

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОЛИ-САЛЬМОНЕЛЛЕЗНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ В ПРОМЫШЛЕННОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ

Лаишевцев Алексей Иванович^{1,2}, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией диагностики и контроля антибиотикорезистентности наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных

Смирнов Дмитрий Дмитриевич¹, кандидат биологических наук, ветеринарный консультант инновационной научно-производственной компании «Evolink»

Ежова Екатерина Геннадьевна², научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных

¹ ООО «ЦБО Микроэкологии» (Evolink)

г. Москва, ул. Красная пресня, д. 22; e-mail: ddsmirnov2010@mail.ru

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук»

109428, г. Москва, Рязанский пр-т, д.24, кор.1); e-mail: a.laishevtsev@gmail.com

Ключевые слова: бактериофаг, клинические исследования, сальмонеллез, коллибактериоз; птица

Эффективность индустриального птицеводства напрямую зависит от эпизоотического и санитарного благополучия, включая контроль наиболее распространенных микроорганизмов – кишечной палочки и сальмонелл. Растущая устойчивость к антибиотикам и дезинфектантам коли-сальмонеллезных бактерий определила концепцию разработки метода фагопрофилактики и фаготерапии данных инфекций. В представленной работе приводятся данные по изучению профилактической и терапевтической эффективности комбинированного лекарственного препарата на основе бактериофагов «Эширфаг» на молодняке, ремонтном и родительском поголовье кур в условиях промышленного предприятия, основанные на бактериологическом скрининге и идентификации серотипового состава эшерихий и сальмонелл, циркулирующих на производственных площадках, определении литической активности бактериофагов, входящих в состав испытываемого лекарственного средства, в отношении патогенных изолятов, а также оценки безвредности и эффективности использования фагопрепарата в сравнении со стандартной антибактериальной терапией. Исследование проведено на базе ЗАО «Ровенский бройлер» Белгородской области, производственная площадка №1 «Серебрянка» и ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. «Эширфаг» содержит взвесь штаммов бактериофагов *Escherichia coli* BF-1351, *Salmonella enteritidis* BF-1354, *Salmonella infantis* BF-1355 и *Salmonella typhimurium* BF-1356 в физиологическом растворе. В методологии работы представлены эпизоотологические, бактериологические, серологические, статистические методы исследований для выделения и серотипирования возбудителей эшерихиоза, сальмонеллеза, определения спектра литической активности бактериофагов, производственного испытания прототипа ветеринарного средства. Проведённые комиссионные комплексные клинические испытания средства на основе коли-сальмонеллезных бактериофагов «Эширфаг» продемонстрировали его безвредность и выраженную эффективность (клиническую и микробиологическую) с наилучшими показателями в группах системных профилактических орально-аэрозольных обработок. Способы фагопрофилактики и фаготерапии для борьбы с инфекциями эшерихиоза и сальмонеллеза в птицеводстве показали свою клиническую и производственную эффективность в промышленных условиях.

Введение

Промышленное птицеводство характеризуется увеличением темпов производства яиц и мяса птицы. Одним из важных звеньев в оптимизации экономических показателей явля-

ется создание благополучной эпизоотической ситуации в отношении инфекционных и, в частности, бактериальных болезней птиц [1]. Наиболее распространёнными инфекциями остаются сальмонеллез, коллибактериоз и другие заболе-

вания, процент инфицирования которыми варьирует от 70 до 95 %. Инфекции, вызываемые этими патогенами, являются серьезной проблемой для здравоохранения и сельского хозяйства [2]. Бактерии из семейства Enterobacteriaceae, к которым относятся указанные микроорганизмы, убиквитарные, представлены широким микробоносительством, являются контаминантами внешней среды, имеют множественную лекарственную устойчивость [3, 4].

Прогрессирующий рост числа бактерий с устойчивостью к лекарственным препаратам и дезинфекционным средствам, в том числе увеличение роста эпизоотологической и эпидемической значимости условно-патогенных микроорганизмов, а также полный или частичный запрет на использование антибиотиков в кормах для скота в различных странах, привели к поиску альтернативных вариантов борьбы с бактериальными заболеваниями у животных и людей [5]. Устойчивость к антибиотикам обусловлена в том числе образованием биопленок, а также механизмов, имеющих генетическую природу (микробные ферменты, бета-лактамазы расширенного спектра и др.).

