

ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ

Gryazneva Tatiana Nicolaevna

*doctor of biological sciences, professor of the department of microbiology,
FGBEU IN MGAVM&B - MVA named after K.I.Skryabin*

Shlionskiy Vadim Yurievich

*graduate student of the department of microbiology
FGBEU IN MGAVM&B - MVA named after K.I.Skryabin*

EVALUATION OF THE PROSPECTS OF APPLICATION OF PHOTOSENSIBILIZERS AS BACTERICIDAL DRUGS IN INDUSTRIAL POULTRY

Грязнева Татьяна Николаевна

*доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии,
ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА им.К.И.Скрябина*

Шлёнский Вадим Юрьевич

*аспирант кафедры микробиологии,
ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА им.К.И.Скрябина*

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В КАЧЕСТВЕ БАКТЕРИЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОМЫШЛЕННОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ

Summary. The aim of the work was to determine the presence of antimicrobial activity in photosensitizers with a further determination of the effectiveness of the use of photosensitizers as a prophylactic drug for commercial animals.

In the theoretical part, a definition of photosensitizers was given with a description of the reactions that they enter into biological systems, the goal of the work and tasks was formulated.

In the practical part, experiments were conducted to determine the presence of antimicrobial activity in photosensitizers, followed by determination of the resistance of various cultures of microorganisms to photosensitizers, and in vivo experiments were conducted to determine the effectiveness of the use of photosensitizers drug for poultry.

Conclusions were drawn on the effect of photosensitizers on sanitary-indicative microorganisms and the causative agent of bird salmonellosis, the preventive efficacy of Photoditazine was determined in order to maintain the well-being of the broiler chickens and to obtain high-quality and safe poultry products.

Аннотация. Целью работы было определить наличие у фотосенсибилизаторов антимикробной активности с дальнейшим определением эффективности применения фотосенсибилизаторов в качестве профилактического препарата для промысловых животных.

В теоретической части было дано определение фотосенсибилизаторов с описанием реакций, в которые они вступают в биологических системах, была сформулирована цель работы и задачи.

В практической части были проведены опыты с целью определения наличия у фотосенсибилизаторов антимикробной активности с последующим выяснением резистентности различных культур микроорганизмов к фотосенсибилизаторам, а также были проведены опыты in vivo с целью определения эффективности применения фотосенсибилизаторов в качестве профилактического препарата для промысловых животных.

Были сделаны выводы по влиянию фотосенсибилизаторов на санитарно-показательные микроорганизмы и возбудителя сальмонеллеза птиц, определена профилактическая эффективность Фотодитазина в целях поддержания благополучия поголовья цыплят-бройлеров и получения качественной и безопасной продукции птицеводства.

Key words: *photosensitizers, photodynamic effect, bacterial contamination, bactericidal activity.*

Ключевые слова: *фотосенсибилизаторы, фотодинамический эффект, бактериальная обсемененность, бактерицидная активность.*

Актуальность. В настоящее время в ветеринарной хирургии для лечения онкологий используют метод фотодинамической терапии (ФДТ). Данный метод основан на взаимодействии с мембраной клеток молекул фотосенсибилизаторов.

Фотосенсибилизаторы - это вещества, способные передавать энергию света другим веществам, тем самым запуская цепочку физическо-химических процессов, из которых

наибольший интерес представляют те реакции, которые приводят к образованию свободных радикалов и активных форм кислорода. К примеру, возбужденный сенсибилизатор может отделить атом водорода от молекулы белка. Белковая молекула превращается в радикал, и начинается цепочка окислительных реакций. Сама молекула фотосенсибилизатора в процессе реакции не изменяется, она передает кислороду водород,

отделенный от белковой молекулы, и возвращается в исходное состояние, готовая поглотить очередную порцию света. Что касается кислорода, то он в результате превращается в очень активный анион-радикал, супероксид. Если триплетная молекула сенсibilизатора напрямую сталкивается с молекулой кислорода, то кислород отбирает у сенсibilизатора энергию и сам переходит в возбужденное состояние. Кислород в синглетном возбужденном состоянии, как и супероксид, чрезвычайно активен: обе эти высокоактивные частицы очень подвижны и являются универсальными окислителями.

