

Анастасия Сергеевна Осокина

Удмуртский Федеральный исследовательский центр УрО РАН, старший научный сотрудник отдела управления научно-исследовательской работой, кандидат биологических наук, Ижевск, Удмуртская Республика, Россия, e-mail: anastasia.osokina2017@yandex.ru

Иван Викторович Масленников

Удмуртский Федеральный исследовательский центр УрО РАН, старший научный сотрудник управления научно-исследовательской работой, кандидат сельскохозяйственных наук, Ижевск, Удмуртская Республика, Россия, e-mail: maslennikovivan@rambler.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЭКСТРАКТАМ ИЗ ЛИЧИНОК БОЛЬШОЙ ВОСКОВОЙ МОЛИ (*GALLERIA MELLONELLA* L.) И ИХ ПРОДУКТОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Цель исследования – изучение синергетических свойств антибиотиков и продуктов *G. mellonella*. Объектами исследования были растворы, сделанные из личинок большой восковой моли и их продуктов жизнедеятельности в разной концентрации. Диско-диффузионным методом на питательную среду (мясопептонный агар) высевали условно-патогенную микрофлору – *Escherichia coli*. Исследование проводилось *in vitro*, микроорганизмы культивировались в термостате при +28–37 °С, изучение роста колоний микроорганизмов оценивали через 24 ч. Диски с антибиотиками (цефазолин, эритромицин, пенициллин, левомецитин, доксициклин и др.) добавляли в зараженную среду с *E. coli*. В каждой чашке Петри было по 4 диска с разными антибиотиками. Добавляли на диск разные растворы: водный экстракт из личинок *G. mellonella*, легкую и тяжелую фракции, выделенные из продуктов жизнедеятельности этих личинок в объеме 0,01 мл. Результаты показали, что площадь ингибирования 15 % раствора легкой фракции продуктов жизнедеятельности больше в среднем в 2–2,5 раза со всеми антибиотиками (при $P \leq 0,001$), за исключением эритромицина. В данном эксперименте отмечена высокая степень синергии по площади ингибирования с 15 % растворами легкой и тяжелой фракции продуктов жизнедеятельности. Используемая культура микроорганизмов показала высокую степень резистентности к эритромицину, пенициллину, линкомицину. В связи с этим дальнейшее изучение этих антибиотиков было нецелесообразно, они были исключены из эксперимента. Доказано, что продукты жизнедеятельности личинок *G. mellonella* ослабляют антибиотикорезистентность *E. coli* и усиливают действие ряда антибиотиков (левомецитин, энрофлоксацин, гентамицин, доксициклин). Водный экстракт личинок большой восковой моли не проявил бактериальной активности в отношении *E. coli*.

Ключевые слова: большая восковая моль (*Galleria mellonella* L.), продукты жизнедеятельности личинок *G. mellonella*, экстрагирование, антибиотикорезистентность, противомикробная активность, условно-патогенные микроорганизмы.

Anastasia S. Osokina

Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the RAS, senior researcher, Research Management Department, candidate of biological sciences, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia, e-mail: anastasia.osokina2017@yandex.ru

Ivan V. Maslennikov

Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the RAS, senior researcher at the Research Management Department, candidate of agricultural sciences, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia, e-mail: maslennikovivan@rambler.ru

