

4
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Falco vespertinus Linnaeus, 1766
Кобчик
Черкасов А.Ю.



2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© О.Л. Карташова, О.А. Пашина, 2020

УДК 579.62

О.Л. Карташова, О.А. Пашина

**ФАКТОРЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ
МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЖИВОТНЫХ, И
ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР)**

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

В обзоре представлены данные о распространенности и роли факторов персистенции микроорганизмов, выделенных от животных при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Обсуждаются вопросы использования факторов персистенции при дифференциации патогенных вариантов микроорганизмов от представителей нормальной микрофлоры, для характеристики биопрофилей микроорганизмов, для создания математических моделей прогнозирования течения инфекционно-воспалительных заболеваний, в качестве биомишеней для отбора эффективных препаратов.

Ключевые слова: факторы персистенции микроорганизмов, дифференциация штаммов, биопрофили, регуляция свойств, прогнозирование течения инфекционно-воспалительных заболеваний.

O. L. Kartashova, O. A. Pashinina

FACTORS OF PERSISTENCE CONDITIONALLY PATHOGENIC MICROORGANISMS, ISOLATED FROM ANIMALS AND APPLIED ASPECTS OF THEIR USE. REVIEW.

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

The review presents data on the prevalence and role of persistence factors of microorganisms isolated from animals in infections and inflammatory diseases. The issues are discussed of using persistence factors in differentiating pathogenic variants of microorganisms from representatives of normal microflora, for characterizing the bioprofiles of microorganisms, for creating mathematical models for predicting the course of infectious and inflammatory diseases, as biotargets for the selection of effective drugs.

Keywords: persistence factors of microorganisms, differentiation of strains, bioprofiles, regulation of properties, prediction of the course of infectious and inflammatory diseases.

Персистенцию бактериальных патогенов в организме хозяина рассматривают как результат их симбиотических взаимоотношений в рамках системы «паразит-хозяин». Определена ключевая функция пептидогликанового полимера прокариот для их выживания в организме хозяина, разработана оригинальная классификация механизмов бактериальной персистенции,

описаны микробные секретлируемые факторы инактивации защиты хозяина (антилизоцимная, антиинтерфероновая, антикомплементарная и другие) [1].

Клиническая значимость антилизоцимной активности (АЛА) микроорганизмов прослежена на обширном фактическом материале. Так, установлено доминирование антилизоцимного признака у штаммов, изолированных при субклинической форме мастита коров по сравнению со штаммами, выделенными из молока при клинической форме заболевания [2]. АЛА выявлена у штаммов *S.aureus* и *E.coli*, изолированных при конъюнктивитах, отитах и пиометре у собак, что может свидетельствовать о высоком персистентном потенциале выделенных штаммов [3].

Энтеробактерии, являющиеся возбудителями кишечных инфекций у собак, характеризовались более высокой АЛА по сравнению со штаммами, выделенными от здоровых животных, а также высокой частотой встречаемости признака у бактерий в микробных ассоциациях по сравнению с монокультурами [4].

Описана устойчивость бактерий к тромбоцитарному катионному белку. Расшифрована биологическая роль антитромбоцитарной катионно-белковой активности стафилококков, изолированных из патологического материала у животных при гнойно-воспалительных заболеваниях стафилококковой этиологии (синуситы, постинъекционные абсцессы, маститы коров) [5].

Необходимым фактором сохранения жизнеспособности для большинства бактерий является их способность к усвоению ионов железа из железосодержащих молекул макроорганизма [6], в частности, лактоферрина.

При изучении антилактоферриновой активности стафилококков и стрептококков, выделенных у больных субклинической формой мастита и здоровых животных, установлено наличие штаммов, обладающих способностью к инактивации лактоферрина в 100% случаев с высокими значениями признака при скрытой форме заболевания [7].

В исследованиях [8] установлено, что микроорганизмы обладают также способностью к инактивации карнозина. Показано, что величина антикарнозиновой активности у клинических изолятов энтерококков зависела от биотопа выделения и нарастала в ряду: экскрет из половых органов самок (коров, собак и кошек), больных острым и хроническим эндометритом; гнойный экссудат при абсцессах мягких тканей и отитах кошек и собак; секрет молочных желез при мастите коров [9].