Общий механизм реакций, в которые вступают фотосенсibilизаторы в биологических системах, представлен уравнениями (1.) – (4.):

1. $C + h\nu \rightarrow {}^*C$
2. ${}^*C + RH \rightarrow {}^*CH + R^*$
3. ${}^*CH + O_2 \rightarrow C + HO_2^*$
4. $R^* + O_2 \rightarrow RO_2^*$

На первом этапе (1) молекула сенсibilизатора С под действием света переходит в возбужденную форму *C . Последняя реагирует с субстратом клетки, давая два радикала (2). Гидрированная форма сенсibilизатора (3) окисляется кислородом воздуха в исходную структуру. Радикал субстрата R^* может окислять либо другие субстраты, либо присоединять кислород, образуя перекисные радикалы RO_2^* (4).

Согласно данным из статьи Бондаренко В.М., Коновалова Г.Н., Николаева Е.В. и соавторов «Эффект фотодинамического воздействия металлокомплексов производных хлорина Е6 на условно-патогенные бактерии с использованием сверхъярких светодиодов холодного белого света», опубликованной в 2008 году, фотосенсibilизатор могут обладать бактерицидными свойствами.

На основании свойств фотосенсibilизаторов реагировать с белками и образовывать высокоактивные окислители были сделаны предположения о возможности использования фотосенсibilизаторов, как бактерицидных препаратов, и были проведены исследования по выявлению антимикробной активности фотосенсibilизаторов на примере фотосенсibilизатора второго поколения на основе хлоринов- «Фотодитазина».

Цель и задачи. Целью данной работы является определение наличия у фотосенсibilизаторов антимикробной активности и определение влияния «Фотодитазина» на суточные приросты массы цыплят бройлеров с 9 суток жизни и до убоя на 30-ые сутки жизни при ежесуточном выпаивании препарата в активной форме одной группе и в неактивной форме другой группе и дальнейшим анализом тушек подопытных цыплят в бензидиновом тесте на активность пероксидазы и в бактериологических исследованиях на общую микробную обсемененность со сравнением полученных данных с аналогичными показателями у группы, получавшей антибиотик широкого спектра в профилактической дозировке, и у

контрольной группы, не получавшей какие-либо препараты.

Для этого были поставлены следующие задачи:

1) Выявить наличие антимикробной активности у действующего вещества фотосенсibilизатора «Фотодитазина», хлорина Е6, и определить его минимальную подавляющую концентрацию для музейных штаммов *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis*.

2) Измерить суточные приросты массы тела цыплят бройлеров с 9 суток жизни и до убоя на 30-ые сутки жизни в четырех подопытных группах:

- в группе, получавшей активированный «Фотодитазин»;
- в группе, получавшей неактивированный «Фотодитазин»;
- в группе, получавшей антибиотик широкого спектра действия;
- в контрольной группе.

3) Проанализировать тушки цыплят из подопытных групп на активность пероксидазы методом бензидинового теста.

4) Определить общую микробную обсемененность тушек цыплят из подопытных групп методом подсчета КМАФАнМ.

5) Сравнить полученные результаты и сделать выводы об эффективности применения фотосенсibilизаторов как бактерицидных препаратов и предложить наиболее эффективные методики их применения.

Материалы и методы. Исследовательская работа выполнялась на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина. Материалом для исследования служил испытуемый препарат «Фотодитазин»- диметилглюкаминная соль хлорина Е6, фотосенсibilизатор второго поколения, это водорастворимые производные хлорофилла предложенные к использованию для медицинских целей. Данный препарат обладает способностью поглощать свет в видимой области, результатом чего является его фотоактивация и последующая релаксация возбужденного состояния с переносом энергии на растворенный в тканях молекулярный кислород и органические субстраты. После введения препарат попадает в печень, а затем в кровь, после чего он перераспределяется в органы и ткани животных. «Фотодитазин» был активирован лазером мощностью 0,8 Вт с длиной волны 662 нм.

