

Современные способы оценки влияния внешних факторов на физиологическое состояние бактериальной клетки

С.В.Борисова¹, О.А.Волох¹, Л.В.Коломбет², Р.Р.Салихов¹

¹ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Российская Федерация;

²ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Обзор посвящен методам изучения взаимодействия бактериальной клетки со стресс-факторами на различных уровнях организации биосистем: популяционном, клеточном и молекулярном. Рассматриваются как стандартные методы изучения бактериальных клеток и клеточных популяций, так и современные техники, которые позволяют глубже понять механизмы адаптации микроорганизмов к переменным условиям окружающей среды.

Ключевые слова: адаптация, реакция на стресс, молекулярно-генетические методы, электрооптический анализ, физиологическое состояние бактериальной клетки

Для цитирования: Борисова С.В., Волох О.А., Коломбет Л.В., Салихов Р.Р. Современные способы оценки влияния внешних факторов на физиологическое состояние бактериальной клетки. Бактериология. 2024; 9(2): 50–57. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-50-57

Modern methods for assessing the influence of external factors on the physiological state of a bacterial cell

S.V.Borisova¹, O.A.Volokh¹, L.V.Colombet², R.R.Salikhov¹

¹Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of Rospotrebnadzor, Saratov, Russian Federation;

²State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

The review is dedicated to methods for studying the interaction of bacterial cells with stress factors at various levels of biosystem organization: population, cellular and molecular. Both standard methods for studying bacterial cells and cell populations are considered, as well as modern techniques that allow a deeper understanding of the mechanisms of adaptation of microorganisms to variable environmental conditions.

Key words: adaptation, stress response, molecular genetic methods, electro-optical analysis, physiological state of a bacterial cell

For citation: Borisova S.V., Volokh O.A., Colombet L.V., Salikhov R.R. Modern methods for assessing the influence of external factors on the physiological state of a bacterial cell. Bacteriology. 2024; 9(2): 50–57. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-50-57

Исследование влияния внешних факторов, естественных и искусственных экосистем, организма-хозяина на бактериальные клетки необходимо для понимания жизнедеятельности микроорганизмов, определения их функциональной активности, анализа взаимосвязи с окружающей средой и имеет важное прикладное значение. Так, например, изучение влияния антибиотиков на бактерии помогает разрабатывать более эффективные методы лечения инфекций, управления бактериальными заболеваниями [1], а также предотвращать негативное воздействие антибактериальных препаратов на микробиом человека и животных [2].

Исследование взаимодействия макроорганизма с бактериальными клетками в экологических сообществах помогает предсказывать экологические проблемы и бороться с ними [3]. Понимание того, какие факторы способствуют росту и размножению бактерий, играет ключевую роль в биосинтезе полезных молекул и других биотехнологических процессах [4–6].

Таким образом, исследование влияния внешних факторов на бактериальные клетки является актуальным направлением и обладает широким спектром применений, что делает его важной областью научных исследований.

Для корреспонденции:

Борисова Светлана Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории холерных вакцин отдела профилактических препаратов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Адрес: 410005, Саратов, ул. Университетская, 46
Телефон: (8452) 5154-46, доб. 3-82

Статья поступила 10.01.2024, принята к печати 28.06.2024

For correspondence:

Svetlana V. Borisova, Junior Researcher of the Laboratory of Cholera Vaccines of the Department of Preventive Drugs, Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Rospotrebnadzor

Address: 46 Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation
Phone: (8452) 5154-46, ad. 3-82

The article was received 10.01.2024, accepted for publication 28.06.2024

Цель работы – обобщить современные данные о методах изучения ответа бактерий на стресс-условия на популяционном, клеточном и молекулярном уровнях.

Культурально-морфологические методы

Одним из ключевых параметров физиологического состояния бактериальных клеток является их способность к росту и размножению. В настоящее время для оценки прироста числа клеток используются микробиологические счетчики или определение оптической плотности (ОП) культуры.

Золотым стандартом длительное время является культивирование микроорганизмов на поверхности питательного агара [7]. Определение степени воздействия того или иного фактора на микроорганизм оценивается по жизнеспособности в качественном или количественном соотношении. Также в ходе инкубации проводят наблюдение за изменением удельной скорости роста, морфологии колоний, их цвета и т.д. Однако, несмотря на широкое использование этого метода, его нельзя считать универсальным, поскольку 95% всех культивируемых и представленных в публикациях видов относятся всего к 5 из 53 признанных типов бактерий [8]. Кроме того, давно известно, что микробные клетки могут существовать в некультивируемых формах [9], или в предгибельном состоянии [10, 11], при которых они не будут образовывать колонии на питательных средах, но могут обладать другой активностью, например, метаболической. Все это говорит о том, что важно использовать методы, которые позволяют не только оценивать жизнеспособность микроорганизма с точки зрения «живой/мертвый», но и изучать иные показатели бактериальных клеток.

Для определения концентрации клеток в питательной среде, как показателя жизнеспособности, давно используются спектроскопические методы, основанные на взаимодействии электромагнитных волн с молекулами или веществом [12]. При этих методах не требуются дополнительные реагенты, поэтому они перспективны в качестве неинвазивных методов определения жизнеспособности *in situ* [13]. Поскольку клеточные культуры обладают определенными оптическими свойствами, которые косвенно отражают их состояние, результаты применения метода можно использовать как показатель жизнеспособности. В случае бактериальной культуры ОП, измеренная при 600 нм, обусловлена эффектом светорассеяния, который, в свою очередь, в определенном диапазоне прямо пропорционален концентрации клеток в среде. Помимо измерения ОП суспензии бактерий в видимом спектре излучения, возможно также определение светопоглощающих характеристик суспензии клеток в ультрафиолетовом диапазоне (260 нм, 280 нм и пр.) в зависимости от исследовательских задач. Спектроскопия является одним из стандартных методов, используемых для оценки концентрации клеток в суспензии, а также для количественного определения субстратов, метаболитов или других соединений в культуральном бульоне, таких как белки или нуклеиновые кислоты [14].

