



УДК 544.165, 504, 577

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ НА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

В.С. Сибирцев^a, А.Ф. Игнатьева^a, К.А. Шичкова^a, Чан Тхань Туан^{a,b}, С.А. Строев^c, М.А. Радин^d^a Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация^b Российско-вьетнамский тропический центр, Ханой, 220000, Вьетнам^c Университет Тампере, Тампере, 33014, Финляндия^d Высшая школа технологий и энергетики Санкт-Петербургского государственного университета промышленных технологий и дизайна, Санкт-Петербург, 198095, Российская Федерация

Адрес для переписки: vs1969r@mail.ru

Информация о статье

Поступила в редакцию 20.01.17, принята к печати 17.02.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-279-286

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Сибирцев В.С., Игнатьева А.Ф., Шичкова К.А., Чан Тхань Туан, Строев С.А., Радин М.А. Исследование влияния высокочастотных электрических полей на жизнедеятельность микроорганизмов при различной температуре // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2017. Т. 17. № 2. С. 279–286. doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-279-286

Аннотация

Предложена методика биотестирования, заключающаяся в оценке изменения рН, электрохимического окислительно-восстановительного потенциала и электропроводности по низкочастотному переменному току образцов, содержащих исходно определенное количество тестовых микроорганизмов, инкубируемых в течение заданного времени при заданной температуре в жидкой питательной среде заданного состава. Представлены результаты применения этой методики к анализу влияния на динамику роста и метаболической активности *Lactobacillus bulgaricus* различных термических и электрических факторов. Показано, что после предварительного прогрева *L.bulg.* в течение 10 минут при 50 °С жизнедеятельная активность этих микроорганизмов достоверно и пролонгированно возрастает, а после аналогичного прогрева при 60 °С таковая активность значимо снижается. Показано также, что даже однократное 60-минутное воздействие однородным переменным электрическим полем, имеющим среднюю напряженность 50 В/м при частоте ее изменения от 0,1 до 3 МГц, способно значимо ингибировать жизнедеятельность тестовых микроорганизмов, в то время как воздействие аналогичным электрическим полем с частотой 35 МГц достоверно и пролонгированно интенсифицирует жизнедеятельность *L.bulg.* Таким образом, продемонстрировано, что электрохимическое биотестирование является чувствительным лабораторным инструментом, предоставляющим исследователю доступный, удобный и информативный способ оценки влияния на живые организмы множества различных физико-химических факторов. Продemonстрировано также, что наложение малых по напряженности внешних электрических полей в сочетании с различными режимами стрессовой температурной обработки является перспективным методом как для подавления роста вредной, так и для активизации жизнедеятельности полезной микрофлоры (что может быть полезно, в частности, для увеличения эффективности различных лечебных и биотехнологических процессов).

Ключевые слова

биотестирование, кондуктометрия, потенциометрия, пробактериальная активность физических факторов

STUDY OF INFLUENCE OF THE HIGH-FREQUENCY ELECTRIC FIELDS ON MICROBIAL VITAL ACTIVITY AT VARIOUS TEMPERATURES

V.S. Sibirtsev^a, A.F. Ignatjeva^a, K.A. Shichkova^a, Tran Thanh Tuan^{a,b}, S.A. Stroev^c, M.A. Radin^d^a ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation^b Russian–Vietnamese Tropical Center, Ha Noi, 220000, Viet Nam^c University of Tampere, Tampere, 33014, Finland^d Higher School of Technology and Energy, Saint Petersburg, 198095, Russian Federation

Corresponding author: vs1969r@mail.ru

Article info

Received 20.01.17, accepted 17.02.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-279-286

Article in Russian

For citation: Sibirtsev V.S., Ignatjeva A.F., Shichkova K.A., Tran Thanh Tuan, Stroev S.A., Radin M.A. Study of influence of the high-frequency electric fields on microbial vital activity at various temperatures. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 279–286 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-279-286

Abstract

The biotesting technique is described, concluded in valuation of pH change, electrochemical redox potential and conductivity on a low-frequency alternating current samples, initially containing determined quantity of test microbes, incubated during a given time at given temperature in liquid medium of a given structure. We have submitted results of a given technique application to the analysis of influence on dynamics of growth and metabolic activity of *Lactobacillus bulgaricus* at various thermal and electrical factors. It is shown that after preliminary heating of *L.bulg.* during 10 minutes at 50°C, vital activity of these microbes grows authentically and prolongably. While after similar heating at 60°C those activity reduces significantly. It is also shown that even unitary 60 minute action by a similar alternating electric field with an average intensity of 50 V/m at frequency of its change from 0.1 up to 3 Mc can significantly inhibit test microbial vital activity. The action by a similar electric field with frequency equal to 35 Mc, on the contrary, authentically and prolongably intensify those vital activity. Thus, it is shown that electrochemical biotesting is a sensitive laboratory tool, providing the researcher accessible, convenient and informative way for valuation of influence of various physico-chemical factors on a living body. It is also shown, that the imposing of external and not enough intensive electric fields in a combination with various modes of stress temperature processing is a perspective method for both suppression of harmful growth, and activation of vital activity of useful microflora (that can be useful, in particular, for efficiency increase of various medical and biotechnological processes).