Исследовательская работа проводилась в соответствии со следующей нормативной документацией:

- ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro», использовался для опытов in vitro по определению антимикробной активности «Фотодитазина» и его минимальной подавляющей концентрации;

- ГОСТ Р 50396.0-92 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты птицы. Методы

отбора проб и подготовка к микробиологическим исследованиям» и ГОСТ 31468-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Метод выявления сальмонелл» использовались для отбора проб и проведения бактериологических исследований в опыте по определению минимальной концентрации «Фотодитазина», необходимой для санации птицеводческой продукции от бактерий рода *Salmonella*;

- ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований» использовался при постановке бензидинового теста на активность пероксидазы;

- ГОСТ 10444.15-94 «Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов» и СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» использовались для определения общей микробной обсемененности исследуемых образцов и оценки результатов данных исследований.

А также выбор питательных сред для подтверждения видовой принадлежности подопытных культур микроорганизмов *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* и *Salmonella gallinarum* основывался на следующих нормативных документах: ГОСТ 28566-90 «Продукты пищевые. Метод выявления и определения количества энтерококков», ГОСТ 31746-2012 «Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества коагулазоположительных стафилококков и *Staphylococcus aureus*» и МУ 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды» соответственно.

Для выявления антимикробной активности действующего вещества «Фотодитазина», хлорина Е6, с определением его минимальной подавляющей концентрации использовались последовательные десятикратные разведения действующего вещества данного препарата, хлорина Е6, в концентрациях его от 1 мг до 1×10^{-8} мг в 0,5 мл. Для определения минимальной подавляющей концентрации для бактерий видов *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Salmonella enteritidis* использовались музейные штаммы. Из пробирок, содержащих посеvy с музейными штаммами на полужидкой агаризованной среде, были сделаны посеvy на плотные питательные среды с дифференциально-диагностическими свойствами для каждого штамма: на агар Сланец-Бартли для штамма *Enterococcus faecalis*, на агар Байрда-Паркера для штамма *Staphylococcus aureus* и на агар Рамбах для штамма *Salmonella enteritidis* соответственно. Через сутки культивирования в термостате при 37°C выросшие на данных плотных средах колонии были просмотрены на проявление типичных ферментативных свойств для

соответствующих видов микроорганизмов и на гомогенность выросших колоний для подтверждения чистоты подопытных культур. После перечисленных опытов для подтверждения видовой принадлежности был сделан посев колоний с плотных питательных сред в мясо-пептонный бульон. Пробирки с данными посевами микроорганизмов каждого вида инкубировались в течение суток при 37°C для получения суточной культуральной суспензии для дальнейших опытов. Полученные суточные культуральные суспензии микроорганизмов каждого вида были доведены до 0,5 стандарта МакФарланда стерильным физиологическим раствором и добавлены к предварительно разведенным в концентрациях 1 мг до 1×10^{-8} мг в 0,5 мл растворам хлорина Е6 из расчета 0,5 мл суспензии, соответствующей 0,5 стандарту МакФарланда, к 0,5 мл раствора препарата. После этого полученные смеси бактериальных суспензий микроорганизмов каждого вида и растворов хлорина Е6 инкубировались в течение суток при 37°C. После инкубации отсутствие роста оценивалось визуально, а также из полученных подопытных смесей был сделан расcев на мясопептонный агар для подтверждения предположения, что исследуемая концентрация раствора хлорина Е6 приводит к лизису вегетативных форм подопытных микроорганизмов.

