Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство аграрної політики України**

#### Державний науково-контрольний інститут

**біотехнології і штамів мікроорганізмів**

на правах рукопису

ПІНЧУК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА

 УДК 636.09:579.62:57.082.5:57.086.14

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ДОВГОТРИВАЛОГО

ЗБЕРІГАННЯ БАКТЕРІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ

СОРБЦІЙНО-КОНТАКТНОГО ЗНЕВОДНЕННЯ

16.00.03 – ветеринарна мікробіологія та вірусологія

### Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата ветеринарних наук

**Науковий керівник**:

Головко А. М.,

доктор ветеринарних наук, професор, академік УААН

Київ – 2008

**ЗМІСТ**

 стор.

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1 | 11 |
| ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 11 |
| 1.1 Методи і способи довготривалого зберігання бактерій | 11 |
| 1.2 Вплив різних складових середовищ культивування, технологічних режимів висушування на життєздатність бактерій | 20 |
| 1.3 Роль захисних середовищ в ефективності тривалого зберігання бактерій | 30 |
| 1.4 Особливості підходів при довготривалому зберіганні різних таксономічних видів бактерій | 34 |
| 1.5 Напрямки застосування методу сорбційно-контактного зневоднення в роботі з біологічними об'єктами | 38 |
| РОЗДІЛ 2 | 44 |
| МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 44 |
| РОЗДІЛ 3 | 57 |
| 3.1 Результати власних досліджень | 57 |
| 3.1.1 Підбір компонентів і оптимальних режимів для контактногозневоднення бактеріальних клітин | 57 |
| 3.1.2 Вивчення впливу різних співвідношень адсорбенту з адсорбтивом на основні біологічні властивості мікроорганізмів та проведення підбору оптимального їх співвідношення | 66 |
| 3.1.3 Підбір ефективних захисних стабілізувальних середовищ для сорбційно-контактного зневоднення | 83 |
| 3.1.4 Відпрацювання процесу десорбції бактеріальних клітин з твердого носія із збереженням високої активності висушених препаратів | 89 |

|  |  |
| --- | --- |
| 3.1.5 Підбір оптимальних вихідних концентрацій бактеріальних суспензій для контактного зневоднення | 92 |
| 3.2 Розробка системи заходів щодо запобігання контамінації культур бактерій при проведенні контактного зневоднення | 98 |
| 3.3 Порівняльне вивчення в динаміці рівня збереження життєздатності після сорбційно-контактного зневоднення та ліофілізації | 100 |
| 3.4 Дослідження впливу різних методів довготривалого зберігання бактерій на їх ультраструктуру та морфологічні властивості | 106 |
| 3.5 Порівняльне вивчення впливу контактного зневоднення та ліофілізації на культурально-біохімічні, антигенні й патогенні властивості бактерій різних видів | 114 |
| 3.6 Розробка та відпрацювання технології довготривалого зберігання бактерій з використанням методу сорбційно-контактного зневоднення | 124 |
| РОЗДІЛ 4 | 130 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ | 130 |
| ВИСНОВКИ | 142 |
| ПРОПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКИ | 145 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 146 |
| ДОДАТОК А Таблиці  | 170 |
| ДОДАТОК Б Патент, "Методичні рекомендації по довготривалому збереженню бактерій методом сорбційно-контактного зневоднення" | 172 |
| ДОДАТОК В Акт комісійного випробування технології контактного висушування штамів мікроорганізмів для їх довготривалого зберігання, акти впровадження | 183 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

МПБ – м׳ясо-пептонний бульйон;

МПА – м׳ясо-пептонний агар;

МППБ – м׳ясо-пептонний печінковий бульйон;

ІХН – ізотонічний розчин хлористого натрію;

БФР – буферний фізіологічний розчин;

ЛД50 – смертельна доза, що викликає загибель 50 % заражених тварин;

РН – концентрація водневих іонів;

КБ-4П-2 – марка органічного адсорбенту;

КУ-2-8 – марка органічного адсорбенту;

МСКГ – марка неорганічного адсорбенту;

РА – реакція аглютинації;

АГ – антиген;

ВРХ – велика рогата худоба;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

РНК - рибонуклеїнова кислота;

КЧС – класична чума свиней;

ВГХК – вірусна геморагічна хвороба кролів;

Г+ – Грампозитивні;

Г– – Грамнегативні;

КУО – колонієутворююча одиниця

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Перед науково-дослідними та діагностичними мікробіологічними лабораторіями, діяльність яких спрямована на зберігання та підтримання штамів мікроорганізмів у високоактивному стані, стоїть надзвичайно важливе завдання – розробка таких методів і способів довготривалого зберігання мікроорганізмів, які б забезпечували максимальне збереження життєздатності та основних біологічних властивостей вихідних культур як на початкових етапах підготовки зразків, так і впродовж тривалого зберігання виготовлених зразків штамів мікроорганізмів.

Для вирішення зазначеного завдання необхідне розв'язання багатьох питань, основними з яких є вивчення механізмів кріопошкодження, кріозахисту і репарації біологічних об'єктів [1, 2].

До того ж актуальними на сьогодні є і питання подальшого вдосконалення механізації і автоматизації процесів висушування; уточнення умов спрощення тривалого зберігання біопрепаратів; підвищення ефективності існуючого й експериментального обладнання, що розробляється на основі більш глибокого вивчення теоретичних основ теплофізичних процесів і молекулярних змін у біологічних матеріалах, а також підбору таких захисних середовищ, які б забезпечували стабільність висушених препаратів, не впливаючи на їх активність і специфічність [2–5].

Як правило, для підтримання мікроорганізмів у життєздатному стані широко використовують ліофілізацію, зберігання в замороженому стані при помірно низьких температурах і кріоконсервування [3, 5].

Численні дані літератури свідчать про те, що на сьогодні найбільш поширеним методом довготривалого зберігання бактерій є ліофільне висушування [1, 3, 5, 6]. Хоча цей метод висушування і задовольняє дослідників за багатьма показниками висушеного матеріалу, проте він потребує багато часу для його здійснення, відпрацювання показників режиму

висушування, таких як: термін, температура, тиск, а також визначення інгредієнтів захисного середовища та їх кількісний вміст [3, 5, 6].

Крім того, одним із недоліків методу ліофільного висушування є необхідність у постійному технологічному обслуговуванні впродовж усього процесу висушування та технічному обслуговуванні сушильного агрегату, на якому проводиться цей процес. А значне зниження життєздатних клітин (від 10 до 60 %) як на етапах ліофілізації, так і при тривалому зберіганні висушених зразків обмежує використання ліофільного висушування з метою довготермінового зберігання колекційних культур бактерій [1, 3, 6].

Проаналізувавши переваги та недоліки існуючих методів консервування біологічного матеріалу, ми можемо впевнено констатувати, що на сьогодні задачею першочергового значення є розробка ефективного, щадного на всіх етапах висушування, з мінімальними інструментальними й енергетичними затратами методу, який можна ефективно використовувати для довготривалого зберігання колекційних культур бактерій.

У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує достатньо простий, доступний та порівняно новий для біологічної промисловості метод сорбційно-контактного зневоднення.

Вивчення даного питання відкриває шлях до розробки науково обґрунтованої технології довготривалого зберігання бактерій з використанням методу сорбційно-контактного зневоднення. Ці актуальні положення і визначили вибір напрямів наших досліджень та методи виконання роботи.

**Зв'язок роботи з іншими науковими програмами, планами та темами.**

Дисертаційна робота є складовою частиною досліджень відділу біотехнології і контролю якості бактеріальних препаратів Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів, які виконувалися згідно з тематичними планами науково-дослідних робіт: "Розробити методи підтримання та збереження у високоактивному стані колекційних культур мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів), що знаходяться в установах ветеринарної медицини України з наступним впровадженням їх при промисловому виготовленні біопрепаратів" (2002–2003 рр., № державної реєстрації 0101U000542); "Розробити технологію контактного висушування штамів мікроорганізмів та біологічних препаратів" (2002–2004 рр., № державної реєстрації 0102U006737) та "Колекція штамів патогенних для тварин мікроорганізмів Національного центру штамів мікроорганізмів Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів" (2005–2006 рр., № державної реєстрації 0105U003218).

**Мета та задачі досліджень.** Метою роботи була розробка технології довготривалого зберігання бактерій різних видів із використанням методу сорбційно-контактного зневоднення та оцінка її ефективності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Провести підбір компонентів для сорбційно-контактного зневоднення бактерій і відпрацювати оптимальні режими поступового зневоднення бактеріальних клітин.

2. Вивчити вплив різних співвідношень адсорбенту з адсорбтивом на основні біологічні властивості мікроорганізмів та провести підбір оптимального їх співвідношення.

3. Провести підбір захисного стабілізувального середовища для бактерій різних видів.

4. Відпрацювати процес десорбції бактеріальних клітин з твердого носія та провести підбір оптимальних вихідних концентрацій бактеріальних суспензій для контактного зневоднення.

