DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2020-2-4
УДК 619.579.636.082.474

Арктические штаммы *Bacillus subtilis* в современной микробиотехнологии

Владимиров Л.Н.
Vladimirov L.N.

Владимиров Л.Н., доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУН Федеральный исследовательский центр "Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук" Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства им. М.Г. Сафронова, г. Якутск, e-mail: agronii@mail.ru

Неустроев М.П., доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией ветеринарной биотехнологии ФГБУН Федеральный исследовательский центр "Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук" Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства им. М.Г. Сафронова, г. Якутск, e-mail: mneyc@mail.ru

Тарабукина Н.П., доктор ветеринарных наук, профессор, заведующая лабораторией разработки микробных препаратов ФГБУН Федеральный исследовательский центр "Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"

Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства им. М.Г. Сафронова, г. Якутск, e-mail: hotubact@mail.ru

Ключевые слова: пробиотик, штаммы, микробиоценоз, мерзлотные почвы, *Bacillus subtilis*

Резюме: Якутский НИИСХ в последние два десятилетия целенаправленно разрабатывает биологические препараты, способствующие получению экологической чистой органической продукции животноводства. Впервые в России разработаны высокоэффективные инактивированные вакцины против мыта и сальмонеллезного аборта лошадей, утвержденных Россельхознадзором МСХ РФ. Параллельно с разработкой вакцин вели научные исследования по изучению микробной контаминации объектов внешней среды, микробиоты домашних, диких и ископаемых животных. В результате проведенных исследований установлено, что природа Якутии, особенно мерзлотные почвы, богаты уникальным микробным сырьем – бактериями рода *Bacillus*, перспективных в современной биотехнологии.

Штаммы *B. subtilis* ТНП-3 и ТНП-5, выделенные из мерзлотных почв обладают наиболее выраженной антагонистической активностью по отношению ко многим пато-

Arctic strains of *Bacillus subtilis* of in modern microbiotechnology

Vladimirov L.N. - Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center "Yakutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" Yakutsk Research Institute of Agriculture named after M.G. Safronova

Neustroev M.P. - Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center "Yakutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" Yakutsk Research Institute of Agriculture named after M.G. Safronova, Yakutsk State Agricultural Academy

Tarabukina N.P. - Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center "Yakutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" Yakutsk Research Institute of Agriculture named after M.G. Safronova

Key words: probiotic, strains, microbiocenosis, permafrost soils, *Bacillus subtilis*.

Abstract. Over the past two decades, the Yakutsk Research Institute of Agriculture has been deliberately developing biological products that contribute to the production of environmentally friendly organic livestock products. For the first time in Russia, highly effective inactivated vaccines have been developed against strangles and salmonella abortion of horses, approved by the Rosselkhoz nadzor of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation. In parallel with the development of vaccines, scientific research was conducted to study the microbial contamination of environmental objects, and the microbiota of domestic, wild, and fossil animals. As a result of the studies, it was found that the nature of Yakutia, especially frozen soils, is rich in unique microbial raw materials - bacteria of the genus *Bacillus*, promising in modern biotechnology. Strains of *B. subtilis* TNP-3 and TNP-5 isolated from permafrost soils have the most pronounced antagonistic activity against many pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms for humans, animals and plants. Strains produce a complex of enzymes. In addition, the strains are active inducers of endogenous interferon, increase the immunobiological reactivity of the body, do not have pathogenic properties for laboratory and farm animals. The probiotic "Sachabactisubtil" was developed on the basis of *B. subtilis* strains for the prophylaxis and treatment of dysbiosis, and the increase in the immunobiological reactivity of farm animals. The instructions for use were approved (06/06/2012), the drug was registered (71-111.12-0850 No. PVR-1.6 / 01632). The preventive and therapeutic effect is 91-100%. Preparations developed on the basis of *B. subtilis* isolated from permafrost soils are effective in the prevention and treatment of respiratory, digestive, reproductive, purulent-necrotic wounds, mycotoxicoses, correction of microbiocenoses, immunobiological reactivity of animals, as a component of inactivated vaccines, feed additives, and sanitary - hygiene products, promising for the preparation of feed (silage), bacterial fertilizers to increase the fertility and productivity of agricultural crops. The scientific novelty of the developments is confirmed by 42 patents of the Russian Federation. In order to commercialize scientific research, LLC Hotu-Bact Scientific and Production Center was established. The production of medicines for veterinary use is licensed by the Rosselkhoz nadzor of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation.

