

ВЕТЕРИНАРИЯ и ЗООТЕХНИЯ

УДК 636.5: 616.98: 579.842.14

DOI:10.31677/2072-6724-2020-54-1-48-55

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ИНФИЦИРОВАННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛАМИ В ПОПУЛЯЦИЯХ КУР ОТ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ LACTOBACILLACEAE И ENTEROCOCCACEAE В ОТНОШЕНИИ *SALMONELLA ENTERICA*

^{1,2}В.Н. Афонюшкин, кандидат биологических наук

¹Н.В. Давыдова, кандидат ветеринарных наук

²И.Н. Троменшлегер, инженер

²О.В. Мишукова, младший научный сотрудник

²Ю.Н. Козлова, кандидат биологических наук

¹В.С. Черепушкина, младший научный сотрудник

^{2,3}Т.Е. Миронова, лаборант-исследователь

³И.Ю. Клемешова, кандидат сельскохозяйственных наук

Ключевые слова: лактобактерии, сальмонелла, антагонистическая активность, куры

¹ Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: klemeshova-inna@mail.ru

Реферат. Антагонистическая активность лактобактерий в кишечнике в отношении различных энтеропатогенных микроорганизмов может варьировать в широких пределах, в т.ч. в зависимости от видового состава лактобиоты кишечника. Цель настоящей работы заключалась в определении антагонистической активности представителей отряда *Lactobacillales*, выделенных от кур на птицефабриках с разными уровнями инфицированности сальмонеллами. Тест-объектом являлись куры родительского стада и цыплята-бройлеры кроссов Ross 308 и Hubbard F-15 с пяти птицефабрик. Три птицефабрики характеризовались низким уровнем инфицированности птицы сальмонеллами (менее 5 % по клоакальным смывам в ПЦР и отсутствие выделения сальмонелл из пищевой продукции). Две птицефабрики отличались высоким уровнем инфицированности сальмонеллами (инфицированность птицы по клоакальным смывам более 10 % и официальное неблагополучие по сальмонеллезу ввиду выделения культур сальмонелл в пищевой продукции). Уровень инфицированности оценивали методом ПЦР в режиме реального времени после предварительного субкультивирования клоакальных смывов на бульоне Шэдлера. Антагонистическую активность лактобактерий и родственных видов бактерий, выделенных от этих же кур, проводили в тестах по сокультивированию на бульоне Шэдлера с последующим выявлением сальмонелл на RVS-бульоне. Птицефабрики с низким уровнем инфицированности сальмонеллами характеризовались наличием *L. reuteri* в качестве мажорного компонента лактобиоты кишечника и обладали более высокой антагонистической активностью в отношении большего числа культур сальмонелл (отношение шансов (OR) 17,33 (CI 95= 5,990–50,077)).

SALMONELLA INFECTION LEVEL IN CHICKEN POPULATIONS VERSUS ANTAGONISTIC ACTIVITY OF LACTOBACILLACEAE AND ENTEROCOCCACEAE AGAINST SALMONELLA ENTERICA

^{1,2} V.N. Afonyushkin, Candidate of Biological Sciences

¹ N.V. Davydova, Candidate of Veterinary Sciences

² I.N. Tromenschleger, Engineer

² O.V. Mishukova, Junior Researcher

² Y.N. Kozlova, Candidate of Biological Sciences

¹ V.S. Cherepushkina, Junior Researcher

^{2,3} T.E. Mironova, Research Assistant

³ I.Y. Klemeshova, Candidate of Agricultural Sciences

¹ Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology RAS Novosibirsk, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