5. Провести порівняльне вивчення впливу контактного зневоднення та ліофілізації на ультраструктуру, життєздатність, культурально-морфологічні, тинкторіальні, біохімічні, антигенні й патогенні властивості бактерій різних видів.

***Об'єкт дослідження*** – методи довготривалого зберігання мікроорганізмів: сорбційно-контактне зневоднення та ліофільне висушування.

***Предмет дослідження*** – культури бактерій, висушені методами сорбційно-контактного зневоднення та ліофілізації, їх ультраструктура, рівень збереження життєздатності, культурально-морфологічні, тинкторіальні, біохімічні, антигенні та патогенні властивості, складові сорбційно-контактного зневоднення.

***Методи дослідження:*** Робота виконана з використанням бактеріологічних, серологічних, електронно-мікроскопічних та статистичних методів досліджень.

**Наукова новизна роботи.** Уперше розроблено технологію довготривалого зберігання бактерій різних видів із використанням методу сорбційно-контактного зневоднення.

Підібрано набір складових, на основі яких розроблено сорбційно-дисперсійний модуль для контактного зневоднення штамів мікроорганізмів. Установлено оптимальні режими поступового зневоднення бактеріальних клітин.

Вивчено вплив процесу сорбційно-контактного зневоднення на основні біологічні властивості бактерій різних видів, їх ультраструктуру та рівень збереження життєздатності впродовж тривалого зберігання. Проведено порівняльне вивчення ефективності методів ліофільного висушування та контактного зневоднення.

Розроблено систему заходів щодо запобігання контамінації культур мікроорганізмів при проведенні контактного зневоднення та рекомендації по довготривалому збереженню бактерій з використанням методу сорбційно-контактного зневоднення для лабораторій ветеринарної медицини, депозитаріїв та науково-дослідних закладів.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена деклараційним патентом (UA) на корисну модель № 5333 U; 7 C12N1/20, 15.03.05 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** Практичне значення роботи полягає в тому, що запропонована технологія довготривалого зберігання бактерій забезпечує збереження основних біологічних властивостей бактерій, їх ультраструктури та високого рівня життєздатності як на стадіях приготування препаратів, так і впродовж їх довготривалого зберігання.

Запропонована технологія дозволяє виключити із технології тривалого зберігання бактерій енергоємне, дороге сублімаційне та холодильне обладнання, скоротити терміни отримання сухих препаратів високої якості (в 10 разів швидше порівняно з ліофільним висушуванням) та значно спростити технологічні прийоми висушування.

За результатами досліджень розроблено "Методичні рекомендації по довготривалому збереженню бактерій методом сорбційно-контактного зневоднення", які затверджені Науково-методичною радою Державного департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України (протокол № 4 від 23 грудня 2004 року). Отримані результати досліджень упроваджені в науково-дослідних установах ветеринарної медицини, а також використовуються в навчальному процесі при підготовці спеціалістів і магістрів ветеринарної медицини аграрних ВНЗ України ІV рівня акредитації в процесі вивчення дисциплін «Мікробіологія», «Вірусологія», «Біотехнологія».

**Особистий внесок здобувача.** Особистий внесок здобувача полягає в безпосередньому виконанні всього обсягу робіт за темою дисертації, а саме: аналізі літературних джерел, підборі методів і методик, здійсненні наукових експериментів, їх статистичної обробки й аналізу первинних даних, узагальненні результатів власних досліджень, формулюванні наукових положень і висновків, що підтверджується відповідною документацією. Програма наукових досліджень розроблялась разом з науковим керівником. Здобувач брав безпосередню участь у розробці методичних рекомендацій по

довготривалому збереженню бактерій методом сорбційно-контактного зневоднення.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися та отримали загальне схвалення на звітних сесіях вченої ради Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів упродовж 2002–2006 рр.; звітних сесіях Науково-методичної ради Державного департаменту ветеринарної медицини у 2002–2004 рр.; Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні проблеми ветеринарної медицини в умовах сучасного ведення тваринництва" (м. Феодосія, АР Крим, 26 травня – 2 червня 2003 р.); Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених "Сучасні проблеми діагностики інфекційних хвороб тварин" (2–3 грудня 2003 р., м. Харків); II Міжнародному конгресі спеціалістів ветеринарної медицини (3–4 серпня 2004 р., м. Київ).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 друкованих праць, з яких 3 – у фахових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України; отримано деклараційний патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Основний зміст дисертації викладено на 145 сторінках комп'ютерного тексту та ілюстровано 22 таблицями і 45 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, результатів власних досліджень, обговорення результатів власних досліджень, висновків і практичних пропозицій виробництву, списку джерел літератури та додатків. Список літератури включає 236 найменувань джерел, серед яких 94 – іноземних авторів.

ВИСНОВКИ

1. **У дисертаційній роботі теоретично узагальнено і практично обґрунтовано ефективність застосування технології довготривалого зберігання бактерій з використанням методу сорбційно-контактного зневоднення в лабораторіях ветеринарної медицини, депозитаріях та науково-дослідних установах з метою довготривалого зберігання бактерій різних видів. Установлено, що контактне зневоднення бактерій має технологічні переваги, мінімальне інструментальне забезпечення, а також щадний режим висушування, за рахунок чого забезпечується збереження біологічних властивостей та структури мікроорганізмів. Розроблено систему заходів щодо запобігання контамінації культур бактерій при проведенні контактного зневоднення.**
2. **Підібраний набір складових для сорбційно-дисперсійного модуля, до складу якого входять: наповнювач-зневоднювач біомаси – гранульована іонообмінна смола марки КБ-4П-2, дезагрегант-диспергатор біомаси – гідрофобний аеросил марки АМ-1-300 і посередник зневоднювач – лактоза та відпрацьований режим поступового зневоднення бактеріальних клітин забезпечують високий рівень життєздатності бактерій (кишкової палички – (98,0±1,6) %; сальмонел – (98,0±2,0) %; стрептококів – (98,5±1,4) %) як на етапах зневоднення, так і в процесі тривалого зберігання, відповідно *Escherichia coli* – (83,6±3,6) %; *Salmonella cholerae suis* – (78,5±4,1) %; *Streptococcus faecalis* – (85,8±2,6) %.**
3. **Співвідношення адсорбенту до адсорбтиву 4:1–5:1 забезпечує повне збереження біологічних властивостей та високий рівень життєздатності мікроорганізмів і практично не відрізняється для різних видів бактерій (*E. сoli, Salm. ch. suis, Str. faecalis, Staph. aureus* – 5:1, *Er. rhusiopathiae, Cl. oedematiens* – 4:1, а для *Bacillus cereus* оптимальними були співвідношення – 4:1 та 5:1).**
4. **Ефективність довготривалого зберігання бактерій, висушених методом сорбційно-контактного зневоднення, залежить від захисного стабілізувального середовища, використання якого необхідно здійснювати з урахуванням видових особливостей бактерій. Так, найкращий рівень збереження життєздатних клітин *Escherichia coli* *№ 1084* (85,6±2,2) % і *Salmonella cholerae suis* *№ 9* (82,5±4,2) % забезпечує середовище, до складу якого входять: сахароза, тіосечовина, глутамат натрію та пептон; *Streptococcus faecalis* *"Костянтинівський"* (87,6±2,8) %, *Staphylococcus aureus АТСС* (84,8±3,3) % та тест-штаму *Bacillus cereus* *АТСС* (86,0±4,3) % – сахарозо-желатинове середовище; *Clostridium oedematiens* *198* – сахарозо-желатинове та середовище Файбіча; *Erysipelothrix rhusiopathiae* *№ 149* (75,3±4,0) % – сахарозо-пептон-желатинове середовище.**
5. **Оптимальною вихідною концентрацією бактеріальних клітин у суспензії, яка забезпечує високий рівень життєздатності контактно зневоднених мікроорганізмів упродовж 2 років зберігання є 2×109 мікробних клітин на 1 г сухого препарату.**
6. **Сорбційно-контактне зневоднення практично не викликає негативних змін з боку ультраструктури бактеріальної клітини та пошкоджень її оболонки. Тоді як ліофілізація часто призводить до зміни форми клітин, лізису та зморщування бактеріальної оболонки.**
7. **Сорбційно-контактне зневоднення забезпечує можливість тривалого зберігання бактерій (впродовж 2 років) без змін культурально-морфологічних, тинкторіальних, біохімічних, антигенних і патогенних властивостей.**
8. **Загибель клітин на етапах процесу зневоднення для бактерій, що піддаються сорбційно-контактному зневодненню, становить у середньому близько 3 %, у той час як у ліофільно висушених бактерій відсоток загиблих бактеріальних клітин у процесі ліофілізації сягає до 10 %.**

**У кінці терміну зберігання (через 2 роки) ці показники становлять відповідно 15–25 % та 15–45 %.**

1. **Розроблена технологія висушування бактерій методом сорбційно-контактного зневоднення дозволяє отримувати препарати високої якості, вільні від контамінації сторонньою бактеріальною і грибковою мікрофлорою, без сторонніх домішок, конгломератів і цвілі, із залишковою вологістю в межах 10–13 %.**

ПРОПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКИ

1. "Методичні рекомендації по довготривалому збереженню бактерій методом сорбційно-контактного зневоднення", затверджені Науково-методичною радою Державного департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України(протокол № 4 від 23 грудня 2004 року).