Keywords

biotesting, conductometry, potentiometry, probacterial activity of physical factors

Введение

В последнее время все более активно идет не только увеличение общей численности народонаселения, но и концентрация его в районах мегаполисов (к которым можно отнести и Санкт-Петербург). Соответственно, все более возрастает и общая микробная контаминация таких районов, а также агрессивность микробов по отношению к другим живым организмам и устойчивость микроорганизмов к ранее действенным в их отношении угнетающим факторам. Вследствие этого все более актуальной становится проблема поиска новых факторов, способных действительно влиять на жизнедеятельную активность микроорганизмов, причем не только химических (характеризующихся различными побочными эффектами – включая, в частности, накопление этих факторов в обрабатываемой ими продукции и необходимость их дальнейшей дезактивации), но и физических. Из последних же одними из наиболее распространенных, простых в применении и безопасных (в отношении пролонгированных побочных эффектов) являются различные термические воздействия, а также слабые переменные электрические поля мегагерцового диапазона.

Кроме того, все более актуальной становится проблема быстрого выявления всех возможных, как позитивных, так и негативных, последствий воздействия различных факторов как химической, так и физической природы на те или иные живые многоклеточные макроорганизмы (включая человека). И для решения этой проблемы в настоящее время наиболее приемлемым также признано использование различных тестовых биосистем [1–7], применение в качестве которых одноклеточных организмов позволяет значительно упростить, удешевить и ускорить проведение таких анализов, а также сделать их существенно более достоверными со статистической точки зрения.

Однако принятые в настоящее время в качестве стандартных при биотестировании процедуры оценки общей выживаемости микроорганизмов (заключающиеся, в большинстве случаев, в оценке того, насколько ингибируется или активируется, по сравнению с контролем, рост тестовых микроорганизмов в питательной среде (ПС) после инкубации их в течение одних или нескольких суток в стерильных условиях при заданной температуре) требуют для своего проведения все же достаточно значительных затрат материалов, времени и труда квалифицированного персонала, позволяя получать в результате лишь довольно субъективную (вследствие необходимости применения ручного труда, плохо поддающегося стандартизации) и «статичную» информацию о летальных нарушениях жизнедеятельности тестовых организмов [8–10]. В связи с этим перспективным представляется использование для данных целей различных инструментальных технологий, среди которых наиболее простыми в исполнении и универсальными, на наш взгляд, являются электрохимические методы, позволяющие в реальном времени следить за динамикой изменения метаболической активности тестовых организмов по изменению pH, электрохимического окислительно-восстановительного (редокс) потенциала (E), удельной линейной электропроводности по низкочастотному переменному току (X) и других параметров ПС, в которой рассматриваемые тестовые организмы развиваются.

Последний метод рассматривался нами ранее в плане анализа изменения со временем значения X в присутствии различных химических и биологических факторов [11–15]. Здесь же мы решили рассмотреть следующие вопросы: (1) динамика влияния на тестовые микроорганизмы также различных физиче-

ских факторов; (2) зависимости от τ (время от начала инкубации тестовых микроорганизмов в ПС при заданной температуре) не только X , но и pH , E , $\Delta pH/\Delta\tau$, $\Delta E/\Delta\tau$ и $\Delta X/\Delta\tau$; (3) возможность использования для биотестирования не весьма дорогого и сложного специализированного микробиологического анализатора (типа «Вас Трас» или «Rabit»), а простейшего лабораторного оборудования, что в перспективе позволит сделать подобные анализы действительно массовыми.

Анализ влияния на жизнедеятельность микроорганизмов термических факторов

Известно, что любая стрессовая нагрузка живых организмов (психическая, химическая, радиационная, механическая, температурная и т.п.), ингибируя жизнедеятельность этих организмов при применении данной нагрузки в больших дозах, способствует интенсификации таковой жизнедеятельности при применении рассматриваемой нагрузки в малых дозах. В связи с этим нам показалось интересным проследить влияние избыточного нагрева в небольших дозах в первую очередь не на угнетение жизнедеятельности микроорганизмов (что применяется давно и с успехом в различных процессах температурной стерилизации, пастеризации, тиндализации т.д.), а на интенсификацию такой жизнедеятельности. При этом в качестве тестовой бактериальной культуры был выбран термофильный штамм *Lactobacillus bulgaricus* 298, активно используемый в настоящее время, в частности, при промышленном производстве различной кисломолочной продукции.