Для цитирования / For citation

Владимиров, Л.Н., Арктические штаммы *Bacillus subtilis* в современной микробиотехнологии / Владимир Л.Н., Неустроев М.П., Тарабукина Н.П. // Ветеринария и кормление. - 2020. - № . - С. 17-20.
Vladimirov, L.N., Arctic strains of *Bacillus subtilis* of in modern microbiotechnology / Vladimirov, L.N., Neustroev M.P., Tarabukina N.P. // Veterinary i kormlenie. - 2020. - № - P.17-20.

генным и условно-патогенным микроорганизмам для человека, животных и растений. Штаммы продуцируют комплекс ферментов. Кроме того, штаммы являются активными индукторами эндогенного интерферона, повышают иммунобиологическую реактивность организма, не обладают патогенными свойствами для лабораторных и сельскохозяйственных животных. Разработан на основе штаммов *B. subtilis* пробиотик "Сахабактисубтил" для профилактики и лечения дисбактериозов, повышения иммунобиологической реактивности сельскохозяйственных животных. Утверждена инструкция по применению (06.06.2012 г.) препарат зарегистрирован (71-111.12-0850 № ПВР-1.6/01632). Профилактический и лечебный эффект составляет 91–100%. Препараты, разработанные на основе *B. subtilis*, выделенных из мерзлотных почв эффективны в профилактике и лечении органов дыхания, пищеварения, воспроизводства, гнойно-некротических ран, микотоксикозов, корректровке микробиоценозов, иммунобиологической реактивности организма животных, в качестве компонента инактивированных вакцин, кормовых добавок, санитарно-гигиенических средств, перспективны при заготовке кормов (сенажировании, силосовании), бактериальных удобрений для повышения плодородия и урожайности сельскохозяйственных культур. Научная новизна разработок подтверждена 42 патентами РФ. В целях коммерциализации научных разработок создано ООО НПЦ "Хоту-Бакт", производство лекарственных средств для ветеринарного применения лицензировано Россельхознадзором МСХ РФ.

Введение

XXI век во всем мире считается периодом инновационного развития биотехнологий, особенно с использованием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Необходимость разработки и производства биологических препаратов для ветеринарного применения, растениеводства и плановое их использование в целях научно-технического обеспечения развития сельского хозяйства, снижения технологических рисков в продовольственной сфере и обеспечения производства органической продукции отмечены в Указах Президента РФ "О мерах по реализации государственной научно-технической политики в интересах развития сельского хозяйства" № 350 от 21.07. 2016 г., "О стратегии научно-технологического развития РФ" № 642 от 01.12. 2016 г.

При производстве органической продукции, согласно ФЗ № 280-ФЗ "Об органической продукции и о внесении изменений в отдельные экономические акты Российской Федерации" от 03.08.2018 г., который вступил в силу с 01.01 2020 г., предусматривается: – запрет на применение агрохимикатов, пестицидов, антибиотиков, стимуляторов роста и откорма животных, гормональных препаратов, а также применение для борьбы с вредителями, болезнями растений и животных средств биологического происхождения.

Табунное коневодство является одной из перспективных отраслей сельского хозяйства Якутии и России. Дальнейшее увеличение поголовья и продуктивности табунного коневодства сдерживается рядом факторов, среди которых значительное место занимает инфекционные болезни. Из них наиболее распространенными и причиняющими ощутимый экономический ущерб являются сальмонеллез, ринопневмония и мыт лошадей. Эти болезни широко распространены в странах азиатского континента России и странах СНГ. До недавнего времени против этих болезней не были разработаны специфические меры иммунопрофилактики. Впервые в России нами разработаны высокоэффективные инактивированные вакцины против мыта и сальмонеллезного аборта лошадей, утвержденных Россельхознадзором МСХ РФ. Параллельно с разработкой вакцин вели научные исследования по изучению микробной кон-

таминации объектов внешней среды, микробиоты домашних, диких и ископаемых животных. В результате проведенных исследований установлено, что природа Якутии, особенно мерзлотные почвы, богаты уникальным микробным сырьем – бактериями рода *Bacillus*, перспективных в современной биотехнологии.