Преимущества фаготерапии по сравнению с антибиотиками обусловлены их строгой специфичностью к отдельным бактериям и способностью поражать только один вид, штамм или серотип, при этом не приводя к уничтожению комменсальной бактериальной флоры [6]. Широкое применение бактериофаги находят для устранения патогенов с поверхности пищевых продуктов растительного и животного происхождения [7].

Важность борьбы с данными биологическими угрозами отражена в Федеральном законе «О биологической безопасности в Российской Федерации» и «Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу» [8,9].

Разработка и внедрение новых лекарственных препаратов на основе бактериофагов являются важным направлением сдерживания повсеместного распространения инфекционных заболеваний, вызываемых патогенным микроорганизмами с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам [10-15].

Обоснованием проведения испытаний коли-сальмонеллезного бактериофага комбинированного (рабочее название прототипа «Эшрифаг») на производственных площадках

стали периодически зафиксированные случаи инфекционной патологии, вызванной энтеропатогенными бактериями вида *Escherichia coli*, проявляющейся нарушением желудочно-кишечной деятельности – колибактериозом, с признаками угнетения, взъерошенности перьевого покрова петушков и курочек, типичными патологоанатомическими изменениями желудочно-кишечного тракта, свойственными для дисбактериоза органов пищеварения, а, именно, – атония тонкого и толстого отделов кишечника, гиперемия слизистой оболочки кишечника, поражение ворсинок эпителия кишечника.

Согласно данным исследований, предшествующих испытанию, по результатам бактериологического скрининга производственных площадок предприятия циркулирование изолятов сальмонелл ранее не подтверждалось. Данные вспышки способствовали снижению сохранности и однородности поголовья, а также к повышению затрат на использование антибактериальных препаратов. Антибиотики применяли широкомасштабно с целью купирования вспышки, лечебного и профилактического эффекта на всём поголовье цеха с регистрируемой заболеваемостью.

Цель исследования: оценить профилактическую и терапевтическую эффективность комбинированного лекарственного препарата на основе бактериофагов «Эшрифаг» на молодняке, ремонтном и родительском поголовье кур мясного направления продуктивности в условиях промышленного предприятия. Задачи исследования: провести бактериологический скрининг и установить серотиповой состав эшерихий и сальмонелл, циркулирующих на производственных площадках, определить литическую активность бактериофагов, входящих в состав испытуемого лекарственного средства, в отношении патогенных изолятов, провести оценку безвредности препарата «Эшрифаг» и эффективности его использования в сравнении со стандартной антибактериальной терапией.

Материалы и методики исследований

Исследование проведено на базе ЗАО «Ровенский бройлер» Белгородской области, производственная площадка №1 «Серебрянка» и ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН.

«Эшрифаг» содержит взвесь штаммов бактериофагов *Escherichia coli* BF-1351, *Salmonella enteritidis* BF-1354, *Salmonella infantis* BF-1355 и *Salmonella typhimurium* BF-1356 в физиологическом растворе. В одном мл препарата содержится $1 \cdot 10^{10}$ - $9 \cdot 10^{10}$ фаговых частиц каждо-

го штамма бактериофага. Одна коммерческая доза, рекомендуемая к однократному применению, составляет 0,01 см³, что соответствует 10⁸ БОЕ каждого бактериофага. При формировании плана проведения клинических испытаний был утвержден перечень методов, используемых при реализации опыта, а именно: эпизоотологические, бактериологические, серологические, статистические методы исследований. Бактериологическое и серологическое исследование с целью выделения и серотипирования возбудителей эшерихиоза проводили с использованием рутинных методов бактериологии согласно «Методическим указаниям по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных»; с целью выделения и серотипирования изолятов сальмонелл согласно МУ 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллез, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды».

Кроме того, в ходе проведения испытаний были использованы общие методы клинического исследования, макроскопическое исследование органов и тканей согласно «Методическим указаниям по патоморфологической диагностике болезней животных, птиц и рыб в ветеринарных лабораториях». Вскрытие трупов павшей и вынужденно убитой птицы осуществляли методом полной эвисцерации.

Определение спектра литической активности проведено методом нанесения фагов, входящих в состав испытуемого лекарственного средства, (spot-тест) на газон бактериальной культуры согласно МР 3.5.1.0101-15.