Key words: lactobacilli, salmonella, antagonistic activity, hens

Abstract. *The antagonistic activity of lactobacilli in the intestine in relation to various enteropathogenic microorganisms can vary within wide limits, including depending on the species composition of the lactobiota of the intestine. The purpose of this work was to determine the antagonistic activity of representatives of the order Lactobacillales isolated from chickens in poultry farms with different levels of Salmonella infection. The test object was the chickens of the parent herd and broiler chickens of crosses Ross 308 and Hubbard F - 15 from five poultry farms. Three poultry farms were characterized by a low level of salmonella infection in birds (less than 5% for cloacal swabs in PCR and the absence of salmonella isolation from food products). Two poultry farms were characterized by a high level of Salmonella infection (poultry infection by cloacal swabs of more than 10% and official salmonellosis disadvantage due to isolation of Salmonella cultures in food products). The level of infection was evaluated by real-time PCR after preliminary subculture of cloacal swabs on Shadler's broth. The antagonistic activity of lactobacilli and related bacterial species isolated from the same chickens was carried out in co-cultivation tests on the Shadler broth with subsequent identification of salmonella on the RVS broth. Poultry farms with low Salmonella infection were characterized by the presence of L. reuteri as a major component of intestinal lactobiota and had a higher antagonistic activity against more Salmonella cultures (odds ratio (OR) 17.33 (CI 95 = 5.99-50.07776))*

Лактобактерии воспринимаются многими исследователями в качестве важнейшего компонента микробиоты кишечника, обеспечивающего в том числе устойчивость цыплят-бройлеров ко многим кишечным инфекциям. Антибиотическая и пробиотическая активность лактобактерий складывается из действия продуцируемых ими бактериоцинов, а также органических кислот, спиртов, перекисей и других метаболитов, накапливаемых ими в процессе роста и развития [1–4].

Важное значение в антагонистической активности лактобиоты кишечника кур в отношении сальмонелл имеет видовой состав представителей семейства Lactobacillaceae [4,

5]. Существует мнение, что антагонистическая активность лактобактерий в кишечнике в отношении различных энтеропатогенных микроорганизмов может варьировать в широких пределах, в т.ч. в зависимости от видового состава лактобиоты кишечника [5, 6].

Особый интерес вызывает *Lactobacillus reuteri* – широко распространенный, а в ряде случаев доминирующий компонент нормальной микрофлоры кишечника человека и животных, продуцирующий бактериоцин реутерин (3-гидроксипропиональдегид, 3-НРА) [7–9]. Реутерин является низкомолекулярным водорастворимым соединением и ингибирует бактериальный рост путем модификации ти-

оловых групп белков и малых молекул и индукции окислительного стресса [10].

Реутерин активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Collinsella*, *Listeria*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Shigella* и *Campylobacter*, а также по отношению к ряду простейших, вирусов и грибов, обнаруживаемых в кишечнике млекопитающих и птицы [9, 11–13]. При этом бактерии обладают разной чувствительностью к реутерину (например, у молочнокислых бактерий она снижена) [14].

Таким образом, *L. reuteri* модулирует состав кишечной микрофлоры. Штаммы *L. reuteri* показали хороший потенциал для использования в качестве пробиотиков у человека и животных [7, 13, 15–17]. Для повышения эффективности пробиотиков, а также активации имеющейся нормальной микрофлоры используются пребиотики. В случае *L. reuteri* в качестве пребиотиков может быть использовано введение экзогенных источников глицерина, к которым относится большинство жиров, витамина B₁₂ в качестве кофактора фермента, синтезирующего реутерин, а также ингибиторов ферментов, принимающих участие в его деградации – например, 1,3-пропандиола и его структурных аналогов, более устойчивых к разрушению или более эффективно связывающихся с ферментом [15]. Другой перспективный механизм – использование соединений, переключающих метаболизм глицерина на синтез реутерина. Выявление таких соединений, а также их эффективных комбинаций позволит в дальнейшем разработать новый эффективный пребиотический или синбиотический комплекс для нормализации кишечной микрофлоры и профилактики инфекционных заболеваний сельскохозяйственной птицы.

Цель настоящей работы заключалась в определении антагонистической активности представителей отряда Lactobacillales, выделенных от кур на птицефабриках с разными уровнями инфицированности саль-

монеллами. Необходимо было выделить из кишечника кур на птицефабриках, благополучных и неблагополучных по сальмонеллезу, коллекцию лактобактерий, сальмонелл и энтерококков и оценить антагонистическую активность штаммов отрядов Lactobacillales и Enterococcaceae в отношении *Salmonella enterica*.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тест-объектом являлись куры родительского стада и цыплята-бройлеры кроссов Ross 308 и Hubbard F-15 с пяти птицефабрик. Три птицефабрики характеризовались низким уровнем инфицированности птицы сальмонеллами (менее 5% по клоакальным смывам в ПЦР и отсутствие выделения сальмонелл из пищевой продукции). На двух других птицефабриках отмечен высокий уровень инфицированности сальмонеллами (инфицированность птицы по клоакальным смывам более 10% и официальное неблагополучие по сальмонеллезу ввиду выделения культур сальмонелл в пищевой продукции).