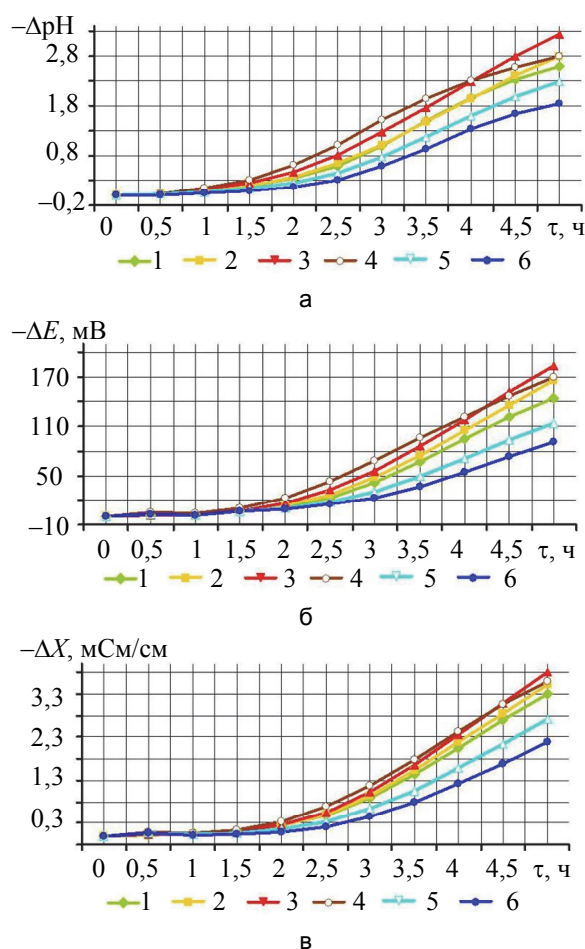


Рис. 1. Усредненные интегральные зависимости pH , электрохимического окислительно-восстановительного потенциала (E) и удельной линейной электропроводности по низкочастотному переменному току (X) от времени инкубации (τ) при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ *Lactobacillus bulgaricus* 298 после различных режимов их стрессовой температурной обработки. Линиями, соединяющими экспериментальные точки, показаны значения, полученные для *L. bulg.* без дополнительной предварительной температурной обработки (1, контроль); *L. bulg.*, выдержанных перед инкубацией при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 (2), 10 (3) и 20 (4) минут; а также *L. bulg.*, выдержанных перед инкубацией при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 (5) и 20 (6) минут. По оси ординат отложены значения $\Delta pH = pH - pH_0$ (а), $\Delta E = E_0 - E$ (б) и $\Delta X = X_0 - X$ (в), где $pH_0 = 6,46\text{--}6,52$, $E_0 = 275\text{--}93$ мВ и $X_0 = 13,53\text{--}14,04$ мСм/см – значения соответствующих параметров при $\tau = 0$

Всего было проведено 3 серии измерений. В каждой серии исследовалась кинетика роста в 18 пробирках, в каждую из которых к 9 мл 1,5% молока добавлялось по 1 мл бактериальной закваски. Затем пробирки № 1–9 подвергали температурной обработке при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 (№ 1–3), 10 (№ 4–6) и

20 (№ 7–9) минут соответственно; пробирки № 10–15 подвергали температурной обработке при 60 °С в течение 10 (№ 10–12) и 20 (№ 13–15) минут соответственно. После этого все пробирки ставились в жидкостной термостат «ЛОIP LT-117b» и в течение следующих 5 часов инкубировались в нем при температуре $40 \pm 0,1$ °С.

При этом в каждой из инкубируемых пробирок последовательно с интервалом 30 минут регистрировались значения рН, E (мВ) и X (мСм/см). Причем значения рН и E регистрировались с помощью предварительно откалиброванного иономера «Эксперт-001» (РФ) с комбинированными электродами «ЭСК-10601/7» (с измерительным стеклянным H^+ селективным электродом) и «ЭРП-105» (с измерительным платиновым электродом) соответственно. А значения X регистрировались с помощью кондуктометра «Эксперт-002» (РФ) с датчиком «УЭП-П-С», работающим на частоте 1,6 кГц.

Далее полученные значения усреднялись (сначала по 3 параллельным образцам внутри каждой серии измерений, а затем между сериями). Для каждого из усредненных значений рассчитывался 95%-ный доверительный интервал (величина интервала которого для любого из значений не превышала 3%). Полученные таким образом результаты представлены на рис. 1–2. Из этих данных можно сделать следующие выводы.