Для определения эффективности применения «Фотодитазина» в качестве профилактического препарата для домашней птицы использовались цыплята бройлеры 9-суточного возраста в количестве 12 особей. Для определения эффективности применения «Фотодитазина» в качестве профилактического препарата для домашней птицы он выпаивался подопытным цыплятам аналогично методике, предусмотренной для выпаивания птице антибиотиков в профилактических целях в предписанной фармакологической дозировке 0,2 мл препарата на 1 кг массы тела. Исследования проводились на 4 группах, по 3 цыпленка в каждой:

- 1-я группа получала каждый день раствор антибиотика широкого спектра действия «Фурацилин»;

- 2-я группа получала каждый день раствор активированного фотосенсибилизатора «Фотодитазин»;

- 3-я группа получала каждый день раствор неактивированного фотосенсибилизатора «Фотодитазин»;

- 4-я группа использовалась для контроля.

Откорм всех вышеперечисленных цыплят проводился в течение 21 суток с ежедневным взвешиванием для определения среднесуточных приростов массы, после чего был проведен убой для получения проб мяса для дальнейших исследований.

Для определения влияния «Фотодитазина» на созревание мяса был использован бензидиновый тест на активность пероксидазы.

В пробирку были налиты по 2 мл мясной вытяжки от одной тушки из каждой из 4 подопытных групп в соотношении 1:4, были прилиты по 5 капель 0,2%-ного раствора бензидина, после чего каждую пробу взболтали и добавили 2 капли 1%-ного раствора перекиси водорода.

Мясо считали свежим, если вытяжка приобретала сине-зеленый цвет, переходящий в течение 1-2 минут в буро-коричневый. В этом случае бензидиновый тест на пероксидазу считался положительным.

Если вытяжка не приобретала в течение 1-2 минут специфического сине-зеленого окрашивания либо сразу появлялось буро-коричневое окрашивание, то это являлось бы признаком несвежего мяса, это означает, что бензидиновый тест на пероксидазу - отрицательный.

Для определения общей микробной обсемененности тушек цыплят из подопытных групп методом подсчета КМАФАнМ были приготовлены серийные десятикратные разведения из взвеси, полученной из мяса исследуемых тушек. Перед посевом каждую пробу освобождали от видимой соединительной и жировой ткани, погружали в спирт и обжигали поверхность. Затем ножницами из глубины каждого образца вырезали кусочки размером 2,5x1,5x2,5 см, взвешивали и помещали в стерильную ступку и добавляли физиологический раствор. Ножницами измельчали до получения кашицеобразной массы, в которой исследуемый материал находился в соотношении к общему количеству 1×10^{-1} . Полученную взвесь отстаивали не менее 10 минут, затем готовили ряд десятикратных разведений.

Для этого в пробирку с 9 см³ стерильного физиологического раствора было внесено 1 см³ взвеси. После перемешивания получено разведение 1×10^{-2} . Из полученного разведения после пеп-

1 см³ в следующую пробирку с физиологическим раствором получается разведение 1×10^{-3} и т.д. Для каждого разведения бралась отдельная стерильная пипетка. Из второго, третьего и четвертого десятикратного разведения было внесено по 1 см³ содержимого в стерильные чашки Петри, после чего в них были залиты 12-15 см³ расплавленного и охлажденного до 45°C - 46°C МПА. Путем осторожного вращения чашек по поверхности стола содержимое было смешано. После застывания агара чашки Петри были перевернуты вверх дном и помещены в термостат на 24 часа при температуре 37°C.

По истечении трех суток при температуре 37°C подсчитывали число выросших колоний в глубине и на поверхности агара с помощью прибора для подсчета колоний, перевернув чашку вверх дном. Результаты учитывали только на тех чашках, где выросло от 10 до 300 колоний. Число выросших колоний умножали на соответствующее разведение, чтобы определить величину КМАФАнМ в 1 г продукта.

В качестве контроля в термостат при 37°C на 3 суток были помещены 2 пробирки с используемым физиологическим раствором и 2 чашки с используемым МПА для подтверждения отсутствия в них сопутствующей микрофлоры.

Результаты. Исходя из результатов проведенных исследований по выявлению антимикробной активности действующего вещества «Фотодитазина», хлорина Е6, с определением его минимальной подавляющей концентрации основной компонент фотосенсибилизатора, был сделан вывод, что хлорин Е6, обладает антимикробной активностью.

