

Современное состояние и тенденции в разработке, производстве и применении питательных сред

А.П.Шепелин

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболенск, Российская Федерация

Отечественной промышленностью выпускается достаточно большой набор питательных сред для клинической и санитарной микробиологии. Проводятся исследования по разработке состава и технологии производства питательных сред для микроорганизмов со сложными питательными потребностями, хромогенных и транспортных питательных сред, а также готовых к применению в чашках Петри.

Ключевые слова: медицинские изделия, питательные среды, энтеробактерии, санитарная и клиническая микробиология, агар Эндо

Для цитирования: Шепелин А.П. Современное состояние и тенденции в разработке, производстве и применении питательных сред. Бактериология. 2016; 1(1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47

Nutrient media: current status & trends in design, production and application

A.P.Shepelin

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

Patriotic industry produces a large set of culture media for clinical and sanitary microbiology. Research on the development and composition of culture media production technologies for micro-organisms with complex nutritional needs of chromogenic culture media and transport, as well as ready to use in Petri dishes.

Key words: medical products, culture media, enterobacteria, sanitary and clinical microbiology, agar Endo

For citation: Shepelin A.P. Nutrient media: current status & trends in design, production and application. Bacteriology. 2016; 1(1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47

Среди методов микробиологической диагностики культуральный метод занимает особое место, являясь «золотым стандартом» лабораторной диагностики, поскольку именно обнаружение возбудителя заболевания при культивировании на питательных средах является убедительным доказательством инфекционной природы болезни.

Количество питательных сред (с учетом модификаций), по различным источникам, превышает 5 тыс. прописей. Перечень питательных сред, необходимых в работе микробиологической лаборатории, определяется, в первую очередь, ее спецификой, оснащением и финансовыми возможностями. В бактериологической практике чаще

все используют сухие питательные среды, которые производятся в промышленных масштабах. Сухие среды могут храниться в течение длительного времени, удобны при транспортировке и имеют относительно стандартный состав [1, 2].

Питательные среды для диагностики инфекционных болезней в соответствии с ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» относятся к медицинским изделиям. Положения ряда статей указанного закона устанавливают основные правила допуска к обороту и ключевых этапов жизненного цикла, а также применения и эксплуатации медицинских изделий. Первоначальным этапом допуска на рынок медицинских изделий является государ-

Для корреспонденции:

Шепелин Анатолий Прокопьевич, доктор биологических наук, заместитель директора по научно-производственной работе ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора

Адрес: Московская область, Серпуховский район, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПИМБ
E-mail: shepelin@obolensk.org

Статья поступила 01.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

For correspondence:

Anatoly P. Shepelin, Sc.D. (Bio.), Deputy Director for science and production, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor

Address: SRCAMB, 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0020
E-mail: shepelin@obolensk.org

The article was received 01.06.2016, accepted for publication 15.08.2016

ственная регистрация препаратов, которая в соответствии с Постановлением Правительства №1416 от 27.12.2012 г. осуществляется Росздравнадзором [3, 4]. В соответствии со ст. 38 указанного Закона при лабораторной диагностике инфекционных болезней можно использовать только зарегистрированные медицинские изделия. В случае использования фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных медицинских изделий в соответствии с ФЗ-532 от 31.12.2014 г. наступает административная и уголовная ответственность.

Питательные среды широко используются в различных областях – в клинической и санитарной микробиологии, при производственном контроле пищевых продуктов, в фармацевтической промышленности, изучении объектов окружающей среды. Во всех ли случаях необходима государственная регистрация питательных сред в качестве медицинского изделия? В соответствии со ст. 38 ФЗ-323 назначение препарата определяется производителем, и если препарат не предназначен для целей, указанных в данной статье, то он не является медицинским изделием, что было указано в нескольких письмах и разъяснениях Росздравнадзора. В результате полученных ответов можно суммировать, что питательные среды, предназначенные для научных исследований, для санитарно-эпидемиологических исследований, а также питательные среды для микробиологического контроля образцов пищевых продуктов, кормов для животных, фармацевтических и косметических продуктов, образцов окружающей среды не подлежат государственной регистрации в Росздравнадзоре в качестве медицинских изделий.