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) за счет возможности получения изображений с высоким разрешением позволила проводить исследования в области клеточной и молекулярной биологии. Принцип АСМ основан на регистрации межмолекулярных взаимодействий вещества. В результате можно получить объемный рельеф поверхности исследуемой клетки

с разрешением примерно 0,1–1 нм по горизонтали и 0,01 нм по вертикали [15]. АСМ помогает детально рассмотреть оболочки микробных клеток и их изменения при различных воздействиях. Эксперименты, проводящиеся с использованием АСМ, позволяют наблюдать распределение рецепторов на поверхности клетки, силу и динамику их взаимодействий с лигандами, а также эластичность и адгезивность бактериальных ворсинок. Визуализация методом АСМ позволяет наблюдать за воздействием лекарств или других противомикробных соединений на ультраструктуру клеточной поверхности [16], а также ответить на ключевые вопросы, например, являются ли вызванные антимикробными препаратами изменения ультраструктуры поверхности результатом их прямого действия или это косвенная реакция на стресс [17, 18].

Электронная микроскопия (ЭМ) подразумевает использование электронов, взаимодействующих с микроскопическим объектом, вместо видимого света для получения изображений. С помощью метода сканирующей зондовой микроскопии изучаются воздействия на микробные клетки таких условий, как низкие температуры [19], сфинголипиды [20], биопленки бактериальных клеток [21]. В настоящее время ЭМ применяется для исследования широкого спектра микроорганизмов, но, к сожалению, данный метод трудно назвать простым и легкодоступным. Это связано в первую очередь со стоимостью самого оборудования и отсутствием большого количества специалистов в данной области [22].

Электрооптический анализ

Одним из перспективных направлений изучения жизнеспособности клеток является электрооптический (ЭО) анализ. Метод основан на исследовании клеток как электрофизических объектов со слоистой структурой и измерении поляризационных характеристик клеточных структур, которые изменяются в зависимости от различных физиологических состояний клетки: форма клетки, взаимодействие с антибиотиками, антителами, фагами, метаболическая активность [23].

Работы по исследованию возможностей применения метода ЭО-анализа в прикладной микробиологии начались с середины 1970-х гг. Первоначально метод был использован для оценки ферментативной активности микробных клеток и определения токсичных субстратов [24]. Возможности метода были продемонстрированы для детекции взаимодействия между микробными клетками и бактериофагами [25], а также для анализа чувствительности к антибактериальным препаратам [26] и дезинфицирующим средствам [27]. Описана возможность применения ЭО-анализа на этапах культивирования, подготовки биомассы, получения и хранения лиофилизата экспериментальной живой туляремийной вакцины [28].

ЭО-анализ можно также использовать для исследования изменений электрофизических и морфометрических параметров клетки. Была показана возможность использования результатов электрооптических измерений для оперативного определения изменения числа неповрежденных клеток до и после внешних экстремальных воздействий – толуола, теплового воздействия, этилового спирта, замораживания. В результате проведенных исследований было показано, что электрооптические измерения позволяют оценивать относительное количество клеток как с летальными, так и с сублетальными повреждениями, при этом точность определения

относительного числа неповрежденных клеток составляет 3–5% [29].

Измерение дзета-потенциала

Поверхностный заряд клетки – это физико-химическое свойство, связанное с составом клеточной оболочки, и этот параметр играет важную роль во взаимодействии бактерий с ионами, частицами и поверхностями. Заряд клеточной поверхности влияет на поступление метаболитов в клетки и взаимодействие бактерий с клеточными рецепторами, экспонируемыми принимающими клетками [30]. В нормальных условиях бактерии имеют отрицательный поверхностный заряд, однако окружающая среда может влиять на поверхностный заряд клеток бактерий, который изменяет степень взаимодействия бактерий с внешними поверхностями [31]. Дзета-потенциал, также известный как электрокинетический потенциал, определяется суммарным электрическим зарядом молекул, находящихся на поверхности клетки, и является косвенным методом оценки поверхностного потенциала бактерий. Он играет доминирующую роль в адгезии бактерий к поверхностям субстрата и в их взаимодействии с факторами окружающей среды. Корреляция между дзета-потенциалом и физиологическим состоянием бактерий может использоваться для характеристики повреждений бактериальной структуры в результате различных факторов стресса окружающей среды, таких как изменения температуры и добавление этанола [32]. Z.Saifi et al. показали, что изменение дзета-потенциала в сокультурах коррелировало с повышением или снижением чувствительности к антибиотикам [33]. Поскольку возможно использовать измерения дзета-потенциала для определения физиологического состояния бактерий, этот метод применяется для характеристики различных противомикробных соединений. При изучении механизма их взаимодействия было показано, что изменение электрокинетического потенциала может быть объяснено двумя различными явлениями: повреждением бактерий или связыванием антимикробных препаратов с поверхностью бактерий [34]. Таким образом, описанные исследования показывают, что измерения дзета-потенциала являются очень полезным инструментом для изучения стресс-воздействий на бактериальные клетки, а учитывая простоту и воспроизводимость этого метода, он все чаще используется для оценки и сравнения природы поверхностных взаимодействий между клетками и окружающей средой [35].

Методы колориметрии и флюорометрии

Колориметрические методы являются одними из часто используемых методов для определения структурной целостности клетки. Маркерами жизнеспособности в этой группе методов является, например, восстановление красителя (тетразолий, реазурин) или его флюоресценция (AlamarBlue, SYTO 9, пропидий йодид) [36, 37]. Далее, соотношение окрашенных/неокрашенных клеток или изменения окраски/интенсивности определяют с помощью микроскопии или флюоресцентной спектроскопии, что обеспечивает более высокую пропускную способность. Так, с помощью этого метода было определено физиологическое состояние клеток *Sinorhizobium meliloti*, а также доказано наличие в образцах интактных, но некультивируемых клеток после высушивания и хранения [38].