2. Технологія довготривалого зберігання бактерій з використанням методу сорбційно-контактного зневоднення з метою тривалого зберігання мікроорганізмів може бути використана в лабораторіях ветеринарної медицини, депозитаріях і науково-дослідних установах ветеринарної медицини.

3. Результати досліджень рекомендуємо включати в програму дисциплін "Мікробіологія", "Вірусологія" та "Біотехнологія" для викладання студентам факультетів ветеринарної медицини навчальних закладів III та IV рівнів акредитації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Родичева Э. К., Медведева С. Е. Коллекции культур – способ сохранения микробиологических ресурсов // Коррекция гомеостаза: Матер. 7 Всерос. симп., Красноярск, 17–22 марта, 1996. – Красноярск, 1996. – С. 72–73.
2. Комагата К. Размножение и хранение лабораторных микроорганизмов // Ежегодные отчеты о научной деятельности Института физиологических и химических исследований. – Токио: Рикагаку кэнкюдзе кэнкю нэмпо (RIKEN), 1988. – С. 257–264.
3. Никитин Е. Е., Звягин И. В. Замораживание и высушивание биологических препаратов. – М., 1971. – 342 с.
4. Аркадьева З. А. Факторы, влияющие на жизнеспособность и свойства микроорганизмов при различных методах хранения // Научн. докл. высшей школы. Биолог. науки. – 1983. – № 4. – С. 93–105.
5. Герна Р. Хранение микроорганизмов // Методы общей бактериологии. – М.: Мир, 1983. – Т. 1. – С. 512–534.
6. Основні методи лабораторних досліджень у клінічній бактеріології // ВООЗ. – Женева. – 1994.
7. Квасников Е. И., Нестеренко О. А. Молочно-кислые бактерии и пути их использования. – М.: Наука, 1975. – 384 с.
8. Цуцаева А. А. Криобиология и биотехнология. – К.: Наук. думка, 1987. – 216 с.
9. Цуцаева А. А. Криоконсервирование клеточных суспензий.– К.: Наук. думка, 1983. – 240 с.
10. Calcott P. H. Cryopreservation of microorganisms // CRC Critical Reviews in Biotechnology. – 1986. – Vol. 4, № 3. – P. 279–296.
11. Calcott P. H., Lee S. K., MacLeod R. A. The effect of cooling and warming rates on the survival of a variety of bacteria // Can. J. Microbiol. – 1976. – Vol. 22, № 1. – P. 106–109.
12. Yamasato K., Okuno D., Ohtomo T. Preservation of bacteria by freezing at moderately low temperatures // Cryobiology. – 1973. – Vol. 10, № 5. – P. 453–463.
13. Автушенко С. С., Бабкин Е. И., Александренкова О. Г. Хранение посевных культур микроорганизмов при низких температурах // Микробиология. – 1988. – Т. 57, № 2. – С. 333–337.
14. Feltham R. K. A., Stevens M. Long-term storage of beads at –760C – results after 5 years / Proceeding of the 4 Int. Conf. On Culture collrations. – Brno, Chechoslovakia, july 20–24, 1981. – P. 16–17.
15. Prabhakaran K., Harris E. B., Kirchkheimer W. K. Survival of *Mycobacterium leprae* in tissues kept frozen at –800C // Microbes. – 1976. – Vol. 1. – P. 193–195.
16. White D. J., Sands R. S. Storage of bacteria at –760C // Med. Zab. Sci. – 1985. – Vol. 42, № 3. – P. 289–290.
17. Yamasato K., Okuno D., Ohtomo T. Survival of bacteria frozen and stored at -530C for 92 months // Cryobiology. – 1978. – Vol. 15, № 6. – P.691–692.
18. Лянная А. М., Гончарова Г. И. Кислотообразующие и антагонистические свойства бифидобактерий // Эпидемиология, клиника, профилактика и лечение острых и хронических кишечных инфекций: Сб. науч. работ. – Л., 1975. – С. 92–93.
19. Tanguay A. E., Bogert A. B. Survival of *Saccharomyces cerevisiae* and *Sarcina lutea* at refrigerator temperatures // Appl. Microbiol. – 1974. – Vol. 27, № 6. – P. 1175–1176.
20. Christopher F. M., Smith G. C., Vanderzant C. Effect of temperature and pH on the survival of *Campylobacter fetus* // J. Food Protection. – 1982. – Vol. 45, № 4. – P. 253–259.
21. Hanna M. O., Stewart J. C., Carpenter Z. L. Effect of heating, freezing and pH on *Yersinia enterocolitica* – like organisms from meat // J. Food Protection. – 1977. – Vol. 40, № 9. – P. 689–692.
22. Op den Camp H. J., Veerkamp J. H., Oosterhof A. Cell surface hydrophobicity of *Bifidobacterium bifidum* subsp. pennsylvanicum // Antonic Van Leewenhoek. – 1985. – Vol. 51, № 3. – P. 303–312.
23. Сидякина Т. М. Консервация микроорганизмов. – Пущино, 1985. – 63 с.
24. Mackenzie A. P. Comparative studies of the freeze-drying survival of various bacteria: gram type, suspending medium and freezing rate // Develop. Biol. Stand. – 1977. – Vol. 36, № 14. – P. 263–276.
25. Sleesman J. P. Preservation of phytopathogenic prokaryotes / Phytopathogenic prokaryotes. Ed. by M. S. Mount G. H. Lacy. – N. Y.: Acad. Press, 1982. – P. 447–484.
26. Ashwood-Smith M. J. Preservation of microorganisms by freezing, freeze-drying and dessication / Low temperature preservation in medicine and biology. Ed. by M. J. Ashwood-Smith and J. Farrant. – London: Pitman Press, 1980. – P. 219–252.
27. Heckly R. J. Preservation of microorganisms // Adv. Appl. Microbiol. – 1978. – Vol. 24, № 5. – P. 1–53.
28. Mackey B. M. Changes in antibiotic sensitivity and cell surface hydrophobicity in *Escherihia coli* injured by heating, freezing, drying or gamma radiation // FEMS Microbiol. Lett. – 1983. – Vol. 20, № 3. – P. 395–399.
29. Dellaglio F. Starters for fermentea milks // Bull. Int. Dairy Fed. – 1988. – Vol. 34, № 227. – P. 7–18.
30. Diets A. Culture preservation and instability / Bioactive microbial products: search and discovery. Ed. by J. D. Bulock. – N. Y. Acad. Press, 1982. – P. 27–35.
31. Diets A. Pure culture methods for industrial microorganisms / Biotechnology. Ed. by H. J. Rehm and G. Reed. – N. Y. Acad. Press, 1980. – P. 46–54.
32. Gray T. R. Y., Postgate J. R. Survival of vegetative microbes // Cambrige Univ. Press, 1976. – P. 216–243.
33. Plesset J., Ludwig J. R., Cox B. S. Effect of cell cycle position on thermotole-rance in *Saccharomyces cerevisiae* // J. Bacteriol. – 1987. – Vol. 169, № 2. – P. 779–784.
34. Луговой В. И. Механизмы криолабильности растворимых и мембраносвязанных ферментов // Экспериментальный анабиоз. – Рига: Зинатне, 1984. – С. 23–25.
35. Цуцаева А. А. Влияние физико-химических факторов низко-температурной консервации на иммунобиологические свойства клеточных суспензий // Вт. Всесоюз. конф. по теорет. и прикл. вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1.– С. 230–235.
36. Белоус А. М., Бондаренко В. А. Механизмы криоповреждений: молекулярно-клеточная концепция // Вт. Всесоюз. конф. по теорет. и прикл. вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 9–12.
37. Розанов Л. Ф., Пушкарь Н. С., Каплун Е. А. Анализ этапов низкотемпературного консервирования клеточных суспензий // Вт. Всесоюз. конф. по теорет. и прикл. вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 200.
38. Перфильев Г. Д., Неберт В. К. Реакция молочнокислых бактерий на замораживание // Вт. Всесоюз. конф. по теорет. и прикл. вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 185–187.
39. Calam C. T. The long-term storage of microbial cultures in industrial organisms / The stability of industrial organisms. Ed by B. Kirsop. – Kew, 1980. – 320 p.
40. Sovadina M., Kocur M. Maintenance of microorganisms used in industry // Adhande der Akad. Wissinshaftender. – 1981. – Vol. 7, № 3. – P. 67–70.
41. Куплетская М. Б. Результаты хранения лиофилизированных культур микроорганизмов в течение 25 лет // Микробиология. – 1987. – Т. 57, № 3. – С. 488–491.