Для определения пригодности питательных сред с целью проведения бактериологических исследований в практических лабораториях проводят контроль их качества, выполняя перечень оперативных процедур, включающих этап проверки биологических (ростовых) свойств питательных сред.

Входной контроль питательных сред предусматривает определение достаточности приведенных в сопроводительной документации характеристик питательных сред, необходимых для получения надежных и воспроизводимых результатов микробиологических испытаний. Он предназначен для выявления нарушений технологии приготовления, приводящих к снижению ростовых и (или) дифференцирующих свойств готовой питательной среды путем оценки принципиальной способности основного тестового штамма расти на контролируемой питательной среде, а также наличия характерных дифференцирующих признаков для специфических сред. Эталонные (референтные) штаммы обычно получают из национальных и международных коллекций, включая государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболensk»

Для проведения входного контроля качества питательных сред существует несколько нормативных документов. Общие требования к контролю качества питательных сред изложены в ГОСТ Р ЕН 12322-2010 [5]. Основным документом в лабораториях клинической и санитарной микробиологии является МУК 4.2.2316-08 [6]. В последнее время в лабораториях клинической микробиологии предложено использовать клинические рекомендации [7]. Для микробиологических лабораторий пищевой промышленности ис-

пользуются ГОСТ 11133-1-2009, ГОСТ 11133-2-2009 [8]. Методы контроля качества питательных сред для фармацевтической промышленности изложены в Государственной фармакопее.

Основные отечественные производители питательных сред обеспечивают до 50% рынка в Российской Федерации. В бактериологической практике хорошо известны отечественные питательные среды общего назначения (питательный агар и питательный бульон), среды для выделения энтеробактерий (агар Эндо, среда Левина, висмут сульфит агар, бактоагар Плоскирева, Мак Конки агар, XLD-агар, RVS-бульон и др.) (таблица), среды для воздушно-капельных инфекций (коринебакагар, коринетоксагар, бордетелагар), питательные среды для особо опасных инфекций (Ft-агар, агар щелочной, пептон основной, легионелбакагар и др.).

Широкое применение в клинической микробиологии нашли отечественные питательные среды для выделения возбудителей гнойных бактериальных менингитов, гонококков, стафилококков, определения дисбиотических состояний. В отдельную группу выделены питательные среды для контроля стерильности и микробной обсемененности нестерильных лекарственных средств, которые могут использоваться и в клинической, и в санитарной микробиологии (тиогликолевая среда, агар Сабуро, маннитол-солевой агар, агар Симмонса, селенитовый бульон и др.).

ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора является одним из ведущих производителей питательных сред в России. Научные исследования в области разработки питательных сред в ФБУН ГНЦ ПМБ начинались в 80-е годы. В основу разработок была заложена идея производства питательных сред на основе панкреатического гидролизата рыбной муки, технология производства которого была разработана в 1990–1991 гг. [9].

Панкреатический гидролизат рыбной муки (ПГРМ) представляет собой мелкодисперсный порошок светло-желтого