Ночные культуры лактобактерий разводили в среде MRS до 0,2 OD₆₀₀, инокулировали по 20 мкл на 200 мкл бульона Шэдлера и инкубировали 6 ч при 37°C. После инокулировали культуры сальмонелл. Культуры сальмонелл (суточные) ресуспендировали в LB-бульоне до 0,5 OD₆₀₀ (~4·10⁸ КОЕ/мл). Далее разводили в 10 раз и вносили по 20 мкл на 240 мкл (посевная доза ~3,3·10⁶ КОЕ/мл). В качестве контроля каждую культуру сальмонелл сеяли в лунки без образцов помета и образцы помета без добавления сальмонелл плюс контроли стерильности. Инкубировали 24 ч при 37°C. По 20 мкл содержимого лунок пересевали на планшеты с RVS-бульоном. Параллельно делали пересев на микропланшет с селенитовым бульоном. Остальной материал замораживали для последующего выделения ДНК. Культуры сальмонелл использовали из этой же птицефабрики (11 культур).

Анализ уровня зараженности *S. enterica* кишечника кур проводили методом ПЦР

с предварительным обогащением проб путем культивирования в жидкой питательной среде по следующей схеме:

- пробы отбирали из клоаки;
- проводили посев кишечного содержимого в пептонную воду, после инкубации в течение 6 ч бактерии осаждали центрифугированием и из осадков выделяли ДНК общепринятым методом [8].

Для определения наличия сальмонелл использовали Real-time PCR с Taqman-зондом. В реакции использовали праймеры со следующими нуклеотидными последовательностями: Sm1b 5'-ATGGGAGCATATTCGTGGAGCAATG-3', Sm2u 5'-ATGGTCAAGGCTGAGGAAGGTA-CT-3 и флуоресцентный Taqman-зонд Sm3 FAM-5'-TGCTCGTAATTCGCCGCCATTGG-3' BHQ1 [7].

Данные обрабатывали статистически методом анализа четырехпольной таблицы.

Хи-квадрат и отношение шансов (Odds Ratio) рассчитывали общепринятыми методами. Уровень статистической значимости определяли по методу Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инфицированность птицы сальмонеллами на разных птицефабриках варьирует в широких пределах и не укладывается в нормальное распределение, а это значит, что есть факторы, значимо влияющие на благополучие птицефабрик по сальмонеллезу. Инфицированность цыплят-бройлеров сальмонеллами условно неблагополучных бройлерных птицефабрик в среднем составляла 7,5 %, колебания инфицированности в птичниках варьировали от 0 до 15 %. Культуры лактобактерий, выделенные от кур на предпри-

Таблица 1

Доминирующий штамм лактобактерий на птицефабриках с различным уровнем инфицированности сальмонеллой

The dominant lactobacilli strain in poultry farms with different levels of Salmonella infection

Вид	Штамм	Номер птицефабрики
<i>Благополучные по сальмонеллезу птицефабрики</i>		
<i>L. reuteri</i>	5	1
<i>L. reuteri</i>	8	2
<i>L. salivarius</i>	58	-
<i>L. reuteri</i>	102	3
<i>L. reuteri</i>	103	3
<i>L. reuteri</i>	117	3
<i>Неблагополучные по сальмонеллезу птицефабрики</i>		
<i>Enterococcus</i> spp.	231	4
<i>Enterococcus</i> spp.	220	5
<i>Enterococcus</i> spp.	225	5
<i>L. salivarius</i>	227	5
<i>Enterococcus</i> spp.	229	5

ятиях с разным уровнем инфицированности сальмонеллезом, представлены в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что критически важен видовой состав лактобактерий кишечника. Следует отметить, что доминирующим компонентом лактобиоты кишечника на благополучных птицефабриках была *L. reuteri*. На неблагополучных по сальмонеллезу птицефабриках *L. reuteri* не была обнаружена, а превалировали Enterococcaceae.