В настоящее время мировая общественность уделяет серьезное внимание безопасности продукты питания, что наиболее ярко проявилось в отказе от использования антибиотиков в животноводстве стран Европейского союза с января 2006 года. Для решения проблемы антибиотикорезистентности предлагаются разработки нового поколения эффективных антибиотиков, бактериофагов, фитобиостиннов, иммуномодуляторов 1, Михалева. Ученые всего мира работают над конструированием пробиотиков как альтернативы антибиотикам. Россия также не остается в стороне от процессов, затронувших Европу, и последние десятилетия активно ведет разработку пробиотических препаратов.

Исходя из вышеизложенного, Якутский НИИСХ в последние два десятилетия целенаправленно разрабатывает биологические препараты, способствующие получению экологической чистой органической продукции животноводства.

Материал и методы

В экспериментах использовали штаммы *B. subtilis* ТНП-3 и *B. subtilis*-ТНП-5, выделенные из мерзлотных почв Якутии, депонированных во Всероссийской государственной коллекции штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве (ВГНКИ ветеринарных препаратов). В качестве тест-культур испытаны паспортизированные штаммы: *St. aureus* (шт. 209 P), *Str. equi* H-34, *Sal. abortus equi* БН-12, *E. coli* (шт. 1257), *Sal. pullorum* (шт. 106), *Br. abortus* (шт-82), *M. bovis* (шт. 14xВНИИБТЖ), а также штаммы - *St. aureus* K-I, *Sal. typhimurium*, *Sal. dublin*, *Pseudomonas* sp., *Micobacterium* sp., *R. Soloni*, *Streptomyces*, *Fusarium*, выделенные из патматериалов и объектов внешней среды.

Для идентификации микроорганизмов, изучения микробиоты, устойчивости к био - и абиотическим факторам использовали общепринятые в ветеринарной микробиологии, санитарии, иммунологии, биотехнологии методы исследований. Математическую обработку данных проводили с использованием прикладной программы Snedecor, Microsoft Excel, а также статистической обработке по методу Стьюдента.

Результаты и осуждения

В результате изучения формирования микробиоты кишечника сельскохозяйственных животных установлено, бактерии рода *Bacillus* доминируют и присутствуют с первых часов рождения животных и несут защитную функцию в период отсутствия лакто - и бифидобактерий, которые формируются значительно позже. Установлено, что бактерии рода *Bacillus* доминируют также в микробиоте диких животных. Результаты многолетних исследований позволяют заключить, что спорообразующие бактерии рода *Bacillus* являются полноправным представителем нормальной микробиоты животных в условиях Арктики [2].

Штаммы *B. subtilis* ТНП-3 и ТНП-5, выделенные из мерзлотных почв обладают наиболее выраженной антагонистической активностью по отношению ко многим патогенным и условно-патогенным микроорганизмам для человека, животных и растений. Штаммы продуцируют комплекс ферментов: протеазу, желатиназу, амилазу, целлюлазу, β -глюканазу, наиболее – ксиланазу и фруктозилтрансферазу. Кроме того, штаммы являются активными индукторами эндогенного интерферона, повышают иммунобиологическую реактивность организма. Штаммы бактерий не обладают патогенными свойствами для лабораторных и сельскохозяйственных животных 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Применение сочетания штаммов *B. subtilis* ТНП-3 и ТНП-5 с первых дней жизни новорожденным телятам и пороссятам способствует формированию нормальной микрофлоры кишечника, увеличивается количество бифидо- и лактобактерий, а также повышаются показатели естественной резистентности организма, снижает заболеваемость и предупреждает падеж новорожденных животных от диареи. Разработан и внедрен пробиотик "Сахабактисубтил" для профилактики и лечения дисбактериозов, повышения иммунобиологической реактивности сельскохозяйственных животных. Утверждена инструкция по применению (06.06.2012 г.) препарат зарегистрирован (71-111.12-0850 № ПБР-1.6/01632). Профилактический и лечебный эффект составляет 91-100%. Препарат Сахабактисубтил эффективно корректирует микробиоту крупного рогатого скота, лошадей, оленей, свиней, пушных зверей и птиц, способствует их росту, развитию, повышению среднесуточных привесов и сохранности поголовья [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Впервые при разработке инактивированных вакцин против мыта, сальмонеллеза, ринопневмонии лошадей в состав компонентов в качестве иммуномодулятора введен фильтрат культуральной жидкости штамма *B. subtilis* ТНП-3. Предложен способ лечения больных мытом лошадей, который предусматривает введение в носовую полость суспензии штамма *B. subtilis* ТНП-3. Эффективность нового метода выше на 14%, чем использование бициллина с этонием. [16, 17, 18].