MICROBIAL SENSITIVITY DETECTION TO GREATER WAX MOTH' LARVAE EXTRACTS AND THEIR EXCREMENTS

The aim of research is to study the synergistic properties of antibiotics and *G. mellonella* products. The objects of the study were solutions made from the larvae of the large wax moth and their waste products in different concentrations. A conditionally pathogenic microflora, *Escherichia coli*, was sown on a nutrient medium (meat-peptone agar) using a disk-diffusion method. The study was carried out in vitro, microorganisms were cultivated in a thermostat at + 28–37° C, the study of the growth of colonies of microorganisms was assessed after 24 hours. Discs with antibiotics (cefazolin, erythromycin, penicillin, levomycin, doxycycline, etc.) were added to the infected medium with *E. coli*. Each Petri dish contained 4 discs with different antibiotics. Various solutions were added to the disk: an aqueous extract from *G. mellonella* larvae, light and heavy fractions isolated from the waste products of these larvae in a volume of 0.01 ml. The results showed that the area of inhibition of a 15% solution of the light fraction of waste products is, on average, 2–2.5 times larger with all antibiotics (at $P \leq 0.001$), with the exception of erythromycin. In this experiment, a high degree of synergy was noted in terms of the area of inhibition with 15% solutions of light and heavy fractions of waste products. The culture of microorganisms used showed a high degree of resistance to erythromycin, penicillin, lincomycin. In this regard, further study of these antibiotics was impractical, they were excluded from the experiment. It has been proven that the waste products of *G. mellonella* larvae weaken the antibiotic resistance of *E. coli* and enhance the effect of a number of antibiotics (levomycetin, enrofloxacin, gentamicin, doxycycline). The aqueous extract of the larvae of the larger wax moth showed no bacterial activity against *E. coli*.

Keywords: larger wax moth (*Galleria mellonella* L.), waste products of *G. mellonella* larvae, extraction, antibiotic resistance, antimicrobial activity, conditionally pathogenic microorganisms.

Введение. Нарастание темпов роста сельского хозяйства приводит к увеличению объемов применения антибактериальных средств в животноводстве, следствием чего является формирование и распространение антибиотикостойчивых штаммов бактерий и микромицетов. Использование широкого спектра антибактериальных и ветеринарных лекарственных средств в животноводстве увеличивает риск контаминации пищевой продукции [1, 2]. Европейская сеть по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам («EARS-Net») ежегодно регистрирует до 400 000 случаев развития полирезистентных инфекций [3, 4]. Бактериальный ответ на «атаку» антибиотика – это яркий пример бактериальной адаптации и вершина эволюции. Поэтому понимание биохимических и генетических основ резистентности имеет первостепенное значение для разработки стратегий по ограничению ее возникновения и распространения, а также создание новаторских терапевтических подходов в отношении организмов, устойчивых ко многим лекарственным препаратам [5]. Одно из перспективных решений данной проблемы – поиск синергетических взаимодействий антибиотик плюс агент, обладающий ингибирующим действием в отношении патогенной микрофлоры. В качестве данного агента могут быть использованы разработанные пре-

параты на основе ингибированных β -лактамаз. Данный механизм защиты является одним из основных для таких важных возбудителей, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. fragilis*, *K. pneumoniae* [6].

В качестве агента, усиливающего действие антибиотика, могут быть использованы антимикробные пептиды, которые по силе действия сопоставимы с антибиотиками [7, 8]. Резистентность формируется за счет комплекса следующих механизмов: 1) способности накапливать в матриксе внеклеточные ферменты, разрушающие антибиотики; 2) уменьшения площади открытой поверхности клеток при агрегационной природе биопленок; 3) сниженного метаболизма микроорганизмов в биопленке; 4) активного обмена генетической информацией при рекомбинациях, контролирующей передачу генов резистентности к антимикробным препаратам [8–10].

В настоящее время известно, что экстракт из личинок большой восковой моли (*Galleria mellonella* L.) проявляет высокую активность в отношении многих микроорганизмов: *Mycobacterium tuberculosis*, *Corinebacterium difteria*, *Clostridium tetani*, *Yersinia pestis* и др. [11]. Проведены исследования биологически активных пептидных компонентов гемолимфы личинок *G. mellonella* в условиях их предварительной спе-

цифической и неспецифической иммунизации, экстрагирования этиловым спиртом, выделения и изучения методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и МАЛДИ-анализа. Изучение антибактериального действия спиртовых экстрактов показало наличие бактериостатического действия по отношению к *E. coli* и *Bacillus cereus* [12]. Доказано, что микробиом личинок *G. mellonella*, не подвергавшихся воздействию антибиотиков, несет ряд генов устойчивости к тетрациклину, что указывает на потенциал разнообразного пула генов, устойчивых к антибиотикам ряда тетрациклина [13]. Часть пептидных компонентов гемолимфы личинок восковой моли эффективно экстрагируется 34 %-м этиловым спиртом, что обуславливает ингибирующее действие данных экстрактов на рост грам(-)бактерий [14].

Исходя из анализа литературных данных, раствор из личинок *G. mellonella* может быть потенциально ингибирующим агентом, усиливающим действие антибиотика. В перспективе полученные эффекты помогут решить проблему антибиотикорезистентности с возможностью использования в медицине, биотехнологии и ветеринарии.