42. Staab J. A., Elyjan K. Viability of lyophilized anaerobes in two media // Cryobiology. – 1987. – Vol. 24, № 2. – P. 174–178.
43. Петров В. Ф., Ефимов Н. П., Вайсман И. Ш. Динамика изменения клеток *B. bifidum* при замораживании в процессе лиофилизации // Вт. Всесоюз. конф. по теорет. и прикл. вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 187.
44. Asada S., Takano M., Shibasaki I. Mutation induced by drying of *Escherichia coli* on filter membrane // Appl. and Environ. Microbiol. – 1980. – Vol. 40, № 2. – P. 274–281.
45. Asada S., Takano M., Shibasaki I. Methods for prevention of breakage of DNA strand and mutant induction caused by cell drying on hydrophobic membrane filter in *Escherichia coli* // Hakkokogagaku Kaishi. – 1980. – Vol. 58, № 4. – P. 423–430.
46. Ashwood-Smith M. J. Crant E. Mutations induction in bacteria by freeze- drying // Cryobiology. – 1976. – Vol. 13, № 2. – P. 206–213.
47. Faure J. C., Schelenberg D., Bester A. Barrier effect of *Bifidobacterium* longum on a pathogenic *Escherichia coli* strain by gut colonization in the germ-free rat // Ernahrungawiss. – 1984. – 23, № 1. – P. 41 – 51.
48. Ishibashi N. Effect of water activity on the viability of freeze-dried *Bifidobacteria* and lactic acid bacteria / Princip. et applic lyophilis. prod. boil. pharmac. et alim. c. r. reum. commiss. – Tokio, 1985. – P. 227–232.
49. Ждан-Пушкина С. М. Основы роста культур микроорганизмов: Учеб. пособие / Под ред. В. П. Гончаровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1983. – 188 с.
50. Пушкарь Н. С., Белоус А. М., Цветков Ц. Д. Теория и практика криогенного и сублимационного консервирования. – К.: Наук. думка, 1984. – 264 с.
51. Беккер М. Е., Зоммер З. К., Варна Р. Я. Потери некоторых клеточных компонентов эпифитных бактерий *Pseudobacterium lacticum* при обезвоживании и последующей регидратации // Микробиология. – 1973. – Т. 42, № 6. – С. 1044–1048.
52. Осин Н. С., Гавристова И. А., Петухов В. Г. Восстановление дыхания и потребления глюкозы бактериями после лиофилизации // Микробиология. – 1980. – Т. 49, № 2. – С. 253–257.
53. Ватанабэ. Изучение влияния лиофилизации на структуру клетки // Микробиология. – 1983. – Т. 49, № 7. – С. 1087–1094.
54. Pryor W. A. Free radicals in biological systems // Sci. Amer. – 1980. – Vol. 223, № 1. – P. 70–76.
55. Pryor W. A. Free radical reactions and their importance in biochemical systems // Fed. Proc. – 1983. – Vol. 32, № 3. – P. 1862–1869.
56. Цветков Ц. Д. Криобиология и лиофилизация. – София: Земиздат, 1979. – 159 с.
57. Белоус А. М., Бондаренко Т. П., Бондаренко В. А. Молекулярные механизмы криоповреждения мембранных структур // Криобиология и криомедицина. – 1979. – № 5. – С. 3–13.
58. Meryman H. Y. Freezing injury and its prevention in living cells // Annu. Rev. Biophys. and Bioenerg. – 1984. – Vol. 3, № 4. – P. 341–363.
59. Pushkar N. S., Itkin Y. A., Gordienko E. A. Osmotic lysis as a damaging factor during low temperature preservation // Ibid. – 1980. – Vol. 17, № 5. – P. 403–409.
60. Белуков С. В., Иванова В. Ю., Лемеш Е. Ю. Контроль жизнеспособности культур микроорганизмов при изучении факторов, влияющих на их криорезистентность // Тр. МГАХМ. – 1997. – № 2. – С. 67–70.
61. Чугуева Ю. В., Выдрякова Г. А., Кузнецов А. М. Устойчивость светящихся бактерий при использовании различных методов хранения // Коррекция гомеостаза: Матер. 7 Всерос. симп. Красноярск, 17–22 марта 1996. – Красноярск, 1996. – С. 74.
62. Похиленко В. Д., Нахабин И. М., Зинченко В. Б. Исследование приемов интенсификации условий сублимационного высушивания микробных суспензий // Науч. основы технол. пром. пр-ва вет. биол. препаратов: Тез. докл. 5 Всерос. конф. Щелково, 14–17 мая 1996. – Щелково, 1996. – С. 224–225.
63. Самуйленко А. Я., Нежута А. А., Еремец В. И. К вопросу о стандартизации разработки технологии сублимационного высушивания биопрепаратов // Актуальные проблемы инфекционной патологии животных: Матер. Междунар. науч. конф. посвященной 45–летию ФГУ "ВНИИЗЖ". – Владимир, 2003. – С. 379–387.
64. Нежута А. А., Токарик Э. Ф., Самуйленко А. Я. Теоретические и практические основы технологии сублимационного высушивания биопрепаратов. – Курск: КГСХА, 2002. – 239 с.
65. Нежута А. А., Сербис Е. С. Методологические подходы к разработке и совершенствованию промышленной технологии сублимационного высушивания биопрепаратов // Науч. основы производства вет. биол. препаратов: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. – Щелково, 2003. – С. 156–159.
66. Белоус А. М., Цветков Ц. Д. Научные основы технологии сублимационного консервирования. – К.: Наук. думка, 1985. – 208 с.
67. Маслак А. А., Емельянов Н. И., Алкеев Н. В. Научные основы технологии промышленного производства ветеринарных биологических препаратов // Тез. докл. третьей Всесоюзной конференции. – М.: ВНИТИБП, 1987. – С. 86–88.
68. Коротеева Л. А., Сапегина Е. П., Фоменко А. С. Научные основы технологии промышленного производства ветеринарных биологических препаратов // Тез. докл. третьей Всесоюзной конференции. – М.: ВНИТИБП, 1987. – С. 60.
69. Некоута А. А., Сербис Е. С. Расчет длительности этапов сушки при разработке и усовершенствовании режимов сублимационного высушивания биопрепаратов: Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции 8–9 июня 2000 г. – Щелково: ВНИИ и ТИБП, 2000. – С. 300–321.
70. Фатеева М. В. Методы хранения коллекционных культур микроорганизмов. – М., 1967. – 55 с.
71. Нестеренко Г. П., Давыдкин Ю. П., Давыдкин О. П. Экспериментально-аналитическое обоснование показателей оценки процессов распылительного высушивания биологических суспензий // Науч. основы технол. пром. пр-ва вет. биол. преп.: Тез. докл. 5 Всерос. конф. Щелково, 14–17 мая 1996 г. – Щелково, 1996. – С. 222–223.
72. Абызова Л. Ф., Белова Р. Н. Изучение условий высушивания ацидофильных бактерий распылительным методом // Микробиологические средства защиты растений и бактериальных препаратов. – М., 1978. – С. 136–143.
73. Семенихина В. Ф., Ганина В. И. Селекция термоустойчивых штаммов бифидобактерий // Сб. науч. тр. МНИИЭМ. – М., 1986. – С. 11–13.
74. Способ обезвоживания суспензии микроорганизмов: А. с. 1263710 А1. SU, С12N1/00 // (C12N1/00, C12R1:72, C12R1:38) / В. Н. Александров, Б. С. Ксенофонтов, Е. Г. Копейко и др. – № 3829716/28-13; Заявл. 26.12.84; Опубл. 15.10.86, Бюл. № 38. – 4 с.
75. Способ получения сухих бактериальных препаратов: А. с. 1616990 А1. SU, С12N1/02 / А. С. Гордиенко, И. К. Курдиш, Н. Я. Краснобрижий и В. П. Субботин. – № 4617452/30-13; Заявл. 07.12.88; Опубл. 30.12.90, Бюл. № 48. – 4 с.
76. Пумпянская Л. В. Хранение микроорганизмов под минеральным маслом // Микробиология. – 1974. – Т. 33, № 6. – С. 1065–1070.
77. Hartsell S. E. Maintenance of cultures under paraffin oil // Appl. Microbiol. – 1976. – Vol. 4, № 6. – P. 350–355.
78. Герхард Ф. Методы общей бактериологии. – М.: Мир, 1983. – Т. 1. – С. 512–534.
79. Идельчик М. С., Церняева Л. И., Прокопенко Н. Л. Длительное хранение музейных культур микроорганизмов в виде желатиновых дисков // Биологические науки. – 1983. – № 2. – С. 97–100.
80. Способ хранения коллекционных культур микроорганизмов: А.с. 1465454А1. SU, С12N1/04 / Г. Д. Серов, И. С. Андреева и Т. А. Терещенко. – № 4280887/28-13; Заявл. 08.07.87; Опубл. 15.03.89, Бюл. № 10. – 12 с.