Предлагаются к освоению технологическая инструкция и рекомендации по биологическому обеззараживанию и переработке навоза и птичьего помета в условиях Якутии с использованием штаммов *B. subtilis* ТНП-3 и ТНП-5. [2] Разработаны кормовые добавки, на основе вторичного сырья коровьего молока и органических отходов птицеводства, полученные путем микробиологического синтеза с использованием штаммов *B. subtilis* ТНП-3 и ТНП-5, которые являются источником незаменимых аминокислот и полезных бактерий [19, 20, 21]. Штаммы *B. subtilis* успешно испытаны в составе санитарно-гигиенического средства "Пробиодез 3+5" для санации вымени дойных коров [22, 23]. В настоящее время ведутся разработки и испытания целой серии новых пробиотических и ферментных препаратов на основе штаммов бактерий *B. subtilis*.

Научная новизна разработок подтверждена 42 патентами РФ. В целях коммерциализации научных разработок создано ООО НПЦ "Хоту-Бакт", производство лекарственных средств для ветеринарного применения лицензировано Россельхознадзором МСХ РФ.

Заключение

Таким образом, препараты, разработанные на основе

B. subtilis, выделенных из мерзлотных почв эффективны в профилактике и лечении органов дыхания, пищеварения, воспроизводства, гнойно-некротических ран, микотоксикозов, корректировке микробиоценоза, иммунобиологической реактивности организма животных, в качестве компонента инактивированных вакцин, минерально-витаминных добавок, премиксов и комбикормов, перспективен при заготовке кормов (сенажировании, силосовании), бактериальных удобрений для повышения плодородия и урожайности сельскохозяйственных культур. Препарат широко применяется в животноводческих хозяйствах республики, успешно апробирован в хозяйствах Новосибирской и Амурской областей, Монголии.

Наши препараты признаны в России, награждены медалями агропромышленных выставок неоднократно становились дипломантами конкурсов научных завершённых разработок Россельхозакадемии.

Широкий спектр биологической активности штамма *B. subtilis*, выделенных из мерзлотных почв, требует более пристального внимания ученых и проведения фундаментальных исследований. Расширение возможностей применения штаммов *B. subtilis* из мерзлотных почв не только в сельском хозяйстве, области охраны окружающей среды, и медицине будет способствовать разработке экологически безопасных эффективных инновационных биопрепаратов, так необходимых для здоровья людей и создания конкурентоспособной биофармапромышленности в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Михалева Т.В., Захарова О.И., Ильясев П.В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. Т. 55. № 2. С. 124-132.
2. Н.П. Тарабукина, М.П. Неустроев Ветеринарно-санитарные мероприятия при инфекционных болезнях животных в условиях Республики Саха (Якутия): Монография. РАСХН СО ЯНИИСХ. Изд-во ЯНЦ СО РАН. Якутск, 2000. 191 с.
3. Глотова Т.И., Тарабукина Н.П., Глов А.Г., Неустроев М.П. Изучение интерферониндуцирующей активности *Bacillus subtilis* *In vitro* *in vivo* // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: мат. Сибир. Междунар. ветерн. Конгресса (3-4 марта 2005 г.). Новосибирск, 2005. С. 123-129.
4. Осмаев И.А., Юров К.П., Неустроев М.П., Глов А.Г. Иммуномодулирующие свойства эндогенного интерферона у телят // Ветеринария. 2007. № 1. С. 11-12.
5. Неустроев М.П., Тарабукина Н.П., Федорова М.П. Использование пробиотика из штаммов *Bacillus subtilis* в сельском хозяйстве / аграрная наука сельскохозяйственному производству Монголии, Сибири и Казахстана: Сб. науч. докл. XII междунар. науч.-практ. конф. (Улан-Батор, 6-7 июня 2010 г.) Улан-Батор, 2010. Ч. 2. №1. С. 503-507.
6. Протодьяконова Г.П., Неустроев М.П., Тарабукина Н.П. Действие штаммов бактерий *Bacillus subtilis* на биологические свой-