Аналогичные красители используются также и в проточной цитометрии [39]. Данный метод широко применяется для исследования отдельных клеток, а за счет использования комбинаций спектрально различных флюоресцентных зондов позволяет провести количественную оценку разных характеристик клетки (метаболическая активность, содержание РНК и/или ДНК, проницаемость мембраны и т.д.) [40]. В отличие от планшетного метода, проточная цитометрия обеспечивает поклеточный анализ [41], тем самым позволяя точно определить соотношение живых и мертвых клеток. А за счет автоматизации процесса и метода обработки, в сравнении с микроскопией, в секунду могут анализироваться тысячи клеток [42]. Однако, несмотря на возможность исследовать большое количество параметров, пробоподготовка специфична и трудоемка, что вносит ограничения в работу с этим методом.

Недавние достижения в области наноматериалов позволили создать новый класс флюоресцентных меток – квантовые точки. За счет их биосовместимости, размерного сходства с биологическими макромолекулами (например, нуклеиновыми кислотами и белками), и улучшенными фотофизическими и спектральными свойствами (высокой яркостью и устойчивостью к фотообесцвечиванию), сопровождающиеся широким спектром возбуждения и узким спектром излучения делают квантовые точки идеальными флюорофорами для сверхчувствительных, многоцветных и мультиплексирующих применений в молекулярной биотехнологии и биоинженерии [43]. Так, например, антитела и фрагменты неферментативной ДНК, конъюгированные квантовыми точками разного спектра излучения, позволяют идентифицировать различные микроорганизмы в сложных смесях, например, в культуре клеток или в биоматериалах, полученных от человека и животных [44–46].

Генно-модифицированные штаммы

Определение взаимодействий между биомолекулами в живых клетках позволяет лучше понять механизмы ответа микроорганизмов на стрессовые условия. Для этого широко используют методы молекулярной визуализации, главным элементом которых является применение специальных молекулярных биосенсоров, в частности флюоресцентных белков, которые не нарушают процессов жизнедеятельности клетки и не приводят к фатальным биологическим изменениям [47]. Данные белки обладают характеристиками, которые делают их полезным для исследований локализации у бактерий, в первую очередь способностью флюоресцировать при соединении с полипептидами-мишенями без добавления экзогенных субстратов. Использование нескольких вариантов таких белков позволяет маркировать множество компонентов в пределах одной клетки [48]. Флюоресцентные штаммы все чаще используются в качестве ценных инструментов для оценки экспрессии генов в неблагоприятных условиях [49], изучения биопленок [50], количественной оценки бактериальной нагрузки *in vitro* и *in vivo* [51–53]. Другие интересные применения включают использование флюоресцентных штаммов в качестве индикаторов при анализе обсемененности продуктов [54].

Бактерии, помеченные плазмидами, продуцирующими флюоресцентный белок, могут быть обнаружены несколькими методами. Наиболее простым методом является флюорес-

центная микроскопия [55], а для обнаружения флуоресценции внутри макроорганизма, используется визуализация с помощью томографии [56].

Однако данный метод имеет свои недостатки. Например, для образования хромофора требуется молекулярный кислород, и все виды флуоресцентных белков хуже работают при повышенных температурах роста [57]. Следовательно, их нельзя использовать при всех условиях роста, при которых обычно растут микроорганизмы. Кроме того, белки должны экспрессироваться в достаточном количестве, поскольку обнаружение всего нескольких молекул флуорофоров технически сложно, а результаты легко неверно истолковать.

Методы протеомного анализа

Методы протеомного анализа используются для определения взаимодействий, происходящих между организмом хозяина и микроорганизмом на молекулярном уровне. Чаще всего это определение структурно-функциональных характеристик белков и пептидов либо количественное измерение содержания белков в клетках или тканях. Данный метод помогает решить множество задач: идентифицировать маркеры инфекционных заболеваний, найти белковые антигены – кандидаты на роль вакцин, определить механизмы патогенности и влияние различных факторов на экспрессию белков в макро- или микроорганизмах [58].

Множество исследований посвящено качественному и количественному определению антиоксидантных белков, экспрессирующихся при взаимодействии микроорганизма и макроорганизма (растение, животное, человек) [59–61].

Описан способ сравнительного анализа протеома у бактерий-симбионтов риса до и после воздействия осмотического стресса. Показано, что наиболее эффективные продуценты стресс-белков сильнее подавляют рост патогенных микроорганизмов [62].

В большинстве исследований, посвященных изучению протеома микроорганизмов, для разделения и идентификации белков используются одномерный и двухмерный электрофорез [63, 64] или жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) [65]. Все эти методы обычно требуют длительных этапов подготовки образца и ограничены диапазоном обнаружения (размер 10–200 кДа) [66].

Современной альтернативой вышеуказанным методам является MALDI-TOF-MS. К преимуществам этой технологии можно отнести отсутствие длительной подготовки образцов и способность надежно идентифицировать изменения в части бактериального протеома [67]. Она также успешно используется для комплексного протеомного анализа реакции на стресс [68].

Изучение метаболома – полного набора метаболитов, вырабатываемых бактериальной клеткой, – отражает ферментативные пути, закодированные в геноме. Кроме того, весь состав метаболитов отражает взаимодействие процессов развития и меняющейся окружающей среды на протяжении всей жизни организма. Отслеживая глобальные последствия различных факторов, действующих на клетку, метаболомика может обеспечить более точную картину фактического физиологического состояния организма. В основном метаболомика микроорганизмов изучается со стороны ассоциаций микробного метаболома с людьми, с экологическими экосистемами [69].