Таблица. Основные питательные среды, используемые для выделения энтеробактерий

| Базовые и накопительные питательные среды, (селективные) | Дифференциально-диагностические питательные среды | Питательные среды для определения биохимической характеристики выделенной культуры |
|--|--|--|
| Питательный бульон | Агар Эндо | Среды Гисса |
| Питательный агар | Среда Левина | Агар Клиггера |
| Среда Эйкмана с глюкозой | Висмут-сульфит агар | Среда Ресселя |
| Среды Эйкмана с лактозой | Агар Плоскирева | Железо-глюкозо-лактозный агар с мочевиной (типа Олькеницкого) |
| Магниева среда | SS-агар | Ацетатный агар |
| RVS-бульон | XLD-агар | Цитратный агар Симмонса |
| Бульон Мосселя | Агар МакКонки | |
| Бульон МакКонки | Агар с бриллиантовым зеленым, лактозой и сахарозой (БФЛС-ГРМ-агар) | |
| SDS-бульон (типа Кода) | Сорбитол <i>E.coli</i> 0 ₁₅₇ :H7 агар | |
| Среда Кесслера-ГРМ | Лактозный ТТХ агар с тергитолом | |
| Агар Мосселя | Хромагар | |

цвета с содержанием аминного азота не менее 3,0%, общего азота не менее 9%, свободных аминокислот не менее 20% и содержанием хлоридов не более 25%. Сходство биохимического, аминокислотного и минерального состава гидролизатов ПГРМ и других пептонов позволило сделать вывод о возможности широкого использования ПГРМ в составе различных дифференциально-диагностических питательных сред.

В настоящее время номенклатура выпускаемых препаратов в ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора составляет около 100 наименований. Большинство питательных сред прошли все этапы государственных испытаний, зарегистрированы в качестве медицинских изделий Росздравнадзором и разрешены для применения в практическом здравоохранении.

Среди присутствующих на отечественном рынке импортных питательных сред значительную часть составляют питательные среды для микроорганизмов со сложными питательными потребностями, готовые к применению в чашках Петри, транспортные среды, хромогенные, дифференциально-диагностические среды в картриджах для бактериологических анализаторов и др. [10–12].

Для оценки качества питательных сред различных производителей были проведены сравнительные исследования питательных сред отечественного производства и иностранных производителей (HiMedia (Индия), Merck (Германия) и Pronadisa (Испания)). Были изучены специфическая активность и дифференциально-диагностические свойства питательных сред ГРМ-агара, среды Эндо, SS-агара, агара Сабуро и тиогликолевой среды на расширенном наборе тест-штаммов и изучена выявляемость патогенных энтеробактерий из клинического материала. Результаты сравнительных испытаний среды Эндо различных производителей на музейных тест-штаммах и клиническом материале от больных показали, что питательная среда Эндо производства ФБУН ГНЦ ПМБ не только не уступает, но и в ряде случаев превосходит импортные аналоги. Было установлено, что морфология, размер и количество колоний большинства энтеробактерий, вырастающих на среде Эндо производства Merck, Pronadisa, Hi Media и ФБУН ГНЦ ПМБ, имеют незначительные отличия и соответствуют заявленным производителями характеристикам [13]. Лактозоположительные энтеробактерии вырастали на среде в виде колоний розового или малинового цвета, колонии лактозоотрицательных бактерий образовывали бесцветные или бледно-розовые колонии (рис. 1).

Сотрудники ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора имеют большой опыт работы по созданию прописей бактериологических питательных сред, разработке технологии производства питательных сред, организации производства, сертификации продукции.

В настоящее время в ФБУН ГНЦ ПМБ завершены исследования по разработке состава и технологии производства ряда питательных сред, которые находятся на различных этапах государственной регистрации:

- 1) агар Мюллера-Хинтон для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (рис. 2);
- 2) агар Байрд-Паркера – питательный агар для селективного выделения и учета стафилококков в пищевых продуктах и фармацевтическом материале (рис. 4);

3) агар Фогеля-Джонсона для выявления патогенных мантиположительных стафилококков (рис. 5);

4) триптон-соевый агар для культивирования широкого круга микроорганизмов;

5) цетримидный агар для выделения и дифференциации *Pseudomonas aeruginosa* из различного материала;

6) триптон-желчный агар для обнаружения и подсчета бактерий *E. coli* и других колиформных бактерий в воде методом мембранной фильтрации;

7) агар Мосселя для селективного выделения и учета всех видов энтеробактерий (рис. 3);

8) бульон Мосселя для селективного накопления энтеробактерий.