Результаты определения минимальной подавляющей концентрации хлорина Е6 представлены в таблице 1.

Таблица 1

МИНИМАЛЬНАЯ ПОДАВЛЯЮЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ХЛОРИНА Е6 ПО ОТНОШЕНИЮ К БАКТЕРИЯМ ВИДОВ ENTEROCOCCUS FAECALIS, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, SALMONELLA ENTERITIDIS

Вид микроорганизма	Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	Salmonella enteritidis
Кон-центрация хлорина Е6 в 0,5 мл, мг			
1	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-1}	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-2}	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-3}	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-4}	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-5}	Роста нет	Роста нет	Роста нет
1×10^{-6}	Роста нет	Рост есть	Рост есть
1×10^{-7}	Рост есть	Рост есть	Рост есть
1×10^{-8}	Рост есть	Рост есть	Рост есть

Как видно из таблицы 1, наиболее эффективная для получения бактерицидного эффекта минимальная концентрация хлорина Е6

составляет 1×10^{-5} мг препарата в 0,5 мл раствора. Следует также отметить, что в данном опыте отсутствие роста отмечалось лишь при отсутствии

роста на мясопептонном агаре при пересеве из подопытных смесей исследуемых растворов хлорина Е6 с соответствующими бактериальными суспензиями, что также свидетельствует о лизисе вегетативных форм использованных микроорганизмов и может косвенно указывать на отсутствие у них L-трансформации в данных условиях.

По результатам подсчета абсолютных приростов массы исследуемых групп цыплят были вычислены следующие средние абсолютные приросты массы исследуемых групп:

1) Группа, получавшая активированный «Фотодитазин»- 74 г;

2) Группа, получавшая неактивированный «Фотодитазин»- 63 г;

3) Группа, получавшая антибиотик- 45 г;

4) Контрольная группа с обычным кормлением- 33 г.

В результате проведенного бензидинового теста на активность пероксидазы было выяснено, что применение «Фотодитазина» не влияет на созревание мяса.

Для образцов мяса, отобранных от цыплят подопытных групп, получавших «Фотодитазин» в активированной и неактивированной форме бензидиновый тест на пероксидазу был положительным, как и для образцов, отобранных от цыплят, получавших антибиотик, и от контрольной группы

Показатели общей микробной обсемененности исследуемых проб мяса представлены в таблице 2.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ПРОБ МЯСА

Наименование образца	КМАФАнМ, КОЕ/г
СанПиН2.3.2.1078-01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов	1×10^5
Проба мяса из группы, получавшей активированный «Фотодитазин»	$2,7 \times 10^4$
Проба мяса из группы, получавшей неактивированный «Фотодитазин»	$1,4 \times 10^6$
Проба мяса из группы, получавшей антибиотик	$0,9 \times 10^6$
Контроль, проба мяса из группы, выращиваемой с обычным кормлением	2×10^6

Заключение и выводы. Наблюдения в опытах, проведенных *in vitro*, показали, что фотосенсибилизаторы проявляют бактерицидные свойства, причем наилучшим образом они действуют на грамположительные бактерии, имеющие в клеточной стенке большое количество пептидогликанов.

На основании опытов, проделанных на подопытных группах цыплят, было выяснено, что птица, получавшая раствор активированного фотосенсибилизатора «Фотодитазин» обладала наибольшими привесами из всех подопытных групп, кроме того введение в откорм антибиотика широкого спектра «Фурацилин» в первые дни его дачи привело к диспепсии у подопытной группы, получавшей его, с дальнейшей частой и жидкой дефекацией и снижения аппетита. Как показали микробиологические исследования тушек из каждой подопытной группы, «Фотодитазин» не оказывает отрицательного эффекта на органолептические и физико-химические показатели мяса убойных животных, не вызывает пороков продукта, а бактериальная обсемененность мяса, обработанного фотосенсибилизатором, ниже, чем у мяса, не подвергшегося обработке. Кроме того при выпаивании фотосенсибилизатора «Фотодитазина» подопытным цыплятам-бройлерам на протяжении всего опыта у цыплят не было обнаружено каких-либо отклонений - кожа была ровная и гладкая, без признаков аллопечий, перьевой покров соответствовал физиологической норме, пигментация не была нарушена, поведенческая активность оставалась неизменной, температура тела не превышала физиологической нормы, вид отходов был без изменений.