Антагонистическая активность микробиоты кишечника птицы в отношении сальмонелл – один из наиболее значимых факторов в ограничении инфицированности [4].

Из анализа четырехпольной таблицы, в которой оценивались частоты наличия и отсутствия противосальмонеллезной антагонистической активности культур лактобактерий в зависимости от уровня благополучия птицефабрики, следует, что отношение шансов

Таблица 2

Частоты наличия и отсутствия антагонизма *Lactobacillales* против сальмонеллы, *n*
Periodicity of the presence and absence of antagonism of *Lactobacillales* against *salmonella*, *n*

Наличие антагонистической активности	Птицефабрики, неблагополучные по сальмонеллезу	Птицефабрики, благополучные по сальмонеллезу
Есть	9	32
Нет	39	8

(OR) было 17,33 (CI 95= 5,990–50,077), хи-квадрат равнялся 32,89 ($P < 0,0001$) (табл. 2).

Таким образом, лактобактерии, являющиеся доминантным компонентом лактобиоты кишечника птиц на благополучных в отношении сальмонеллезов птицефабриках, чаще проявляли антагонистическую активность против сальмонелл. Риск выявления лактобактерий и родственных им бактерий, не обладающих противосальмонеллезной активностью, на неблагополучной по сальмонеллезу птицефабрике возрастает в 17,33

раза. Инфицированность птицы родительского стада сальмонеллами довольно высока для взрослой птицы, со сформированным иммунитетом, микрофлорой и после проведения вакцинопрофилактики.

Оценка антагонистической активности *in vitro* показала, что лактобактерии, выделенные от птицы заведомо неблагополучных по сальмонеллезу птицефабрик, характеризовались незначительным спектром антагонистической активности и могли подавлять от 50 до 0% культур сальмонелл (табл. 3).

Таблица 3

Антагонистическая активность представителей семейств *Lactobacillaceae* и *Enterococcaceae* в отношении *Salmonella enterica*

Antagonistic activity of representatives of *Lactobacillaceae* and *Enterococcaceae* against *Salmonella enterica*

Вид	Штамм	Доля ингибированных культур сальмонелл, %
<i>L. reuteri</i>	5	75
<i>L. reuteri</i>	8	100
<i>L. salivarius</i>	58	100
<i>L. reuteri</i>	102	87,5
<i>L. reuteri</i>	103	37,5
<i>L. reuteri</i>	117	37,5
<i>Enterococcus</i> spp.	231	50
<i>Enterococcus</i> spp.	220	12,5
<i>Enterococcus</i> spp.	225	12,5
<i>L. salivarius</i>	227	25
<i>Enterococcus</i> spp.	229	0

Культуры лактобактерий, выделенные на птицефабриках с низким уровнем инфицированности сальмонеллами, характеризовались существенно более высоким уровнем антагонистической активности в отношении сальмонелл, подавляя от 37,5 до 100% культур полевых изолятов сальмонелл.

В связи с тем, что таксономическая структура микробиоты кишечника птицы на разных птицефабриках не может быть идентич-

ной, то и тестирование антибактериальных, пробиотических и иных ветеринарных препаратов противосальмонеллезной направленности *in vitro* и в условиях вивария не может гарантировать воспроизведение положительных результатов на других птицефабриках. Разработка противосальмонеллезных мероприятий, нацеленных на снижение уровня инфицированности птицы, должна подразумевать эмпирический подбор препаратов и схем

применения в сочетании с лабораторной оценкой их эффективности. Последовательный выбор новых схем противосальмонеллезных мероприятий с большей эффективностью, чем предыдущая схема, создает более перспективные предпосылки для создания эпизоотического благополучия по сальмонеллезу птицы, чем необоснованный и случайный выбор из десятков существующих на рынке ветеринарных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Птицефабрики с низким уровнем инфицированности сальмонеллами характеризовались наличием *L. reuteri* в качестве мажорного компонента лактобиоты кишечника

и обладали более высокой антагонистической активностью в отношении большего числа культур сальмонелл (отношение шансов (OR) 17,33 (CI 95= 5,990–50,077)).

2. Представители отряда Lactobacillales, являющиеся мажорными видами лактобиоты кишечника кур на птицефабриках с высоким уровнем инфицированности сальмонеллами, характеризовались меньшей антагонистической активностью в отношении сальмонелл, также изолированных от кур.