В последнее время в Российской Федерации остро стоит вопрос об организации производства питательных сред для культивирования высокотребовательных микроорганизмов, обладающих сложными питательными потребностями, таких, как [14]:

- 1) агар с сердечно-мозговой вытяжкой (Brain-heart infusion agar);
- 2) основа колумбийского агара для высокотребовательных микроорганизмов;
- 3) двухфазная питательная среда для гемокультур;
- 4) основа кровяного агара;
- 5) желчно-эскулиновый агар для энтерококков;
- 6) среды для стрептококков;
- 7) Шедлер агар для анаэробов.

Несмотря на широкое внедрение в бактериологическую практику методов генодиагностики и геноиндикации, бактериологический метод остается «золотым стандартом» в диагностике большинства инфекций, основной недостаток которого – длительность исследования. В целях ускорения исследования, значительного сокращения объема рутинной работы в современной лабораторной практике в последние годы применяют хромогенные дифференциальные питательные среды.

Хромогенные питательные среды основаны на обнаружении специфичных ферментов микроорганизмов, для идентификации которых в состав среды вносят хромогенный субстрат – вещество, при расщеплении которого образуются окрашенные продукты. Использование хромогенных питательных сред позволяет в течение 17–20 ч одноэтапно выделить и идентифицировать микроорганизмы, имеющие важное значение для клинической и санитарной микробиологии: *E. coli* и колиформные бактерии, энтерогеморрагические эшерихии, сальмонеллы, энтерококки, стафилококки, клостридии, псевдомонады и др.

В ФБУН ГНЦ ПМБ разработана хромогенная питательная среда для обнаружения колиформных бактерий и *E. coli* сухая (Хромагар), рекомендуемая к использованию в практике санитарной и клинической микробиологии. Хромагар обеспечивает эффективное накопление, рост и межродовую дифференциацию энтеробактерий, ингибируя рост сопутствующей микрофлоры. Избирательное выявление высокоспецифичных ферментов микроорганизмов позволяет одновременно дифференцировать колиформные бактерии и кишечные патогены и сокращает время исследования. Внесенный в Хромагар IPTG как индуктор галактозидазы способствует более яркому окрашиванию колоний по сравнению с зарубежными аналогами (рис. 6).

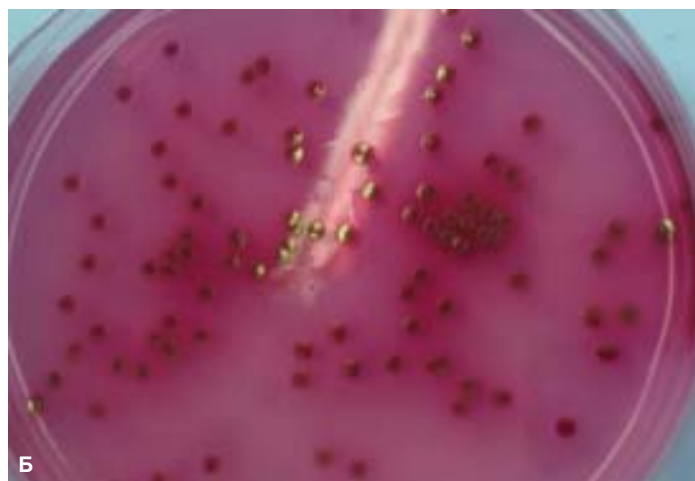


Рис. 1. А – среда Эндо-ГРМ производства ФБУН ГНЦ ПМБ; Б – среда Эндо производства Pronadisa.