Молекулярно-генетические методы

Широко используемый в последние десятилетия метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для детекции и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний стал мощным инструментом в т.ч. и для исследования экспрессии так называемых стресс-генов бактериальных клеток [70, 71]. Анализ экспрессии генов методом ПЦР с обратной транскрипцией позволяет оценивать, какие гены активны в конкретных условиях. Наиболее эффективными генами для исследования данным методом являются гены-регуляторы метаболизма и гены, кодирующие стресс-белки. Количественный анализ позволяет изучать уровень экспрессии конкретных генов на основе количества продуктов РНК [72, 73].

Но классические методы ПЦР не дифференцируют ДНК жизнеспособной бактериальной клетки от инактивированной или от свободного фрагмента ДНК. В настоящее время разработаны альтернативные ПЦР-методы, которые применяются для исследования воздействия внешних факторов на бактериальные клетки через анализ экспрессии генов, кодирующих метаболические ферменты [74]. К ним относится так называемый метод «ПЦР жизнеспособности» (Viability PCR/vPCR) [75], разработанный для быстрого количественного определения жизнеспособных клеток с использованием интеркалирующих ДНК красителей, таких как моноазид этидия и моноазид пропидия (РМА) [76]. При использовании vPCR микробы в образцах инкубируются с мембранопроницающим реагентом. При фотоактивации РМА плотно связывается с экспонированной ДНК и препятствует ПЦР-амплификации. Нежизнеспособные клетки с поврежденными мембранами и свободными нуклеиновыми кислотами не защищены от воздействия реагента, и их амплификация ингибируется после фотоактивации комплекса реагент-ДНК. Напротив, жизнеспособные клетки с неповрежденными клеточными мембранами не связываются с РМА, что позволяет регистрировать сигналы от них в количественном ПЦР (qPCR) [77]. Недавно разработанный ДНК-интеркалирующий краситель DyeTox13 позволяет избирательно обнаруживать только жизнеспособные клетки, обладающие ферментативной активностью. Связываясь с нуклеиновыми кислотами мертвых и ферментативно неактивных клеток, DyeTox13 предотвращает ПЦР-амплификацию, в то время как нуклеиновые кислоты метаболически активных клеток могут быть амплифицированы ПЦР-полимеразой, поскольку активность фермента внутриклеточной эстеразы расщепляет краситель [78, 79].

Транскриптомика – одна из самых быстро развивающихся областей знания, по крайней мере, в технологическом смысле. Транскриптомный анализ используется для решения многих задач, таких как определение локализации участков начала транскрипции, количественный анализ уровня транскриптов на различных стадиях развития клетки и при неблагоприятных условиях. В отличие от генома, который, как правило, одинаков для всех клеток одной линии, транскриптом может сильно меняться в зависимости от условий окружающей среды, отражает профиль экспрессии генов в данный момент времени. Более того, транскриптомный анализ позволяет исследовать так называемые гены немедленного и раннего ответа (immediate-early genes). Экспрессия таких генов может активироваться непосредственно после добавления индуктора, когда содержание белкового продукта не

Таблица. Методы исследования влияния внешних факторов на физиологическое состояние бактериальной клетки
Table. Methods for studying the influence of external factors on the physiological state of a bacterial cell

Уровень исследования / Research level	Метод / Research level	Ссылки / Reference
Популяционный / Populational	Бактериологический / Bacteriological	7, 10, 11
	Спектроскопические методы / Spectroscopic methods	12, 13, 14
	Световая и флуоресцентная микроскопия / Light and fluorescence microscopy	2, 5, 36, 37, 48–56
Клеточный / Cellular	Электрооптический анализ / Electro-optical analysis	23–29
	Квантовые точки / Quantum dots	43–46
	Проточная цитометрия / Flow cytometry	2, 39–42
	Измерение дзета-потенциала / Measurement of the ζ -potential	31–35
	Электронная микроскопия / Electron microscopy	19–22
	Атомно-силовая микроскопия / Atomic force microscopy	15–18
Субклеточный/ Молекулярный Subcellular/ Molecular	Полимеразная цепная реакция / Polymerase chain reaction	3, 5, 70–83
	Протеомика / Proteomics	58–65, 68
	Метаболомика / Metabolomics	69

меняется вследствие низкой скорости трансляции [80]. Проведенные транскриптомные исследования на цианобактериях рода *Synechocystis* показали, что существуют универсальные химические или электрические стимулы – активные формы кислорода и изменения окислительно-восстановительного потенциала, которые запускают экспрессию стресс-зависимых генов независимо от природы самого стресса [81]. При оценке взаимодействия бактерий с организмом хозяина данный метод также играет немаловажную роль. K.S.Kim et al. определили, что муцинразрушающие бактерии (*Akkermansia muciniphila* и *Ruminococcus gnavus*) тесно связаны со здоровьем макроорганизма и его болезненными состояниями. Изменение рациона питания лабораторных животных приводило к изменению метаболических путей микроорганизмов, что нарушало целостность кишечного барьера организма-хозяина [82]. Данный метод также используется для определения зависимости стресса, воздействующего на бактериальную клетку, и ее дальнейшей устойчивости к антибиотикам [83].

Заключение

Исследование стресс-реакций играет ключевую роль в понимании адаптационных механизмов бактерий к переменным условиям окружающей среды. Методы, позволяющие исследовать эти взаимодействия, довольно обширны и затрагивают различные уровни бактериальной клетки. Методы популяционного уровня – световая микроскопия, оптические методы, бактериологический метод – позволяют оценить

ответ всей популяции на вредное воздействие окружающей среды. Методы, оценивающие взаимодействие конкретной клетки с окружающей средой, являются более чувствительными и, следовательно, более информативными. Некоторые из методов (АСМ, электронная микроскопия, электрооптический анализ) помогают также изучить и морфологические характеристики клеток. Методы молекулярной биологии позволяют анализировать изменения в генетической информации под воздействием стресс-факторов и более глубоко и точно изучать изменения в геноме бактерий. Особое внимание следует уделить протеомным методам анализа, которые позволяют анализировать изменения в уровне продукции определенных белков при стрессовых условиях. Эти методы предоставляют более полное представление о реакциях бактерий на стресс.