Цель исследования: изучить синергетическое взаимодействие антибиотиков и различных растворов из личинок большой восковой моли (*Galleria mellonella* L.) и ее продуктов жизнедеятельности.

Задачи исследования: выявить антибиотикорезистентность условно-патогенного микроорганизма *E. coli* с добавлением агента в виде

водного раствора из личинок *G. mellonella*, усиливающего действие антибиотика; выявить антибиотикорезистентность условно-патогенного микроорганизма *E. coli* с добавлением агента в виде водного раствора из продуктов жизнедеятельности личинок *G. mellonella*, усиливающего действие антибиотика.

Методы и объекты исследования. Для проведения исследования применялись «Методические рекомендации по лабораторному содержанию и разведению большой восковой огневки *Galleria mellonella* L.» [16]. Эксперименты проводились в соответствии со следующими работами: «Лабораторный практикум по микробиологии» [17], «Микробиология с техникой микробиологических исследований» [18]. Исследования влияния растворов *G. mellonella* на антибактериальную активность 11 антибиотиков (энрофлоксацин, стрептомицин, цефазолин, эритромицин, пенициллин, неомицин, левомицитин, доксициклин, гентомицин, линкомицин, тилозин) проводились в отношении *Escherichia coli*. Культура *E. coli* культивировалась в термостате при +28–37 °С на мясопептоном агаре. Изучение роста колоний микроорганизмов *E. coli* оценивали на первые сутки в трехкратной повторности с применением диско-диффузионного метода. В стерильных условиях диски с антибиотиками добавляли в зараженную среду чашек Петри. В каждой чашке Петри располагали по 4 диска с разными антибиотиками. На каждый диск автоматической микропипеткой распыляли изучаемые растворы определенной концентрации, одинакового объема (табл. 1).

Таблица 1

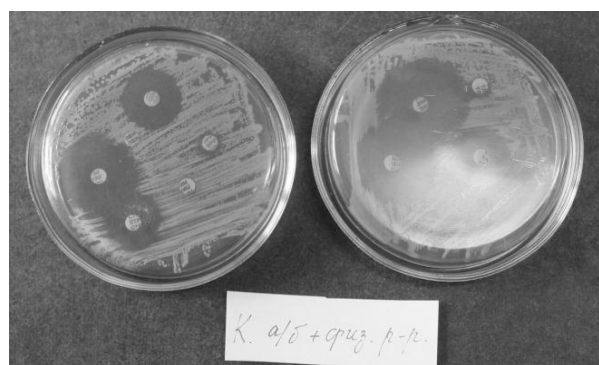
Схема эксперимента по изучению синергетического взаимодействия антибиотиков и растворов из *G. Mellonella*

Группа	Раствор	Концентрация, %	Объем
Контроль	Стерильный физиологический раствор		0,01 мл
1-я опытная	Водный экстракт личинок <i>G. mellonella</i> (ВЭЛ)	10	
		25	
2-я опытная	Легкая фракция продуктов жизнедеятельности личинок <i>G. mellonella</i> (ЛФ ПЖ)	10	
		15	
		20	
		25	
3-я опытная	Тяжелая фракция продуктов жизнедеятельности личинок <i>G. mellonella</i> (ТФ ПЖ)	10	
		15	
		20	
		25	

Водный экстракт личинок *G.mellonella* готовили в два этапа. Первый этап – нативных личинок экстрагировали 40 % этанолом на период 21 сут. Второй этап – полученный экстракт высушивали на открытом воздухе до образования сухого вещества, к которому добавляли дистиллированную воду, доводя до нужной концентрации. Фракции продуктов жизнедеятельности личинок *G. mellonella* получали поэтапным экстрагированием 40 % этанолом. Полученный осадок – тяжелая фракция, надосадочная жидкость – легкая фракция. Для определения синергии ан-

тибиотиков и изучаемых растворов проводили инкубацию *E. coli* в термостате при +37 °С и через 24 ч. Учитывали площадь зоны ингибирования роста условно-патогенной микрофлоры [19].