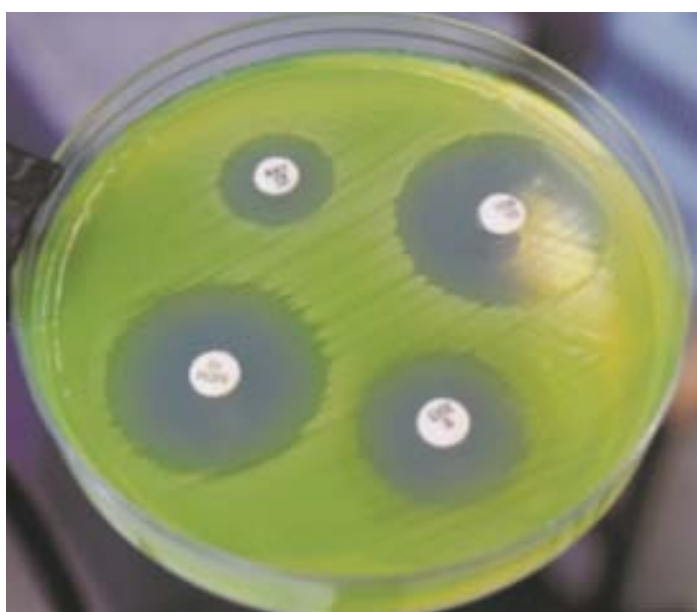


Рис. 2. Агар Мюллера-Хинтон.

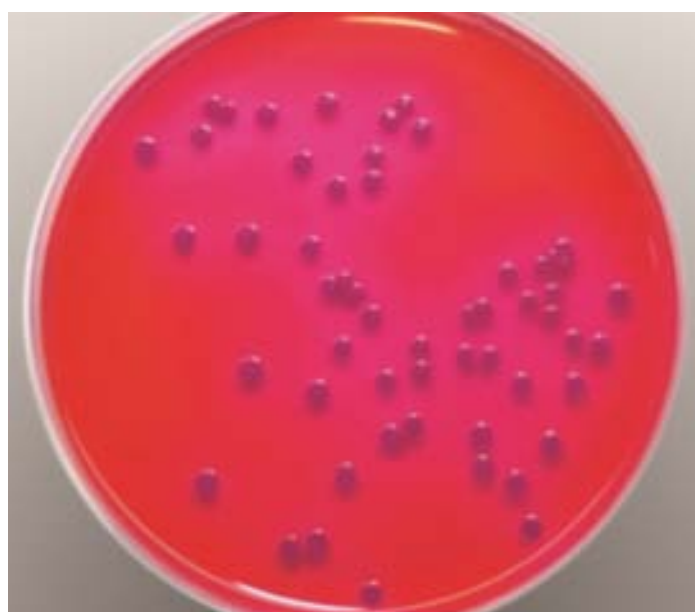


Рис. 3. Агар Моссея.



Рис. 4. Агар Байрд-Паркера.

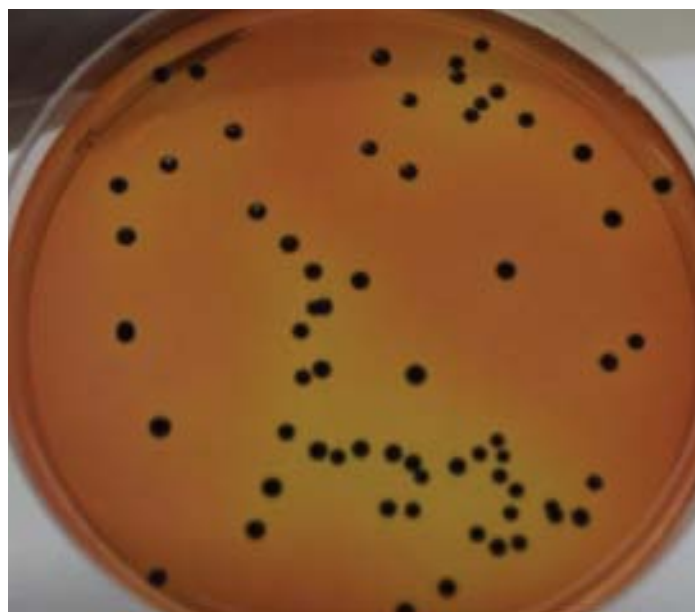


Рис. 5. Агар Фогеля-Джонсона.