Сведения об институте

Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства имени М.Г. Сафронова создан в 1956 г. Основной целью деятельности института является проведение фундаментальных и прикладных научных исследований, опытно-конструкторских работ, внедрение достижений науки по следующим направлениям: экономика и земельные отношения; растениеводство и земледелие; зоотехния; ветеринарная медицина; сельскохозяйственная биотехнология; хранение и переработка сельскохозяйственной продукции. Институт имеет 15 научных подразделений, 2 малых инновационных предприятия – ООО "Наука" по производству семян сельскохозяйственных культур и ООО НПЦ "Хоту-Бакт" по производству биопрепаратов. Численность работников института составляет 152 чел., в т.ч. научных сотрудников 85 чел., из них докторов наук 10 чел., кандидатов наук – 42 чел., профессоров – 5, член-корреспондент РАН – 1.

Основными достижениями института за последние годы являются: создание и внедрение в производство сортов сельскохозяйственных культур, выведение и сохранение пород крупного рогатого скота, лошадей, оленей, разработка ветеринарных биопрепаратов; разработка и внедрение в производство новых технологий возделывания сельскохозяйственных культур, содержания, кормления, воспроизводства, лечения животных, переработки сельскохозяйственных продуктов (созданы 50 сортов сельскохозяйственных культур; 3 породы лошадей – Якутская, Мегежекская и Приленская, 2 типа лошадей якутской породы (янский, колымский); разработаны 9 ветеринарных биопрепаратов; 25 нормативно-технических документаций на молочные, мясные и рыбные продукты; научно-методологические положения по улучшению условий функционирования отраслей АПК Республики Саха (Якутия), в том числе развитию воспроизводственных процессов в сельском хозяйстве, совершенствованию системы управления и взаимоотношений в комплексе в условиях интеграции, глобализации, традиционного и экстремального хозяйствования региона.

ства микобактерий туберкулеза in vitro // Ветеринарная медицина. 2012. №2. С. 15-17.

7. Слина К.Н., Прокопьева Н.И., Тарабукина Н.П. Изучение антагонистической активности спорового пробиотика против микобактерий птичьего вида // Доклады РААСХ. 2014. № 6. С. 53-55.

8. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Stepanova A.M., Parnikova S.I., Petrova S.G., Zhirkov A.D., Romanova U.N., Ivanova L.I. Bactericidal action of the *Bacillus subtilis* Bacterial Strains on the agents of leptospirosis // Russian Agricultural sciences. 2015. Vol.41, №5. P.403-405

9. Парникова С.И., Тарабукина Н.П., Неустроев М.П. С794 "Пробиотический препарат Сахабактисубтил для профилактики и лечения дисбактериоза новорожденных телят": Монография; [под. Ред. М.П. Неустроев]. Новосибирск: Изд. ООО "СибАК", 2019. 90 с.

10. Неустроев М.П., Тарабукина Н.П., Федорова М.П., Ягловский С.А. Пробиотик Хонгуринобакт для молодняка северных оленей // Ветеринария. 2010. №7. С. 8-10

11. Fedorova M.P., Parnikova S.I. Tarabukina N.P. Bread spectrum probiotics (Sakhabactisubtil) recovered from Yakutia permafrost soil // Veterinary World-Open Access, Per. Reviewed Journal, 2011. Vol. 4. № 5. P. 222-224

12. Татаринова С.С., Неустроев М.П., Тарабукина Н.П. Применение штаммов *Bacillus subtilis* в профилактике послеродовых осложнений коров австрийской селекции в условиях Якутии // Достижения науки и техники АПК. 2011. №5. С. 66-68

13. Максимова А.Н., Тарабукина Н.П. Препарат "Сахабактисубтил" в санации ледников в условиях вечной мерзлоты для хранения кормов в клеточном звероводстве // Материалы МНПК "Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства", посв. 90-летию ВНИИОЗ (Киров, 22-25 мая 2012 г.). Киров, 2012. С. 596.

14. Степанова А.М., Федорова М.П., Неустроев М.П. Тарабукина Н.П. Пробиотик "Норд-Бакт" как альтернатива применения антибиотиков в промышленном птицеводстве // Достижения науки техники в АПК 2011. №. 5. С. 65-66

15. Неустроев М.П., Петрова С.Г., Баишев А.А. Применение пробиотика "Сахабактисубтил" для коррекции микробиоты молодняка лошадей табунного содержания // Вестник БГСХА. 2015 г. №2 С.19-20

16. Неустроев М.П., Тарабукина Н.П., Баишев А.А. Применение *Bac. subtilis* в качестве иммуномодулятора // Проблемы стабилизации и развития сельского хозяйства Казахстана, Сибири и Монголии: Мат. III Междунар. науч.-практ. конф. (Алма-Аты 18-19 июля 2000 г.). Новосибирск, 2000. С. 204.