Результаты исследования и их обсуждение. Было проведено определение активности антибиотиков в композиции с различными формами личинок *G. mellonella* и ее продуктами жизнедеятельности. Уровень антибиотикорезистентности определяли по площади зоны ингибирования культуры *E. coli*, результаты представлены на рисунке 1.



Физиологический раствор (контроль)



Водный экстракт личинок *G. mellonella* (1-я опытная группа)



Легкая фракция продуктов жизнедеятельности личинок *G. mellonella* (2-я опытная группа)



Тяжелая фракция продуктов жизнедеятельности личинок *G. mellonella* (3-я опытная группа)

Рис. 1. Зоны ингибирования роста *E. coli* с использованием дисков с антибиотиками, пропитанные разными растворами *G. mellonella*

Среднее значение зоны ингибирования опытных групп по энфлосацину составило 16,01 мм², что больше, чем в контроле, на 19,1 %. Наиболее достоверные выдающиеся результаты получены с 25 % ВЭЛ и 15 % ЛФ

ПЖ. Также высокую эффективность антибиотикорезистентности показали 15 % раствор ТФ ПЖ *G.mellonella* (на 34,2 % больше, чем в контроле), однако данные не достоверны (табл. 2).

Площадь ингибирования роста *E.coli* в композиции с формами личинок *G.mellonella*, мм²

Показатель	Контроль	ВЭЛ		ЛФ ПЖ				ТФ ПЖ			
		10 %	25 %	10 %	15 %	20 %	25 %	10 %	15 %	20 %	25 %
Энрофлоксацин											
х±m	13,44 ±0,69	15,40 ±0,38	15,73 ±0,53*	14,49 ±1,1	23,69 ±0,92***	–	13,71 ±1,15	11,98 ±0,61	18,04 ±0,64	–	15,10 ±0,62
Сv, %	16,30	6,08	5,87	15,21	6,69		14,47	10,09	7,03		7,15
Цефазолин											
х±m	5,17 ±0,59	6,89 ±0,72	6,96 ±0,62	7,46 ±0,96	14,59 ±1,38***	4,85 ±0,95	6,41 ±0,81	7,32 ±1,0,79	10,92 ±1,03**	5,20 ±0,46	6,61 ±0,59
Сv, %	22,92	25,43	15,45	18,12	28,71	16,59	25,50	20,87	16,41	31,65	15,54
Стрептомицин											
х±m	4,56 ±0,45	5,23 ±0,39	5,05 ±0,84	7,47 ±0,09***	8,46 ±0,92***	2,25 ±0,41***	5,68 ±0,45	5,16 ±0,36	5,08 ±0,46	3,26 ±0,15	4,62 ±0,82
Сv, %	29,71	18,36	28,69	2,17	18,91	9,43	13,58	9,87	15,68	52,71	30,91
Неомицин											
х±m	5,62 ±0,32	8,29 ±0,84**	8,02 ±1,13*	8,04 ±0,76**	15,11 ±1,36***	6,08±0,24* *	8,94 ±0,87***	7,16 ±0,09***	13,39 ±1,34***	6,66 ±0,41	9,50 ±0,95*
Сv, %	29,71	18,36	28,69	2,17	18,91	9,43	13,58	9,87	15,68	52,71	30,91
Левомецетин											
х±m	8,32 ±0,76	11,57 ±1,32	13,70 ±0,95**	16,07 ±1,77**	20,20 ±2,06***	7,54 ±0,24	11,66 ±1,06**	13,27 ±2,73	13,91 ±1,74**	10,46 ±0,59	15,07 ±0,90***
Сv, %	27,31	27,88	11,97	19,12	17,70	27,99	15,78	29,09	21,66	26,31	10,29
Доксициклин											
х±m	5,74 ±0,68	10,30 ±1,20**	10,30 ±1,20*	–	22,77 ±1,49***	6,67 ±0,71	11,68 ±0,59***	8,40 ±0,83**	14,43 ±0,68***	7,90 ±0,98	9,03 ±1,07**
Сv, %	31,18	20,22	20,22	–	11,34	18,50	8,80	19,87	8,11	21,59	20,43
Гентамицин											
х±m	5,43 ±0,74	7,95 ±0,53*	7,95 ±0,54*	12,93 ±0,41***	15,14 ±0,36***	3,50 ±0,32*	9,62 ±0,47**	5,77 ±0,38	9,31 ±0,62**	7,79 ±0,77	6,46 ±0,37
Сv, %	33,4	11,6	11,6	26,2	4,1	16,0	8,4	13,1	11,5	17,2	9,9

Примечание. Достигнутый уровень значимости при сравнении средних показателей зоны ингибирования относительно контрольных значений: * P ≤ 0,05; ** P ≤ 0,01; *** P ≤ 0,001.