Таким образом, современные техники анализа стресс-реакций в бактериальных клетках предоставляют мощные инструменты для более глубокого понимания молекулярных механизмов адаптации организмов к переменным условиям окружающей среды, что открывает новые перспективы в биологии и медицине (таблица).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Abullais Saquib S, Abdullah AlQahtani N, Ahmad I, Arora S, Mohammed Asif S, Ahmed Javali M, et al. Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Nov 30;15(11):1685-1693. DOI: 10.3855/jidc.14904
- Maier L, Goemans CV, Wirbel J, Kuhn M, Eberl C, Pruteanu M, et al. Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria. *Nature*. 2021;599(7883):120-124. DOI: 10.1038/s41586-021-03986-2
- Renoud S, Vacheron J, Abrouk D, Prigent-Combaret C, Legendre L, Muller D, et al. Field Site-Specific Effects of an Azospirillum Seed Inoculant on Key Microbial Functional Groups in the Rhizosphere. *Front Microbiol*. 2022;12:760512. DOI: 10.3389/fmicb.2021.760512
- Салихов РР, Борисова СВ, Авдеева НГ, Самохвалова ЮИ, Волох ОА. Оптимизация условий культивирования *Yersinia pseudotuberculosis* в процессе получения клеточной массы. Проблемы особо опасных инфекций. 2021;4:137-142. / Salikhov RR, Borisova SV, Avdeeva NG, Samokhvalova Yul, Volokh OA. Optimization of the Conditions for Cultivation of *Yersinia pseudotuberculosis* in the Process of Obtaining Cell Mass. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-137-142 (In Russian).
- Juntachai W, Chaichompoo A, Chanarat S. Ambient pH regulates secretion of lipases in *Malassezia furfur*. *Microbiology (Reading)*. 2020;166(3):288-295. DOI: 10.1099/mic.0.000879
- Kanno M, Tamaki H, Mitani Y, Kimura N, Hanada S, Kamagata Y. pH-induced change in cell susceptibility to butanol in a high butanol-tolerant bacterium, *Enterococcus faecalis* strain CM4A. *Biotechnol Biofuels*. 2015;8:69. DOI: 10.1186/s13068-015-0251-x