Представляют интерес работы, в которых проведен комплексный анализ группы свойств микроорганизмов, направленных на инактивацию ряда факторов естественной противоинойфекционной резистентности. Экспериментальными исследованиями показано, что у ряда клинических изолятов энтерококков обнаруживаются два персистентных признака (АЛА, АКРА), причем их выраженность зависит от видовой принадлежности и биотопа выделения: так, у штаммов, выделенных из секрета молочных желез при мастите, антилизозимная и антикарнозиновая активности выше по сравнению с выраженностью признаков у культур, выделенных из гнойного экссудата [9].

На фенотипическом уровне и с использованием методов молекулярной биологии описан и проанализирован широкий спектр биологических свойств у штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из фекалий продуктивных животных и показано, что все штаммы обладают персистентным потенциалом (антилизозимная и антикарнозиновая активности), способствующим длительному переживанию данных бактерий в кишечном биотопе животных [10].

Одной из важнейших задач клинической микробиологии является дифференциация патогенных вариантов микроорганизмов от представителей нормальной микрофлоры. Для решения этой задачи изучена распространенность и выраженность антицитокиновой активности в отношении про- и противовоспалительных цитокинов у энтерококков, изолированных из кишечника и при инфекционно-воспалительных заболеваниях [11]. Установлено, что энтерококки, выделенные из клинического материала, обладают значимо более высоким потенциалом к инаktivации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, чем кишечные изоляты, что, вероятно, позволяет им ослаблять действие иммунной системы и может существенно влиять на течение и исход инфекционного процесса, тогда как фекальные культуры энтерококков характеризуются достоверно более высокими значениями распространённости АЦА в отношении провоспалительного цитокина ФНО- α по сравнению с клиническими изолятами *Enterococcus sp.*, что, по-видимому, обуславливает их адаптацию в кишечном биотопе организма хозяина и обеспечивает формирование иммунологической толерантности макроорганизма к симбиотической микробиоте. Полученные данные о модификации энтерококками различного происхождения динамики цитокинов, использованы для дифференциации патогенных штаммов [12].

Комплексное изучение биологических свойств энтерококков, выделен-

ных от животных в норме и при патологии, способствовало определению био профиля штаммов-представителей нормальной микрофлоры [13], который был использован для разработки способов дифференциации патогенных вариантов бактерий рода *Enterococcus* от представителей нормальной микрофлоры [14-17].

Охарактеризован комплекс персистентных свойств (био профиль) грибов рода *Malassezia*, выделенных у здоровых животных и собак с наружным отитом, и установлено, что изоляты *Malassezia spp.*, выделенные при патологии, характеризуются более высокими значениями АКрА и АЦА в отношении ИЛ-4 [18], что позволяет дифференцировать штаммы грибов рода *Malassezia*. Полученные результаты о повышении персистентных свойств микросимбионтов (бактерии/грибы) в условиях их межмикробных взаимодействий, можно рассматривать как один из механизмов, способствующих формированию патобиоценоза, на фоне которого развивается отит.

Реализация всей совокупности перечисленных свойств микроорганизмов нередко ведет к тому, что гнойно-воспалительный процесс приобретает тенденцию к хронизации. Анализ клинико-бактериологических данных при различном течении субклинического мастита у коров позволил выявить связь между течением заболевания и способностью стафилококков к инаktivации лизоцима и бактерицидного компонента препарата интерферона (АИА): у штаммов, выделенных от животных с хроническим течением инфекционного процесса, во всех случаях выявляли маркеры бактериальной персистенции (АЛА, АИА) с высокими значениями признаков в сравнении со штаммами, выделенными от животных с острым течением заболевания [19].

