адаптируются, чем к какому-то отдельно взятому антибиотику [14, 15]. Однако разработка и использование высокоэффективных комплексных препаратов без определения чувствительности микроорганизмов непосредственно к ним не позволит решить проблему антибиотикорезистентности [16].

В настоящее время для определения чувствительности к антибиотикам используют стандартизированные методы – диффузионные и методы серийных разведений. Диффузионные методы основаны на способности антибиотиков диффундировать из носителя в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов на поверхности агара. В качестве носителя антибиотика используют узкую полоску полимера (Е-тесты) или стандартизированный диск (диско-диффузионный метод). Методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибиотика, – величины его минимальной подавляющей концентрации в бульонной культуре или на плотной среде [17]. Названные методы позволяют рассчитать минимальную ингибирующую концентрацию к одному действующему веществу, при которой подавляется рост микроорганизмов. Стандартных методов для определения чувствительности микроорганизмов к комплексным препаратам, действие которых на возбудителей мастита совершенно иное из-за их состава, не разработано. Это создает неопределенность в отношении выявления чувствительности микроорганизмов к комплексным препаратам, применяемым для лечения и профилактики воспаления молочной железы.

Цель исследований – проведение сравнительного испытания модифицированного диско-



**Рис. 1. Зоны задержки роста (ЗЗР) *S.aureus* к антибиотикам в стандартных и картонных дисках, мм**

диффузионного метода для определения чувствительности к комплексным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения и профилактики мастита коров, со стандартизированным методом

#### Материалы и методы

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляли согласно «Методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [17] с использованием диско-диффузионного метода. В качестве носителя антимикробного средства при модифицированном диско-диффузионном методе применяли диски из картона фильтровального технического (ГОСТ 6722-75) [18], пропитанного препаратами комплексного антимикробного действия. Картонные диски (без антимикробных препаратов) приобретали в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Отдел Новых Технологий). В качестве носителя антимикробного средства при стандартизированном диско-диффузионном методе использовали коммерческие диски, приобретенные в ООО «Научно-Исследовательский Центр Фармакотерапии» (НИЦФ).

При сравнительных испытаниях картонных и стандартных дисков использовали тест-культуры грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213) из лаборатории микробиологии ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН.

#### Результаты

Модифицированный диско-диффузионный метод отличается от стандартизированного диско-диффузионного метода путем введения дополнительного этапа при его использовании – подготовки картонных дисков, применяемых для определения чувствительности микроорганизмов непосредственно к комплексным препаратам. Так, стерильные картонные диски диаметром  $6,0 \pm 0,2$  мм пропитывали в капле комплексного антимикробного средства (10 мкл) в течение 1 часа. После пропитывания диски подсушивали с помощью фильтровальной бумаги с целью удаления излишнего количества суспензии препарата. Для каждого препарата использовали отдельный диск.

При сравнительном испытании применяли пять картонных и пять стандартных дисков для каждой испытуемой культуры. Картонные диски пропитывали в следующих комплексных препаратах, содержащих в своем составе одно действующее вещество: Амоклав (амоксициллин, 0,2 гр), Энроутеромаст ВБФ (энрофлоксацин, 0,2 гр), Норфлоксамаст (норфлоксацин, 1,0 гр), Колимаст (неомицин, 0,3 гр), Ц-маст (цефазолин, 0,2 гр). Стандартные диски содержали аналогичное действующее вещество: амоксициллин (20 мкг), энрофлоксацин (5 мкг), норфлоксацин (10 мкг), неомицин (30 мкг), цефазолин (30 мкг).

Учет и интерпретацию результатов в отношении *S.aureus* (ATCC 29213) и *E.coli* (ATCC 25922) с помощью стандартных дисков проводили согласно инструкции производителя, а в отношении комплексных препаратов – выбирали комплексное антимикробное средство с наиболее высокой чувствительностью к указанным микроорганизмам (с наибольшей зоной задержки роста микроорганизмов – ЗЗР).