7. Hattori T. The viable count: quantitative and environmental aspects. Springer-Verlag, Berlin, Germany; 1988.
8. Keller M, Zengler K. Tapping into microbial diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Feb;2(2):141-50. DOI: 10.1038/nrmicro819
9. Dedysh SN. Describing difficult-to-culture bacteria: Taking a shortcut or investing time to discover something new? *Syst Appl Microbiol.* 2023;46(5):126439. DOI: 10.1016/j.syapm.2023.126439
10. Postgate JR. Viability measurements and the survival of microbes under minimum stress. *Adv Microb Physiol.* 1967;1:1-23.
11. Wayne LG. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994 Nov;13(11):908-14. DOI: 10.1007/BF02111491
12. Leme J, Fernández Núñez EG, de Almeida Parizotto L, Chagas WA, Salla dos Santos E, Tojeira Prestia Caricati A, et al. A multivariate calibration procedure for UV/VIS spectrometric monitoring of BHK-21 cell metabolism and growth. *Biotechnol Prog.* 2014;30(1):241-8. DOI: 10.1002/btpr.1847
13. Ulber R, Frerichs JG, Beutel S. Optical sensor systems for bioprocess monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2003;376(3):342-8. DOI: 10.1007/s00216-003-1930-1
14. Beutel S, Henkel S. In situ sensor techniques in modern bioprocess monitoring. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011;91(6):1493-505. DOI: 10.1007/s00253-011-3470-5
15. Alsteens D, Müller DJ, & Dufrêne, YF. Multiparametric atomic force microscopy imaging of biomolecular and cellular systems. *Accounts of Chemical Research.* 2017;50:924-931. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00638
16. Nievergelt AP, Banterle N, Andany SH, Gönczy P, Fantner GE. High-speed photothermal off-resonance atomic force microscopy reveals assembly routes of centriolar scaffold protein SAS-6. *Nature Nanotechnology.* 2018;13:696-701. DOI: 10.1038/s41565-018-0149-4
17. Dufrêne YF, Viljoen A, Mignolet J, Mathelié-Guinlet M. AFM in cellular and molecular microbiology. *Cell Microbiol.* 2021;23(7):e13324. DOI: 10.1111/cmi.13324
18. Ерохин ПС, Коннов НП, Заднова СП, Бугоркова ТВ. Динамическая характеристика микроорганизмов в условиях неблагоприятного действия факторов абиотической природы методом сканирующей зондовой микроскопии. *Вестник Саратовского государственного технического университета.* 2015;1(81):23-28. / Erokhin PS, Konnov NP, Zadnova SP, Bugorkova TV. Dynamic characteristics of microorganisms under adverse impact of abiotic agents by means of the scanning probe microscope. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta.* 2015;1(81):23-28. (In Russian).
19. Болотский МН. Изучение воздействия на популяцию бактерий рода *Listeria* низких температур (сканирующая электронная микроскопия). Актуальные проблемы современной науки. 2007;6(38):144-146. / Bolotsky MN. Izuchenie vozdeistviya na populyatsiyu bakterii roda *Listeria* nizkikh temperatur (skaniruyushchaya elektronnaya mikroskopiya). *Aktual'nye problemy sovremennoi nauki.* 2007;6(38):144-146. (In Russian).
20. Peters S, Kaiser L, Fink J, Schumacher F, Perschin V, Schlegel J, et al. Click-correlative light and electron microscopy (click-AT-CLEM) for imaging and tracking azido-functionalized sphingolipids in bacteria. *Sci Rep.* 2021;22:11(1):4300. DOI: 10.1038/s41598-021-83813-w
21. López D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(7):a000398. DOI: 10.1101/cshperspect.a000398
22. Curry A, Appleton H, Dowsett B. Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future. *Micron.* 2006;37(2):91-106. DOI: 10.1016/j.micron.2005.10.001
23. Zhivkov AM, Gyurova AY. High frequency electric polarizability of bacteria *E. coli*: dependence on the medium ionic strength. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008 Oct 15;66(2):201-5. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2008.06.007
24. Ignatov OV, Gulyi OI, Bunin VD, Voloshin AG, O'Neil D, Ivnitski D. Detection of microbial cells with electrooptical analysis. *Defense against Bioterror.* 2004;147-163.
25. Гулий ОИ, Маркина ЛН, Игнатов ВВ, Игнатов ОВ. Определение фагоустойчивости микробных клеток *E. coli* с помощью метода электрооптического анализа клеточных суспензий. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010;3:47-49. / Gulyi OI, Markina LN, Ignatov VV, Ignatov OV. Determination of phage resistance of *E. coli* cells with electrooptical analysis of cell suspensions. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika).* 2010;3:47-49. (In Russian).
26. Гулий ОИ, Бунин ВД, Игнатов ОВ. Метод электрооптического анализа для регистрации воздействия антибиотиков на микробные клетки. *Антибиотики и химиотерапия.* 2016;61(3-4):3-13. / Gulyi OI, Markina LN, Ignatov VV, Ignatov OV. Determination of phage resistance of *e. Coli* cells with electrooptical analysis of cell suspensions. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2016;61(3-4):3-13. (In Russian).
27. Иванов АЮ. Исследование изменений электроориентации клеток *E. coli* при действии дезинфектантов. *Микробиология.* 1985;54(5):826-829. / Ivanov AYU. Investigation of changes in the electrical orientation of *E. coli* cells under the action of disinfectants. *Microbiology.* 1985;54(5):826-829. (In Russian).
28. Волох ОА, Борисова СВ, Бибииков ДН, Кузнецова ЕМ, Самохвалова ЮИ, Авдеева НГ, и др. Электрооптический анализ жизнеспособности клеток вакцинного штамма туляремийного микроба. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;3:50-55. / Volokh OA, Borisova SV, Bibikov DN, Kuznetsova EM, Samokhvalova Yul, Avdeeva NG, et al. Electro-optical analysis of cell viability of a vaccine strain of tularemia microbe. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;3:50-55. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-50-55 (In Russian).
29. Игнатов СГ. Электрооптический анализ в микробиологии. Серпухов: ФГУН ГНЦ ПМБ, 2007. / Ignatov SG. Electro-optical analysis in microbiology. Serpukhov: FGUN SSC PMB, 2007. (In Russian).
30. Bar-Even A, Noor E, Flamholz A, Buescher JM, Milo R. Hydrophobicity and charge shape cellular metabolite concentrations. *PLoS Comput Biol.* 2011;7(10):e1002166. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002166
31. Дятлов ИА, Филиппов АФ, Терентьев СА. Роль поверхностных клеточных структур чумного микроба в адгезии. Актуальные проблемы и задачи биохимии, диагностики и иммунопрофилактики особо опасных инфекций. 1991;12-18. / Dyatlov IA, Filippov AF, Terentyev SA. The role of surface cellular structures of the plague microbe in adhesion. *Current problems and tasks of biochemistry, diagnosis and immunoprophylaxis of particularly dangerous infections.* 1991;12-18. (In Russian).
32. Bravo-Ferrada BM, Gonçalves S, Semorile L, Santos NC, Tymczynsyn EE, Hollmann A. Study of surface damage on cell envelope assessed by AFM and flow cytometry of *Lactobacillus plantarum* exposed to ethanol and dehydration. *J Appl Microbiol.* 2015;118:1409-1417. DOI: 10.1111/jam.12796
33. Saifi Z, Singh U, Kumar M, Daya KS, Alocilja EC. Study of inter-species social interactions among bacterial cells using computer vision and zeta potential analysis. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2023;22(3):637-646. DOI: 10.1109/TNB.2022.3228864
34. Ayala-Torres C, Hernández N, Galeano A, Novoa-Aponte L, Soto CY. Zeta potential as a measure of the surface charge of mycobacterial cells. *Ann Microbiol.* 2014;64:1189-1195. DOI: 10.1007/s13213-013-0758-y
35. Ferreyra Maillard APV, Espeche JC, Maturana P, Cutro AC, Hollmann A. Zeta potential beyond materials science: Applications to bacterial systems and to the development of novel antimicrobials. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2021;1863(6):183597. DOI: 10.1016/j.bbmem.2021.183597
36. Еремеев АВ, Пикина АС, Владимировна ТВ, Богомазова АН. Методы оценки жизнеспособности клеток, культивируемых *in vitro* в 2D- и 3D-структурах. *Гены и клетки.* 2023;18(1):5-21. / Yereemeev AV, Pikina AS, Vladimirova TV, Bogomazova AN. Methods for assessing the viability of cells cultured *in vitro* in 2D and 3D structures. *Genes and Cells.* 2023;18(1):5-21. DOI: 10.23868/gc312198 (In Russian).
37. Wang M, Ateia M, Hatano Y, Miyanaga K, Yoshimura C. Novel fluorescence-based method for rapid quantification of live bacteria in river water and treated wastewater. *Env Sci Adv.* 2022;1(1):30-36. DOI: 10.1039/d1va00017a
38. Vriezen JA, de Bruijn FJ, Nüsslein KR. Desiccation induces viable but non-culturable cells in *Sinorhizobium meliloti* 1021. *AMB Express.* 2012 Jan 20;2(1):6. DOI: 10.1186/2191-0855-2-6