81. Способ хранения микроорганизмов: А.с. 1671682А1. SU, С12N1/00 // (С12N1/00, C12R1:00). – № 4711501/13; Заявл. 30.06.89; Опубл. 23.08.91, Бюл. № 31. – 6 с.
82. Пат. 5089407 США, 5С12N11/12, 11/04, С07К17/04, 17/12. Сохранение микроорганизмов в неионных полимерных частицах. – № 435-179; Опубл. 18.02.92, Т. 1135, № 3. – 12 с.
83. Пат. 0350374 ЕПВ, МКИ4 С12N11/04. Способ получения микроорганизмов, включенных в дегидратированные гели. – Опубл. 10.01.90, № 2. – 5 с.
84. Пат 4123107 Германия, 5С12N1/00, В65В55/00, В65Д85/50. Способ долгосрочного хранения и стерильной рассылки микроорганизмов в латентном живом состоянии. – Опубл. 14.01.93, № 2. – 3 с.
85. Пат. 4927763 США, МКИ5 С12N1/20, C12R1/01. Способ стабилизации высушенных бактерий на состоящих из частиц носителях. – № 432-260; Опубл. 22.05.90, Т. 1114, № 4. – 7 с.
86. Пат. 284130 Германия, МКИ4 С12N1/04. Способ консервирования микроорганизмов в поливиниловом спирте. – Опубл. 07.11.90, № 45. – 4 с.
87. Карпов А. М. Сушка продуктов микробиологического синтеза. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982. – 108 с.
88. Пат. 1756346 СССР, 5С12N1/00. Способ получения сухих микробиологических препаратов: Пат. 1756346 СССР, 5С12N1/00 Б. А. Никонов, Е. П. Кознева, А. И. Кобатов, О. В. Афанасьева. – № 4771198/00-13; Заявл. 19.12.89; Опубл. 23.08.92, Бюл. № 31. – 6 с.
89. Пат. 5733777А США, 6С12М1/24. Упаковка для длительного хранения микробной системы. – № 435-304.1; Заявл. 06.06.96; Опубл. 31.03.98, Бюл. № 48. – 2 с.
90. Способ защиты и консервирования микроорганизмов глинами: А.с. 2394606. Франция, С12К1/08, А01N15/00. – Заявл. 14.05.85; Опубл. 17.07.87, Т. 1048, № 6. – 4 с.
91. Способ защиты и стабилизации бактерий: А.с.2611214. Франция, МКИ С12N1/20, А23Р1/00. – Заявл. 14.03.87; Опубл. 26.08.88, Т. 1103, № 34. – 7 с.
92. Пат. 14654 UA, С12N1/02. Спосіб одержання сухих бактеріальних препаратів: Пат. 14654 UA, С12N1/02 І. К. Курдиш, М. Я. Краснобрижий, А. С. Гордієнко – № 94097069; Заявл. 26.09.94; Опубл. 25.04.97, Бюл. № 2. – 10 с.
93. Курдиш И. К., Рой А. А., Гарагуля А. Д. Выживаемость и антагонистическая активность *Pseudomonas aureofaciens УКМ В-111* при хранении в высокодисперсных материалах // Микробиология. – 1999. – Т. 68, № 3. – С. 387–391.
94. Способ подготовки бактерий *E coli*, несущих рекомбинантные плазмиды, для низкотемпературной консервации: А.с. № 1442544. СССР, МКИ4 С12N1/04, С12R1:19 / Л. В. Калакуцкий, Т. М. Сидякина, В. Е. Голимбет. – № 4253163/31-13; Заявл. 03.04.87; Опубл. 07.12.88, Бюл. № 42. – 4 с.
95. Пат. 5093253 США, 5С12N11/10, 11/04, 1/20, С12Р1/04. Способ сохранения микроорганизмов в гелевой смоле: Пат. 5093253 США, 5С12N11/10, 11/04, 1/20, С12Р1/04. – № 435-178; Заявл. 26.04.90; Опубл. 03.03.92, Т. 1136, № 1. – 6 с.
96. Пушкарь Н. С., Белоус А. М. Актуальные проблемы криобиологии. – К.: Наук. думка, 1981. – 608 с.
97. Mackey B. M. Lethal and sublethal effects of refrigeration, freezing and freeze-drying on microorganisms // Revival injures microbes. – London, 1984. – P. 45–75.
98. Busta F. F. Introduction to injury and repair of microbial cells // Adv. Appl. Microbiol. – 1988. – Vol. 23, № 7. – P. 143–159.
99. Hurst A. Bacterial injury // Canad. J. Microbiol. – 1985. – Vol. 25, № 2. – P. 89–96.
100. Работнова И. Л., Баснакьян И. А., Боровкова В. М. Процессы культивирования микроорганизмов // Изв. АНССР. – 1982. – № 4. – С. 149–163.
101. Jones C. W. Aerobic respiratory system in bacteria // In: XXVII-th Symp. Soc. Gen. Microbiol. – Cambridge, 1987. – P. 394–418.
102. Работнова И. Л., Позмогова И. Н. Хемостатное культивирование и ингибирование роста микроорганизмов. – М., 1979. – 144 с.
103. McGarrity J. T., Armstrong J. B. The effect of salt on phospholipids fatty acid composition in *Escherichia coli R – 12* // Biochem. Et biophys. – 1985. – Vol. 398, № 2. – P. 258–264.
104. Андреев В. С., Дронова Н. В., Лукьянова В. Е. Концентрационная регуляция метаболизма в микробных культурах // Тез. Всесоюзн. конф. "Регуляция микробного метаболизма". – Пущино, 1989. – С. 155–156.
105. Иткин Ю. А., Бронштейн В. Л., Высеканцев И. П. Повреждение гидростатическим давлением *E. coli* при замораживании клеток // Микробиология. – 1993. – Т. 52, № 2. – С. 268–271.
106. Wright C., Klaenhammer T. R. Calcium-induced alteration of cellular morphology affecting the resistance of Lactobacillus acidophilus to freezing // Appl. and Environ. Microbiol. – 1981. – Vol. 41, № 3. – P. 807–815.
107. Hiroshi S. Changens in chemical structure and cell membranes caused by freeze-thawing. Change of lipid state in bilayer vesicles and in the original membrane fragments depending on rate of freezing // Biochem. et biophys. Acta Biomembranes. – 1989. – Vol. 978, № 1. – P. 105–111.
108. Khalafalla S. M., Al-Dabbagh W. G., Mohammad F. O. Preservation of concentrated cultures of lactic acid bacteria by freezing // Zbl. Bacteriol. – 1992. – Vol. 3, № 4. – P. 562–563.
109. Quinn P. J. A lipid-phase separation model of low-temperature damage to biological membranes // Cryobiology. – 1985. – Vol. 22, № 2. – P. 128–146.
110. Morris G. J., Clark A. The cryopreservation of *Chlorella* accumulation of lipid as a protective factor // Arch. Microbiol. – 1988. – Vol. 119, № 2. – P. 153–156.
111. Reizer j., Grosswicz N, Barenholz Y. The effects of growth temperature on the thermotropic behavior of the membranes of a thermophilic *Bacillus* // Biochem. et Biophys. Acta. – 1985. – Vol. 815, № 2. – P. 268–280.
112. Russel N. J. Mechanisms of thermal adaptation in bacteria: blueprints for survival // Trends Biochem. Sci. – 1984. – Vol. 9, № 3. – P. 108–112.
113. Russel N. J. Thermoadaptation of bacteria membranes // J. Technol. and Biotechnol. – 1988. – Vol. 42, № 4. – P. 312–315.
114. Morris G. J., Coulson G. E., Clarke K. J. Freezing injury in *Saccharomyces cerevisiae* the effect of growth conditions // Cryobiology. – 1988. – Vol. 25, № 5. – P. 471–482.
115. Merilainnen V. I. Preparation of starter cultures // Bull. Int. Dairy Fed. – 1998. – Vol. 227, № 5. – P. 56–65.
116. Cottrell S. F. Yeast freeze-thaw survival rates as a function of different stages in the cell cycle // Cryobiology. – 1987. – Vol. 18, № 5. – P. 506–510.
117. Методические рекомендации по разработке режимов замораживания-высушивания биологических препаратов / Звягин И. В, Хорьков И. А., Токарик Э. Ф. и др. – М.: Профиздат, 1981. – 18 с.
118. Nei T., Mackawa S. Sensitivity of L-phase variant cells to freezing and drying // Bull. Inst. Int. Froid. – 1983. – Vol.12, № 5. – P. 89–95.
119. Aurich F., Petersen B. Cooling rate measurement and continuous rapid freezing of cell suspensions by cryospinning wheel method // Cryo-Lett. – 1985. – Vol.6, № 1. – P. 35–42.
120. MacLeod R. A., Calcott P. H. Cold shock and freezing damage to microbes // Simp. Soc. Gen. Microbiol. – 1976. – Vol. 26, № 3 – P. 81–109.
121. Morris G. J. Cold-shock injury // Cryobiology. – 1983. – Vol. 20, № 6. – P. 721–722.
122. Calcott P. H., Rose A. H. Freeze-thaw and cold shock resistance of *Saccharomyces cerevisiae* as affected by plasma membrane lipid composition // J. Gen. Microbiol. – 1982. – Vol. 128, № 3. – P. 549–555.
123. Payley E. H., Kriey N. R. Long-term preservation of *Spirillum volutans* // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1994. – Vol. 24, № 2. – P. 292–295.