Таким образом установили, что *S.aureus* чувствителен к четырем из пяти антибиотикам в стандартных дисках – энрофлоксацину (ЗЗР 24 мм,  $\geq 22$ ), норфлоксацину (ЗЗР 22 мм,  $\geq 17$ ), неомицину (ЗЗР 20 мм,  $\geq 17$ ), цефазолину (ЗЗР 25 мм,  $\geq 18$ ), к одному антибиотику (амоксициллину) он был устойчив (ЗЗР 13 мм,  $\leq 20$ ). Аналогичные значения по чувствительности *S.aureus* получили к комплексным препаратам. Зоны задержки роста *S.aureus* к картонным дискам незначительно превышали зоны к стандартным дискам, но на рекомендации по выбору антибактериальных средств это не повлияло. Для рекомендации были выбраны следующие препараты: Энроутеромаст ВБФ (энрофлоксацин, ЗЗР 27 мм), Норфлоксамаст (норфлоксацин, ЗЗР 30 мм), Ц-маст (цефазолин, ЗЗР 27 мм). Колимаст (неомицин, ЗЗР 25 мм) по диаметру ЗЗР *S.aureus* оказался меньше, чем вышеперечисленные препараты. К амоксициллину *S.aureus* оказался устойчив (ЗЗР 13 мм), но к препарату Амоклав ЗЗР *S.aureus* была выше на 9 мм (22 мм), что возможно за счет содержания в препарате клавулановой кислоты, усиливающей его действие (рис.1).

*E.coli* оказалась чувствительна к трем из пяти антибиотикам в стандартных дисках – амоксициллин (ЗЗР 19 мм,  $\geq 17$ ), энрофлоксацин (ЗЗР 22 мм,  $\geq 22$ ), норфлоксацин (ЗЗР 20 мм,  $\geq 17$ ). К цефазолину культура была устойчива (ЗЗР 12 мм,  $\leq 14$ ), к неомицину показала промежуточные результаты (ЗЗР 14 мм, 13-16). Аналогичные значения по чувствительности *E.coli* получили к комплексным препаратам. ЗЗР *E.coli* между сравниваемыми дисками также, как и в случае с *S.aureus* оказались незначительно выше к дискам, пропитанным комплексными препаратами, но на рекомендации по выбору антибактериальных средств это не влияло. Выбраны следующие

препараты: Энроутеромаст (энрофлоксацин, ЗЗР 25 мм), Норфлоксамаст (норфлоксацин, ЗЗР 27 мм), Амокслав (амоксциллин, ЗЗР 26 мм). Колимаст (неомицин, ЗЗР 17 мм) и Ц-маст (цефазолин, ЗЗР 17 мм), показали более низкие результаты по ЗЗР *E.coli* (рис. 2 и 3).

На рисунке 3 видно, что зоны задержки роста *E. coli* в отношении стандартных и картонных дисков отличаются незначительно.

#### Обсуждение

В современных условиях интенсификации в отрасли молочного скотоводства проблема повышения уровня продуктивности и получения качественного молока с высокими технологическими свойствами для дальнейшей его переработки становится всё более актуальной задачей. Появление устойчивых штаммов микроорганизмов, а также антибиотиков в молоке приводит к снижению его сортности, что влечет за собой экономические потери сельскохозяйственными предприятиями. В связи с этим необходимо уделять особое внимание к применяемым для лечения воспаления молочной железы комплексным антибиотикам и определению чувствительности микроорганизмов к ним.

В настоящее время информации об изучении исследователями чувствительности микроорганизмов именно к комплексным антибактериальным препаратам недостаточно. Однако существуют сведения об установлении учеными наиболее значительных зон задержки роста стафилококков (средние значения) при использовании таких комплексных противомаслитных средств как Мастикам (36 мм), Мастомицин (34,3 мм), Мастивин (34,3 мм), Мاستилекс (31,0 мм) [19].