Среднее значение зоны ингибирования опытных групп по цефазолину – 7,72 мм², что больше, чем в контроле, на 49,3 %. Максимальное достоверное значение площади ингибирования роста *E. coli* составил у 15 % ЛФ ПЖ – 14,59 мм². Раствор 15 % ЛФ ПЖ также показал высокие достоверные результаты – на 111 % больше, чем в контроле.

Результаты опыта по ингибированию площади по стрептомицину показали, что средние значения опытных групп на 14,7 % выше, чем в контроле. Достоверные результаты получены в сочетании с 10; 15; 20 и 25 % растворами ЛФ ПЖ. Аналогичные результаты получены с неомицином. Средние значения площади зоны ингибирования на 62,2 % выше контрольных значений. Площадь ингибирования у неомицина совместно с водным экстрактом *G. mellonella* и ПЖ в среднем на 62,2 % выше, чем в контроле. Из всех опытных групп максимальную площадь ингибирования роста *E. coli* достоверно выявлено 25 % ТФ ПЖ и 15 % ЛФ ПЖ.

Результаты ингибирования роста кишечной палочки левомецетином в композиции с изучаемыми формами в среднем на 60,3 % выше, чем в контроле, что так же, как в предыдущих экспериментах, указывает на эффективность подавления роста условно-патогенной микрофлоры. Максимальные значения площади ингибирования – в композиции с 10 и 15 % ЛФ ПЖ.

Доксициклин совместно с формами *G. mellonella* в среднем продемонстрировал лучшее подавление условно-патогенной микрофлоры (на 96,6 %) по сравнению с контролем. Из всех рассматриваемых форм максимальная площадь ингибирования отмечается с 15 % ЛФ ПЖ и ТФ ПЖ.

Исследуемые формы *G. mellonella* в композиции с гентамицином показали следующие результаты. Среднее значение зоны ингибирования опытных групп на 59,1 % выше, чем в контроле. Максимальная площадь зоны ингибирования наблюдались в сочетаниях с 10 и 15 % ЛФ ПЖ ($P \leq 0,001$). По ряду антибиотиков (линкомицин, эритромицин, бензилпенициллин, тилозин) в контроле выявлена антибиотикорезистентность штамма *E. coli*. В связи с этим в дальнейших исследованиях данные антибиотики будут исключены.

Наибольшая эффективность в отношении *E. coli* отмечена в композициях 15 % ЛФ и ТФ с энрофлоксацином, цефазолином, неомицином, левомецетином, доксициклином, гентамицином. Разница по опытным группам достоверна. Средняя эффективность композиции антибиотиков с формами *G. mellonella* наблюдается со стрептомицином ($P \leq 0,001$).

Изучение влияния синергетических свойств антибиотиков и продуктов *G. mellonella* показало, что площадь ингибирования 15 % раствора ЛФ ПЖ достоверно больше в среднем в 2–2,5 раза со всеми антибиотиками (при $P \leq 0,001$), за исключением эритромицина. Далее выявлена достоверная синергия 15 % раствора ТФ ПЖ и 25 % раствора ЛФ ПЖ, особенно в сочетании с антибиотиками левомецитин, энрофлоксацин, гентамицин, доклицитин (при $P \leq 0,001$). Минимальная площадь ингибирования, близкая к контрольным значениям, – водный экстракт личинок, 20 % растворы ЛФ и ТФ ПЖ. В отдельных случаях 10 % раствор ЛФ ПЖ показал большую площадь ингибирования в сочетании с энрофлоксацином, левомецетином, неомицином.

В данном эксперименте отмечена высокая степень синергии по площади ингибирования с 15 % растворами ЛФ ПЖ и ТФ ПЖ. Используемая культура микроорганизмов показала высокую степень резистентности к эритромицину, пенициллину, линкомицину. В связи с этим дальнейшее изучение этих антибиотиков было не целесообразно, и они были исключены из эксперимента.