124. Белоус А. М., Бондаренко В. А. Структурные изменения биологических мембран при охлаждении. – К.: Наук. думка, 1982. – 225 с.
125. Williams W. P. Cold-induced lipid phase transitions // Phil. Trans. Roy. Soc. London. B. – 1990. – Vol. 326, № 1237. – P. 555–570.
126. Pringli M., Chapman D. Biomembrane structure and effects of temperature / Effects of low temperatures on biological membrane. Ed. By G. J. Morris, A. Clarke. – London: Acad. Press, 1991. – P. 21–37.
127. Пучков Е. О., Говорунов И. Г., Евтодиенко Ю. В. Действие шока, вызванного низкой температурой, и внеклеточного образования льда на внешнюю и цитоплазматическую мембраны клеток *Escherichia coli* // Микробиология. – 1983. – Т. 52, № 1. – С. 136–139.
128. Fujikawa S., Hiura K. Plasma membrane ultrastructural changes caused by mechanical stress in the formation of extracellular ice as a primary-cause of slow freezing injury in fruit bodies of basidi omycetes // Cryobiology. – 1996. – Vol. 23, № 4. – P. 371–382.
129. Farrant j. Freeze-thaw injury in living cells // Int. J. Refrig. – 1990. – Vol. 3, № 4. – P. 191–195.
130. Демина Н. С., Лысенко С. В. Дейсвие дегидратации на микроорганизмы // Научн. докл. высш. школы. – 1987. – № 8. – С. 50–62.
131. Лозина-Лозинский Л. К. Мультифакторная теория криоповреждений // Криобиология и криомедицина. – К.: Наук. думка, 1980. – № 7. – С. 3–6.
132. Ashwood-Smith M. J. Mechanisms of dehydration injury in bacteria // Int. J. Refrig. – 1980. – Vol. 3, № 4. – P. 205–212.
133. Hiroshi S. The structural stability of *Escherichia coli* cell membranes related to the resistance of the cells to freeze-thawing and freeze-drying / Princip. et appl. lyophilis. prod. biol., pham. et alim. C. r. reum commis C. 1 Tokyo, 1985. – P. 247–253.
134. Rose A. H. Osmotic stress and microbial survival / Survival vegetative microbes. 26-th Symp. Soc. Gen. Microbiol. – Cambrige: Univer. Cambrige, 1986. – P. 155–182.
135. Harrison A. P., Morgan R. F. The effect of absupt changes in sodium chloride consentration upon the viability of gramnegative bacteria at 2 and 400C // Cryobiology. – 1974. – Vol. 11, № 5. – P. 423–429.
136. Нарышкина Е. П., Булатов И. С., Волков В. Я. Изучение методом Р-ЯМР спектроскопии внутриклеточного pH клеток *Е. coli* после замораживания-отогрева // Вторая Всесоюзн. конф. по анабиозу. – Рига, 1984. – С. 85–86.
137. Jeyendran R. S., Greham E. F. Effects of cooling and freezing on pH of semen extender // Cryobiology. – 1992. – Vol. 19, № 1. – P. 16–19.
138. Mazur B. Limits to life at low temperatures and reduced water contents and water activities // Orig. Life. – 1980. – Vol. 10, № 2. – P. 137–159.
139. Чернецкий Ю. П., Опарин Ю. Г. Влияние скорости замораживания на интенсивность лиофилизации // Тр. ВГНКИ вет. препаратов. – Москва, 1980. – С. 86–91.
140. Mackenzie A. P. Recrystallization // Cryobiology. – 1985. – Vol. 22, № 6. – P. 601–602.
141. Mazur P. The freezing of biological systems // Cryobiology. – 1970. – Vol. 168, № 4. – P. 939–949.
142. Mazur P., Leibo S. P., Chu E. H. I. A two-factor hypothesis of freezing injury. Evidence from Chinese hamster tissue culture cells // Exp. Cell. Res. – 1972. – Vol. 71, № 2. – P. 345–355.
143. Холодовой стресс и биологические системы / А. А. Цуцаева, Ю. Е. Микулинский, И. П. Высеканцев и др. – К.: Наук. думка, 1990. – 176 с.
144. Гордиенко Е. А., Шиков Г. С., Розанов Л. Ф. Обезвоживание и некоторые механизмы криоповреждений клеток при низкотемпературном консервировании суспензий // Криобиология и криомедицина. – 1987. – Вып. 3. – С. 29–34.
145. Игнатов С. Г., Красильников В. А., Перелыгина В. В. Исследование функциональных и структурных изменений мембранного аппарата *E. coli* после низкотемпературного замораживания // Биохимия. – 1981. – Т. 46, № 11. – С. 1996–2003.
146. Пучков Е. О., Говорунов И. Г., Косарев Н. В. Комплексный анализ повреждений мембран *E. сoli* после низкотемпературного анабиоза // Вт. Всесоюзн. конф. по анабиозу. – Рига, 1984. – С. 90–91.
147. Hiroshi S., Sato M., Kojima T. Changes in chemical structure and function in *Escherichia coli* cell membranes caused by freeze-thawing. Membrane lipid state and response of cells to dehydration // Biochem. et biophys. Acta Biomembranes. – 1989. – Vol. 978, № 1. – P. 112–118.
148. Kanji T., Ei-ichi N., Teruo T. Use of repeated freeze-thawing to study freezing injuries to the yeast plasma membrane / Electron Microsc. Int. Congr. – Frankfurt, 1992. – P. 289–290.
149. Louis P., Truper H. G., Galinski E. A. Survival of *Escherichia coli* during during and storage in the presence of compatible solutes // Applied Microbiology and Biotechnology. – 1994. – Vol. 41, № 6. – P. 684–688.
150. Calcott P. H., Thomas M. Sensitivity of DNA repair-deficient mutants of *Escherichia coli* to freesing and thawing // FEMS Microbiol. Let. – 1991. – Vol. 12, № 2. – P. 117–120.
151. Williams D. L., Calcott P. H. Role of DNA repair genes and an R plasmid in conferring cryoresistance on *Pseudomonas aeruginosa* // J. Gen. Microbiol. – 1982. – Vol. 128, № 2. – P. 215–218.
152. Kalinina L. V., Morris G. J. Nuclear transplantation as a means of genome preservation in non-viable frozen thawed *Amoeba proteus* // Cryo-Lett. – 1982. – Vol. 3. № 7. – P. 239–244.
153. Tetsuaki T., Katsui N., Takeuchi A. Destruction of the outer membrane permeability barrier of *Escherichia coli* by heat treatment // Appl. and Environ. Microbiol. – 1995. – Vol. 50, № 2. – P. 298–303.
154. Игнатов С. Г., Андреева О. В., Евдокимов О. А. Изучение репарации повреждений мембранного аппарата, вызванных низкотемпературным замораживанием клеток *Escherichia coli* // Биохимия. – 1982. – Т. 47, № 10. – С. 1621–1628.
155. Sakai K, Tanaka M., Tachiki T. Increase in B-D-glucoside-assimilating ability of *Bifidobacterium breve 203* due to accimilation to B-D- glucoside // Arg. and Biol. Chem. – 1999. – Vol. 51, № 3. – P. 699–705.
156. Пушкарь Н. С., Шраго М. И., Белоус А. М. Криопротекторы. – К.: Наук. думка, 1978. – 204 с.
157. Смирнова Л. Ф., Автушенко С. С. О механизмах защитного действия криопротекторов на клетки *Escherichia coli* // Микробиология. – 1988. – Т. 57, № 3. – С. 494–498.
158. Моисеев В. А. Молекулярные механизмы криозащиты биологических систем // Вт. Всесоюзная конф. по теоретическим и прикладным вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 58–60.
159. Розанов Л. Ф., Пушкарь Н. С., Каплун Е. А. Анализ этапов низкотемпературного консервирования клеточных суспензий // Вт. Всесоюзная конф. по теоретическим и прикладным вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 200–202.
160. Mackenzie A. P. Comparative studies of the freeze-drying survival of various bacteria: gram type, suspending medium and freezing rate // Develop. Biol. Stand. – 1987. – Vol. 36. № 4. – P. 263–276.
161. Токарик Э. Ф., Константинов В. М., Ковальская Л. А. Методические подходы к конструированию защитных сред для живых вирусных и бактериальных вакцин. Сообщение 2. Отбор компонентов защитных сред по технологическим параметрам // Передовой научно-производственный опыт в биологической промышленности. – 1986. – № 7. – С. 1–4.