Распределение птицы в опытные и контрольные группы производили рандомным способом при комплектовании производственных корпусов, но таким образом, что вся птица была одинакового возраста, веса и с равной численностью в группах. Допустимая разница численности поголовья во всех трех группах на момент начала испытаний не превышала $\pm 0,1$ %. Использование 7-дневных цыплят обосновывалось технологическими возможностями предприятия-исполнителя. Кроме того, именно в данном возрасте и предусматривается проведение аэрозольной обработки.

Результаты исследования

Диагноз на колибактериоз (эшерихиоз) и/или сальмонеллез устанавливали в соответствии с наличием типичных клинико-морфологических проявлений заболеваний, подтвержденных результатами лабораторно-диагностических исследований. В ходе исследования

были выделены следующие серотипы эшерихий, имеющих этиологическую роль для птицеводства и животноводства – O2, O8, O15, O20, O35, O41, O86, O119, O127, а также ряд изолятов эшерихий, не подвергнутые серотипированию. Общее количество серотипированных изолятов эшерихий из всех образцов составило 37, не серотипированных – 22. В лаборатории было принято решение, что не серотипированные изоляты эшерихий могут являться представителями нормальной флоры пищеварительного тракта птицы. Изолятов сальмонелл во время исследования выделено не было.

Формирование опытных и контрольной групп проводили из птицы кросса «Cobb-500». Опытная группа №1 – 14687 голов. Данная группа птиц использовалась с целью оценки терапевтической эффективности коли-сальмонеллезного бактериофага «Эшрифэг». Препарат назначался при вспышке желудочно-кишечной инфекции, ассоциированной с E. coli, курсом 3-5 дней в зависимости от тяжести инфекционного процесса, из расчета 1 доза на выпойку. Количество курсов зависело от случаев вспышек колибактериоза на всем периоде содержания ремонтного и родительского поголовья птицы.

Опытная группа №2 – 14684 голов. Использовалась с целью оценки профилактической эффективности «Эшрифэга» путем чередования пероральной выпойки и аэрозольной обработки в течение всего периода содержания, из расчета 1 доза на голову при выпойке, и 0,5 доз на голову при аэрозольной обработке. За сутки до и после, а также во время выпойки препарата исключалось использование органических кислот и дезинфектантов. Для аэрозольной обработки объем рабочего раствора препарата брали из расчета не менее 4,0 мл³ на 1 м³ помещения. Стабилизатор для подготовки аэрозольной смеси не использовали. Рабочий раствор препарата в емкости перед применением подлежал тщательному шутелированию (встряхиванию). За период содержания ремонтной птицы опытной группы №2 было проведено 10 раз пероральной выпойки и 10 раз аэрозольной обработки, т.е. на каждую птицу было израсходовано по 15 доз испытуемого лекарственного средства.

Контрольной группе, 14672 голов, лекарственный препарат не назначался. С целью обеспечения сохранности птицы, в случае возникновения вспышки желудочно-кишечной инфекции, назначалось использование антибиотиков: энрофлон, колистин, дозировкой и курсом, обо-

Таблица 1

Результаты анализа производственных показателей, полученных с опытных и контрольной групп птиц, перед переводом в корпуса содержания родительской птицы

Группа	Кол. гол. (сред. колич.)	Кол. падежа, гол / %	Кол. выбр, гол / %	Общий отход, гол / %	Однородность, %
Опыт №1	14687	426/ 2,90	213/ 1,45	639/ 4,35	90,4
Опыт №2	14684	372/ 2,53	184/ 1,25	556/ 3,78	92,6
Контроль №1	14672	513/ 3,49	258/ 1,75	771/ 5,25	88,9
Отклонение опытной группы №1 к контрольной	+15 (+0,1%)	- 87 гол (- 0,59%)	- 45 гол (- 0,30%)	- 132 гол (- 0,89%)	+ 1,50%
Отклонение опытной группы №2 к контрольной	+12 (+0,08%)	- 141 гол (- 0,96%)	- 74 гол (- 0,50%)	- 215 гол (- 1,46%)	+ 3,70%
Отклонение опытной группы №2 к опытной группе №1	-3 (-0,02%)	- 54 гол (- 0,36%)	- 29 гол (- 0,19%)	- 83 гол (- 0,56%)	+ 2,20%

значенных производителем.

Период наблюдения за птицей всех групп продолжался до 295 дня.