Работа выполнена при поддержке КП ФНИ СО РАН «Микробиом человека и сельскохозяйственных животных. Изучение возможностей коррекции» (задание № 778–2018–0112 и № 0309–2018–011).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Павлова Н.В., Куржаев Ф.С., Лапинская Р. Значение нормальной микрофлоры пищеварительного тракта птиц для их организма // БИО. – 2002. – № 1. – С. 4–8.
2. Успешный выбор кормовых добавок для сельскохозяйственной птицы зависит от точного знания микрофлоры кишечника / Г.Ю. Лаптев, Л.А. Ильина, К.В. Нагорнова [и др.] // Intern. conf. «High-throughput sequencing in genomics». Novosibirsk. July 21–25. – 2013. – Р. 43.
3. Биологическая характеристика штаммов лактобацилл, перспективных в качестве эубиотиков/ Е.М. Горская, Н.Н. Лизько, А.А. Ленцнер [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1992. – № 3. – С. 17–20.
4. Антагонистическая активность лактобактерий из кишечника сельскохозяйственной птицы в отношении клинических изолятов *Salmonella enterica* / В.Н. Афонюшкин, И.Н. Троменшлегер, М.Л. Филипенко [и др.], // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – № 6. – С. 757–760.
5. Casas I.A, Dobrogosz W.J. *Lactobacillus reuteri*: an overview of a new probiotic for humans and animals // Microecol. Therap. – 1997. – Vol. 25. – P. 221–31.
6. Механизмы биологической активности системы *Lactobacillus reuteri* – реутерин / В.Н. Афонюшкин, М.Л. Филипенко, А.Н. Ширшова [и др.] // Сиб. вестн. с-х науки. – 2013. – № 4. – С. 70–75.
7. Молекулярно-биологические методы контроля сальмонеллезов: метод. рекомендации / В.Н. Афонюшкин, Т.В. Сподырева, Ю.Г. Юшков, В.Ю. Коптев. – Новосибирск, 2011. – 63 с.
8. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri* / T.L. Talarico, I.A. Casas, T.C. Chung, W.J. Dobrogosz // Antimicrob. Agents Chemother. – 1988. – Vol. 32, N 12. – P. 1854–1858.
9. Zhang D., Li R., Li J. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and L22 display probiotic potential in vitro and protect against Salmonella-induced pullorum disease in a chick model of infection // Res. Vet. Sci. – 2012. – Vol. 93, N. 1. – P. 366–373.
10. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production / H. Morita, H. Toh, S. Fukuda [et al.] // DNA Res. – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 151–161.

11. *The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups* / L. Schaefer, T.A. Auchtung, K. E. Hermans [et al.] // *Microbiology*. – 2010. – Vol. 156, N. Pt 6. – P. 1589–1599.
12. *Inhibitory activity of reuterin, nisin, lysozyme and nitrite against vegetative cells and spores of dairy-related Clostridium species*/ M. Avila, N. Gomez-Torres, M. Hernandez, S. Garde // *Int. J. Food Microbiol.* – 2014. – Vol. 172. – P. 70–75.
13. *In vitro and in vivo characterization and strain safety of Lactobacillus reuteri NCIMB 30253 for probiotic applications*/ I. Sulemankhil, M. Parent, M.L. Jones [et al.] // *Can. J. Microbiol.* – 2012. – Vol. 58, N 6. – P. 776–87.
14. *Production of a Broad Spectrum Antimicrobial Substance by Lactobacillus reuteri* / T. Axelson, T. Chung, T. Dobrogosz, S. Lindgren // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 1989. – Vol. 2, N 2. – P. 131–136.
15. *Evaluating the efficacy of an avian-specific probiotic to reduce the colonization of Campylobacter jejuni in broiler chickens*/ K. Ghareeb, W.A. Awad, M. Mohnl [et al.] // *Poult. Sci.* – 2012. – Vol. 91, N 8. – P. 1825–32.
16. *Современные методы контроля сальмонеллёза*/ В.Н. Афонюшкин, Е.В. Дударева, Л.И. Малахеева [и др.] // *Птицеводство*. – 2008. – № 9. – С. 43–44.
17. *Chemically induced mouse models of intestinal inflammation*/ S. Wirtz, C. Neufert, B. Weigmann, M. F. Neurath// *Nat. Protoc.* – 2007. – Vol. 2. – P. 541–546