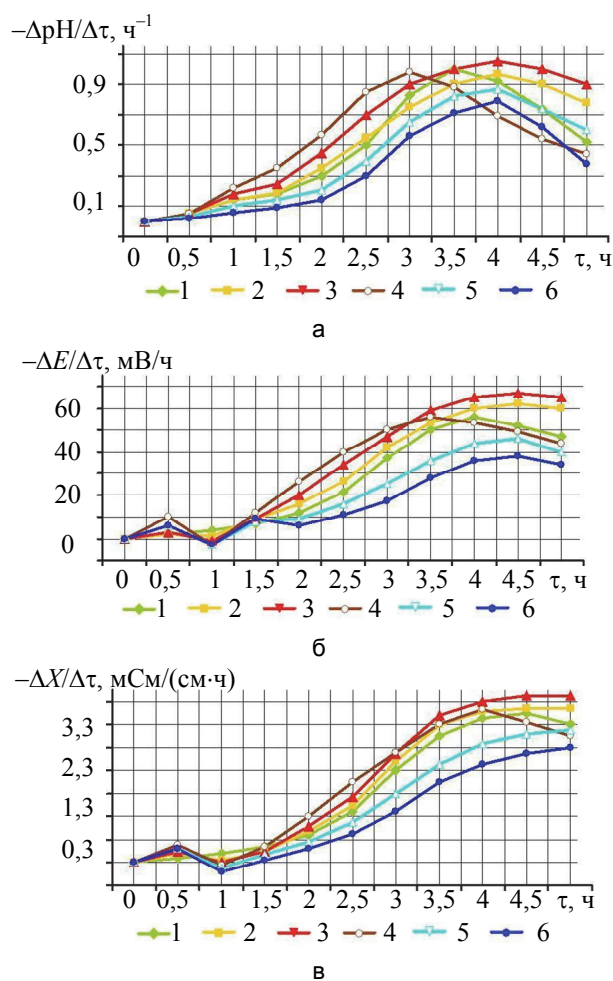


Рис. 2. Усредненные дифференциальные зависимости рН, E и X от времени инкубации (τ) при 40 °С *Lactobacillus bulgaricus* 298 после различных режимов их стрессовой температурной обработки.

По оси ординат отложены значения $\Delta pH_i / \Delta \tau_i = (pH_i - pH_{i-1}) / (\tau_i - \tau_{i-1})$ (а), $\Delta E_i / \Delta \tau_i = (E_{i-1} - E_i) / (\tau_i - \tau_{i-1})$ (б) и $\Delta X_i / \Delta \tau_i = (X_{i-1} - X_i) / (\tau_{i-1} - \tau_{i-1})$ (в). Прочие обозначения – как на рис. 1

Предварительный прогрев *L. bulg.* в течение от 5 до 20 минут при 50 °С перед дальнейшей инкубацией этих микроорганизмов в молоке при температуре, оптимальной для их развития (40 °С), интенсифицирует жизнедеятельность *L. bulg.* Об этом, в частности, свидетельствовало общее ускорение изменения рН, E и X в молоке во время инкубационного периода при 40 °С в присутствии *L. bulg.*, подвергнутых предварительной стрессовой температурной обработке при 50 °С. Это наиболее отчетливо видно на рис. 1, показывающем интегральное изменение рН, E и X молока в результате жизнедеятельности в нем *L. bulg.*, подвергнутых разным видам предварительной стрессовой температурной обработки.

В начальный период времени ($\tau < 4$ ч) чем большим было время стрессовой температурной обработки *L. bulg.* при 50 °С, тем в большей мере интенсифицировалась жизнедеятельность этих микроорга-

низмов. Для пролонгированной ($\tau > 4$ ч) интенсификации жизнедеятельности *L.bulg.* оптимальной оказалась 10-минутная температурная обработка этих микроорганизмов при 50 °С. При большем времени такой обработки интенсивность жизнедеятельности *L.bulg.* относительно контроля с течением времени постепенно снижалась. Это наиболее отчетливо видно на рис. 2, показывающем дифференциальное изменение рН, E и X молока в результате жизнедеятельности в нем *L.bulg.*, подвергнутых разным видам предварительной стрессовой температурной обработки.

В то же время при предварительном прогреве *L.bulg.* в течение от 10 до 20 минут при 60 °С перед дальнейшей инкубацией этих микроорганизмов в молоке при температуре, оптимальной для их развития, изменение рН, E и X во время инкубации было тем меньшим, чем большим было время предварительной стрессовой температурной нагрузки микроорганизмов.

Кроме того, следует отметить, что скорости изменения E и X в молоке, инкубируемом при 40 °С в присутствии *L.bulg.*, подвергнутых предварительной стрессовой температурной обработке, в начальный период времени после такой обработки изменялись немонотонно (рис. 2). Последнее, вероятно, явилось следствием того, что значения E и X определяются присутствием в исследуемой системе не одного (как в случае рН), а множества различных ионов (наличия которых, в свою очередь, определяется протеканием в исследуемой системе множества различных биохимических процессов, интенсивность которых по-разному зависит от интенсивности жизнедеятельности присутствующих в этой системе микроорганизмов). Это, хотя и несколько затрудняло интерпретацию получаемых данных, дало возможность более тонко и углубленно оценивать физико-химические процессы, происходящие в исследуемых системах. Так, в частности, по изменению $\Delta E/\Delta t$ и $\Delta X/\Delta t$ можно было наблюдать переходные процессы, приводящие к восстановлению жизнедеятельности тестовых микроорганизмов после воздействия на них повышенной температуры.

Также из рис. 2 можно видеть, что в большинстве случаев после стрессовой температурной нагрузки тестовых микроорганизмов достижение максимальных значений $\Delta pH/\Delta t$, $\Delta E/\Delta t$ и $\Delta X/\Delta t$ в результате жизнедеятельности таковых микроорганизмов несколько замедлялось. Причем во всех случаях максимум $\Delta pH/\Delta t$ достигался быстрее, чем максимум $\Delta E/\Delta t$, а последний достигался быстрее, чем максимум $\Delta X/\Delta t$.