162. Токарик Э. Ф., Константинов В. М., Ковальская Л. А. Методические подходы к конструированию защитных сред для живых вакцин. Сообщение 1. Анализ и использование патентной информации // Передовой научно-производственный опыт в биологической промышленности. – 1986. – № 6. – С. 1–6.
163. Скотникова Т. А., Ковальская Л. А., Токарик Э. Ф. Методические подходы к конструированию защитных сред для живых вакцин. Сообщение 3. Количественная оценка стабильности биологической активности сухих вирусных вакцин // Передовой научно-производственный опыт в биологической промышленности. – 1987. – № 1. – С. 1–6.
164. Токарик Э. Ф., Константинов В. М., Ковальская Л. А. Методические подходы к конструированию защитных сред для живых вакцин // Научные основы производства ветеринарных препаратов. – М., 1989. – С. 3–27.
165. Пат. 2045573 RU, C1 6C12N1/04. Состав для хранения бактерий: Пат. 2045573 RU, C1 6C12N1/04 О. П. Плотников, Л. И. Маркова, Н. А. Виноградова и др. – № 92007101/13, Заявл. 19.11.92; Опубл. 10.10.95, Бюл. № 28. – 8 с.
166. Пат. 2041942 RU, C1 6C12N1/04. Состав для хранения бактерий: Пат. 2041942 RU, C1 6C12N1/04 О. П. Плотников, Л. И. Маркова, Н. А. Виноградова, В. Г. Харченко – № 5049682/13; Заявл. 26.06.92; Опубл. 20.08.95, Бюл. № 23. – 10 с.
167. Белоус А. М., Гордиенко Е. А., Розанов Л. Ф. Биохимия мембран: Замораживание и криопротекция. – М.: Высшая школа, 1987. – 78 с.
168. Андреева О. В., Игнатов С. Г., Перелыгин В. В. Влияние модификации мембранного аппарата *E. coli* на выживаемость клеток после замораживания // Вт. Всесоюзная конф. по теоретическим и прикладным вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. – С. 104–105.
169. Деньгина М. В., Веселова О. В., Николаев Б. П. Наблюдение структурных перестроек липидного матрикса бактерий *E. coli М17* под действием криопротекторов методами ПМР- и ИК- спектроскопии // Вт. Всесоюзная конф. по теоретическим и прикладным вопросам криобиологии. – Харьков, 1984. – Т. 1. –С. 127–129.
170. Способ получения бактериальных суспензий: А.с. № 1463754. СССР, МКИ4 С12N1/04 / А. С. Капрельянц, Д. Н. Островский, Г. И. Эль-Регистан, М. Н. Грязнова (СССР). – № 4189207/28-13; Заявл. 30.01.87; Опубл. 07.03.89, Бюл. № 9. – 6 с.
171. Способ защиты грамотрицательных бактерий: А.с. № 1214754. СССР, МКИ4 С12N1/00, 1/04 // (С12N1/00, С12R1:185, 1:425, 1:43) / С. Д. Иванов, Л. М. Алексин, С. В. Куликов, О. В. Добролеж (СССР). – № 3731791/28-13; Заявл. 24.04.84; Опубл. 28.02.86, Бюл. № 8. – 8 с.
172. Новиков Г. И., Астапович Н. И., Кадникова Н. Г. Сохранение жизнеспособности и физиологических свойств бифидобактерий при криоконсервации и лиофилизации // Микробиология. – 1998. – Т. 67, № 5. – С. 637–642.
173. Malik K. A., Hoffmann P. Long-term preservation of yeast cultures by liguid drying // World Journal of Microbiology and Biotechnology. – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 372–376.
174. Klug C., Fehlhaber K., Muller U. Einflub von temperatur, aw – und pH-wert auf die *Aktivitat der Proteasen von Pseudomonas* – und *Bacillus* – stammen // Berlin. und munch. tierarztl. Wochenschr. – 1998. – Vol. 111, № 1. – P. 9–12.
175. Leiker M., Adamska M. A. Energy efficiency and drying rates during vacuum microwave drying of wood // Holz als Rohund Werkstoff. – 2004. - Vol. 62, № 3. – P. 203–208.
176. Lion M. B. Quantitative aspects of the freeze-dried *Escherihia coli* against the toxic effect of oxygen // J. Gen. Microbiol. – 1983. – Vol. 32, № 5. – P. 321–329.
177. Пат. 2043587 RU, C1 6F26B5/16. Способ сушки биологических материалов: Пат. 2043587 RU, C1 6F26B5/16 А. И. Григоренко, Н. В. Крамской, А. В. Колосков, А. А. Махлай, А. Д. Горишний, И. П. Ашмарин – № 92001747/06; Заявл. 22.10.92; Опубл. 10.09.95, Бюл. № 25. – 6 с.
178. Способ сушки сыпучих материалов: А.с. 928878. СССР, F 26B5/16. – Заявл. 20.06.85; Опубл. 30.03.86, Бюл. № 14. – 8 с.
179. Способ получения молочно-кислых бактериальных препаратов: А.с. 1325070. СССР, МКИ4 С12N1/04, A23 C9/00, F26 B5/00 / Э. Г. Тутова, П. С. Куц, Д. С. Слижук, Ф. Х. Темляк, Л. А. Никифорова – № 4054690/28-13; Заявл. 28.02.86; Опубл. 23.07.87, Бюл. № 27. – 6 с.
180. Вакцина против болезни Ньюкасла и способ ее получения: А.с. 1785098 А1. SU, А61К39/17 / Е. А. Простяков, А. П. Кольцов, С. Д. Евсеева, Н. Б. Исакова, В. И. Шитухин и др. – № 4877685/13; Заявл. 04.09.90; Опубл. 24.11.93, Бюл. № 16. – 10 с.
181. Смоленский В. И., Горева И. П., Руденко Т. В. Использование метода контактного обезвоживания для стабилизации производственных вирусных штаммов, предназначенных для изготовления вакцин, применяемых в птицеводстве // Тр. ВГНКИ ветеринарных препаратов. – М., 2001. – Т. 63. – С. 81–86.
182. Григоренко А. И., Махлай А. А., Колосков А. В. Сухая живая вакцина против ньюкаслской болезни "Оровак-НБ" // Ветеринария. – 1999. – № 10. – С. 20–23.
183. Титова Л. В., Антипчук А. Ф., Курдиш И. К. Влияние дисперсных материалов на физиологическую активность бактерий рода *Azotobacter* // Микробиол. журн. – 1994. – Т. 56, № 3. – С. 60–65.
184. Адсорбция и адсорбенты: Тр. Шестой Всесоюз. конф. по теорет. вопр. адсорбции [нояб. 1985] / Отв. ред. М. М. Дубинин и др. – М.: Наука, 1987. – 270 с.
185. Казначеев И. В., Гумаргалиева К. З., Миронова С. Н. Адгезия различных микроскопических грибов к гидрофобным и гидрофильным материалам // Микробиол. журн. – 1988. – Т. 50, № 6. – С. 68–70.
186. Адсорбция из растворов на поверхностях твердых тел / [Джайлс Ч., Инграм Б., Клюни Дж. и др.]; Ред.Г. Парфит, К. Рочестер; Пер. с англ. Б. Н. Тарасевича; Под ред. В. И. Лыгина. – М.: Мир, 1986. – 488 с.
187. Звягинцев Д. Г. Взаимодействие микроорганизмов с твердыми поверхностями. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 176 с.
188. Самохин В. В., Еликова Е. Е. Изучение закономерностей адсорбции бактериальных клеток на пористых носителях // Микробиология. – 2004. – Т.73, № 6. – С. 810–816.
189. Синицин А. П., Райнина Е. И., Лозинский В. И. Иммобилизированные клетки микроорганизмов. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 228 с.
190. Никовская Г. Н. Адгезионная иммобилизация микроорганизмов в очистке воды // Химия и технология воды. – 1989. – Т. 11, № 2. – С. 158–169.
191. Козляк Е. И., Соломон З. Г., Якимов М. М. Сорбция клеток *Pseudomonas fluorescens 16 n 2* на волокне из триацитата целлюлозы // Прикл. биохимия и микробиология. – 1991. – Т. 27, № 4. – С. 508–513.
192. Аринбасарова А. Ю., Артемова А. А., Киселев А. В. Ферментативная активность клеток *Arthrobacter globiformus 193*, иммобилизированных на крупнопористых керамических носителях // Прикл. биохимия и микробиология. – 1982. – Т. 18, № 3. – С. 331–339.
193. Lupton F. S., Marshall K. C. Specific adhesion of bacteria to heterocysts of anabaena spp. And its ecological significance // Appl. Environ. Microbiol. – 1991. – Vol. 42, № 6. – P. 1085–1092.
194. Rosenberg M., Rosenberg E., Judes H. Bacterial adherence to hydrocarbons and to surfaces in the oral cavity // FEMS Microbiol. Lett. – 1993. – Vol. 20, № 1. – P. 1–5.
195. Dickson J. S., Daniel E. K. Adhesion *S. typhimurium* and *Listeria monocytogenes* to glass as affected by surface film thickness, cell density and bacterial motility // J. Ind. Microbiol. – 1991. – Vol. 8, № 4. – P. 281–284.
196. Могилевич Н. Ф. Иммобилизированные микроорганизмы и очистка воды // Микробиол. журн. – 1995. – Т. 57, № 5. – С. 90–105.