Установлена связь персистентных характеристик культур *S. aureus*, изолированных при наружных отитах у собак и кошек, с характером течения заболевания: среднепопуляционный показатель АЛА бактерий был выше у животных при остром течении заболевания, а АКрА – при хроническом; значения АИА достоверно не отличались у стафилококков, выделенных из наружного слухового прохода собак, но были незначительно выше у штаммов, выделенных у кошек при хроническом течении процесса; причем характерной особенностью микропаразитоценоза наружного слухового канала является усиление персистентных свойств (АЛА, АИА и АКрА) золотистых стафилококков, выделенных в ассоциации с другими микроорганизмами [20].

Показана важная патогенетическая роль персистентных характеристик

бактерий и грибов в развитии факторных (эндогенных) инфекционно-воспалительных заболеваний животных, при этом выраженность исследуемых признаков была выше при хроническом течении заболевания по сравнению с острым; эти данные использованы при разработке программ для ЭВМ, позволяющих прогнозировать течение инфекционно-воспалительных заболеваний у животных [21].

Изучение комплекса факторов персистенции у микроорганизмов, выделенных из молока коров при клинической или субклинической форме заболевания позволило выявить различия в выраженности биологических свойств в зависимости от формы течения заболевания. Полученные данные послужили основой для создания математических моделей прогнозирования развития мастита у крупного рогатого скота [22].

Факторы персистенции играют важную роль в формировании уропатогенного потенциала микроорганизмов [23]. При изучении биофильей микроорганизмов, изолированных из мочи кошек при патологии мочевыделительной системы (цистит и мочекаменная болезнь), установлено, что микроорганизмы, выделенные при мочекаменной болезни, чаще выделялись в ассоциациях, чем микроорганизмы, изолированные при цистите, среди которых преобладали монокультуры [24]. Показано, что у культур *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis* из мочи при мочекаменной болезни достоверно выше значения антигемоглобиновой активности; наряду с этим признаком, у *E. coli* наблюдалась высокая антилизосимная активность, у *S. aureus* – показатель адгезии, у *S. epidermidis* – способность формировать биопленки, чем у штаммов из мочи при цистите. Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из мочи при цистите, характеризовались высоким уровнем показателя адгезии по сравнению с культурами данного вида, изолированными из мочи при мочекаменной болезни. Полученные результаты использованы для дифференциации штаммов, способных вызывать указанные заболевания [25-27].

Факторы персистенции, включая биопленкообразование, являются биомишенью для изучения и отбора препаратов, пригодных для борьбы с патогенами [28]. Так, экспериментально оценено влияние фитопрепаратов и иммуномодуляторов, используемых для лечения плотоядных с заболеваниями мочевыделительной системы, на персистентные свойства микроорганизмов, выделенных от кошек с мочекаменной болезнью и циститом [29]. Установлено, что лекарственные средства однонаправленно снижали антилизозо-

цимную активность и способность к биопленкообразованию стафилококков и преимущественно подавляли данные признаки эшерихий и псевдомонад в условиях *in vitro*.

Отобраны средства с максимально ингибирующим эффектом изученных факторов персистенции: уролекс и анандин в отношении антилизоцимной активности *S. aureus*; котэrvин – антилизоцимной активности, котэrvин и анадин – коэффициента биопленкообразования *S. epidermidis*; кантарэн и анандин – антилизоцимной активности *E. coli*; фоспренил – антилизоцимной активности *P. aeruginosa*. Полученные результаты свидетельствуют о способности иммуномодуляторов, помимо известной иммуномодулирующей активности, подавлять персистентные характеристики бактериальных патогенов. Эти данные согласуются с другими исследованиями, в частности [30-32], в которых была показана способность иммуномодуляторов полиоксидония и циклоферона снижать персистентные характеристики не только бактерий, но и грибов рода *Candida*.

Двойная направленность действия препаратов-иммуномодуляторов, проявляющаяся, с одной стороны, активацией механизмов естественной иммунологической защиты организма, а с другой стороны, влиянием на биологические свойства микроорганизмов, потенцирует результат терапевтического воздействия, что способствует более эффективной борьбе с возбудителями бактериальных инфекций.

Вместе с тем, снижение изученных персистентных свойств микроорганизмов под воздействием фитопрепаратов и иммуномодуляторов, выявленное в условиях *in vitro*, может рассматриваться в качестве одного из возможных механизмов их биологической активности *in vivo*.