Оценку эффективности использования коли-сальмонеллезного бактериофага на ремонтном поголовье птицы в возрасте до 20 недель проводили путем анализа производственных показателей от всех трех ранее сформированных групп. Полученные результаты отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, использование испытуемого лекарственного препарата с терапевтической целью на поголовье ремонтной птицы опытной группы №1 позволило снизить процент падежа на 0,59 % в сравнении с падежом контрольной группы, что является ощутимым эффектом в птицеводстве. Кроме того, в этой же опытной группе было зафиксировано снижение процента выбраковки на 0,30 %, что суммарно с падежом составляет общий отход, который на 0,89 % был ниже, чем в контрольной группе. Значение показателя однородности для рассматриваемой группы птиц составило 90,4 %, что на 1,5 % выше значения аналогичного показателя контрольной группы.

Анализ результатов, полученных на опытной группе №2, говорит о снижении процента падежа в сравнении с контрольной группой на 0,96 %, при этом же отмечено снижение процента выбраковки птицы на 0,5 %, что суммарно с падежом составляет общий отход, который на 1,46 % был ниже отхода птицы в контрольной группе. Показатель однородности птицы второй опытной группы был максимальным среди всех и составил 92,6 %, что на 3,7 % выше значения в контроле.

Для птицеводческого предприятия существенным показателем эффективности лекарственного средства является его экономический эффект. Для оценки данного критерия были

произведены расчеты затрат на использование испытуемого средства «Эшрифэг» в сравнении с затратами на контрольную группу птиц с примененными антибиотиками. Так, затраты на три лечебных курса препарата на опытной группе № 1 составили 11,7 рубля на голову, что на 13,08 рублей (в 2,1 раза) меньше, чем затраты в контрольной группе. Значение аналогичного показателя для опытной группы №2, которой препарат назначался в течение всего периода выращивания ремонтного поголовья, составило 13,5 рубля из расчета на каждую голову, что на 11,28 рубля (в 1,8 раз) меньше, чем затраты на антибиотики для контрольной группы.

Результаты эффективности использования коли-сальмонеллезного бактериофага с терапевтической и профилактической целями на родительском стаде (начиная со 140 дня по 295 день жизни) приведены в таблице 2. Здесь для корректности анализа производимых расчетов процентный расчет падежа и выбраковки производился по текущему количеству поголовья в каждой из ранее сформированных групп. Иными словами, количество поголовья каждой группы было пересчитано с учетом общего отхода за период выращивания ремонтного поголовья.

Анализ результатов, полученных на опытной группе №2, говорит о снижении процента падежа в сравнении с контрольной группой на 0,54 %, при этом же комиссией отмечено снижение процента выбраковки птицы на 0,48 %.

При оценке экономических показателей было установлено, что профилактическая схема использования бактериофагов на опытной группе №2 позволила достичь снижение затрат на препараты в 2,5 раза.

При определении литической активности бактериофагов, входящих в состав испытуемого лекарственного средства спот-тестом, было установлено, что ко всем изолятам E. Coli O2, O8,

Результаты производственных показателей за период 140-295 дней содержания птицы опытных и контрольной групп.

Группа	Кол. гол. (сред. колич.)	Кол. падежа, гол / %	Кол. выбр, гол / %	Общий отход, гол / %	Яичная продук- тивность, %**
Опыт №1	14048	373/2,65	310/2,20	683/4,87	82,5
Опыт №2	14128	361/2,56	287/2,04	648/4,61	83,7
Контроль №1	13901	438/3,11	355/2,52	793/5,64	82,2
Отклонение опытной груп- пы №1 к контрольной	+147 (+1,04%)	- 65 гол (- 0,46%)	- 45 гол (- 0,32%)	- 110 гол (- 0,78%)	+ 0,30 %
Отклонение опытной груп- пы №2 к контрольной	+227 (+1,60%)	- 77 гол (- 0,54%)	- 68 гол (- 0,48%)	- 215 гол (- 1,02 %)	+ 1,50 %
Отклонение опытной груп- пы №2 к опытной группе №1	+80 (-0,56%)	- 12 гол (- 0,08%)	- 23 гол (- 0,16%)	- 35 гол (- 0,24%)	+ 1,20 %

** Яичная продуктивность: валовое производство яйца x 100 / поголовье птицы.

*** За период содержания родительского поголовья птицы опытной группы №2 было проведено 11 раз пероральной выпойки и 11 раз аэрозольной обработки, т.е. на каждую птицу было израсходовано по 16,5 доз испытуемого лекарственного средства.