Исключение составил случай, когда *L.bulg.* подвергались перед инкубацией нагреву при 50 °С в течение 20 минут. В этом случае достижение максимальных значений $\Delta pH/\Delta t$, $\Delta E/\Delta t$ и $\Delta X/\Delta t$ в результате жизнедеятельности тестовых микроорганизмов, наоборот, ускорялось по сравнению с контролем. Однако после этого начиналось довольно резкое снижение интенсивности жизнедеятельности *L.bulg.*, отражаемое уменьшением скоростей изменения этими микроорганизмами рН, E и X питательной среды.

Анализ влияния на жизнедеятельность микроорганизмов слабых переменных электрических полей

То, что электромагнитные поля способны влиять на состояние живых организмов, стало понятно практически сразу же после открытия явления электромагнетизма. Однако в зависимости от напряженности и частоты ее изменения у этих полей (начиная с гамма-излучения и кончая постоянным электрическим током) механизмы и последствия влияния таких полей на живые организмы оказались чрезвычайно различны. Кроме того, несмотря на большое количество исследований в данной области, основной их объем оказался посвящен изучению поражающего влияния на организм человека сильных электрических и магнитных полей. Так что механизмы воздействия на разные типы живых существ слабых электромагнитных полей мегагерцового диапазона (используемых, в частности, в большинстве современных бытовых электротехнических устройств, включая компьютеры, мобильные телефоны, различные электродвигатели, бытовую и производственную электропроводку и т.п.) до сих пор остаются мало выясненными, в то время как сами эти поля с увеличением антропогенного воздействия на окружающую среду становятся все более распространенными.

В качестве модельной биосистемы для исследования влияния на живые организмы вышеупомянутых слабых электромагнитных полей мегагерцового диапазона нами, как и в предыдущем случае, был выбран термофильный штамм *Lactobacillus bulgaricus* 298, с которым также было проведено 3 серии измерений. В каждой из них исследовалась кинетика роста в 12 пробирках, в каждую из которых к 9 мл 1,5% молока добавлялось по 1 мл бактериальной закваски. Затем по 3 пробирки в параллель подвергались 60-минутной обработке однородным переменным электрическим полем с напряженностью 50 В/м и частотой 35, 3 и 0,1 МГц соответственно. Для этого 3 упомянутые стеклянные измерительные пробирки (имеющие диаметр 20 мм) размещались вплотную между алюминиевыми пластинами, имеющими размер 145×105×1 мм и подключенными (посредством кабеля) к выходу «0,1–1V» генератора Г4-18А, который предварительно устанавливался в режим непрерывной генерации с несущей частотой 35, 3 либо 0,1 МГц (задаваемой ручкой настройки частоты) и выходным напряжением 1 В и включался за 30 минут до начала обработки пробирок (для установления стабильного режима работы).

Далее все пробирки ставились в жидкостной термостат «ЛОИР ЛТ-117б» и в течение следующих 5 часов инкубировались в нем при температуре 40±0,1 °С. В каждой из инкубируемых пробирок последовательно с интервалом 30 минут регистрировались значения рН, E (мВ) и X (мСм/см). Полученные значе-

ния усреднялись, и для каждого из усредненных значений рассчитывался 95%-ный доверительный интервал (величина которого для любого из значений не превышала 3%).

Полученные результаты представлены на рис. 3. Из этих данных можно видеть, что даже однократное 60-минутное воздействие однородным переменным электрическим полем, имеющим напряженность 50 В/м (напряжение 1 В, деленное на расстояние между электродными пластинами, равное 0,02 м) и частоту ее изменения в диапазоне от 0,1 до 3 МГц (задаваемую, как уже говорилось, ручкой настройки несущей частоты генератора Г4-18А), способно значительно ингибировать жизнедеятельность тестовых микроорганизмов. А воздействие аналогичным электрическим полем с частотой 35 МГц, наоборот, достоверно интенсифицировало таковую жизнедеятельность. Причем эффект от такого воздействия был достаточно пролонгированным.