Изучено влияние тромбоцитарного катионного белка из крови сельскохозяйственных животных на антилизоцимную активность [33], антилактоферриновую активность [34], способность условно-патогенных микроорганизмов инактивировать карнозин и иммуноглобулин А [35] и отобраны пептиды, полученные из тромбоцитов кур, наиболее эффективно ингибирующие факторы персистенции микроорганизмов, что позволило расширить арсенал средств, в перспективе пригодных для лечения и профилактики инфекционных заболеваний животных.

Под контролем персистентных характеристик (АЛФА и АЛА) условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из кишечника животных, прове-

ден отбор наиболее эффективных пробиотиков, которые могут быть использованы в ветеринарии для коррекции дисбиотических нарушений [36].

При экспериментальном изучении влияния спорообразующих пробиотиков на факторы персистенции наиболее часто выделяемых возбудителей мастита коров (стафилококки и стрептококки) установлено их максимальное подавление под воздействием экзометаболитов *B. subtilis* 534 из препарата «Споробактерин». Обоснованы преимущества его локального применения по сравнению с традиционной терапией антибиотиками через снижение персистентных свойств возбудителей, быстрой его элиминацией из очага нагноения и значительного сокращения сроков лечения [37].

Представляют интерес исследования, проведенные Н.Н. Шкиль (2019), который, изучив влияние препаратов энтеровис (в составе наночастицы висмута) и арговит (в составе наночастицы нитрата серебра) на способность микроорганизмов инактивировать лизоцим, показал снижение АЛА на 10-30% у *E. freundii* 256, *E. coli* ATCC 25222, *S. enteritidis* 182, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и индифферентное действие на признак у *P. mirabilis* 36. Совместное инкубирование указанных микроорганизмов с арговитом снижало значение АЛА у *E. freundii* 256, *S. enteritidis* 182 на 20-40% и не оказывало влияния на способность к инаktivации лизоцима у *E. coli* ATCC 25222, *P. mirabilis* 361, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Применение препаратов энтеровис и арговит телятам при желудочно-кишечных болезнях сопровождалось снижением АЛА от 13,7 до 22,4% и от 16,7 до 20,7%, соответственно, у микробных изолятов, выделенных от животных после лечения.

Т.М. Пашковой (2018) экспериментально обоснован выбор эффективной фитосубстанции (эфирных масел, растительных экстрактов), заключающийся в подавлении на 60% и более способности к биопленкообразованию и инаktivации лизоцима условно-патогенными микроорганизмами, вызывающими инфекционно-воспалительные заболевания животных. Отобранная фитосубстанция может быть использована в клинической практике в качестве вспомогательного противомикробного средства как на этапе этиотропного лечения, так и для профилактики инфекционных заболеваний.

Представленные результаты свидетельствуют о значимости персистентных характеристик микроорганизмов при прогнозировании течения инфекционно-воспалительных заболеваний, дифференциации штаммов на патогенные и представителей нормальной микрофлоры, при отборе лекар-