Б.В. Виолин и др. также сообщает о проблеме в отсутствии специальных стандартных дисков в ветеринарии [4].

Решением проблемы может являться модификация диско-диффузионного метода, включающая в себя этап подготовки картонных дисков, применяемых для определения чувствительности

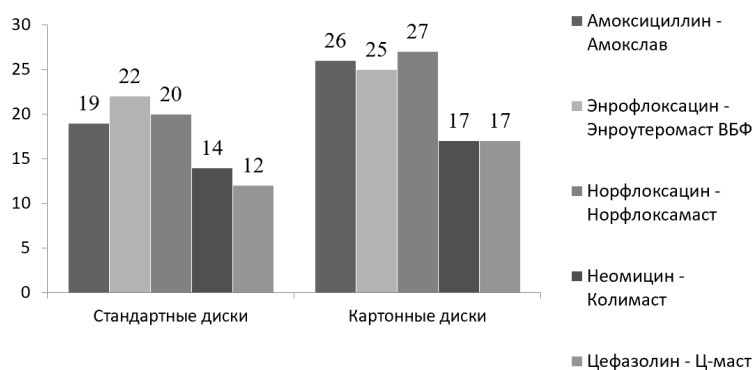


Рис. 2. Зоны задержки роста (ЗЗР) *E.coli* к антибиотикам в стандартных и картонных дисках, мм

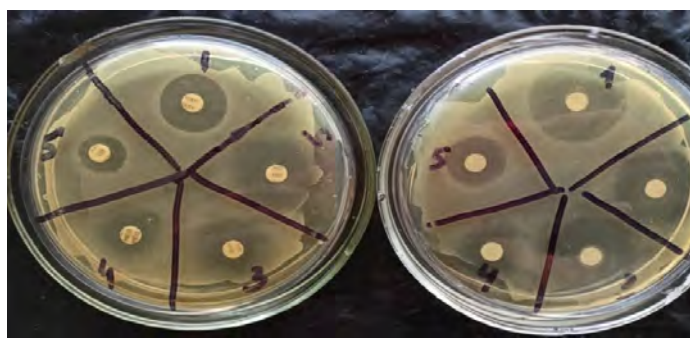


Рис. 3. Размеры ЗЗР *E.coli* в отношении стандартных (слева) и картонных (справа) дисков

микроорганизмов непосредственно к комплексным препаратам.

#### Заключение

Проведенные исследования показали, что чувствительность микроорганизмов к стандартным дискам с антибиотиками и к картонным дискам, пропитанным в комплексных препаратах с аналогичным действующим веществом, отличается незначительно. К картонным дискам зоны оказались чуть выше, что естественно, так как концентрация действующего вещества в инъекторе препарата, а соответственно и в картонном диске, больше, чем в стандартном диске. На рекомендации по выбору антибиотика это не повлияло. Полученные результаты подтверждают возможность использования модифицированного диско-диффузионного метода для определения чувствительности микроорганизмов непосредственно к комплексным антибактериальным препаратам.

#### Литература

1. Кучинский М. П. Антибиотикорезистентность при терапии мастита у коров и пути ее преодоления / М. П. Кучинский, И. И. Кузьминский, Е. А. Степанова. // Экология и животный мир. 2022. № 1. С. 45-50.
2. Чужебаева Г. Д. Основные биологические свойства и устойчивость к антибиотикам изолятов *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*, выделенных из молока коров Костанайской области Казахстана / Г. Д. Чужебаева, Г. К. Алиева, Б. М. Байменов и др. // Наука и образование. 2022. № 1-1 (66). С. 3-12.
3. Изучение влияния препарата «Прималакт» на организм и молочную железу лактирующих коров / И. В. Брюхова, Н. Т. Климов, Н. А. Хохлова и др. // Аграрный вестник Урала. 2020. № 3 (194). С. 49-56.
4. Виолин Б. В., Гуляева А. Ю., Муравьева В. Б. Возможность использования дискодиффузионного метода для оценки чувствительности к антибиотикам в ветеринарии // Ветеринарный врач. 2013. № 6. С. 22-26.