197. Ионообменные смолы в медицине и биологии: Сб. науч. тр. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1956. – 371 с.
198. Способ консервирования микроорганизмов: А.с. № 1730138. СССР, МКИ4 С12N1/04 / В. В. Мищенко, А. А. Ильин, В. С. Тарумов. – № 4846234/13; Заявл. 06.04.90; Опубл. 30.04.92; Бюл. № 16. – 6 с.
199. Пат. 4221778 США, МКИ2 А61К47/00, 9/22, 9/30, 31/74. Prolonged release pharmaceutical preparations: Пат. 4221778 США, МКИ2 А61К47/00, 9/22, 9/30, 31/74. – № 1644; Заявл. 08.01.79; Опубл. 09.09.80; НКИ 424–31. – 20 с.
200. Пат. 0153117 А1 ЕВП, МКИ C12N1/04, С12N1/18. Preparation of free-flowing particulate yeast: Пат. 0153117 А1 ЕВП, МКИ C12N1/04, С12N1/18. – № 85300882.9; Заявл. 10.02.84; Опубл. 28.08.85. – 13 с.
201. Scheer M., Pirro F., Schmeer N. "Baytril I. E. R. 2,5 %", a new formulation of enrofloxacin for oral administration to pigs. Antibacterial activity, pharmacokinetics and biological availability // Tierarztliche-Umschau. – 1996. – Vol. 51. №8. – P. 489–494.
202. Lucas M. L. A reconsideration of the evidence for *Escherichia coli STA* (heat stable) enterotoxin-driven fluid secretion: a new view of STA action and a new paradigm for fluid absorption // J. Appl. Microbiol. – 2001. – Vol. 90, №1. – P. 7–26.
203. Муратов В. А., Козуб С. Н., Мурзина О. П. Использование метода контактно-сорбционного обезвоживания для длительного хранения музейных штаммов Холеры 290 // Тр. конф. "Вирусные инфекции на пороге 21 века: эпидемиология и профилактика" (21–22 апреля 1999 г.), 1999. – С. 346–350.
204. Пат. 4251509 США, МКИ2 А61К39/17. Сухая гранулированная вакцина БН для орального применения: Пат. 4251509 США, МКИ2 А61К39/17. – Заявл. 12.06.78; Опубл. 31.08.80. – 14 с.
205. Пат. 4537769 США, МКИ2 А61К39/145. Способ стабилизации вакцины гриппа: Пат. 4537769 США, МКИ2 А61К39/145. – Заявл. 14.03.83; Опубл. 27.08.85, НКИ 424/89. – 8 с.
206. Скотникова Т. А., Панферов С. М., Головина О. П. Усовершенствованная вакцина против ньюкаслской болезни птиц. Научные основы технологии промышленного производства ветеринарных биологических препаратов // Тезисы докладов четвертой Всесоюзной конференции. – М. – 1991. – С. 116–118.
207. Окрошидзе М. Г. Термостабильность гранулированной вирусвакцины против ньюкаслской болезни птиц // Вопр. вирусологии. – 2003. – Т. 48, №2. – С. 40–43.
208. Окрошидзе М. Г. Конструирование вирусной вакцины против ньюкаслской болезни птиц [Гранулированная вакцина для орального применения] // Вестн. РАСХН. – 2003. - № 5. – С. 65–66.
209. Хрипунов Е. М., Вишняков И. Ф., Исакова Н. Б. Разработка вакцинных препаратов для энтеральной вакцинации животных и птиц // Состояние, проблемы и перспективы развития вет. науки России. – М., 1999. – Т. 1. – С. 219–222.
210. Исакова Н. Б., Евсеева С. Д., Мищанин В. А. Разработка вакцин против классической чумы свиней для пероральной иммунизации // Состояние, проблемы и перспективы развития вет. науки России. – М., 1999. – Т. 2. – С. 149–152.
211. Балышева В. И., Вишняков И. Ф., Жестерев В. И. Разработка средств диагностики и специфической профилактики высококонтагиозной болезни домашних свиней и диких кабанов – классической чумы свиней // Состояние, проблемы и перспективы развития вет. науки России. – М., 1999. – Т. 2. – С. 227–232.
212. ГОСТ 20298–74. Смолы ионообменные, катиониты. – Введ. 01.01.76. – М.: Изд-во стандартов, 1974. – 14 с.
213. ГОСТ 3956–76. Силикагель технический. – Введ. 01.01.92. – М.: Изд-во стандартов, 1987. – 13 с.
214. Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines / Office International desepisootic (OIE), Ch. 1.1.4 Tests for sterility and freedom from contamination of biological materials, 2000. – P. 24–31.
215. European Pharmacopoeia // Ch. 2.6.1 Biological tests. – 2001. – P. 73–79.
216. Государственная фармакопея СССР / XІ – е изд. – М., 1990. – Вып. 2. – С. 187–209.
217. Методы общей бактериологии: В 3 т. / Под ред. Ф. Герхардта. – М.: Мир, 1983. – Т. 1 – С. 181–187.
218. ТУ У 24.4. 19024865-660–2002. Стандарти оптичні мікробіологічні. – Введ. 20.09.02. – 18 с.
219. Пименова М. Н., Гречушкина Н. Н., Азова Л. Г. Руководство к практическим занятиям по микробиологии. – Изд. Моск. ун-та, 1971. – 220 с.
220. Минаев В. И., Фихман Б. А. Субмикроскопическая морфология клеточных повреждений у бактерий // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1968. – № 9. – С. 45–48.
221. Свентицкий Е. Н., Писаревский Ю. С., Чурилина С. Е. Изучение влияния модификации среды на структуру бактериальных клеток по данным электронной микроскопии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1988. – № 2. – С. 3–4.
222. Пушкарь Н. С., Капрельянц А. С. Введение в электронно–микроскопическую технику для медико–биологических исследований. – К.: Наук. думка, 1982. – 191 с.
223. Саямов С. Р., Телесманич Н. Р. Ультраструктурные изменения холерных вибрионов при действии гемоцитолизина из штамма *V. cholerae P – 11702* // Биотехнология. – 2003. – № 1 – С. 33–38.
224. Антонов В.Я., Блинов П.Н. Лаборатоные исследования в ветеринарии. – М.: Колос, 1971. – 637 с.
225. Методические рекомендации по оценке ростовых свойств питательных сред на основе параметров кривых роста микроорганизмов / Маслак А. А., Баснакьян И. А., Емельянов Н. И. и др. – Щелково: ВНИТИБП, 1994. – 39 с.
226. Маслак А. А., Баснакьян И. А., Алкеев Н. В. Разработка диалоговой системы "Модель роста микроорганизмов" // Биотехнология. – 1994. – № 9–10. – С. 39–44.
227. Ашмарин И. П., Васильев Н. Н., Амбросов В. А. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. – Л., 1975. – 78 с.
228. Маркова Е. В., Маслак А. А. Рандомизация и статистический вывод. – М.: Финансы и статистика, 1986. – 208 с.
229. Маркова Е. В., Маслак А. А., Самуйленко А. Я. Особенности планирования микробиологического и химико-фармацевтического эксперимента с учетом технических возможностей проведения опытов // Хим.-фарм. пром.: Обзорная информ. – М.: ЦБНТИ Минмедбиопрома СССР, 1989. – 71 с.
230. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных: [Справочник] / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Б. В. Соловьев, Н. В. Фомина. – М.: Агропромиздат, 1966. – С. 282–313.
231. Пархоменко Н. А. Особливості культивування і контролю якості виробничого штаму Streptococcus faecalis *356-К* // Науковий вісник НАУ. – 1998. – Т. 11. – С. 185–187.
232. Михайлов Н. А., Желтов В. В. Определение числа живых бруцелл в вакцине по дегидрогеназной активности // Тр. ВГНКИ. – 1980. – Т. 30. – С. 179–184.
233. ГОСТ 28085–89 Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности. – Введ. 01.01.90. – М.: Изд-во стандартов, 1989. – 9 с.
234. Методические указания по методам контроля // Методы контроля. Медицинские иммунобиологические препараты / Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям // МУК 4.1./4.2.558–96. – Раздел 7 – Испытание на стерильность. – М. – С. 25–50.
235. ДСТУ 4483–2005 Препарати ветеринарні імунобіологічні. Методи визначення бактеріальної і грибної контамінації. – Введ. 25.11.05. – К.: Держспоживстандарт України, 2006.– 19 с.

236. Пат. 2115431 RU, А61К39/00, С12N1/04. Растворитель для живых бактерийных вакцин.: Пат. 2115431 RU, А61К39/00, С12N1/04 М. Я. Ярцев, В. П. Шишов, Л. В. Анисимова, М. Л. Александрова – № 96111096/13; Заявл. 31.05.96; Опубл. 20.07.98, Бюл. № 20. – 8 с.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>