ственных средств для терапии и профилактики факторных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999. 365 с.
2. Бала С.С. Биологические свойства микрофлоры, выделенной из молока коров с клинической и субклинической формами мастита. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2010. 4 (28): С. 287-289.
3. Пензурова С. А., Мулюкова Л. С., Пашинин Н. С. и др. Видовой состав и биологические свойства микроорганизмов, выделенных от животных при гнойно-воспалительных заболеваниях [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. 2012. 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7891>
4. Плиска А.А., Аблов А.М., Анганова Е.В. и др. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных от собак при кишечных инфекциях. Вестник АПК Ставрополя. 2015. 1: 79-83.
5. Бухарин О. В., Черешнев В. А., Сулейманов К. Г. Антимикробный белок тромбоцитов. Екатеринбург: УрО РАН, 2000. 200 с.
6. Миронов А.Ю., Леонов В.В. Железо, вирулентность и межмикробные взаимодействия условно-патогенных микроорганизмов. Успехи современной биологии. 2016. 3: 301-310.
7. Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Бала С.С. и др. Способ диагностики субклинической формы мастита. Патент РФ 2264171. Бюл., 2005. № 22.
8. Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Стадников А.А. и др. Антикарнозиновая активность стафилококков как критерий оценки их персистентного потенциала. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. 4: 13-16.
9. Пошвина Д.В., Щепитова Н.Е., Уткина Т.М. Видовая характеристика и факторы персистенции энтерококков, выделенных от животных в норме и при патологии. Ветеринария. 2015. 6: 26-30.
10. Щепитова Н.Е., Сычева М.В., Карташова О.Л. Биологические свойства антагонистически активных энтерококков кишечной микрофлоры животных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014. 13: 134-138.
11. Пашкова Т.М. Характеристика антицитокриновой активности *Enterococcus spp.*, изолированных от животных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. 9 (209): 82-84.
12. Кочкина Е.Е., Сычева М.В., Пашкова Т.М. и др. Антицитокриновая активность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных. Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. 2019. 4 (57): 25-31.
13. Кочкина Е.Е., Пашкова Т.М., Сычева М.В. и др. Характеристика биопрофилей бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. 9(209):70-75.
14. Сычева М.В., Карташова О.Л., Осипова А.М. Дифференциация бактерий рода *Enterococcus* по факторам персистенции. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ 2015619808 от 15.09.2015.
15. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Сычева М.В. и др. Дифференциация бактерий рода *Enterococcus* на патогенные штаммы и представителей нормальной микрофлоры по факторам персистенции. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ 20186177605 от 26.06.2018.
16. Сычева М.В., Щепитова Н.Е., Карташова О.Л. и др. Способ дифференциации энтерококков кишечной микрофлоры животных. Патент РФ 2612141. Бюл., 2017. №7.
17. Кочкина Е.Е., Сычева М.В., Карташова О.Л. и др. Скрининг биотехнологически ценных культур энтерококков для создания безопасных бактериальных препаратов. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ 2019664545 от 08.11.2019.
18. Пашкова Т.М., Попова Л.П., Карташова О.Л., Акжигитов А.С. Факторы персистенции

- скохозойственных животных. Вестник ветеринарии. 2013. 1: 15-17.
34. Сычева М.В., Васильченко А.С., Рогожин Е.А. и др. Биологическая активность анти-микробных пептидов из тромбоцитов кур. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. 2: 24-29.
 35. Дымова В.В., Карташова О.Л., Сычева М.В. Изменение антикарнозиновой активности бактерий под действием антимикробных пептидов из тромбоцитов сельскохозяйственных животных. Труды Кубанского ГАУ. 2013. 4: 185-188.
 36. Капустина О.А., Гаранкина А.Ю. Регуляция факторов персистенции условно-патогенных микроорганизмов пробиотическими штаммами бактерий рода *Lactobacillus sp.* Вестник ветеринарии. 2012. 4(63): 47-49.
 37. Бала С.С., Савина И.В. Диагностика и лечение маститов у коров. Успехи современного естествознания. 2005. 12: 36.
 38. Шкиль Н.Н. Экспериментальное и практическое обоснование применения препаратов, содержащих наночастицы серебра и висмута при гастроэнтеритах телят: Автореф. ... дис. д-ра ветер. наук. Новосибирск 2019. 39 с.
 39. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Хлопко Ю.А. и др. Отбор лекарственных растений для терапии эндогенных инфекций человека и животных. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ 2018617097 от 18.06.2018.

Поступила 18 декабря 2020

(Контактная информация:

Карташова Ольга Львовна – д.б.н., зав. лабораторией персистенции и симбиозов микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, 460014 г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. (3532) 77-44-63; e-mail: labpersist@mail.ru.)