39. Ibrahim SF, van den Engh G. Flow cytometry and cell sorting. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2007;106:19-39. DOI: 10.1007/10_2007_073
40. Nebe-von-Caron G, Stephens PJ, Hewitt CJ, Powell JR, Badley RA. Analysis of bacterial function by multi-colour fluorescence flow cytometry and single cell sorting. *J Microbiol Methods.* 2000 Sep;42(1):97-114. DOI: 10.1016/S0167-7012(00)00181-0
41. Müller S, Davey H. Recent advances in the analysis of individual microbial cells. *Cytometry.* 2009;75A:83-85. DOI: 10.1002/cyto.a.20702
42. Kramer B, Muranyi P. Effect of pulsed light on structural and physiological properties of *Listeria innocua* and *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol.* 2014;116(3):596-611. DOI: 10.1111/jam.12394
43. Chan WC, Maxwell DJ, Gao X, Bailey RE, Han M, Nie S. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr Opin Biotechnol.* 2002;13(1):40-46. DOI: 10.1016/S0958-1669(02)00282-3
44. Ali MM, Wolfe M, Tram K, Gu J, Filipe CDM, Li Y, et al. A DNAzyme-based colorimetric paper sensor for *Helicobacter pylori*. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019;58:9907-9911. DOI: 10.1002/anie.201901873
45. Khoris IM, Chowdhury AD, Li TC, Suzuki T, Park EY. Advancement of capture immunoassay for real-time monitoring of hepatitis E virus-infected monkey. *Anal Chim Acta.* 2020;1110:64-71. DOI: 10.1016/j.aca.2020.02.020
46. Melike S, Novel A. Fast and Safe Method for *Francisella tularensis* detection with electrochemical sensor using graphene quantum dots as nanozymes. Available at SSRN. DOI: 10.2139/ssrn.4428705
47. Zhang XE, Cui Z, Wang D. Sensing of biomolecular interactions using fluorescence complementing systems in living cells. *Biosens Bioelectron.* 2016;15(76):243-250. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.069
48. Phillips GJ. Green fluorescent protein – a bright idea for the study of bacterial protein localization. *FEMS Microbiol Lett.* 2001;204(1):9-18. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10854.x
49. Lenz P, Bakkes PJ, Müller C, Malek M, Freudl R, Oldiges M, et al. Analysis of protein secretion in *Bacillus subtilis* by combining a secretion stress biosensor strain with an *in vivo* split GFP assay. *Microb Cell Fact.* 2023;22(1):203. DOI: 10.1186/s12934-023-02199-8
50. Valente C, Cruz AR, Henriques AO, Sá-Leão R. Intra-species interactions in *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:803286. DOI: 10.3389/fcimb.2021.803286
51. Zabalza-Baranguá A, San-Román B, Chacón-Díaz C, de Miguel MJ, Muñoz PM, Iriarte M, et al. GFP tagging of *Brucella melitensis* Rev1 allows the identification of vaccinated sheep. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66(1):505-516. DOI: 10.1111/tbed.13053
52. Wendland M, Bumann D. Optimization of GFP levels for analyzing *Salmonella* gene expression during an infection. *FEBS Lett.* 2002;19;521(1-3):105-8. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)02834-X
53. van Zyl WF, Deane SM, Dicks LM. Reporter systems for *in vivo* tracking of lactic acid bacteria in animal model studies. *Gut Microbes.* 2015;6(5):291-9. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086058
54. Noah CW, Shaw CI, Ikeda JS, Kreuzer KS, Sofos JN. Development of green fluorescent protein-expressing bacterial strains and evaluation for potential use as positive controls in sample analyses. *J Food Prot.* 2005;68(4):680-686. DOI: 10.4315/0362-028X-68.4.680
55. Zhang XE, Cui Z, Wang D. Sensing of biomolecular interactions using fluorescence complementing systems in living cells. *Biosens Bioelectron.* 2016;15;76:243-50. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.069
56. Heim R, Prasher DC, Tsien RY. Wavelength mutations and posttranslational autoxidation of green fluorescent protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:12501-12504.
57. Bar-Even A, Noor E, Flamholz A, Buescher JM, Milo R. Hydrophobicity and charge shape cellular metabolite concentrations. *PLoS Comput Biol.* 2011;7(10):e1002166. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002166
58. Шаров ТН, Викторов ДВ, Топорков АВ. Протеомный анализ в микробиологии. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2023;41(1):3-9. / Sharov TN, Viktorov DV, Toporkov AV. Proteomic analysis in microbiology. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2023;41(1):3-9. DOI: 10.17116/molgen2023410113 (In Russian).
59. Jain A, Singh HB, Das S. Deciphering plant-microbe crosstalk through proteomics studies. *Microbiol Res.* 2021;242:126590. DOI: 10.1016/j.micres.2020
60. Zhang Y, Lun CY, Tsui SK. Metagenomics: A new way to illustrate the crosstalk between infectious diseases and host microbiome. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):26263-79. DOI: 10.3390/ijms161125957
61. Mahajan G, Mande SC. Using structural knowledge in the protein data bank to inform the search for potential host-microbe protein interactions in sequence space: application to *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Bioinformatics.* 2017;18(1):201. DOI: 10.1186/s12859-017-1550-y
62. Devarajan AK, Truu M, Gopalasubramaniam SK, Muthukrishnan G, Truu J. Application of data integration for rice bacterial strain selection by combining their osmotic stress response and plant growth-promoting traits. *Front Microbiol.* 2022;15(13):1058772. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1058772
63. Šrajcar Gajdošič M, Andjelković U, Gašo-Sokač D, Pavlović H, Shevchuk O, Martinović T, et al. Proteomic analysis of food borne pathogens following the mode of action of the disinfectants based on pyridoxal oxime derivatives. *Food Res Int.* 2017;99(Pt 1):560-570. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.06.016
64. Chandrasekhar K, Sreedevi B, Sreevani S, Dileep A, Lebonah D, Seshapani P, et al. Characterisation and structural dynamics of differentially expressed proteins of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in response to *Cocos nucifera* Sap. *J Proteomics Bioinform.* 2014;7(7):179-185. DOI: 10.4172/0974-276X.1000318
65. Vranakis I, De Bock PJ, Papadioti A, Tselentis Y, Gevaert K, Tsiotis G, et al. Quantitative proteome profiling of *C. burnetii* under tetracycline stress conditions. *PLoS One.* 2012;7(3):e33599. DOI: 10.1371/journal.pone.0033599
66. Hemm MR, Paul BJ, Miranda-Ríos J, Zhang A, Soltanzad N, Storz G. Small stress response proteins in *Escherichia coli*: proteins missed by classical proteomic studies. *J Bacteriol.* 2010;192(1):46-58. DOI: 10.1128/JB.00872-09
67. Intelicato-Young J, Fox A. Mass spectrometry and tandem mass spectrometry characterization of protein patterns, protein markers and whole proteomes for pathogenic bacteria. *J Microbiol Methods.* 2013;92(3):381-386. DOI: 10.1016/j.mimet.2013.01.004
68. Schott AS, Behr J, Quinn J, Vogel RF. MALDI-TOF Mass spectrometry enables a comprehensive and fast analysis of dynamics and qualities of stress responses of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19. *PLoS One.* 2016;26;11(10):e0165504. DOI: 10.1371/journal.pone.0165504
69. Tang J. Microbial metabolomics. *Curr Genomics.* 2011 Sep;12(6):391-403. DOI: 10.2174/138920211797248619
70. Chia JS, Lee YY, Huang PT, Chen JY. Identification of stress-responsive genes in *Streptococcus mutans* by differential display reverse transcription-PCR. *Infect Immun.* 2001;69(4):2493-501. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2493-2501.2001
71. Bonomo MG, Sico MA, Grieco S, Salzano G. Development and optimization of a fluorescent differential display PCR system for analyzing the stress response in *Lactobacillus sakei* strains. *Nutrients.* 2009;1(2):210-23. DOI: 10.3390/nu1020210
72. Feliciello I, Đermić E, Malović H, Ivanković S, Zahradka D, Ljubić S, et al. Regulation of *ssb* Gene Expression in *Escherichia coli*. *Int J Mol Sci.* 2022;18;23(18):10917. DOI: 10.3390/ijms231810917
73. Arunima A, Swain SK, Patra SD, Das S, Mohakud NK, Misra N, et al. Role of OB-fold protein Ydel in stress response and virulence of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *J Bacteriol.* 2020;7;203(1):e00237-20. DOI: 10.1128/JB.00237-20
74. Zhou Z, Chen J, Meng H, Dvornyk V, Gu JD. New PCR primers targeting hydrazine synthase and cytochrome c biogenesis proteins in anammox bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(3):1267-1287. DOI: 10.1007/s00253-016-8013-7