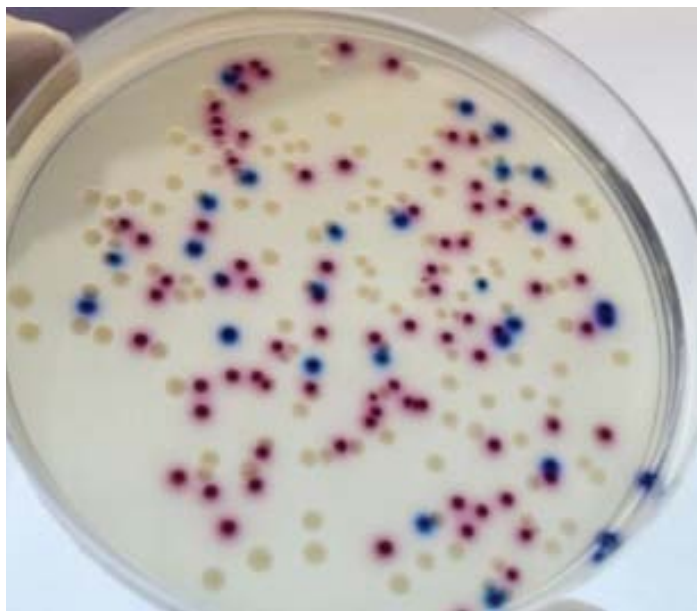


Рис. 6. Хромогенная питательная среда для обнаружения колиформных бактерий и *E. coli* сухая (Хромагар).

Наиболее востребованы следующие хромогенные питательные среды:

- 1) хромогенный агар для *E. coli* O₁₅₇;
- 2) хромогенный агар для энтерококков;
- 3) основа хромогенного агара для листерий;
- 4) хромогенный бульон для колиформных бактерий и *E. coli*;
- 5) хромогенный агар для выделения метициллинустойчивых *S. aureus* (MRSA агар);
- 6) хромогенный агар для грибов рода *Candida*;
- 7) хромогенный агар для определения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС);
- 8) хромогенный агар для выделения, подсчета микроорганизмов в моче и прямой идентификации *E. coli*, *Enterococcus*, группы KESC (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*) и *Proteus* в один этап.

Эффективность микробиологической диагностики инфекционных заболеваний зависит не только от выбранного метода исследования и его характеристик, но и от качества проведения преаналитического этапа исследования, включающего взятие и транспортировку клинического материала в лабораторию для анализа. Даже незначительные ошибки на этом этапе исследований неизбежно ведут к искажению окончательных результатов, не позволяя получить достоверные данные. По сведениям многих авторов, на преаналитический этап приходится от 57 до 68% всех диагностических ошибок, которые ведут к необходимости проведения повторных исследований, но, что еще более серьезно, – к неправильной постановке диагноза. Для повышения качества лабораторных исследований в первую очередь необходимо повысить качество сбора проб биологического материала и транспортирования его в лабораторию.

Одним из возможных путей предотвращения ошибок преаналитического этапа является использование надлежащих транспортных систем, содержащих транспортные питательные среды. Использование для транспортировки анали-

та (гноя, кишечное содержимое и т.п.) обычных питательных сред является, зачастую, серьезной ошибкой, поскольку в них идет быстрое размножение менее требовательных сапрофитных микроорганизмов.