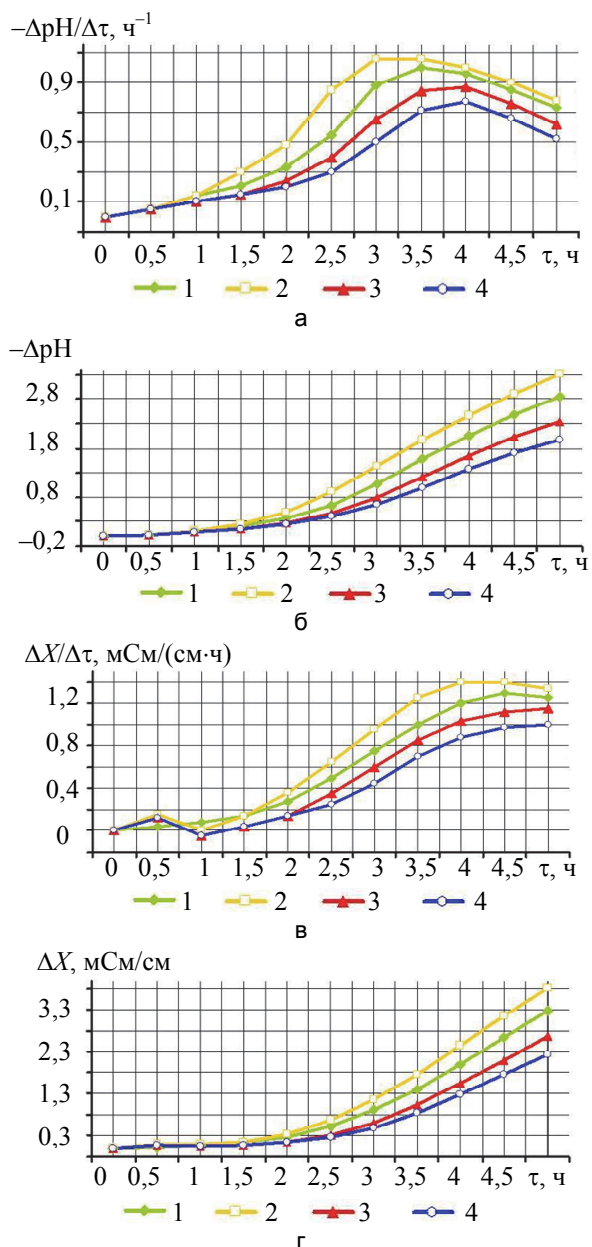


Рис. 3. Усредненные дифференциальные (а, в) и интегральные (б, г) зависимости pH и X от времени инкубации (τ) *Lactobacillus bulgaricus* 298 после различных режимов их стрессовой обработки переменным электрическим полем. Линиями, соединяющими экспериментальные точки, показаны значения, полученные для *L. bulg.* без дополнительной предварительной электрообработки (1, контроль) и *L. bulg.*, подвергнутых перед инкубацией в течение 1 часа обработке однородным переменным электрическим полем с напряженностью 50 В/м и частотой 35 (2), 3 (3) и 0,1 МГц (4) соответственно. По оси ординат отложены значения $\Delta pH_i / \Delta \tau_i = (pH_i - pH_{i-1}) / (\tau_i - \tau_{i-1})$ (а), $\Delta pH = pH - pH_0$ (б), $\Delta X_i / \Delta \tau_i = (X_i - X_{i-1}) / (\tau_i - \tau_{i-1})$ (в) и $\Delta X = X - X_0$ (г), где $pH_0 = 6,46-6,52$ и $X_0 = 13,66-13,88$ мСм/см – значения соответствующих параметров при $\tau = 0$

Заключение

Представленные данные показывают, что после предварительного прогрева тестовых микроорганизмов в течение 10 минут при 50 °С их жизнедеятельная активность достоверно и пролонгированно возрасла. В то же время после аналогичного прогрева при 60 °С такая активность значительно снижалась.

Аналогично, даже однократное 60-минутное воздействие однородным переменным электрическим полем, имеющим среднюю напряженность 50 В/м при частоте ее изменения от 0,1 до 3 МГц, оказалось способно значительно ингибировать жизнедеятельность тестовых микроорганизмов. Тогда как воздействие аналогичным электрическим полем с частотой 35 МГц, наоборот, достоверно и пролонгированно интенсифицировало такую жизнедеятельность.

Таким образом, можно заключить, что электрохимическое биотестирование является чувствительным лабораторным инструментом, предоставляющим исследователю доступный, удобный и информативный способ оценки влияния на живые организмы множества различных физико-химических факторов (включая анализ пробактериальной активности физических факторов, а также учитывая то, что адекватно выбранные тестовые микроорганизмы могут рассматриваться в качестве модели не только других микроорганизмов, но даже организма человека). Предлагаемая методика по сравнению со стандартными методами биотестирования не только позволяет получать значительно более детальную информацию о динамике воздействия исследуемых факторов на жизнедеятельную активность тестовых микроорганизмов, но и существенно уменьшает расход питательных сред, временные и трудовые затраты исследователя при проведении анализов, а также повышает объективность оценки результатов анализов.

Кроме того, на основании представленных данных можно сделать вывод, что наложение малых по напряженности внешних термических и электромагнитных полей является перспективным методом как для подавления роста вредной микрофлоры (что может быть необходимо, например, при инфицировании таковой микрофлорой человеческого либо иных многоклеточных макроорганизмов, при «мягкой» стерилизации пищевой и иной продукции без существенного изменения ее вкусовых и других свойств, при осуществлении различных биотехнологических процессов и т.д.), так и для активизации роста полезной микрофлоры (приводя, в частности, к увеличению эффективности различных биотехнологических производств), а также для ускорения роста растений, рыбной молоди и других многоклеточных живых организмов, выращиваемых специализированными предприятиями, либо для иных целей. Но нужно учитывать, что характер влияния термических и электромагнитных полей на многоклеточные организмы может достаточно существенно отличаться от зафиксированного для одноклеточных организмов, так что здесь необходимы отдельные исследования.