Выводы

1. Водный экстракт личинок большой восковой моли не проявлял бактериальной активности в отношении *E. coli*.
2. Продукты жизнедеятельности личинок *G. mellonella* ослабляют антибиотикорезистентность *E. coli* и усиливают действие ряда антибиотиков (левомецитин, энрофлоксацин, гентамицин, доклицитин), что важно при решении проблемы их устойчивости в животноводстве и других сферах деятельности человека. Целесообразно продолжить исследования в данном направлении.

Литература

1. Prigitano A., Romanò L., Auxilia F. et al. // Journal of Infection and Public Health. 2018. Vol. 11(1). P. 30–34. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.02.010.
2. Минаева Л.П., Шапелева С.А. Антибиотики в сельском хозяйстве как фактор формирования антимикробной резистентности и источник контаминации пищевой продукции // Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 441–444.
3. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П. и др. Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия // Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13, № 2. С. 70–77.
4. Бабяк А.С., Полина А.В. // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 6. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=17871> (дата обращения: 12.03.2021).
5. Jose M. Munita, Cesar A. Arias Mechanisms of Antibiotic Resistance // Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
6. Комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз. URL: https://studwood.ru/1778687/meditsina/kombinatsii_penitsillinov_ingibitorami_beta_laktamaz (дата обращения: 12.03.2021).
7. Лазарева О.И., Сивкова Т.Н., Прохорова Т.С. Влияние соматического экстракта из личинок анизакид на бактерии // Пермский аграрный вестник. Зоотехния и ветеринария. 2018. № 2 (22). С. 140–147.
8. Ларионова Л.С., Крылова Л.С., Древо Я.Б. и др. Биотрансформация *M. domestica* при различных способах введения *in vivo* // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2018. № 8. С. 21–29.
9. Попова А.К., Кожевников М.А. Применение бактериофагов как альтернативный метод антибактериальной терапии на фоне кризиса антибиотикорезистентности // Аллея науки. 2019. № 10 (37). С. 198–202.
10. Juan-Ignacio Alós Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global Antibiotic resistance: A global crisis // Microbiology Spectrum. 2016 Apr; 4 (2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015; DOI: 10.1016/j.eimc.2014.10.004.
11. Винник Ю.С., Серова Е.В., Андреев Р.И. и др. Особенности формирования микробных биопленок на различных субстратах. Возможность изучения биопленок на желчных конкрементах // Научное обозрение. Медицинские науки. 2014. № 1. С. 62.
12. Spiridonow N.A., Kashparova E.V., Baskunov B.P. On chemical composition of a biologically active preparation from *Galleria mellonella* // Comparative of Biochemistry and Physiology. 1992. P. 102–109.
13. Katarzyna Ignasiak, Anthony Maxwell Oxytetracycline reduces the diversity of tetracycline-resistance genes in the *Galleria mellonella* gut microbiome // Microbiology. 2018. Dec 29; 18(1):228. DOI: 10.1186/s12866-018-1377-3.
14. Костина Д.А., Федоткина О.С., Кленова Н.А. и др. Влияние биологически активных пептидных компонентов гемолимфы личинок *Galleria mellonella* на рост и ферментативную активность *Eischrichia coli* // Проблемы прикладной экологии и биологии. 2013. № 15. Т. 3-1. С. 567–574.
15. Otvos L. Antibacterial peptides isolated from insects // Journal of Peptide Science. 2000. V. 6 (10). P. 497–511.
16. Коновалова Т.В. Современные средства и методы обеспечения ветеринарного благополучия по инфекционной и протозойной патологии животных, рыб и пчел // Методические рекомендации по лабораторному содержанию и разведению большой восковой огневки *Galleria mellonella* L. М., 2011. С. 156–178.
17. Грицкевич Е.Р., Бученков И.Э. и др. Лабораторный практикум по микробиологии. Минск, 2017. 268 с.
18. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. М., 1978. 258 с.
19. МУК 4.2.1890-04.4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. указания, 2004. М., 2004.