Промышленный выпуск транспортных сред осуществлен в Европе еще в 1975 г. В России промышленное производство транспортных сред до сих пор отсутствует. К числу основных транспортных сред относятся среда Кэри Блэйер, среда Эймса, среда Эймса с углем, среда Стюарта и специальные транспортные среды для отдельных видов микроорганизмов. Перечисленные среды не являются питательными, содержат фосфатный буферный раствор и тиогликолят натрия, предназначены для сбора и транспортировки только бактериологических проб. Транспортная среда, с одной стороны, обеспечивает сохранение жизнеспособности микроорганизмов, и, в то же время, обязана ограничивать их размножение. Среда Стюарта предназначена для сохранения и транспортировки широкого спектра патогенных микроорганизмов. Наиболее требовательные микроорганизмы сохраняются в данной среде около суток, прочие – до нескольких дней. Транспортная среда Кэри Блэйер представляет собой модификацию транспортной среды Стюарта, предназначенную специально для фекальных и ректальных образцов. Данная среда является стандартной для транспортировки анаэробов.

Необходимы специальные транспортные среды для отдельных видов микроорганизмов, таких как вибрионы, кампилобактерии и др., для сохранения и транспортировки которых не подходит ни одна из перечисленных сред.

Транспортные среды обычно укомплектованы тампонами-аппликаторами для сбора проб культур бактерий, которые после взятия пробы помещаются в пробирку с транспортной средой.

В ФБУН ГНЦ ПМБ с 2014 г. внедрена система менеджмента качества (СМК) в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО 13485-2011. В учреждении ежегодно проводятся инспекционный контроль на соответствие требованиям СМК и мероприятия по усовершенствованию системы СМК с учетом расширения производства. Система СМК применяется на всех этапах: начиная от разработки новых изделий, входного контроля сырья, непосредственно стадий производства и заканчивая этапом реагирования на возможные рекламации уже готовой продукции. В зависимости от сложности выполняемой процедуры для каждого этапа разработаны стандартные операционные процедуры (СОП), инструкции, методики или, для некоторых стадий, подробные выписки из технических условий. Внедрение системы менеджмента качества, соответствующей международным стандартам ИСО, является необходимым условием успешной работы организации, которая предназначена для повышения конкурентоспособности организации на национальном и мировом рынках.

Заключение

Отечественной промышленностью выпускается достаточно большой набор питательных сред для клинической и санитарной микробиологии. Проводятся исследования по разработке состава и технологии производства питательных сред для микроорганизмов со сложными питатель-

ными потребностями, хромогенных и транспортных питательных сред, а также готовых к применению в чашках Петри. Представленные данные по обоснованию номенклатуры питательных сред и транспортных систем позволят в полном объеме удовлетворить потребности клинической и санитарной микробиологии в питательных средах отечественного производства и отказаться от импортных поставок, не снижая при этом качества микробиологических исследований.

Литература

1. Поляк МС, Сухаревич ВИ, Сухаревич МЭ. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. СПб.: ЭЛСИ-СПб, 2008.
2. Галынкин ВА, Заикина НА, Кочеровец ВИ, Курбанова ИЗ. Под ред. Галынкина ВА, Кочеровца ВИ. Питательные среды для микробиологического контроля качества лекарственных средств и пищевых продуктов. Справочник. СПб.: Проспект науки, 2006.
3. Федеральный закон №323 от 01.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 №1416 «Об утверждении порядка государственной регистрации медицинских изделий».
5. ГОСТ Р ЕН 12322-2010. Изделия медицинские для диагностики in vitro. Питательные среды для микробиологии. Критерии функциональных характеристик питательных сред. М., 2011.
6. Методические указания 4.2.2316-08. Методы контроля бактериологических питательных сред. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008.
7. Меньшиков ВВ, Козлов РС, Поляк МС, Михайлова ВС, Иноземцева ЛО, Шуляк БФ, и др. Стандартизованная технология «Внутрилабораторный контроль качества питательных сред для клинических микробиологических исследований». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013;9-10: 43-77.
8. ГОСТ ISO/TS 11133-1-2014 Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Руководящие указания по приготовлению и производству питательных сред. Часть 1. Общие руководящие указания по обеспечению качества приготовления питательных сред в лаборатории.
9. Шепелин А.П., Дятлов И.А. Роль и место микробиологии в решении вопросов модернизации здравоохранения. Протвино: А-ПРИНТ ЗАО, 2012.
10. Microbiology Manual, MERCK, LPRO UBA, 1996.
11. The Oxoid Manual of Cultur Media Ingredients and other Laboratories Services. 4th, 2004.
12. Hi Media Laboratories Pvt Limited., LBS Marg, Mumbai. India, 2003.
13. Шепелин АП, Марчихина ИИ, Полосенко ОВ, Складан ГЕ. Сравнительная оценка дифференциально-диагностических свойств питательной среды