REFERENCES

1. Pavlova N. V., Kirzhaev F. S., Lapinskajte R. *BIO*, 2002, No 1, pp. 4–8. (In Russ.)
2. Laptev G.YU., Il'ina L.A., Nagornova K. V., Nikonov I.N., Novikova N.I. *High-throughput sequencing in genomics*, Proceeding of Intern. Conference, Novosibirsk. July 21–25, 2013, 43 p. (In Russ.)
3. Gorskaya E. M., Liz'ko N.N., Lencner A. A., Bondarenko V. M., Sokolova K. Ya., Lihacheva A. Yu. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunol.*, 1992, No 3, pp. 17–20. (In Russ.)
4. Afonyushkin V.N., Tromenshleger I. N., Filipenko M. L., Hrapov E. A., Dudareva E. V. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*, 2016, No 6, pp. 757–760. (In Russ.)
5. Casas I.A., Dobrogosz W.J. *Lactobacillus reuteri*, *Microecol. Therap.*, 1997, Vol 25, pp. 221–31.
6. Afonyushkin V.N., Filipenko M. L., Shreshova A. N., Maslov O. G. *Sibirskij vestnik sel'skohozyajstvennoj nauki*, 2013, No 4, pp. 70–75. (In Russ.)
7. Afonyushkin V.N., Spodyreva T. V., Yushkov Yu.G., Koptev V. Yu. *Molecular biological methods for the control of salmonella*, Novosibirsk, 2011, 63 p.
8. Talarico T. L., Casas I. A., Chung T. C., Dobrogosz, W. J. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, No 12 (32), pp. 1854–1858.
9. Zhang, D., Li, R., and Li, J. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and L22 display probiotic potential in vitro and protect against Salmonella-induced pullorum disease in a chick model of infection, *Res. Vet. Sci.*, 2012, No 1 (93), pp. 366–73.
10. Morita, H., Toh H., Fukuda S., Horikawa H., Oshima K., Suzuki T., Murakami M., Hisamatsu S., Kato Y., Takizawa T., Fukuoka H., Yoshimura T., Itoh K., O'Sullivan D.J., McKay L.L., Ohno H., Kikuchi J., Masaoka T., Hattori M. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production, *DNA Res.*, 2008, No 3 (15), pp. 151–161.

11. Schaefer L., Auchtung T.A., Hermans K.E., Whitehead D., Borhan B., Britton R.A. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups, *Microbiology*, 2010, No Pt 6 (156), pp. 1589–99.
12. Avila M., Gomez-Torres N., Hernandez M., Garde, S. Inhibitory activity of reuterin, nisin, lysozyme and nitrite against vegetative cells and spores of dairy-related *Clostridium* species, *Int. J. Food Microbiol.*, 2014, Vol 172, pp. 70–75.
13. Sulemankhil I., Parent M., Jones M.L., Feng Z., Labbe A., Prakash S. In vitro and in vivo characterization and strain safety of *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30253 for probiotic applications, *Can. J. Microbiol.*, 2012, No 6 (58), pp. 776–87.
14. Axelsson T., Chung T., Dobrogosz T., Lindgren S. Production of a Broad Spectrum Antimicrobial Substance by *Lactobacillus reuteri*, *Microb. Ecol. Health Dis.*, 1989, No 2 (2), pp. 131–136.
15. Ghareeb K., Awad W.A., Mohnl M. Evaluating the efficacy of an avian-specific probiotic to reduce the colonization of *Campylobacter jejuni* in broiler chickens, *Poult. Sci.*, 2012, No 8 (91), pp. 1825–1832.
16. Afonyushkin V.N., Dudareva E. V., Malaheeva L.I., Frolova O. V., Shkred O. V., Filipenko M.L., Sovremennye metody kontrolya sal'monellyoza, *Pticevodstvo*, 2008, No 9, pp. 43–44. (In Russ.)
17. Wirtz S., Neufert C., Weigmann B., Neurath M. F., Chemically induced mouse models of intestinal inflammation, *Nat. Protoc.*, 2007, Vol 2, pp. 541–546.