5. Самойлова А. А., Лихачев И. В., Рогачева Е. В. Разработка отечественных наборов для определения чувствительности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам // В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения. Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь. 2020. С. 180-185.

6. Абдуллаева А. М., Удавлиев Д. И., Селюкова Ю. В. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам // Аллея науки. 2018. Т.3. № 10 (26). С. 436-440.

7. Молекулярные механизмы и генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам у микроорганизмов (обзор) / В. Д. Зубарева, О. В. Соколова, Н. А. Безбородова и др. // Сельскохозяйственная биология. 2022. Т. 57. № 2. С. 237-256.

8. Ветеринарный мониторинг антимикробной резистентности бактерий в Российской Федерации / О. Е. Иванова, А. Н. Панин, С. Ю. Карабанов и др. // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко. 2021. Т. 82. С. 18-26.

9. Михалёва Т. В., Захарова О. И., Ильясов П. В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. Т. 55 № 2. С. 124-132.

10. Шкиль Н. Н. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и пути ее преодоления в ветеринарии // Труды международной научной онлайн-конференции «АгроНаука-2020». Сборник статей. Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук, Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск: Сборник, 2020. С. 198-202.

11. Токсикологическая характеристика нового поликомпонентного противомаститного препарата «Мастин» для лечения мастита у коров / Е. А. Степанова, И. И. Кузьминский, А. В. Лиленко и др. // Эпизоотология, иммунология, фармакология и санитария. 2018. № 1. С. 59-62.

12. Челбина А. С. Новый универсальный препарат с экологически чистым составом для лечения послеродового эндометрита и мастита у коров // В сборнике: СТУДЕНТ ГОДА 2022. Сборник статей XXII Международного научно-исследовательского конкурса. Пенза. 2022. С. 201-205.

13. Тогобицкая Д. Р. Применение новых препаратов для лечения маститов у коров молочных пород // Ветеринария Кубани. 2016. № 6. С. 15-16.

14. Семина Л. К. Авдудевская Н. Н., Скулябина З. А. Ориентировочный метод определения чувствительности микроорганизмов к комплексным антибактериальным препаратам // Ветеринария Кубани. 2021. № 2. С. 34-36.

15. Авдудевская Н. Н. Антибиотикотерапия мастита коров / Н. Н. Авдудевская // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2021. № 2 (38). С. 162-168.

16. Джавадов Э. Д. Микрофлора, выделяемая при мастите и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам / Э. Д. Джавадов, А. А. Стекольников, М. А. Ладанова, О. Б. Новикова. // Международный вестник ветеринарии. 2021. № 1. С. 13-17.

17. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2. 1890-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

18. ГОСТ 6722-75 Картон фильтровальный технический. Технические условия. Москва: Стандартинформ, 1993. 6 с.

19. Чекрышева В. В., Млтыхян В. Х. Чувствительность микрофлоры секрета молочной железы коров к противомикробным препаратам при маститах // Ветеринария Кубани. 2023. № 1. С. 6-8.

## References

1. Kuchinsky M. P., Kuzminsky I. I., Stepanova E. A. Antibiotic resistance in mastitis treatment of cows and ways to overcome it // Ecology and animal world. 2022. No. 1. P. 45-50.

2. Basic biological properties and resistance to antibiotics of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* isolates isolated from milk of cows in Kostanay region of Kazakhstan / G. D. Chuzhebaeva, G. K. Alieva, B. M. Baimenov, et al. // Science and education. 2022. No. 1-1 (66). P. 3-12.

3. Study of the effect of "Primalact" product on the body and mammary gland of lactating cows / I. V. Bryukhova, N. T. Klimov, N. A. Khokhlova, et al. // Agrarian Vestnik of the Urals. 2020. No. 3 (194). P. 49-56.