75. Chiang ELC, Lee S, Medriano CA, Li L, Bae S. Assessment of physiological responses of bacteria to chlorine and UV disinfection using a plate count method, flow cytometry and viability PCR. *J of Applied Microbiology*. 2022;132(3):1788-1801. DOI: 10.1111/jam.15325
76. Bae S, Wuertz SJA. Discrimination of viable and dead fecal *Bacteroidales* bacteria by quantitative PCR with propidium monoazide. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(9):2940-2944. DOI: 10.1128/aem.01333-08
77. Cangelosi GA, Meschke JS. Dead or alive: molecular assessment of microbial viability. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5884-5891. DOI: 10.1128/AEM.01763-14
78. Lee S, Bae S. Evaluating the newly developed dye, DyeTox13 Green C-2 Azide, and comparing it with existing EMA and PMA for the differentiation of viable and nonviable bacteria. *J Microbiol Methods*. 2018;148:33-39. DOI: 10.1016/j.mimet.2018.03.018
79. Chiang ELC, Lee S, Medriano CA, Li L, Bae S. Assessment of physiological responses of bacteria to chlorine and UV disinfection using a plate count method, flow cytometry and viability PCR. *J Appl Microbiol*. 2022;132(3):1788-1801. DOI: 10.1111/jam.15325
80. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat Rev Genet*. 2015;16(2):85-97. DOI: 10.1038/nrg3868
81. Mironov KS, Sinetova MA, Shumskaya M, Los DA. Universal molecular triggers of stress responses in *Cyanobacterium synechocystis*. *Life (Basel)*. 2019;20(9(3)):67. DOI: 10.3390/life9030067
82. Kim KS, Tiffany E, Lee JY, Oh A, Jin HS, Kim JS, et al. Genome-wide multi-omics analysis reveals the nutrient-dependent metabolic features of mucin-degrading gut bacteria. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2221811. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221811
83. Leshchiner D, Rosconi F, Sundaresh B, Rudmann E, Ramirez LMN, Nishimoto AT, et al. A genome-wide atlas of antibiotic susceptibility targets and pathways to tolerance. *Nat Commun*. 2022;7(13(1)):3165. DOI: 10.1038/s41467-022-30967-4

Информация о соавторах:

Волох Оксана Александровна, кандидат биологических наук, заведующая отделом профилактических препаратов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Коломбет Любовь Васильевна, доктор биологических наук, заведующая научной частью ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Салихов Руслан Римович, младший научный сотрудник лаборатории холерных вакцин отдела профилактических препаратов ФКУН Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Oksana A. Volokh, PhD in Biological Sciences, Head of the Department of Preventive Drugs, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor

Lyubov V. Kolombet, PhD, DSc (Biological Sciences), head of the scientific department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Ruslan R. Salikhov, Junior Researcher of the Laboratory of Cholera Vaccines of the Department of Preventive Drugs, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor



Медицинские изделия для лабораторной диагностики



Питательные среды

Диагностикумы

Сыворотки

ИФА-диагностика

Наборы для
ПЦР-диагностики

Определение
чувствительности к АМП

По вопросам приобретения продукции

ООО «Русбиофарм»
12530, Москва, Старопетровский пр., 11, корп.1
8 (800) 707-17-50
mail@rbpharm.ru
www.rbpharm.ru