Эндо различных производителей. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;5:47-50.

14. Шепелин АП, Домотенко ЛВ, Дятлов ИА, Миронов АЮ, Алешкин ВА. Современные подходы к проблеме импортозамещения в области производства питательных сред. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(6):63-5.

References

1. Polyak MS, Sukharevich VI, Sukharevich ME. Pitatel'nye sredy dlya meditsinskoi i sanitarnoi mikrobiologii. Saint Petersburg: "ELSI-SPb" Publ., 2008. (In Russian).
2. Galynkin VA, Zaikina NA, Kocherovets VI, Kurbanova IZ. Ed by Galynkin VA, Kocherovets VI. Pitatel'nye sredy dlya mikrobiologicheskogo kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv i pishchevykh produktov. Saint Petersburg: "Prospekt nauki" Publ., 2006. (In Russian).
3. Federal Law of Russian Federation №323 ot 01.11.2011 «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russian).
4. Resolution of Russian Federation 27.12.2012 №1416 «Ob utverzhdenii poryadka gosudarstvennoi registratsii meditsinskikh izdelii». (In Russian).
5. GOST R EN 12322-2010. Izdeliya meditsinskie dlya diagnostiki in vitro. Pitatel'nye sredy dlya mikrobiologii. Kriterii funktsional'nykh kharakteristik pitatel'nykh sred. Moscow, 2011. (In Russian).
6. Guidelines 4.2.2316-08. Metody kontrolya bakteriologicheskikh pitatel'nykh sred. Moscow, 2008. (In Russian).
7. Menshikov VV, Kozlov RS, Polyak MS, Mikhailova VS, Inozemtseva LO, Shuljak BF, et al. Standardized technologies "Internal quality control of culture media for bacteriological research" (DRAFT). Health care standardization problems. 2013; 9-10:43-77. (In Russian).
8. GOST ISO/TS 11133-1-2014 Mikrobiologiya pishchevykh produktov i kormov dlya zhivotnykh. Rukovodyashchie ukazaniya po prigotovleniyu i proizvodstvu pitatel'nykh sred. Part 1. Obshchie rukovodyashchie ukazaniya po obespecheniyu kachestva prigotovleniya pitatel'nykh sred v laboratorii. (In Russian).
9. Shepelin A.P., Dyatlov I.A. Rol' i mesto mikrobiologii v reshenii voprosov modernizatsii zdravookhraneniya. Protvino: "A-PRINT"Publ., 2012. (In Russian).
10. Microbiology Manual, MERCK, LPRO UBA, 1996.
11. The Oxoid Manual of Cultur Media Ingredients and other Laboratories Services. 4th, 2004.
12. Hi Media Laboratories Pvt Limited., LBS Marg, Mumbai. India, 2003.
13. Shepelin AP, Martchikhina II, Polosenko OV, Skladan GYe. The comparative evaluation of differential diagnostic characteristics of endo growth medium of different manufacturers. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;5:47-50. (In Russian).
14. Shepelin AP, Domotenko LV, Diatlov IA, Mironov AYU, Aleshkin VA. The actual approaches to problem of import substitution in th field of production growth medium. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2015;60(6):63-5. (In Russian).