

## ẢNH HƯỞNG CỦA THỰC KHUẨN THỂ ĐẾN MẬT ĐỘ VÀ HÌNH THÁI KHUẨN LẠC VI KHUẨN *Vibrio* spp.

Lê Hoàng Bảo Ngọc<sup>2</sup>, Phạm Hoài An<sup>1</sup>, Phan Trần Học Khang<sup>1</sup>,  
Tiêu Ngọc Thạch<sup>1</sup>, Trần Hữu Hậu<sup>1</sup>, Phan Kim Ngân<sup>1</sup>, Trần Ngọc Thảo Vy<sup>1</sup>,  
Đỗ Thị Mỹ Anh<sup>1</sup>, Võ Ngọc Trân Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Thoa<sup>1</sup>, Trương Thị Bích Vân<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ sinh học, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup>Trường Đại học An Giang

\*Tác giả liên hệ: [ttbvan@ctu.edu.vn](mailto:ttbvan@ctu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 29.11.2021

Ngày chấp nhận đăng: 27.05.2022

### TÓM TẮT

Nghiên cứu đã đánh giá sự ảnh hưởng của thực khuẩn thể lên kiểu hình và mật độ của vi khuẩn *Vibrio* spp. Nguồn vi khuẩn thuộc nhóm *Vibrio* spp. được phân lập tại xã An Thạnh 2 và xã An Thạnh Đông, huyện Cù Lao Dung, tỉnh Sóc Trăng và 18 dòng thực khuẩn thể cũng được cung cấp bởi Phòng Thí nghiệm Sinh học Phân tử, Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Cần Thơ. Nghiên cứu đã sử dụng phương pháp trải đếm để quan sát số lượng và những thay đổi về hình thái khuẩn lạc của vi khuẩn khi cho tương tác giữa thực khuẩn thể và *Vibrio* spp. Kết quả cho thấy những thay đổi về số lượng và kiểu hình khuẩn lạc của từng dòng thực khuẩn thể khác nhau. Cụ thể 7 dòng thực khuẩn thể là  $\Phi 2$ ,  $\Phi 3$ ,  $\Phi 4$ ,  $\Phi 5$ ,  $\Phi 7$ ,  $\Phi 8$ , và  $\Phi 22$  làm giảm rõ rệt số lượng khuẩn lạc của vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1. Tuy nhiên, 4 dòng thực khuẩn thể  $\Phi 1$ ,  $\Phi 19$ ,  $\Phi 21$ , và  $\Phi 23$  lại làm tăng lượng khuẩn lạc của vi khuẩn. Trong thí nghiệm quan sát sự thay đổi hình thái đáng chú ý có dòng thực khuẩn thể  $\Phi 21$ ,  $\Phi 22$ , và  $\Phi 23$  làm thay đổi màu sắc, kích thước và bia của khuẩn lạc vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1. Thực khuẩn thể có khả năng làm thay đổi số lượng và kiểu hình khuẩn lạc của vi khuẩn.

Từ khóa: *Vibrio* spp., thực khuẩn thể, mật độ, hình thái khuẩn lạc thực khuẩn thể.

### Effects of Bacteriophages on the Density and Morphology of *Vibrio* spp.

The study was conducted to evaluate the effects of phages on the phenotype and density of *Vibrio* spp. The *Vibrio* spp. strains were isolated from An Thanh 2 and An Thanh Dong commune, Cu Lao Dung district, Soc Trang province, and 18 bacteriophage strains were obtained from the Molecular Biology Laboratory, Biotechnology Research and Development Institute, Can Tho University. The spread counting method was employed to observe the number and changes in colony morphology of *Vibrio* spp. after treatment with bacteriophages. The results showed that there were changes in the number and phenotype of colonies of the tested bacteria with different phage strains. Specifically, seven bacteriophage strains  $\Phi 2$ ,  $\Phi 3$ ,  $\Phi 4$ ,  $\Phi 5$ ,  $\Phi 7$ ,  $\Phi 8$ , and  $\Phi 22$  significantly reduced the number of colonies of *Vibrio* sp. strain B1.1 while four bacteriophages  $\Phi 1$ ,  $\Phi 19$ ,  $\Phi 21$ , and  $\Phi 23$  increased the number of bacterial colonies. In addition, remarkable morphological changes were observed in color, size and cover of *Vibrio* sp. strain B1.1 after treating with phage  $\Phi 21$ ,  $\Phi 22$ , and  $\Phi 23$ . The findings indicated that bacteriophages exerted the ability to change the number and phenotype of *Vibrio* spp. colonies.

Keywords: Bacteriophage, *Vibrio* spp., density, colony morphology.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để hạn chế vi khuẩn kháng kháng sinh thực khuẩn thể (TKT) (bacteriophage hay phage ký hiệu  $\Phi$ ) đã được ứng dụng để điều trị các mầm bệnh từ vi khuẩn. Thực khuẩn thể được ứng dụng trong nông nghiệp và nuôi trồng thủy

sản nhờ khả năng ức chế vi khuẩn gây bệnh của chúng (Le & cs., 2018). Nghiên cứu gần đây đã phát hiện được sự tương tác của TKT và *Vibrio anguillarum* (Tan & cs., 2015). Bacteriophages  $\Phi H_2O$  (Siphoviridae) làm giảm khả năng hình thành màng sinh học, nhưng KVP40 (Myoviridae) làm tăng sự phát triển của màng

sinh học, đặc biệt là trong giai đoạn đầu. Số lượng tế bào vi khuẩn giảm là do hai yếu tố: thứ nhất, hoạt động của enzyme polysaccharide depolymerase từ thực khuẩn thể làm suy giảm exopolysaccharide (EPS) của màng sinh học. Thứ hai, sự xâm nhiễm một phần vào màng sinh học vi khuẩn (Hughes & cs., 1998). Bên cạnh đó, hỗn hợp thực khuẩn thể làm giảm số lượng *E. coli* (JM109) trên 6 loại thực vật và kháng định các thành phần hóa học của 6 loại thực vật không có sự can thiệp khác biệt đáng kể đến hoạt động của thực khuẩn thể (O'Regan & cs., 2019). Thực khuẩn thể có thể làm cho khuẩn lạc của vi khuẩn nhỏ lại sau 12 giờ cho TKT nhiễm vào *P. aeruginosa* (Webb & cs., 2004) và thay đổi hình dạng, kích thước. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng hầu hết khuẩn lạc đều bị ảnh hưởng bởi TKT (Eriksen & cs., 2018), sau 16 giờ khuẩn lạc được gây nhiễm TKT sẽ có biến đổi và phát huỳnh quang mờ nhạt. Ở Việt Nam rất ít nghiên cứu về sự tương tác giữa thực khuẩn thể và vi khuẩn, đặc biệt là nhóm vi khuẩn *Vibrio* sp. gây bệnh trên tôm. Khả năng ức chế vi khuẩn của TKT được chứng minh, sau 24 giờ xử lý bởi thực khuẩn thể, mật độ vi khuẩn trong nước giảm mạnh từ  $4,6 \times 10^4$  CFU/ml xuống còn  $6,5 \times 10^2$  CFU/ml, mật độ vi khuẩn trong gan tụy tôm từ  $2,3 \times 10^5$  CFU/con giảm xuống  $1,1 \times 10^2$  CFU/con. Về khả năng hồi phục của tôm, sau hai ngày xử lý bởi TKT, tôm bắt đầu ăn lại, gan tụy cũng sậm màu hơn, ruột đầy dần, kết quả phân tích mô học cho thấy cấu trúc mô bị tổn thương do nhiễm khuẩn cũng được phục hồi. Trương Thị Bích Vân & cs. (2021) cho thấy TKT đã phát huy hiệu quả trong việc kiểm soát hội chứng hoại tử gan tụy cấp tính do vi khuẩn *V. parahaemolyticus* gây ra ở tôm thẻ chân trắng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát ảnh hưởng của thực khuẩn thể đến mật độ và kiểu hình khuẩn lạc của vi khuẩn *Vibrio* sp. được phân lập từ tôm bệnh.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Vật liệu

Nguồn vi khuẩn *Vibrio* sp. phân lập từ tôm thẻ chân trắng có dấu hiệu bệnh (đường ruột đứt đoạn, gan teo và thải phân trắng) được thu ở xã

An Thạnh 2 và xã An Thạnh Đông, huyện Cù Lao Dung, tỉnh Sóc Trăng. Mười tám dòng thực khuẩn thể TKT Φ1, Φ2, Φ3, Φ4, Φ5, Φ6, Φ7, Φ8, Φ9, Φ19, Φ20, Φ21, Φ22, Φ23, Φ24, Φ25, Φ26 và Φ27 trong bộ sưu tập TKT được cung cấp từ phòng thí nghiệm Sinh học Phân tử, Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Cần Thơ đây là các dòng TKT được phân lập từ tôm bệnh, nước ao nuôi và bùn đáy ao nuôi tôm các tỉnh Sóc Trăng, Bạc Liêu là kết quả của các đề tài nghiên cứu khoa học trước đó (Đề tài cấp Bộ: "Xây dựng cơ sở dữ liệu về hệ thực khuẩn thể có khả năng ức chế vi khuẩn *Vibrio* spp. gây bệnh cho tôm ở đồng bằng Sông Cửu Long." - Mã số đề tài: B2020-TCT-03)

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Phân lập và nhận diện vi khuẩn vi khuẩn *Vibrio* spp.

Tôm có dấu hiệu bệnh (đường ruột đứt đoạn, gan teo và thải phân trắng) được thu và bảo quản lạnh chuyển đến phòng thí nghiệm. Tôm được giải phẫu lấy ruột và gan tụy, đồng nhất trong nước muối sinh lý và trải trên môi trường TCBS (Thiosulphate citrate bile salt) sau đó ủ ở nhiệt độ phòng và quan sát lựa chọn các khuẩn lạc tiêu biểu sau 24 giờ (Sarker & cs., 2019).

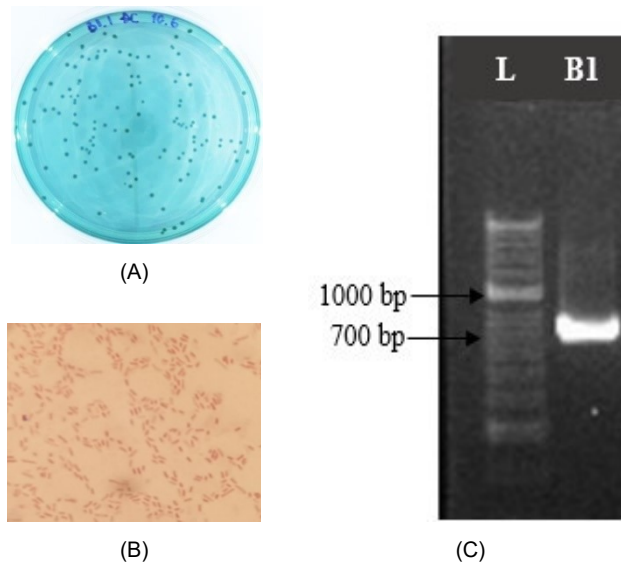
Chọn ngẫu nhiên khuẩn lạc có màu xanh trên môi trường TCBS để định danh cấp độ loài. Sử dụng phương pháp khuếch đại đoạn gen đặc hiệu trên vùng 16S rRNA của *Vibrio* sp. dựa trên đoạn mỗi có trình tự F: 5'CAGGCCTAACA CATGCAAGTC3' và R: 'GCATCTGAGTGTCA G TATCTGTCC3' (Abdelaziz & cs., 2017). Sản phẩm PCR được điện di với gel Agarose 2% với thang chuẩn được sử dụng là HyperLadder™ 50bp (Bioline).

#### 2.2.2. Khảo sát khả năng tương tác của thực khuẩn thể ảnh hưởng đến số lượng vi khuẩn *Vibrio* sp.

Thí nghiệm được bố trí ngẫu nhiên và sử dụng phương pháp trải đếm để khảo sát (Trương Thị Bích Vân & cs., 2019). Vi khuẩn được nuôi qua đêm trong Môi trường nuôi cấy vi khuẩn *Vibrio* spp: Trypton Soya Broth (TSB)

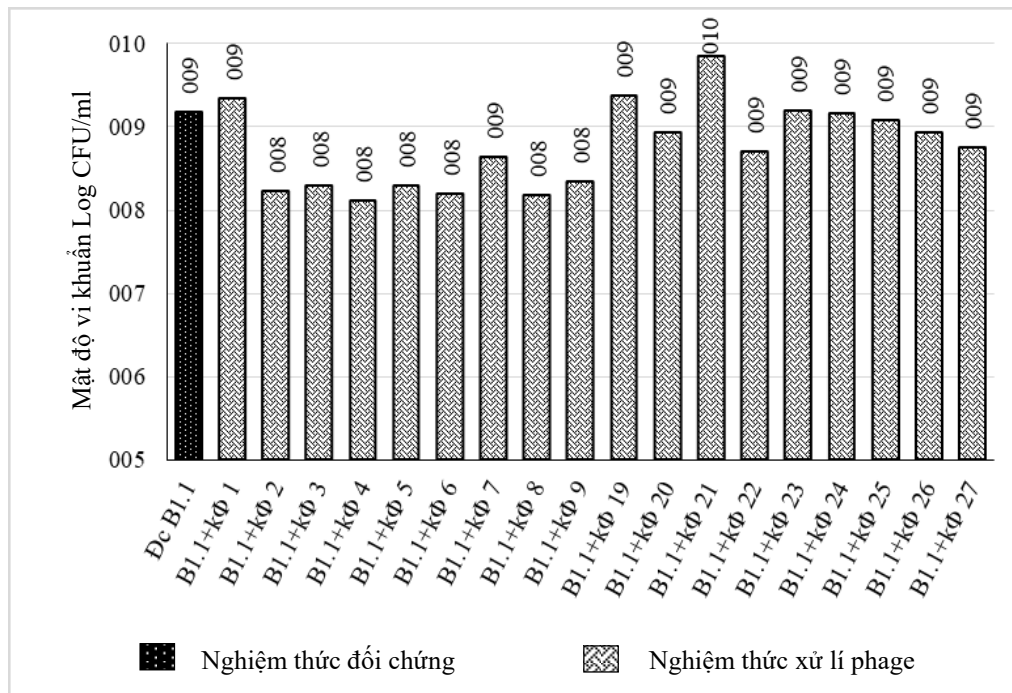
của Hemidia (Ấn Độ) có bổ sung thêm 2% NaCl. Dịch huyền phù vi khuẩn pha loãng  $10^{-6}$  CFU/ml, rút 100 $\mu$ l dịch huyền phù vi khuẩn trải trên đĩa thạch TCBS để đếm số lượng khuẩn lạc vi khuẩn. Cũng với 100 $\mu$ l dịch huyền phù vi khuẩn đã pha loãng cho thêm 10 $\mu$ l dịch thực khuẩn thể lần với mật độ  $10^6$  PFU/ml cho

mỗi dòng TKT  $\Phi$ 1,  $\Phi$ 2,  $\Phi$ 3,  $\Phi$ 4,  $\Phi$ 5,  $\Phi$ 6,  $\Phi$ 7,  $\Phi$ 8,  $\Phi$ 9,  $\Phi$ 19,  $\Phi$ 20,  $\Phi$ 21,  $\Phi$ 22,  $\Phi$ 23,  $\Phi$ 24,  $\Phi$ 25,  $\Phi$ 26 và  $\Phi$ 27 cho khảo sát sự tương tác của thực khuẩn thể và vi khuẩn. Ủ ở nhiệt độ phòng, đếm số lượng khuẩn lạc hình thành trong 24-72 giờ. Quan sát kiểu hình và mô tả đặc điểm khuẩn lạc dưới kính hiển vi soi nổi (Nikon).



Ghi chú: (A): Khuẩn lạc được nuôi cấy trên môi trường TCBS; (B): Vi khuẩn nhuộm Gram âm; (C): Sản phẩm PCR với môi 16S rRNA.

### Hình 1. Phân lập và định danh *Vibrio* spp. trên tôm thẻ chân trắng bệnh



Hình 2. Ảnh hưởng của thực khuẩn thể đến mật độ vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Phân lập vi khuẩn *Vibrio* spp.

Từ 30 mẫu tôm bệnh với biểu hiện đường ruột đứt đoạn, gan tụy teo và thải phân trắng phân lập được 26 dòng vi khuẩn có khuẩn lạc màu xanh, bìa nguyên phát triển trên môi trường TCBS có màu xanh (Hình 1A). Kết quả nhuộm gram cho thấy vi khuẩn gram âm, hình que ngắn khi quan sát dưới kính hiển vi với vật kính 100X (Hình 1B) và dương tính với oxydase, catalase. Mô tả hình thái khuẩn lạc trùng hợp với những nghiên cứu trước đó về hình thái của *Vibrio* spp. trên môi trường TCBS (Hikmawati & cs., 2019). Chọn các khuẩn lạc có màu xanh trên môi trường TCBS để định danh cấp độ loài. Sử dụng phương pháp khuếch đại đoạn gen đặc hiệu vùng 16S rRNA của *Vibrio* spp. với kết quả cho băng đặc hiệu 700bp (Hình 1C) dùng để xác định *Vibrio* spp. kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của (Abdelaziz & cs., 2017).

#### 3.2. Khảo sát khả năng tương tác của thực khuẩn thể đến mật độ vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1

Tất cả 18 dòng thực khuẩn thể thử nghiệm đều có khả năng tương tác với khuẩn *Vibrio* sp. B1.1 và ảnh hưởng đến mật độ vi khuẩn (Hình 2). Nghiệm thức đối chứng chỉ có vi khuẩn được nuôi trong môi trường TSB và đạt mật độ vi khuẩn đạt 9,18 log CFU/ml. Sự thay đổi mật độ vi khuẩn thể hiện rõ khi bổ sung thực khuẩn thể vào môi trường nuôi. Mật độ vi khuẩn khi tương tác với TKT Φ2, Φ3, Φ4, Φ5, Φ6, Φ7, Φ8, Φ9, Φ19, Φ20, Φ22, Φ26 và Φ27 đều giảm rõ rệt, đặc biệt giảm nhiều nhất khi tương tác với TKT Φ4 (8,11 log CFU/ml) so với nghiệm thức có vi khuẩn đối chứng là 9,18 log CFU/ml. Tuy nhiên, khi bổ sung TKT Φ1, Φ19 và Φ21 vào môi trường nuôi cấy thì mật độ vi khuẩn lại tăng lên lần lượt là 9,34; 9,38 và 9,85 log CFU/ml. Điều này cho thấy không phải lúc nào TKT cũng làm giảm mật độ vi khuẩn mà đôi khi còn thúc đẩy quá trình tăng sinh của vi khuẩn. Thí nghiệm đã cho thấy được sự tương tác theo nhiều hướng

khác nhau, những dòng TKT ức chế làm giảm số lượng vi khuẩn đa số là có vòng đời sinh tan. Đối với TKT làm tăng số lượng vi khuẩn đa số là TKT có kiểu vòng đời tiềm tan (Tan & cs., 2015; O'Regan & cs., 2019). Thí nghiệm đã chứng minh thực khuẩn thể xâm nhiễm vào vi khuẩn và ảnh hưởng đến khả năng phát triển của vi khuẩn *Vibrio* spp. có thể làm tăng hoặc giảm mật độ vi khuẩn.

#### 3.3. Thực khuẩn thể làm thay đổi kiểu hình khuẩn lạc của vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1

Huyền phù vi khuẩn được pha loãng  $10^{-6}$  và trải lên đĩa TCBS để khảo sát về số lượng và kiểu hình khuẩn lạc. Hình 3 cho thấy sự khác biệt giữa đĩa chỉ có vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1 (Hình 3A) và khi kết hợp TKT Φ2 và Φ4 (Hình 3B và 3C). Cùng điều kiện nuôi cấy, cùng số lượng vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1 trải đếm giống như đối chứng nhưng khi cho thêm TKT Φ2 và Φ4 thì số lượng khuẩn lạc giảm đáng kể là 8,23 log CFU/ml và 8,11 log CFU/ml so với đối chứng 9,18 log CFU/ml. Về hình thái, khuẩn lạc vi khuẩn thí nghiệm sau khi lây nhiễm - TKT Φ2 và Φ4 vẫn giữ nguyên màu sắc và kích thước so với đối chứng. Ngược lại, khi kết hợp với TKT Φ21 thì số lượng khuẩn lạc tăng lên màu sắc khuẩn lạc hoàn toàn thay đổi từ màu xanh chuyển sang vàng và mật độ vi khuẩn tăng đột biến so với đối chứng.

Trên đĩa thạch môi trường TCBS và kết quả quan sát hình thái khuẩn lạc bằng kính soi nổi cho thấy có sự thay đổi khi tương tác với thực khuẩn thể. Hình thái bình thường của khuẩn lạc *Vibrio* sp. B1.1 trên môi trường TCBS có màu xanh đậm, hình tròn, khuẩn lạc có độ lồi, bề mặt mô, bìa nguyên, rìa màu trắng, có tâm xanh đậm lớn sát với bìa và kích thước khuẩn lạc 1-2mm. Quan sát dưới kính hiển vi soi nổi với độ phóng đại 15X (Hình 4A).

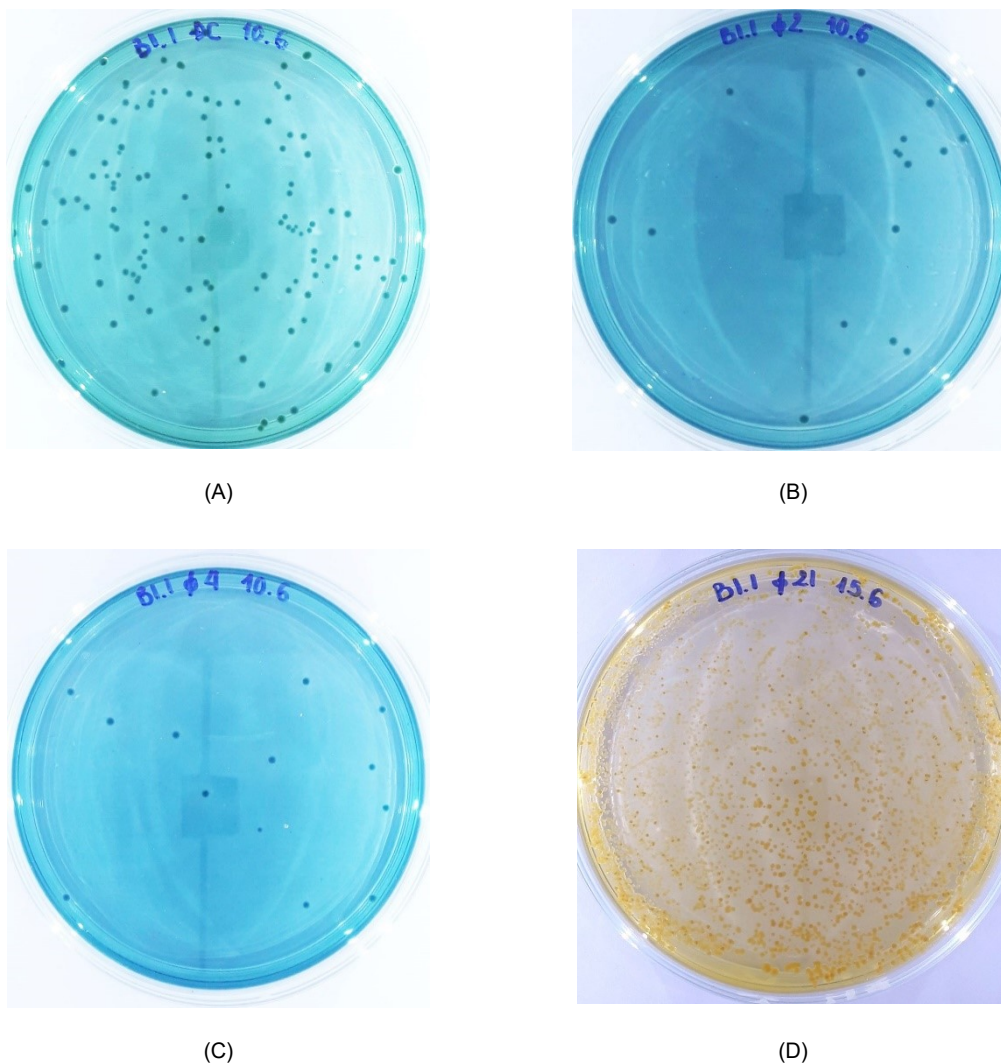
Hình 4B đến 4G cho thấy hình thái khuẩn lạc B1.1 khi kết hợp với các dòng TKT Φ2, Φ3, Φ4, Φ5, Φ7 và Φ8. Đây là các dòng TKT có khả năng ức chế làm giảm số mật độ vi khuẩn. Mặc dù khuẩn lạc vẫn giữ nguyên kích thước và màu sắc, nhưng có một số thay đổi như tâm màu

xanh nhỏ lại, bìa rộng hơn dựa vào hình ảnh khuẩn lạc trên kính soi nổi. Sự thay đổi kiểu hình khuẩn lạc thể hiện rõ nhất khi kết hợp với TKT  $\Phi 21$ ,  $\Phi 22$  và  $\Phi 23$ . Màu khuẩn lạc thay đổi từ xanh chuyển qua xanh ngả vàng và kích thước nhỏ lại 30% so với đối chứng khi tương tác với TKT  $\Phi 22$  và  $\Phi 23$  (Hình 4I và 4J). Đặc biệt, khi cho TKT  $\Phi 21$  vào vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1 màu xanh đặc trưng trên môi trường TCBS chuyển sang màu vàng, chọn ngẫu nhiên 10 khuẩn lạc trên mỗi đĩa vi khuẩn B1.1 và 10 khuẩn lạc đĩa vi khuẩn có TKT  $\Phi 21$  đo đường kính khuẩn lạc và tính trung bình cho thấy kích

thước khuẩn lạc có đường kính từ 2mm giảm còn 1-1,5mm (Hình 3H).

#### 4. KẾT LUẬN

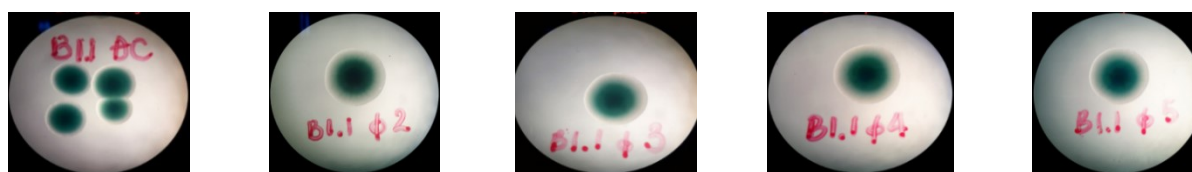
Trong nghiên cứu này đa số các dòng thực khuẩn thể đã làm thay đổi mật độ vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1, bên cạnh đó TKT  $\Phi 21$  đã làm thay đổi kích thước và màu sắc khuẩn lạc. Kết quả này cho thấy thực khuẩn thể có khả năng ức chế và thay đổi đặc tính của vi khuẩn ký chủ. Đây là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về ứng dụng thực khuẩn thể trong việc điều trị các bệnh cho tôm nuôi.



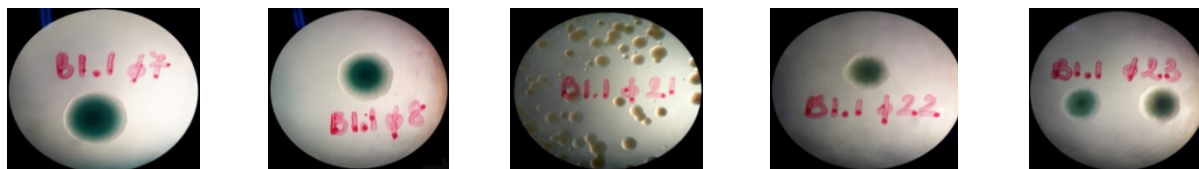
Ghi chú: (A): *Vibrio* sp. B1.1; (B): *Vibrio* sp. B1.1 + TKT  $\Phi 2$ ; (C): *Vibrio* sp. B1.1 + TKT  $\Phi 4$ ; (D): *Vibrio* sp. B1.1 + TKT  $\Phi 21$ .

**Hình 3. Sự thay đổi về số lượng và màu sắc khuẩn lạc khi cho thực khuẩn thể tương tác với vi khuẩn**

Ảnh hưởng của thực khuẩn thể đến mật độ và hình thái khuẩn lạc vi khuẩn *Vibrio* spp.



A: Khuẩn lạc vi khuẩn B1.1 B: Khuẩn lạc B1.1 + Φ2 C: Khuẩn lạc B1.1+ Φ3 D: Khuẩn lạc B1.1 + Φ4 E: Khuẩn lạc B1.1 + Φ5



F: Khuẩn lạc B1.1 + Φ7 G: Khuẩn lạc B1.1 + Φ8 H: Khuẩn lạc B1.1 + Φ21 I: Khuẩn lạc B1.1 + Φ22 J: Khuẩn lạc B1.1 + Φ23

**Hình 4. Sự thay đổi kiểu hình khuẩn lạc khi cho thực khuẩn thể vào vi khuẩn *Vibrio* sp. B1.1**

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được hoàn thành với sự hỗ trợ từ đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ của Trường Đại học Cần Thơ “Xây dựng cơ sở dữ liệu về hệ thực khuẩn thể có khả năng ức chế vi khuẩn *Vibrio* spp. gây bệnh cho tôm ở đồng bằng Sông Cửu Long.” - Mã số : B2020-TCT-03.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abdelaziz M., Ibrahim M.D., Ibrahim M.A., Abu-Elala N.M. & Abdel-moneam D.A. (2017). Monitoring of Different *Vibrio* Species Affecting Marine Fishes in Lake Qarun and Gulf of Suez: Phenotypic and Molecular Characterization. *Egyptian Journal of Aquatic Research*. 43(2): 141-46.
- Eriksen R. S., Svenningsen S.L., Sneppen K. & Mitarai N. (2018). A Growing Microcolony Can Survive and Support Persistent Propagation of Virulent Phages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 115(2): 337-342.
- Hikmawati F., Susilowati A., & Setyaningsih R. (2019). Colony Morphology and Molecular Identification of *Vibrio* spp. On Green Mussels (*Perna viridis*) in Yogyakarta, Indonesia Tourism Beach Areas. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*. 20(10): 2891-2899.
- Hughes K.A., Sutherland I.W. & Jones M.V. (1998). Biofilm Susceptibility to Bacteriophage Attack: The Role of Phage-Borne Polysaccharide Depolymerase. *Microbiology*. 144(11): 3039-3047.
- Kaplan J.B. (2010). Biofilm Dispersal: Mechanisms, Clinical Implications, and Potential Therapeutic Uses. *Journal of Dental Research*. 89(3): 205.

Le T.S., Nguyen T.H., Vo H.P., Doan V.C., Nguyen Ho L., Tran M.T., Tran T.T., Southgate P.C. & Kurtböke D.I. (2018). Protective Effects of Bacteriophages against *Aeromonas Hydrophila* Species Causing Motile *Aeromonas* Septicemia (MAS) in Striped Catfish. *Antibiotics*. 7(1). DOI: 10.3390/antibiotics7010016.

O'Regan R., Wilson A. & Kurtböke I. (2019). Use of Bacteriophages as Biological Control Agents in Horticulture. *Microbiology Australia*. 40(1): 47-50.

Sarkar M.K.D. & Ahmmed T. (2019). Antibiotic resistance analysis of *Vibrio* spp. isolated from different types of water sources of Bangladesh and their characterization. *Eur J Med Health Sci*. 1: 19-29.

Tan D., Dahl A. & Middelboe M. (2015). Vibriophages Differentially Influence Biofilm Formation by *Vibrio anguillarum* Strains. *Applied and Environmental Microbiology*. 81(13): 4489-4497.

Trương Thị Bích Vân, Nguyễn Ngọc Hải Uyên, Nguyễn Song Hân, Nguyễn Thanh Như Ngọc, Nguyễn Văn Trúc, Lê Tuấn Kiệt, Mã Ngọc Thiên, Nguyễn Thị Bích Hiền, Nguyễn Hoàng Vũ, Lê Hoàng Bảo Ngọc & Lê Nguyễn Khôi Nguyên (2019). Phân lập thực khuẩn thể từ đất trồng cây dược liệu có khả năng ức chế vi khuẩn *Ralstonia solanacearum* ở một số tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*. 55(2): 65-73.

Trương Thị Bích Vân, Nguyễn Thị Cẩm Lý, Lê Hoàng Bảo Ngọc, Phan Trần Học Khang, Phạm Hoài An & Trần Văn Bé Năm (2021). Hiệu quả ứng dụng thực khuẩn thể trong điều trị bệnh do vi khuẩn *Vibrio parahaemolyticus* gây ra trên tôm thẻ chân trắng (*Litopenaeus vannamei*). *Tạp chí Nông nghiệp và Phát triển nông thôn*. (147): 163-169.

Webb J.S., Lau M. & Kjelleberg S. (2004). Bacteriophage and Phenotypic Variation in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development. *Journal of bacteriology*. 186(23): 8066-8073.