4. Violin B.V., Gulyaeva A. Yu, Muravyova V. B. The possibility of using the disc diffusion method to assess sensitivity to antibiotics in veterinary medicine // Veterinary Doctor. 2013. No. 6. P. 22-26.

5. Samoilova A. A., Likhachev I. V., Rogacheva E. V. Development of domestic kits for determining the sensitivity of clinically significant microorganisms to antibacterial medications // Fundamental and applied aspects of population health risk analysis: materials All-Russian scientific and practical Internet conference of young scientists and specialists of Rosпотребнадзор with international participation. Perm, 2020. P. 180-185.

6. Abdullaeva, A. M., Udavliev D. I., Selyukova Yu. V. Specification of the sensitivity of microorganisms to antibiotics // Alley of Science. 2018. V. 3. No. 10 (26). P. 436-440.

7. Molecular mechanisms and genetic determinants of resistance of microorganisms to antibacterial medications: review / V. D. Zubareva, O. V. Sokolova, N. A. Bezborodova, et al. // Agricultural biology. 2022. V. 57. No.2. P. 237-256.

#### **4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных (биологические науки)**

---

8. Veterinary monitoring of antimicrobial resistance of bacteria in the Russian Federation / O. E. Ivanova, A. N. Panin, S. Yu. Karabanov, et al. // Scientific works of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Ya.R. Kovalenko. 2021. V. 82. P. 18-26.

9. Mikhaleva T. V., Zakharova O. I., Ilyasov P. V. Antibiotic resistance: modern approaches and ways to overcome: review // Applied biochemistry and microbiology. 2019. V. 55. No. 2. P. 124-132.

10. Shkil N. N. Antibiotic resistance of microorganisms and ways to overcome it in veterinary medicine // AgroScience-2020: scientific works of the International Scientific Online Conference: collection of articles / Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences; State Public Scientific and Technical Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. – Novosibirsk: State Public Scientific and Technical Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2020. P. 198-202.

11. Toxicological characteristics of “Mastin” new multicomponent anti-mastitis medication for treatment of mastitis of cows / E. A. Stepanova, I. I. Kuzminskiy, A. V. Lilenko, et al. // Epizootology, immunobiology, pharmacology and sanitation. 2018. No. 1. P. 59-62.

12. Chelbina A. S. A new universal medication with an environmentally friendly composition for treatment of postpartum endometritis and mastitis of cows // STUDENT OF THE YEAR 2022: collection of articles of the XXII International Research Competition. Penza, 2022. P. 201-205.

13. Togobitskaya D. R. Application of new medicatios for treatment of mastitis of dairy cows // Veterinary Science of Kuban. 2016. No. 6. P. 15-16.

14. Semina, L. K. Approximate method for specification of sensitivity of microorganisms to complex antibacterial medications / L. K. Semina, N. N. Avduevskaya, Z. A. Skulyabina // Veterinary Science of Kuban. 2021. No. 2. P. 34-36.

15. Avduevskaya N. N. Antibiotic therapy for cow mastitis // Russian Journal of Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology. 2021. No. 2 (38). P. 162-168.

16. Microflora secreted in case of mastitis and specification of its sensitivity to antibacterial medications / E. D. Dzhavadov, A. A. Stekolnikov, M. A. Ladanova, et al. // International Vestnik of Veterinary Medicine. 2021. No. 1. P. 13-17.

17. MUK 4.2. 1890-04. Guidelines for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. – Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. 91 p.

18. State Stanndard GOST 6722-75. Technical filter cardboard. Technical conditions. – Moscow: Standartinform, 1993. 6 p.

19. Chekrysheva V. V., Mltykhyan V. Kh. Sensitivity of the microflora of the mammary gland secretion of cows to antimicrobial drugs in case of mastitis // Veterinary Science of Kuban. 2023. No.1. P. 6-8.