Фотосенсибилизации не наблюдалось ни при воздействии солнечного света, ни при облучении кожи подопытных цыплят лазером с длиной волны 662 нм в течение 5 минут. Таким образом в проведенных на подопытных группах цыплят опытах было выяснено, что качество мяса, полученного от птицы, получавшей активированный фотосенсибилизатор «Фотодитазин», не уступает по качеству мясу птицы, получавшей антибиотик широкого спектра, а привесы птицы, получающей фотосенсибилизатор превосходят привесы птицы, получающей антибиотик, что может быть обусловлено пагубным влиянием антибиотиков на естественную микрофлору организма, а также введение антибиотиков на ранних этапах развития птицы может быть стресс-фактором для организма, так как, чем моложе птица, тем менее установившийся у нее гомеостаз. Кроме этого у большинства микробов при длительном применении антибиотиков возникает антибиотикорезистентность, которая обуславливается такими факторами, как: превращением активной формы антибиотика в неактивную форму путем ферментативной инактивации и модификации; утратой проницаемости клеточной стенки для определенного химиотерапевтического препарата; нарушениями в системе специфического транспорта данного препарата в бактериальную клетку; возникновением у микроорганизмов альтернативного пути образования жизненно важного метаболита, заменяющего основной путь, блокированный препаратом.

В итоге можно сделать следующие выводы:

1. Минимальная бактерицидная концентрация действующего вещества, хлорина Е6, фотосенсибилизатора «Фотодитазина» в отношении санитарно-показательных микроорганизмов и сальмонелл составляет 1×10^{-5} мг на 0,5 мл раствора. Кроме того сам препарат «Фотодитазин» вызывает бактерицидный эффект при поверхностной обработке опытных образцов продукции птицеводства даже при разведении препарата в 10 раз.

2. При пероральном введении фотосенсибилизатора «Фотодитазин» однократно каждые сутки в дозировке 0,2 мл на 1 кг массы проявляется антибактериальный эффект препарата – аналога антибиотиков. При этом, приросты массы у птиц, получавших фотосенсибилизатор в профилактических целях против сальмонеллеза, выше на 20,9 %, чем у птиц, получавших кормовые антибиотики.

3. Продукты убоя от птиц, получавших фотосенсибилизатор, по составу и качеству не отличаются от контрольных, не подвергавшихся обработке.

4. Бактериальная обсемененность мяса птиц, получавших фотосенсибилизатор, на 45,4 % ниже, чем у птиц контрольной группы.

5. Фотосенсибилизаторы обладают бактерицидной активностью и являются перспективными препаратами для санации продукции птицеводства и профилактики сальмонеллеза птиц.

Список литературы

1. Бондаренко В.М., Коновалова Г.Н., Николаева Е.В. и др. Эффект фотодинамического воздействия металлокомплексов производных хлорина Е6 на условно-патогенные бактерии с

использованием сверхъярких светодиодов холодного белого света. Лазерная медицина 2008 12(2): 26-30

2. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы

3. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro»

4. ГОСТ Р 50396.0-92 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты птичьих. Методы отбора проб и подготовка к микробиологическим исследованиям»

5. ГОСТ 31468-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Метод выявления сальмонелл»

6. ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований»

7. ГОСТ 10444.15-94 «Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов»

8. ГОСТ 28566-90 «Продукты пищевые. Метод выявления и определения количества энтерококков»

9. ГОСТ 31746-2012 «Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества коагулазоположительных стафилококков и *Staphylococcus aureus*»

10. Основные направления фотодинамической терапии в медицине / Р. М. Салмин [и др.] // Новости хирургии. – 2008. – № 3. – С. 155-162.

11. СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов»