

# ЗМІНА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ У ЗБУДНИКІВ ДИФТЕРІЇ ТА КАШЛЮКУ ПІД ВЛИВОМ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ

*С.В. Каліціченко<sup>1</sup>, О.Б. Колоколова<sup>1</sup>, Є.М. Бабич<sup>1</sup>, Ф.В. Ківа<sup>2</sup>, О.І. Коваленко<sup>2</sup>, Л.Г. Верезуб<sup>1</sup>, Л.М. Ткач<sup>3</sup>, О.Г. Перетятко<sup>3</sup>, Л.А. Жодамарова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України, м. Харків

<sup>2</sup>Інститут радіоелектроніки ім. О.Я. Усикова НАН України, м. Харків

<sup>3</sup>СЕС Орджонікідзевського району м. Харкова

## РЕЗЮМЕ

Вивчено антибіотикочутливість у збудників дифтерії та кашлюку після опромінення їх міліметровими хвилями радіочастотного діапазону. Відмічено зв'язок між чутливістю коринебактерій до протимікробних засобів та фазами росту культур. Виявлено, що вплив міліметрових хвиль приводив до збільшення зон затримки росту у мікробів дифтерії, незалежно від частоти НЗВЧ дії, а у мікробів роду *Bordetella* відмічено різноспрямованість змін антибіотикочутливості.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** антибіотикочутливість, збудники дифтерії, міліметрові хвилі

З 40-х років ХХ століття, коли почалася “ера антибіотиків”, бактерії стали дуже швидко пристосовуватись до всіх нових протимікробних засобів. Проблема формування і розповсюдження резистентності мікробів є особливо важливою для профілактики внутрішньо-лікарняних інфекцій і при санації бактеріоносіїв. Набуття резистентності – це біологічна закономірність, яка пов'язана з адаптацією мікроорганізмів до умов навколишнього середовища. Одним з факторів, що визначають стан і адаптаційний розвиток “живого”, є природний фон електромагнітних випромінювань (ЕМВ). Останнім часом, у зв'язку з широким застосуванням ЕМВ у промисловості, зв'язку, біотехнології, медицині та інших галузях, різко зріс антропогенний фон ЕМВ [1].

Наявність серед циркулюючих збудників інфекційних захворювань стійких до антибактеріальних препаратів штамів є наслідком важливих еволюційних процесів, які протікають серед прокариот на цей час. Відомо, що антибіотики впливають на адгезивну активність мікроорганізмів і таким чином пригнічують процес колонізації й розвиток інфекції. Соціальне та економічне значення феномену резистентності визначається в зниженні ефективності санації бактеріоносіїв, збільшенню строків госпіталізації хворих та необхідністю постійної розробки нових протимікробних засобів. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в галузі розробки нових антибактеріальних препаратів, з'явлення штамів, резистентних до антибіотиків, стало звичайним явищем [2].

Стійкість бактерій до протимікробних засобів детермінується генами резистентності (r-генами). Здобута стійкість до антибіотиків може виникнути або внаслідок мутацій у хромосомі бактеріальної клітини з подаль-

шою селекцією, або при переносі трансмісивних плазмід резистентності (R-плазмід), або при переносі мігруючих генетичних елементів (транспозонів) [3]. Однак природа більшості детермінант резистентності і досі залишається невідомим [4-5].

Сьогодні, лікування за допомогою електромагнітних хвиль міліметрового діапазону (НЗВЧ-терапія), завдяки своїй імуномодуючій та протизапальній дії, знайшло широке застосування в комплексній терапії хворих з різноманітною патологією, в тому числі інфекційного генезу [6-9].

Мета – провести дослідження впливу надзвичайновисокочастотного (НЗВЧ) електромагнітного випромінювання на чутливість збудників дифтерії та кашлюку до антибіотиків різних груп.

Робота виконана в рамках НДР Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України “Вплив електромагнітних полів в широкому діапазоні частот на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку”, № держреєстрації 0103U001403.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 52 штамів токсиноутворюючих коринебактерій дифтерії: *C.d.gravis tox+*, *C.d.gravis* слабо *tox+*, *C.d.mitis tox+*, *C.d.belfanti tox+*, *C.ulcerans tox+*; музейні і вилучені від здорових носіїв у період 2000-2003 рр. (м. Харків) та циркулюючі і музейні штамів мікробів роду *Bordetella*: 5 штамів *B.pertussis*, 3 штамів *B.parapertussis*, виділених від хворих на кашлюк дітей та дітей, що були у контакті з хворими, та 3 музейні штамів *B. pertussis*, що зберігались у ліофільному стані в колекції штамів Інституту.

В якості джерела мікрохвильового випромінювання використовували стандартні високочастотні генератори Г4-

141 і Г4-142. Діапазон частот для Г4-141:  $f_1=37,5-53,57$  ГГц; для Г4-142:  $f_2=53,57-78,33$  ГГц. Опромінення проводили за наведеною нижче методикою: скляні пробірки, що містили завесь клітинної суспензії, при кімнатній температурі, без перемішування, розташовували на відстані менш, ніж 1 см від прямокутного рупору з перерізом 30-40 мм при використанні генератора Г4-141 та 10-20 мм при – використанні генератора Г4-142. Середня потужність в розкритті рупорів досягала значення  $0,1$  мВт/см<sup>2</sup>. Умови проведення досліджень змінювали за діапазоном та за часом опромінення.

Вплив електромагнітного поля вивчали на популяції клітин, взятих у різні фази росту (початкову, логарифмічну, фазу сповільненого росту та стаціонарну). Фази росту визначали по оптичній щільності мікробної популяції за допомогою приладу КФК-2 в 10-мм кюветах; довжина хвилі – 540 нм. Після чого, задля стабілізації, культури мікробних клітин охолоджували при  $+4$  °С протягом двох годин, центрифугували 10 хвилин при 1500 об./хв. Осад ресуспендували та доводили до оптичного стандарту щільності 0,5 одиниць по McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter (Lachema, Чехія). Вихідну суспензію ділили на три рівних частини (контрольні та дослідні). Дослідні суспензії піддавали впливу електромагнітних хвиль НЗВЧ-діапазону (42,2 ГГц та 61,0 ГГц). Контрольні культури знаходились у тому ж приміщенні, що й дослідні, але не піддавались впливу фізичного фактору. Чутливість мікроорганізмів до протимікробних препаратів вивчали диско-дифузійним методом Kirby-Bauer з використанням готових комерційних паперових дисків, імпрегнованих антибіотиками (НДЦФ, м. Санкт-Петербург, Росія) на середовищі АГВ з додаванням 10%

сироватки КРС (для коринебактерій) та на казеїново-вугільному агарі (КВА) – для мікробів кашлюка та паракашлюка. Маточні суспензії бактерій, що відповідали 0,5 одиниць каламутності за шкалою McFarland, розводили в 10 разів стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду. Інкубація проводилась при температурі  $+37$ °С. Для контролю якості середовищ використовувались стандартні штами: *S.aureus* (ATCC 25923), *E.coli* (ATCC 25922), *P.aeruginosa* (ATCC 27853). Результати вивчення антибіотикорезистентності оцінювали за критеріями, що розроблені комітетом клінічних та лабораторних стандартів США (NSSLs). Зменшення або зростання діаметру зони затримки росту штамів у порі

внянні з контролем у межах 5-15% розцінювали як недостовірне ( $p>0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Було встановлено, що різниця в діапазонах НЗВЧ-випромінення суттєво не впливала на антибіотикочутливість токсиноутворюючих коринебактерій. Штами коринебактерій, що вивчались, мали неоднакову чутливість до протимікробних препаратів. Так, усі музейні штами, порівняно з циркулюючими, були стійко нечутливими до більшості вивчених антибактеріальних засобів. Циркулюючі штами, в основному, були чутливими до всіх протимікробних засобів, крім цефотаксиму. З 52 штамів, які були взяті для дослідів, 47 були резистентними до цефотаксиму. Вивчення чутливості до антибіотиків залежно від фази росту мікробів виявило цікаву закономірність (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна антибіотикочутливості циркулюючих штамів коринебактерій залежно від фази росту та діапазону НЗВЧ-опромінення

Фази росту	Умови впливу	Значення діаметрів зон затримки росту бактерій (M±m), мм								
		Протимікробний засіб								
		Амоксцилін	Цефазолін	Цефотаксим	Цефепім	Іміпінем	Ванкомцин	Гентаміцин	Доксіциклін	Еритроміцин
Початкова фаза	К-ль	20,29±0,75	30,30±0,73	17,51±0,73	22,34±0,73	20,23±0,77	22,31±0,77	18,41±0,71	19,23±0,71	23,41±0,73
	42,2 ГГц	23,01±0,78*	34,75±0,76*	21,52±0,78*	26,28±0,76*	23,84±0,77*	24,73±0,79*	21,21±0,83*	21,69±0,73*	25,35±0,73*
	61,0 ГГц	23,67±0,76*	34,22±0,77*	21,52±0,78*	26,23±0,74*	23,89±0,76*	24,83±0,80*	21,37±0,72*	21,48±0,76*	25,37±0,74*
Логарифмічна фаза	К-ль	19,41±0,75	28,79±0,80	17,27±0,75	19,77±0,75	17,37±0,73	20,44±0,80	16,73±0,71	19,14±0,73	22,24±0,73
	42,2 ГГц	20,99±0,71*	30,75±0,79*	19,47±0,77*	22,5±0,73*	21,22±0,75*	22,80±0,78*	18,80±0,72*	19,31±0,73	23,88±0,74*
	61,0 ГГц	21,48±0,76*	30,95±0,76*	19,64±0,79*	22,44±0,79*	20,85±0,78*	22,27±0,78*	18,56±0,79*	19,38±0,71	23,89±0,73*

Фаза повільн. росту	К-ль	19,87± 0,76	28,79± 0,78	16,67± 0,77	19,19± 0,78	17,43± 0,82	19,47± 0,81	15,82± 0,76	17,33± 0,69	21,57± 0,75
	42,2 ГГц	19,97± 0,69	28,77± 0,73	17,14± 0,75	19,32± 0,76	17,32± 0,75	20,7± 0,81	17,76± 0,74	18,32± 0,77	21,49± 0,76
	61,0 ГГц	19,46± 0,76	28,81± 0,73	16,87± 0,75	19,31± 0,75	17,81± 0,79	20,47± 0,77	17,44± 0,75	18,40± 0,71	21,37± 0,79
Стационарна фаза	К-ль	19,40± 0,75	28,70± 0,75	16,33± 0,78	19,31± 0,75	17,80± 0,79	19,37± 0,77	16,24± 0,71	17,26± 0,71	21,43± 0,75
	42,2 ГГц	19,47± 0,73	28,77± 0,73	16,47± 0,74	19,28± 0,80	17,82± 0,80	20,32± 0,79	17,37± 0,70	17,83± 0,74	21,46± 0,75
	61,0 ГГц	19,45± 0,77	28,71± 0,78	16,25± 0,78	19,37± 0,75	17,84± 0,80	20,21± 0,75	17,29± 0,72	17,53± 0,74	21,18± 0,75

\*- різниця показників статистично достовірна (p<0,05)

Так, у початковій фазі росту майже всі культури, що вивчались, були більш чутливими до протимікробних засобів, але чим більш “старішими” вони ставали, тим меншими були відповідні зони чутливості.

У стаціонарній фазі зони чутливості до антибіотиків зменшувались в середньому на (1,49±0,36) мм (p<0,001), порівняно з початковою фазою росту. Слід відзначити, що різні біоваріанти токсиноутворюючих коринебактерій були неоднаково чутливі до одного й того ж протимікробного засобу. Так, наприклад, циркулюючі штами коринебактерій біоваріанту *gravis* були більш чутливими до амоксіциліну і цефазоліну, ніж біовари *mitis* та *belfanti*. А культури біовару *mitis* були більш чутливими до еритроміцину в порівнянні з культурами бактерій біоваріантів *gravis* і *belfanti*.

Також привертає увагу той факт, що під впливом міліметрових хвиль чутливість коринебактерій в початковій та логарифмічній фазах розвитку підвищувалась (p<0,05) в порівнянні з вихідними культурами, взятими в експеримент. При впливі міліметрових хвиль радіочастотного діапазону на циркулюючі культури, що були помірно чутливими до цефотаксиму та знаходились в початковій і логарифмічній фазах росту, отримано достовірні дані про перехід культур з помірночутливих до чутливих. Діаметр зон

затримки росту до цефотаксиму, в середньому, після опромінення становив (21,52±0,77) мм в початковій фазі і (19,55±0,78) мм в логарифмічній фазі проти (17,51±0,73) мм та (17,27± 0,75) мм відповідного контролю, практично у всіх штамів коринебактерій. Але після впливу НЗВЧ-випромінювання на тест-культури, які знаходились у фазі сповільненого росту та стаціонарній фазі, достовірних змін зон антибіотикочутливості до цефотаксиму нами не було відмічено. Взагалі вплив хвиль НЗВЧ діапазону на циркулюючі коринебактерії, що знаходились в стаціонарній фазі та фазі сповільненого росту, не приводив до суттєвих змін в чутливості до протимікробних засобів, порівняно з контролем.

Зовсім інша картина відмічалась при вивченні антибіотико чутливості музейних штамів коринебактерій після дії на них міліметрових хвиль (табл. 2). Показано, що під впливом міліметрових хвиль чутливість до антибактеріальних препаратів зростала. Практично всі музейні штами токсиноутворюючих коринебактерій (99,3±0,33%), в процесі пасування на елективному середовищі, ставали чутливими до протимікробних засобів. Тільки до цефотаксиму і еритроміцину вони зберегли стійку вихідну резистентність. При подальшому культивуванні штамів (до 30 пасажу) змін в антибіотикограмі не відмічалось.

Таблиця 2

**Зміна антибіотикочутливості музейних штамів коринебактерій залежно від фази росту та діапазону НЗВЧ-опромінення**

Фази росту	Умови впливу	Значення діаметрів зон затримки росту бактерій (M±m), мм								
		Протимікробний засіб								
		Амоксоцилін	Цефазолін	Цефотаксим	Цефепім	Іміпінем	Занкоміцин	Гентаміцин	Доксіциклін	Еритроміцин
Початкова фаза	К-ль	15,18± 0,56	14,91± 0,63	13,98± 0,69	14,93± 0,71	14,46± 0,67	10,28± 0,57	12,96± 0,72	14,39± 0,67	15,76± 0,71
	42,2 ГГц	15,49± 0,62	15,58± 0,61	13,91± 0,71	14,83± 0,74	15,17± 0,63	10,97± 0,64	13,04± 0,69	14,71± 0,68	16,18± 0,58
	61,0 ГГц	15,61± 0,58	15,56± 0,62	13,76± 0,67	14,96± 0,68	15,23± 0,66	10,83± 0,73	13,11± 0,73	14,82± 0,66	16,26± 0,62

Логарифмічна фаза	К-ль	14,93± 0,61	14,82± 0,59	13,69± 0,67	15,03± 0,66	14,55± 0,64	10,11± 0,61	12,24± 0,63	14,18± 0,71	15,23± 0,68
	42,2 ГГц	15,91± 0,63*	16,18± 0,58*	14,21± 0,66	15,98± 0,63	15,93± 0,61*	11,44± 0,66*	13,84± 0,73*	15,47± 0,64	17,43± 0,73*
	61,0 ГГц	16,03± 0,62*	16,16± 0,59*	14,18± 0,63	15,84± 0,71	15,97± 0,64*	11,52± 0,61*	13,79± 0,76*	15,56± 0,64	17,36± 0,71*
Фаза спо- вільн. росту	К-ль	14,78± 0,63	14,36± 0,61	13,52± 0,72	15,07± 0,62	13,72± 0,63	9,76± 0,72	12,08± 0,69	13,73± 0,68	14,89± 0,71
	42,2 ГГц	16,93± 0,63*	17,08± 0,63*	14,79± 0,64*	16,12± 0,71*	16,21± 0,72*	12,01± 0,69*	14,39± 0,66*	16,02± 0,69*	17,94± 0,66*
	61,0 ГГц	16,98± 0,59*	17,12± 0,61*	14,82± 0,71*	16,08± 0,69*	16,36± 0,67*	11,96± 0,73*	14,27± 0,67*	16,18± 0,71*	17,89± 0,71*
Стационарна фаза	К-ль	14,62± 0,61	14,28± 0,59	13,26± 0,63	14,98± 0,63	13,38± 0,71	9,48± 0,71	11,94± 0,66	13,24± 0,68	14,13± 0,72
	42,2 ГГц	18,16± 0,59*	18,03± 0,58*	15,01± 0,59*	15,33± 0,71	17,06± 0,71*	12,36± 0,64*	14,93± 0,71*	16,38± 0,71*	18,31± 0,69*
	61,0 ГГц	18,21± 0,61*	18,01± 0,59*	14,98± 0,63*	15,41± 0,62	17,18± 0,69*	12,38± 0,66*	14,99± 0,69*	16,41± 0,69*	18,42± 0,73*

\*- різниця показників статистично достовірна (p<0,05)

Таким чином, наведені дані показують залежність чутливості бактерій до протимікробних засобів від фази розвитку мікробної культури. Багато авторів вважає, що найважливішою точкою впливу є мембрана клітини [10-12]. Імовірно допустити, що у клітинних мембранах бактерій існують спеціалізовані білки-рецептори, які “відчувають” коливання дипольних груп молекул та за допомогою біохімічних та енергетичних процесів “включають” адаптаційні механізми, які змінюють чутливість мікробів до антибіотиків. Так, підвищення чутливості може бути забезпечено зміною проникливості клітинної стінки та цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів за рахунок зміни енергетичного потенціалу мембран, що може приводити до збільшення проникнення речовини в середину клітини. Другим важливим механізмом розвитку чутливості можуть бути біохімічні адаптаційні зміни за рахунок впливу міліметрових хвиль на ферментні системи клітини [10]. Також має місце припущення, що збудження акустoeлектричних хвиль в ліпідно-білковій мембрані клітини активує транспорт води, іонів та різних речовин крізь неї. Ряд авторів відмічали зміну активності іонних каналів під впливом ЕМП [12-14]. НЗВЧ-випромінювання, з їх точки зору, діє на конформацію білкової частини АТФ-синтетазного комплексу, що приведе до активації цього ферменту та зміни мембранного потенціалу. Реалізація такої енергетично слабкої взаємодії може здійснюватись завдяки впливу міліметрових хвиль на активність мембранних сполук, які регулюють процеси метаболізму.

Окрема серія експериментів була присвячена вивченню впливу НЗВЧ-випромінювання на антибіотикочутливість

мікроорганізмів роду *Bordetella*.

Результати експериментів по вивченню спектра антибіотикочутливості штамів *B.pertussis* показали, що найбільш суттєво змінювалась після опромінення чутливість до цефалоспоринів. А саме, після опромінення при 42,2 ГГц, діаметри зон затримки росту становили, відповідно, (21,0±1,8) мм – для цефалексину, (25,0±1,7) мм – для цефтріаксону, (19,0±1,3) мм – для цефотаксиму, тоді як чутливість цих штамів до опромінення була помірною та становила: (12,0±1,1) мм; (15,0±1,3) мм та (10,0±0,9) мм відповідно. Штами *B.parapertussis*, що не підлягали опроміненню, зберігали високу чутливість до еритроміцину (діаметр зон затримки росту складав, у середньому, (29,0±1,6) мм впродовж 10 пасажів). При подальшому культивуванні до 15 пасажу чутливість штамів до цього антибіотика знижувалась до рівня помірної (діаметр зон затримки росту становив – (16,0±1,5) мм). Чутливість до еритроміцину опромінених штамів зростала у кожній подальшій генерації (в процесі тривалого культивування). Так, культури X генерації давали зони затримки росту, діаметри яких коливались у межах (32,5±1,2) при частоті 42,2 ГГц, та (36,5±1,1) мм при частоті 61,0 ГГц. До цефалоспоринів (цефалексину та цефтріаксону) контрольні (не опромінені) штами *B.parapertussis* виявляли помірну чутливість. Після опромінення цих штамів при різних частотах величини діаметру зон затримки росту суттєво не змінювались.

Неопромінені штами *B.parapertussis* були резистентні до антибіотиків пеніцилінового ряду (бензілпеніциліну та ампіциліну). Після опромінення цих штамів як при 42,2 ГГц, так і при 61,0 ГГц чутливість до цих препаратів не змінювалась.

Усі досліджені штами *B.parapertussis* до

опромінення були високочутливі до фторхінолонів, таких, як норфлоксацин, ципробай, занозин (діаметр зон затримки росту становив, в середньому,  $(20,0 \pm 1,7)$  мм;  $(23,0 \pm 1,9)$  мм та  $(18,0 \pm 1,1)$  мм відповідно). Після опромінення культур спостерігалось зниження чутливості до усіх трьох антибіотиків, більш виражене після опромінення при частоті 42,2 ГГц. При культивуванні опромінених культур (до X пасажу) суттєвих змін величин зон затримки росту не відмічалось.

## ВИСНОВКИ

1. Резистентність токсиноутворюючих коринебактерій та бордетел до протимікробних засобів залежить від фази росту мікроорганізму.
2. Вплив електромагнітних полів надзвичайновисокочастотного діапазону призводить до збільшення зон затримки росту мікробів дифтерії незалежно від частоти дії.
3. Після опромінення міліметровими хвилями музейних штамів патогенних коринебактерій, які були резистентними до багатьох протимікробних засобів, ці культури відновили свою чутливість до антибіотиків.
4. Дія міліметрових хвиль приводила до різноспрямованих змін антибіотикорезистентності у мікроорганізмів *B.pertussis* та *B.parapertussis*.

Враховуючи те, що дослідження впливу ЕМП, особливо в діапазоні НЗВЧ, проводились тільки з непатогенними або умовно-патогенними для людини мікроорганізмами, безумовно актуальним є вивчення цього впливу на патогенні мікроорганізми, що є збудниками інфекційних захворювань, зокрема дифтерії та кашлюку.

Актуальність цих досліджень полягає також у розумінні ролі електромагнітних полів в процесі мінливості мікроорганізмів та формуванні гетерогенності циркулюючих мікробних популяцій збудників дифтерійної та кашлюкової інфекцій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кивва Ф.В., Коваленко О.И. // Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития. Сб. науч. тр. по мат. 1-го Межд. Радиоэлектронного форума. Харьков. – 2002. – Ч. 2. - С. 561-562.
2. Циганенко А.Я., Коваленко Н.І., Степаненко С.І і ін. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2004. - № 2. - С. 16-19.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. А.А. Воробьева. -М.:МИА. - - 2004. - 691 с.
4. Марієвський В.Ф., Даниленко І.І., Матушко Г.В. // Аналі мечниківського інституту. - 2003. - № 4- 5. - С. 147-148.
5. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F.J. // Clin. Microbiol. Rev. - 2001. - Vol. 14. - №4. - P. 836-871.
6. Navas M. // Environ. Rev. - 2000. - Vol. 8. - P. 173-253.
7. Goodman R., Blank M. // J. Cell. Physiol. - 2002. - № 192. - P. 16-22.
8. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. -М.:МГУ, 2000. – 256 с.
9. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д. // Биомед. технологии и радиоэлектроника. - 2001. - № 8. - С. 6-15.
10. Войчук С.И., Громозова Е.Н. // Мікробіол. журн. - 2004. - Т. 66. - № 4. - С. 69-77.
11. Grundler W., Kaiser F., Keilmann F., Waliczek J. // Naturwissenschaften. - 1992. - V.79. - P. 551-559.
12. Adey W. R. // Bioelectromagnetics. - 1995. - V. 16 - P. 124-131.
13. Nosol B., Guzinski G. // Acta Univers. Lodziensis. Folia bioch. et bioph. - 1996. - V.5. - P. 13-18.
14. Romo H., Alveal K., Werlinger C. // J. Appl. Phycol. – 2001. - V.13. - P. 1081-1085.