O20, O35, O41, O86, O119, O127 лекарственный препарат был активен, в то время, как к изолятам серотипа O15 и не серотипированным культурам E. Coli препарат активности не продемонстрировал.

Обсуждение

Проблема множественной лекарственной устойчивости бактериальных патогенов развивается за счет горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности между убиквитарными энтеробактериями, в том числе в условиях птицеводства. Полный или частичный запрет на использование антибиотиков в кормах, борьба с антибиотикорезистентностью обуславливают поиск альтернативных методов антибактериальной терапии, профилактики и дезинфекции производственных помещений, включая биодезинфекцию [3, 4]. Научная идея фагопрофилактики и биодезинфекции базируется на имеющемся заделе отечественных и зарубежных ученых, а также развивающемся тренде на органическое животноводство [1, 2, 6, 9, 11, 14].

На основе полученных ранее бактериофагов Escherichia coli BF-1351, Salmonella enteritidis BF-1354, Salmonella infantis BF-1355 и Salmonella typhimurium BF-1356, изученных и депонированных в нашей коллекции, был составлен прототип средства «Эшрифэг», в 1 мл которого содержится $1 \cdot 10^{10}$ - $9 \cdot 10^{10}$ фаговых частиц каждого штамма бактериофага.

Оценить профилактическую и терапевтическую эффективность комбинированного средства «Эшрифэг» на молодняке, ремонтном и родительском поголовье кур мясного направления продуктивности в условиях промышленного предприятия являлось целевой исследо-

вательской задачей, отвечающей актуальным запросам. Данную оценку проводили в производственных условиях птицефабрики на широком поголовье ремонтного молодняка в возрасте до 20 недель и родительского стада (начиная со 140 дня по 295 день жизни). Использованная методология согласуется с принципами клинической, производственной апробации и имеющимся исследовательским заделом [5, 6, 7, 15].

Анализируя полученные данные, необходимо отметить снижение процента выбраковки на 0,30-0,50 %, повышение показателя однородности на 1,5 % и 3,7 % в опытных группах ремонтного молодняка с применением средства выше значения, чем в контроле.

Использование «Эшрифэга» с терапевтической целью на птице родительского поголовья выявило снижение падежа в сравнении с контрольной группой на 0,54 %, выбраковки птицы на 0,48 %, что суммарно с падежом составляет общий отход, который на 1,02 % был ниже отхода птицы в контрольной группе. Яичная продуктивность птицы опытной группы была максимальной 83,7%.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование испытуемого лекарственного препарата с терапевтической целью на птице родительского поголовья опытной группы №1 не проводилось ввиду отсутствия таковой необходимости. Но из-за того, что данная птица, ранее находясь в корпусах для ремонтного поголовья, трехкратным курсом была обработана испытуемым лекарственным препаратом, считаем, что эти обработки положительно повлияли на дальнейшую сохранность и продуктивность птицы. В частности, было установлено,

что процент падежа в опытной группе №1 на 0,46 % ниже в сравнении с падежом контрольной группы. Кроме того, в этой же опытной группе было зафиксировано снижение процента выбраковки на 0,32 %, что суммарно с падежом составляет общий отход, который на 0,78 % был ниже, чем в контрольной группе. Для родительского поголовья вместо критерия однородности рассматривался критерий яичной продуктивности, который у птицы опытной группы №1 был на 0,3 % выше этого значения, чем в контроле.

При оценке профилактической эффективности применения испытуемого препарата на еженедельной основе путем чередования пероральной выпойки с аэрозольной газацией в течение всего опытного периода был установлен положительный эффект, выраженный в отсутствии вспышек колибактериоза.

Результаты, полученные в ходе проведения исследований по клинической оценке применения эшерихиозных и сальмонеллезных бактериофагов в птицеводстве, согласуются с ранними данными по фагопрофилактике и фаготерапии энтеробактериозов [2, 3, 5, 11, 14, 15].

Заключение

Проведённые комиссионные исследования средства на основе коли-сальмонеллезных бактериофагов «Эшрифэг» в промышленном птицеводстве продемонстрировали безвредность и выраженную профилактическую и терапевтическую эффективность прототипа препарата и способа фагопрофилактики и фаготерапии для борьбы с инфекцией эшерихиоза.