REFERENCES

1. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. Moscow: Medicine, 1999. 365 p.
2. Bala S.S. Biological properties of microflora isolated from milk of cows with clinical and subclinical forms of mastitis. Bulletin of the Orenburg State Agrarian University. 2010.4 (28): S. 287-289.
3. Penzurova S.A., Mulyukova L.S., Pashinin N.S. and others. Species composition and biological properties of microorganisms isolated from animals with purulent-inflammatory diseases [Electronic resource]. Modern problems of science and education. 2012.6 <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7891>.
4. Pliska A.A., Ablov A.M., Anganova E.V. and other. Biological properties of microorganisms isolated from dogs with intestinal infections. Bulletin of the agro-industrial complex of Stavropol. 2015.1: 79-83.
5. Bukharin O.V., Chereshev V.A., Suleimanov K.G. Antimicrobial protein of platelets. Yekaterinburg: UB RAS, 2000. 200 p.
6. Mironov A.Y., Leonov V.V. Iron, virulence and intermicrobial interactions of opportunistic microorganisms. Advances in modern biology. 2016.3: 301-310.
7. Kartashova O.L., Kirgizova S.B., Bala S.S. and other. Method for the diagnosis of subclinical mastitis. RF patent 2264171. Bul., 2005. No. 22.
8. Kartashova O.L., Kirgizova S.B., Stadnikov A.A. et al. Anticarnosine activity of staphylococci as a criterion for assessing their persistent potential. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2006.4: 13-16.
9. Poshvina D.V., Shchepitova N.E., Utkina T.M. Species characteristics and persistence factors of enterococci isolated from animals in health and disease. Veterinary medicine. 2015.6: 26-30.
10. Shchepitova N.E., Sycheva M.V., Kartashova O.L. Biological properties of antagonistically active enterococci of the intestinal microflora of animals. Bulletin of the Orenburg State

- University. 2014. 13: 134-138.
11. Pashkova T.M. Characteristics of the anti-cytokine activity of *Enterococcus* spp. isolated from animals. Bulletin of the Orenburg State University. 2017. 9 (209): 82-84.
 12. Kochkina E.E., Sycheva M.V., Pashkova T.M., etc. Anti-cytokine activity of *Enterococcus* bacteria isolated from animals. Bulletin of the Buryat State Agricultural Academy named after V. R. Filippov. 2019. 4 (57): 25-31.
 13. Kochkina E.E., Pashkova T.M., Sycheva M.V. et al. Feature bioprofile bacteria of the genus *Enterococcus* isolated from animals. Bulletin of the Orenburg State University. 2017. 9(209):70-75.
 14. Sycheva M. V., Kartashova O. L., Osipova A.M. Differentiation of *Enterococcus* bacteria by persistence factors. Certificate of state registration of computer programs 2015619808 dated 15.09.2015.
 15. Kartashova O. L., Pashkova T. M., Sycheva M. V., et al. Differentiation of *Enterococcus* bacteria into pathogenic strains and representatives of normal microflora by persistence factors. Certificate of state registration of computer programs 20186177605 dated 26.06.2018.
 16. Sycheva M.V., Shchepitova N.E., Kartashova O.L., et al. Method of differentiation of enterococci of the intestinal microflora of animals. Patent of the Russian Federation 2612141. Byul., 2017. No. 7.
 17. Kochkina E.E., Sycheva M.V., Kartashova O.L., et al. Screening of biotechnologically valuable enterococcal cultures to create safe bacterial preparations. Certificate of state registration of computer programs 2019664545 dated 08.11.2019.
 18. Pashkova T.M., Popova L.P., Kartashova O.L., Akzhigitov A.S. Persistence factors of fungi of the genus *Malassezia* isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2015.4:1-8 [Electronic resource] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/PTM-2015-4.pdf>.
 19. Kartashova O.L., Kirghizova S.B., Bala S.S. Biological properties of microflora isolated from milk and the possibility of their use in predicting the development of mastitis in cows. Bulletin of the Orenburg State University. 2005. 5: 28-30.
 20. Machalova Zh.G., Pleshakova V.I., Alekseeva I.G., et al. Characteristics of persistent properties of cultures of *Staphylococcus aureus* microorganisms isolated in dogs and cats with otitis externa. Bulletin of the Omsk State Agrarian University. 2016. 2: 163-166.
 21. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Pashinina O.A., etc. Prediction of the development of chronic external otitis media in dogs. Certificate of state registration of computer programs 2017616114 dated 01.06.2017.
 22. Kartashova O.L., Kirgizova S.B., Isaykina E.Yu. Diagnostics of hidden forms of mastitis in cows. Veterinary medicine. 2004. 10: 32-34.
 23. Gritsenko V.A., Ivanov Y.B. The role of persistent properties of microorganisms in the pathogenesis of endogenous infections. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 2009. 4: 66-71.
 24. Morozova N.V., Sycheva M.V., Sorokin V.I. Bioprofil of microorganisms isolated from the urine of cats in the pathology of the urinary system. Bulletin of the Ulyanovsk State Agricultural Academy. 2020. 3(51): 142-147.
 25. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Morozova N.V., et al. Differentiation by persistence factors of *Escherichia coli* strains isolated from the urine of cats with urolithiasis or cystitis. Certificate of state registration of computer programs 2020660092 dated 27.08.2020.
 26. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Morozova N.V., et al. Differentiation by persistence factors of *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the urine of cats with urolithiasis or cystitis. Certificate of state registration of computer programs 2020660093 dated 27.08.2020.
 27. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Morozova N.V., et al. Differentiation by persistence