17. Неустроев М.П., Тарабукина Н.П., Петрова С.Г., Ордахов И.А., Баишев А.А. Культуральная жидкость из штамма бактерий *Bacillus subtilis* - как иммуномодулятор для вакцины против ринопневмонии лошадей // Сб. науч. тр. Научно-технический прогресс в коневодстве. Рязань, 2010. № 52. С. 314-321

18. Неустроев М.П., Юров К.П., Алексеенкова С.В., Тарабукина Н.П., Петрова С.Г., Баишев А.А. Результаты лабораторного контроля иммуногенности инактивированной вакцины против ринопневмонии и сальмонеллезного аборт лошадей // Российская сельскохозяйственная наука. 2016. №. 4. С. 74-77.

19. Тарабукина Н.П., Федорова М.П., Матвеев Н.А., Неустроев М.П., Степанова А.М., Парникова С.И. Пробиотической кормовой продукт // Хранение и переработка сельхозсырья. 2015. № 3. С. 47-50.

20. Степанова А.М., Тарабукина Н.П., Неустроев М.П. и др. Кормовая добавка полученная путем микробиологического синтеза из отходов птицеводства // Труды Всеросс. НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко. 2016. Т. 79. С. 289-296.

21. Степанова А.М., Тарабукина Н.П., Скрябина М.П., Неустроев М.П., Парникова С.И. Кормовая добавка из помета - источник аминокислот и полезных бактерий // Вестник РУДН. Серия: агрономия и животноводство. 2019. Т. 14. №4. С. 466-480.

22. Дулова С.В., Тарабукина Н.П., Парникова С.И. Применение санитарно-гигиенического средства на основе штаммов бактерий *B. subtilis* для обработки кожи сосков вымени коров // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2018. № 4 (48). С. 70-75.

23. Тарабукина Н.П., Неустроев М.П., Обоева Н.А., Максимова А.Н. Дезинфекция помещений в присутствии телят // Сибирский вестник науки. 2019. Т. 49. № 5. С. 88-93

References

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

2. Tarabukina N.P., Neustroev M.P. Veterinary and sanitary measures for infectious animal diseases in the Republic of Sakha (Yakutia): Monograph. RAASN WITH YANIISH. Publishing House of the NSC SB RAS. Yakutsk, 2000. 191 p.

3. Glotova T.I., Tarabukina N.P., Glotov A.G., Neustroev M.P. The study

of the interferon-inducing activity of *Bacillus subtilis* in vitro in vivo // Actual problems of veterinary medicine: mat. Siberia Int. veter. Congress (March 3-4, 2005). Novosibirsk, 2005. P. 123-129.

4. Osmaev I.A., Yurov K.P., Neustroev M.P., Glotov A.G. Immunomodulating properties of endogenous interferon in calves // Veterinary Medicine. 2007. №. 1. P. 11-12.

5. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Fedorova M.P. The use of probiotic from strains of *Bacillus subtilis* in agriculture // Agricultural science for agricultural production of Mongolia, Siberia and Kazakhstan: Sat. wow. dokl. XII international scientific-practical conf. (Ulaan-baatar, June 6-7, 2010) Ulaan-baatar, 2010. Part 2. №. 1. P. 503-507.

6. Protodyakonova G.P., Neustroev M.P., Tarabukina N.P. The effect of bacterial strains of *Bacillus subtilis* on the biological properties of mycobacterium tuberculosis in vitro // Veterinary medicine. 2012. № 2. P. 15-17.

7. Slinina K.N., Prokopyeva N.I., Tarabukina N.P. The study of the antagonistic activity of the spore probiotic against avian mycobacteria // Reports of the RAAS. 2014. №. 6. P. 53-55.

8. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Stepanova A.M., Parnikova S.I., Petrova S.G., Zhirkov A.D., Romanova U.N., Ivanova L.I. Bactericidal action of the *Bacillus subtilis* Bacterial Strains on the agents of leptospirosis // Russian Agricultural sciences. 2015. Vol.41. №. 5. P.403-405

9. Parnikova S.I., Tarabukina N.P., Neustroev M.P. С794 "Probiotic preparation Sahabactisubtil for the prevention and treatment of dysbiosis of newborn calves": Monograph; [under. Ed. M.P. Disorders]. Novosibirsk: Publishing House SibAK LLC, 2019. 90 p.

10. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Fedorova M.P., Yaglovsky S.A. Probiotic Hongurinobact for young reindeer // Veterinary medicine. 2010. №.7. P. 8-10

11. Fedorova M.P., Parnikova S.I. Tarabukina N.P. Bread spectrum probiotics (Sakhabactisubtil) recovered from Yakutia permafrost soil // Veterinary World-Open Access, Per. Reviewed Journal, 2011. Vol. 4. №. 5. P. 222-224

12. Tatarinova S.S., Neustroev M.P., Tarabukina N.P. The use of strains of *Bacillus subtilis* in the prevention of postpartum complications of cows of Austrian selection in the conditions of Yakutia // Achievements of science and technology of the agricultural sector. 2011. №5. P. 66-68

13. Maksimova A.N., Tarabukina N.P. The drug "Sahabactisubtil" in the rehabilitation of glaciers in permafrost conditions for storing feed in cell farming // Materials of MNPK "Modern problems of nature management, hunting and animal farming", dedicated. The 90th anniversary of VNIIOZ (Kirov, May 22-25, 2012). Kirov, 2012. P. 596.

14. Stepanova A.M., Fedorova M.P., Neustroev M.P. Tarabukina N.P. Probiotic "Nord-Bact" as an alternative to the use of antibiotics in industrial poultry // Achievements of science of technology in the agricultural sector 2011. №. 5. P. 65-66

15. Neustroev M.P., Petrova S.G., Baishev A.A. The use of the probiotic "Sahabactisubtil" for the correction of the microbiota of young horses of herd content // Bulletin of BSAA. 2015, №. 2 P.19-20

16. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Baishev A.A. Application of *Bac. subtilis* as an immunomodulator // Problems of stabilization and development of agriculture in Kazakhstan, Siberia and Mongolia: Mat. III International scientific-practical conf. (Alma-Ata July 18-19, 2000). Novosibirsk, 2000. P. 204.

17. Neustroev M.P., Tarabukina N.P., Petrova S.G., Ordakhov I.A., Baishev A.A. Culture fluid from a bacterial strain *Bacillus subtilis* - as an immunomodulator for a vaccine against equine rhinopneumonia // Sat. scientific tr Scientific and technical progress in horse breeding. Ryazan, 2010. №52. P. 314-321

18. Neustroev M.P., Yurov K.P., Alekseenkova S.V., Tarabukina N.P., Petrova S.G., Baishev A.A. The results of laboratory control of the immunogenicity of an inactivated vaccine against rhinopneumonia and salmonella abortion in horses // Russian Agricultural Science. 2016. № 4. P. 74-77.

19. Tarabukina N.P., Fedorova M.P., Matveev N.A., Neustroev M.P., Stepanova A.M., Parnikova S.I. Probiotic feed product // Storage and processing of agricultural raw materials. 2015. № 3. P. 47-50.

20. Stepanova A.M., Tarabukina N.P., Neustroev M.P. and others. Feed additive obtained by microbiological synthesis from poultry waste // Transactions of All-Russian. Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Y.R. Kovalenko. 2016.Vol. 79. P. 289-296.

21. Stepanova A.M., Tarabukina N.P., Scriabin M.P., Neustroev M.P., Parnikova S.I. Litter feed supplement - a source of amino acids and beneficial bacteria // Bulletin of RUDN University. Series: agronomy and animal husbandry. 2019.Vol. 14. № 4. P. 466-480.

22. Dulova S.V., Tarabukina N.P., Parnikova S.I. The use of a sanitary-hygiene product based on *B. subtilis* bacteria strains for treating the skin of the nipples of the udder of cows // Bulletin of the Bashkir State Agrarian University. 2018. № 4 (48). P. 70-75.

23. Tarabukina N.P., Neustroev M.P., Обоева Н.А., Максимова А.Н. Disinfection of premises in the presence of calves // Siberian Journal of Science. 2019. Vol. 49. № 5. P. 88-93