Библиографический список

1. Новикова, О. Б. О проблеме колибактериоза в птицеводстве / О. Б. Новикова, М. А. Павлова, А. А. Бартенев // Эффективное животноводство. - 2018. - № 6(145). - С. 64-66.
2. Wernicki, A. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry / A. Wernicki, A. Nowaczek, R. Urban-Chmiel // Virology journal. - 2017. - Т. 14, № 1. - Р. 1-13.
3. Пименов, Н. В. Современные аспекты борьбы с сальмонеллезной инфекцией в птицеводстве : монография / Н. В. Пименов, А. И. Лаишевцев. – Москва : Старая Басманная, 2017. - 172 с. – ISBN 978-5-906470-95-9.
4. Пименов, Н. В. Антропосфера: формирование и следствия : монография / Н. В. Пименов, М. А. Ломсков, А. М. Коновалов. – Москва : Зоо-ВетКнига, 2022. - 224 с. – ISBN 978-5-6048052-7-5.
5. Клиническое исследование комбинированного коли-сальмонеллезного бактериофага

на индейках / А. И. Лаишевцев, П. Н. Шастин, Э. Р. Зулкарнеев, В. А. Савинов, А. В. Хабарова, А. В. Капустин // Ветеринария и кормление. - 2022. - № 6. - С. 51-54.

6. Mhaske, D. S. The Review on Bacteriophage Therapy / D. S. Mhaske, R. S. Abhonkar // IJFMR-International Journal For Multidisciplinary Research. - 2022. - Т. 4, № 6.

7. Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов : методические рекомендации МР 3.5.1.0101-15. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. - 2015. - URL: <https://docs.cntd.ru/document/456012604?ysclid=le6bwo9ycq142003067>.

8. О биологической безопасности в Российской Федерации : Федеральный закон от 30.12.2020 г. № 492-ФЗ : [принят Государственной Думой 24 дек. 2020 г. : одобрен Советом Федерации 25 дек. 2020 г.]

9. Основы государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу. Утв. Указом Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97.

10. Патент №2705302 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68 (2006.01), C12N 7/00 (2006.01). Антибактериальная композиция на основе штаммов бактериофагов для профилактики или лечения сальмонеллеза и/или эшерихиоза сельскохозяйственных животных или птиц, или человека : № 2019104986 : заявл. 21.02.2019 : опубл. 06.11.2019 / Алёшкин А. В., Лаишевцев А. И., Зулкарнеев Э. Р., Смирнов Д. Д. [и др.].

11. Бактериофаги как средство борьбы с сальмонеллезом и колибактериозом / С. В. Лёнев, М. К. Пирожков, А. В. Моторыгин, А. А. Галиакбарова, Н. В. Пименов, А. С. Клёнов, Н. С. Абросимова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. - 2021. - № 10. - С. 28-35.

12. Павлова, А. В. Актуальный потенциал химиотерапевтических антибактериальных средств к зоопатогенным штаммам / А. В. Павлова, Е. А. Пустовит, Н. В. Пименов // Химия в народном хозяйстве : симпозиум, г. Москва, 12 февраля 2020 г. – Дубровицы : ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, 2020. - С. 70-71.

13. Петров, В. А. Бактериофаги Aeromonas Veronii и их использование при аэромонозе карпов / В. А. Петров, Н. В. Вошедский, Н. В. Пименов // Биотехнология: состояние и перспективы развития : материалы Международного форума, Москва, 29-30 апреля 2020 г. – Москва : ООО

Экспо-биохим-технологии, 2020. - С. 25-27.

14. Пименов, Н. В. Бактериофагия как основа для решения глобальной проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий / Н. В. Пименов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. - 2020. - № 1. - С. 30-35.

15. Пименова, В. В. Основные направления оздоровительных мероприятий при сальмонеллезе птиц: принципы и недостатки антибиотикообработок / В. В. Пименова, А. И. Лаишевцев, Н. В. Пименов // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. - 2017. - №11(71). - P. 496-510.