Литература

1. Zvarich V.I., Stasevich M.V., Stan'ko O.V., Komarovskaya-Porokhnyavets E.Z., Poroikov V.V. et. al. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new amino-acid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 48. N 9. P. 582–586. doi: 10.1007/s11094-014-1154-z
2. Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Odegova T.F. Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of 3-substituted 1-cyanomethyl-3,4-dihydroisoquinolinium chlorides // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 48. N 11. P. 711–713. doi: 10.1007/s11094-015-1178-z
3. Madesclaire M., Coudert P., Lyamin A.V., Sharipova S.Kh., Zaitseva Yu.V., Zaitsev V.P. Synthesis and antimicrobial activity of new ureas from (1s,2s)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. N 1. P. 10–12. doi: 10.1007/s11094-015-1213-0
4. Popov L.D., Levchenkov S.I., Zubenko A.A., Shcherbakov I.N., Fetisov L.N. et. al. Synthesis, protistocidal and antibacterial activities of 2'-imidazolinyldiazones of mono- and dicarboxylic acids // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. N 1. P. 21–23. doi: 10.1007/s11094-015-1215-y
5. Divaeva L.N., Klimenko A.I., Morkovnik A.S., Fetisov L.N., Kuz'menko T.A. et. al. Synthesis and antimicrobial and protistocidal activity of 1-(2-aryloxyethyl)- and 2-halobenzyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2-imino-1,3-dihydrobenzimidazolines // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. N 2. P. 91–95. doi: 10.1007/s11094-015-1228-6
6. Odaryuk V.V., Burakov N.I., Kanibolotskaya L.V., Kanibolotskii A.L., Odaryuk I.D. et. al. Synthesis and

References

1. Zvarich V.I., Stasevich M.V., Stan'ko O.V., Komarovskaya-Porokhnyavets E.Z., Poroikov V.V. et. al. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new amino-acid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 48, no. 9, pp. 582–586. doi: 10.1007/s11094-014-1154-z
2. Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Odegova T.F. Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of 3-substituted 1-cyanomethyl-3,4-dihydroisoquinolinium chlorides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 48, no. 11, pp. 711–713. doi: 10.1007/s11094-015-1178-z
3. Madesclaire M., Coudert P., Lyamin A.V., Sharipova S.Kh., Zaitseva Yu.V., Zaitsev V.P. Synthesis and antimicrobial activity of new ureas from (1s,2s)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 1, pp. 10–12. doi: 10.1007/s11094-015-1213-0
4. Popov L.D., Levchenkov S.I., Zubenko A.A., Shcherbakov I.N., Fetisov L.N. et. al. Synthesis, protistocidal and antibacterial activities of 2'-imidazolinyldiazones of mono- and dicarboxylic acids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 1, pp. 21–23. doi: 10.1007/s11094-015-1215-y
5. Divaeva L.N., Klimenko A.I., Morkovnik A.S., Fetisov L.N., Kuz'menko T.A. et. al. Synthesis and antimicrobial and protistocidal activity of 1-(2-aryloxyethyl)- and 2-halobenzyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2-imino-1,3-dihydrobenzimidazolines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 2, pp. 91–95. doi: 10.1007/s11094-015-1228-6
6. Odaryuk V.V., Burakov N.I., Kanibolotskaya L.V.,