References

1. Prigitano A., Romanò L., Auxilia F. et al. // Journal of Infection and Public Health. 2018. Vol. 11(1). P. 30–34. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.02.010.
2. Minaeva L.P., Shapeleva S.A. Antibiotiki v sel'skom khozyaistve kak faktor formirovaniya antimikrobnoi rezistentnosti i istochnik kontaminatsii pishchevoi produktsii // Uspekhi meditsinskoi mikologii. 2019. T. 20. S. 441–444.
3. Kosinets A.N., Frolova A.V., Bulavkin V.P. i dr. Antibiotikorezistenost'. Novye vozmozhnosti antibakterial'nogo vozdeistviya // Vestnik VGMU. 2014. T. 13, № 2. S. 70–77.
4. Babyak A.S., Polina A.V. // Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. 2017. № 6. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=17871> (data obrashcheniya: 12.03.2021).
5. Jose M. Munita, Cesar A. Arias Mechanisms of Antibiotic Resistance // Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
6. Kombinatsii penitsillinov s inhibitorami beta-laktamaz. URL: https://studwood.ru/1778687/meditsina/kombinatsii_penitsillinov_ingibitorami_beta_laktamaz (data obrashcheniya: 12.03.2021).
7. Lazareva O.I., Sivkova T.N., Prokhorova T.S. Vliyanie somaticheskogo ehkstrakta iz lichinok anizakid na bakterii // Permskii agrarnyi vestnik. Zootekhnika i veterinariya. 2018. № 2 (22). S. 140–147.
8. Larionova L.S., Krylova L.S., Drevko Ya.B. i dr. Biotransformatsiya *M. domestica* pri razlichnykh sposobakh vvedeniya in vivo // Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya. 2018. № 8. S. 21–29.
9. Popova A.K., Kozhevnikov M.A. Primenenie bakteriofagov kak al'ternativnyi metod antibakterial'noi terapii na fone krizisa antibiotikorezistenosti // Alleya nauki. 2019. № 10 (37). S.198–202.
10. Juan-Ignacio Alós Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global Antibiotic resistance: A global crisis // Microbiology Spectrum. 2016 Apr; 4 (2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015; DOI: 10.1016/j.eimc.2014.10.004.
11. Vinnik Yu.S., Serova E.V., Andreev R.I. i dr. Osobennosti formirovaniya mikrobykh bioplenok na razlichnykh substratakh. Vozmozhnost' izucheniya bioplenok na zhelchnykh konkrementakh // Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2014. № 1. S. 62.
12. Spiridonov N.A., Kashparova E.V., Baskunov B.P. On chemical composition of a biologically active preparation from *Galleria mellonella* // Comparative of Biochemistry and Physiology. 1992. P. 102–109.
13. Katarzyna Ignasiak, Anthony Maxwell Oxytetracycline reduces the diversity of tetracycline-resistance genes in the *Galleria mellonella* gut microbiome // Microbiology. 2018. Dec 29; 18(1):228. DOI: 10.1186/s12866-018-1377-3.
14. Kostina D.A., Fedotkina O.S., Klenova N.A. i dr. Vliyanie biologicheskii aktivnykh peptidnykh komponentov gemolimfy lichinok *Galleria mellonella* na rost i fermentativnyuyu aktivnost' *Eischrichia coli* // Problemy prikladnoi ehkologii i biologii. 2013. № 15. T. 3-1. S. 567–574.
15. Otvos L. Antibacterial peptides isolated from insects // Journal of Peptide Science. 2000. V. 6 (10). R. 497–511.
16. Konovalova T.V. Sovremennye sredstva i metody obespecheniya veterinarnogo blagopoluchiya po infektsionnoi i protozoinoi patologii zhivotnykh, ryb i pchel // Metodicheskie rekomendatsii po laboratornomu soderzhaniyu i razvedeniyu bol'shoi voskovoi ognevki *Galleria mellonella* L. M., 2011. S. 156–178.
17. Gritskevich E.R., Buchenkov I.Eh. i dr. Laboratornyi praktikum po mikrobiologii. Minsk, 2017. 268 s.
18. Labinskaya A.S. Mikrobiologiya s tekhnikoi mikrobiologicheskikh issledovaniy. M., 1978. 258 s.
19. MUK 4.2.1890-04.4.2. Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: metod. ukazaniya, 2004. M., 2004.