- factors of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the urine of cats with urolithiasis or cystitis. Certificate of state registration of computer programs 2020660094 dated 27.08.2020.
28. Pashkova T.M., Pashinina O.A., Kartashova O.L. Influence of phytopreparations on the growth and persistent potential of microorganisms isolated from the urine of patients with uronephrolithiasis [Electronic resource] // Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2017. No. 3 6 p. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-3/Articles/KOL-2017-3.pdf>.
 29. Morozova N.V., Kartashova O.L., Pashkova T.M. Influence of phytopreparations and immunomodulators on the persistent potential of microorganisms isolated from the urine of cats in diseases of the urinary system. Bulletin of KrasGAU. 2020. 10: 127-134.
 30. Pashkova T.M., Popova L.P., Morozova N.V. Effect of cycloferon on the ability of *Candida* fungi to form biofilms in vitro. Experimental and clinical pharmacology. 2019. 82 (7): 29-32.
 31. Kirillov D.A., Chaynikova I.N., Perunova N.B., etc. The effect of the immunomodulator polyoxidonium on the biological properties of microorganisms. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 2003. 4: 74-78.
 32. Kirillov V.A., Kirillov D.A., Sheenkov N.V., et al. The effect of cycloferon on the biological properties of bacterial intracellular pathogens. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 2005. 3: 8-10.
 33. Galiullina L.F., Sycheva M.V., Kartashova O.L. Dynamics of anti-lysozyme activity of microorganisms under the influence of antimicrobial peptides from platelets of farm animals. Bulletin of Veterinary Medicine. 2013. 1: 15-17.
 34. Sycheva M.V., Vasilchenko A.S., Rogozhin E.A., et al. The biological activity of antimicrobial peptides from platelets of hens. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 2016. 2: 24-29.
 35. Dymova V.V., Kartashova O.L., Sycheva M.V. Changes in anti-carnosine activity of bacteria under the action of antimicrobial peptides from platelets of agricultural animals. Trudy Kubanskogo GAU. 2013. 4: 185-188.
 36. Kapustina O.A., Garankina A.Yu. Regulation of persistence factors of conditionally pathogenic microorganisms by probiotic strains of bacteria of the genus *Lactobacillus* sp. Bulletin of Veterinary Medicine. 2012. 4(63): 47-49.
 37. Bala S.S., Savina I.V. Diagnosis and treatment of mastitis in cows. Achievements of modern natural science. 2005. 12: 36.
 38. Shkil N.N. Experimental and practical justification of the use of preparations containing silver and bismuth nanoparticles in calf gastroenteritis: Auto-ref. ... dis. Dr. wind. Sciences. Novosibirsk 2019. 39 p.
 39. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Khlopko J.A. and others. Selection of medicinal plants for the treatment of endogenous human and animal infections. Certificate of state registration of computer programs 2018617097 dated 18.06.2018.

Образец ссылки на статью:

Карташова О.Л., Пашина О.А. Факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от животных, и прикладные аспекты их использования (Обзор). Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 4. 12с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-4/Articles/KOL-2020-4.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2020-14003