- antiradical and antibacterial activity of 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)thiazole derivatives // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. N 2. P. 96–98. doi: 10.1007/s11094-015-1229-5
7. Grigor`eva M.N., Stel'makh S.A., Astakhova S.A., Tsenter I.M., Bazaron L.U. et. al. Synthesis of polyalkylguanidine hydrochloride copolymers and their antibacterial activity against conditionally pathogenic microorganisms *Bacillus Cereus* and *Escherichia Coli* // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. N 2. P. 99–103. doi: 10.1007/s11094-015-1230-z
 8. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. МИА, 2005. 743 с.
 9. Продукты пищевые, консервы. Методы микробиологического анализа: Сборник ГОСТов. М.: Стандартиформ, 2010. 463 с.
 10. Миронов А.Н., Бунамян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
 11. Сибирцев В.С. Новые методы биотестирования с использованием микроорганизмов // *Проблемы медицинской микологии*. 2014. Т. 16. № 2. С. 127.
 12. Сибирцев В.С., Красникова Л.В., Шлейкин А.Г., Строев С.А., Наумов И.А., Олехнович Р.О., Терещенко В.Ф., Шабанова Э.М., Мусса Аль-Хатиб. Новый метод биотестирования с применением современных импедансных технологий // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2015. Т. 15. № 2. С. 275–284. doi: 10.17586/2226-1494-2015-15-2-275-284
 13. Сибирцев В.С., Кулаков А.Ю., Строев С.А. Кондуктометрическое биотестирование в применении к оценке про- и антибактериальных свойств катоцитов и анолитов // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2016. Т. 16. № 3. С. 573–576. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-3-573-576
 14. Sibirtsev V.S., Naumov I.A., Kuprina E.E., Olekhovich R.O. Use of impedance biotesting to assess the actions of pharmaceutical compounds on the growth of microorganisms // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016. V. 50. N 7. P. 481–485. doi: 10.1007/s11094-016-1473-3
 15. Красникова Л.В., Сибирцев В.С., Скобелева И.И. Биотехнология функционального кисломолочного продукта с разным соотношением пробиотических культур // *Известия СПбГТИ(ТУ)*. 2016. № 35(61). С. 60–63.
 16. Kanibolotskii A.L., Odaryuk I.D. et. al. Synthesis and antiradical and antibacterial activity of 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)thiazole derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 2, pp. 96–98. doi: 10.1007/s11094-015-1229-5
 17. Grigor`eva M.N., Stel'makh S.A., Astakhova S.A., Tsenter I.M., Bazaron L.U. et. al. Synthesis of polyalkylguanidine hydrochloride copolymers and their antibacterial activity against conditionally pathogenic microorganisms *Bacillus Cereus* and *Escherichia Coli*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 2, pp. 99–103. doi: 10.1007/s11094-015-1230-z
 18. Borisov L.B. *Meditsinskaya Mikrobiologiya, Virusologiya i Immunologiya* [Medical Microbiology, Virology and Immunology]. Moscow, MIA Publ., 2005, 743 p.
 19. *Produkty Pishchevye, Konservy. Metody Mikrobiologicheskogo Analiza: Sbornik GOSTov* [Food Products, Canned Food. Methods of Microbiological Analysis: Collection of State Standards]. Moscow, Standartinform Publ., 2010, 463 p.
 20. Mironov A.N., Bunatyan N.D. et. al. *Rukovodstvo po Provedeniyu Doklinicheskikh Issledovaniy Lekarstvennykh Sredstv* [Guidelines for Preclinical Studies of Drugs]. Moscow, Grif i K Publ., 2012, 944 p.
 21. Sibirtsev V.S. New method of biotesting with microbes using. *Problems in Medical Microbiology*, 2014, vol. 16, no. 2, p. 127.
 22. 4 Sibirtsev V.S., Krasnikova L.V., Schleikin A.G., Stroeve S.A., Naumov I.A., Olekhovich R.O., Tereschchenko V.F., Shabanova E.M., Mussa Al-Khatib. New biotesting method with the application of modern impedance technologies. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 275–284. (In Russian) doi: 10.17586/2226-1494-2015-15-2-275-284
 23. Sibirtsev V.S., Kulakov A.Yu., Stroeve S.A. Conductometry biotesting as applied to valuation of the pro- and antibacterial properties of catolites and anolites. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 573–576. (In Russian) doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-3-573-576
 24. Sibirtsev V.S., Naumov I.A., Kuprina E.E., Olekhovich R.O. Use of impedance biotesting to assess the actions of pharmaceutical compounds on the growth of microorganisms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2016, vol. 50, no. 7, pp. 481–485. doi: 10.1007/s11094-016-1473-3
 25. Krasnikova L.V., Sibirtsev V.S., Skobeleva I.I. Biotechnology of functional fermented milk product with different ratios of probiotic cultures. *Bulletin of St PbsIT(TU)*, 2016, no. 35, pp. 660–663.

Авторы

Сибирцев Владимир Станиславович – кандидат химических наук, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, vs1969r@mail.ru

Игнатъева Антонина Федоровна – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, tosenkaignateva@mail.ru

Шичкова Ксения Александровна – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ksusha4164@mail.ru

Чан Тхань Туан – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; ассистент, Российско-вьетнамский тропический центр, Ханой, 220000, Вьетнам, tranthanhtuan010182@gmail.com

Строев Сергей Александрович – PhD, научный сотрудник, Университет Тампере, Тампере, 33014, Финляндия, s_stroeve@hotmail.com

Радин Михаил Александрович – кандидат химических наук, доцент, Высшая школа технологии и энергетики Санкт-Петербургского государственного университета промышленных технологий и дизайна, Санкт-Петербург, 198095, Российская Федерация, chem_misha@mail.ru

Authors

Vladimir S. Sibirtsev – PhD, Associate professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, vs1969r@mail.ru

Antonina F. Ignatjeva – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, tosenkaignateva@mail.ru

Kseniya A. Shichkova – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ksusha4164@mail.ru

Tran Thanh Tuan – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation; laboratory assistant, Russian-Vietnamese Tropical Center, Ha Noi, 220000, Viet Nam, tranthanhtuan010182@gmail.com

Sergey A. Stroeve – PhD, scientific researcher, University of Tampere, Tampere, 33014, Finland, s_stroeve@hotmail.com

Mikhail A. Radin – PhD, Associate professor, Higher School of Technology and Energy of Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, Saint Petersburg, 198095, Russian Federation, chem_misha@mail.ru