RESULTS OF CLINICAL TESTING OF A MEDICATION BASED ON COLI-SALMONELLOSIS BACTERIOPHAGE IN INDUSTRIAL POULTRY BREEDING

Laishevtsev A.I.^{1,2}, Smirnov D.D.¹, Ezhova E.G.²

¹ OOO Microecology (Evolink),

Moscow, Krasnaya Presnya st., 22. E-mail: a.laishevtsev@gmail.com

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Scientific Center - All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences.

109428, Moscow, Ryazansky ave., 24, building 1

Keywords: bacteriophage; clinical researches; salmonellosis; colibacteriosis; poultry

The effectiveness of industrial poultry breeding directly depends on epizootic and sanitary well-being, including the control of the most common microorganisms - *E. coli* and *Salmonella*. The increasing resistance to antibiotics and disinfectants of coli-Salmonella bacteria determined the concept of developing a method for phage prophylaxis and phage therapy for these infections. The work presents data on the study of preventive and therapeutic efficacy of "Eshrifag" combined medication based on bacteriophages on young, replacement and parent stock of chickens in an industrial enterprise, based on bacteriological screening and identification of serotype composition of *Escherichia* and *Salmonella* circulating at production sites, determining the lytic activity of bacteriophages that are part of the tested medication against pathogenic isolates, as well as assessing the safety and effectiveness of using the phage preparation in comparison with standard antibacterial therapy. The study was carried out on the basis of ZAO "Rovenskiy Broiler" of Belgorod Region, "Serebryanka" production site № 1 and Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Scientific Center - All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of RAS. "Eshrifag" contains a suspension of such bacteriophage strains as *Escherichia coli* BF-1351, *Salmonella enteritidis* BF-1354, *Salmonella infantis* BF-1355 and *Salmonella typhimurium* BF-1356 in physiological solution. The methodology of the work presents epizootological, bacteriological, serological, statistical methods of research for isolation and serotyping of pathogens of escherichiosis, salmonellosis, specification of the spectrum of lytic activity of bacteriophages and production testing of a prototype of a veterinary medication. Conducted commission complex clinical trials of the agent based on "Eshrifag" coli-Salmonella bacteriophage demonstrated its safety and pronounced efficiency (clinical and microbiological) with the best performance in the groups of systemic preventive oral-aerosol treatments. Methods of phage prophylaxis and phage therapy for combating escherichiosis and salmonellosis infections in poultry farming showed their clinical and industrial effectiveness in industrial conditions.

Bibliography:

1. Novikova, O. B. On the problem of colibacillosis in poultry breeding / O. B. Novikova, M. A. Pavlova, A. A. Bartenev // Effective animal husbandry. - 2018. - № 6 (145). - P. 64-66.
2. Wernicki, A. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry / A. Wernicki, A. Nowaczek, R. Urban-Chmiel // Virology journal. - 2017. - T. 14, № 1. - P. 1-13.
3. Pimenov, N. V. Modern aspects of fight against salmonella infection in poultry breeding: monograph / N. V. Pimenov, A. I. Laishevtsev. - Moscow: Staraya Basmannaya, 2017. - 172 p. - ISBN 978-5-906470-95-9.
4. Pimenov, N. V. Anthroposphere: formation and consequences: monograph / N. V. Pimenov, M. A. Lomskov, A. M. Konovalov. - Moscow: ZooVetKniga, 2022. - 224 p. - ISBN 978-5-6048052-7-5.
5. Clinical study of combined coli-Salmonella bacteriophage on turkeys / A. I. Laishevtsev, P. N. Shastin, E. R. Zulkarneev, V. A. Savinov, A. V. Khabarova, A. V. Kapustin // Veterinary Medicine and feeding. - 2022. - № 6. - P. 51-54.
6. Mhaske, D. S. The Review on Bacteriophage Therapy / D. S. Mhaske, R. S. Abhonkar // IJFMR-International Journal For Multidisciplinary Research. - 2022. - Vol. 4, № 6.
7. Biological disinfection method using bacteriophages: teaching guidelines MP 3.5.1.0101-15. Electronic fund of legal and normative-technical documents. - 2015. - URL: <https://docs.cntd.ru/document/456012604?ysclid=le6bwo9ycq142003067>.
8. On biological safety in the Russian Federation: Federal Law of December 30, 2020 № 492-FZ. [adopted by the State Duma on December 24, 2020 : approved by the Federation Council 25 Dec. 2020]
9. Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the field of ensuring chemical and biological safety for the period up to 2025 and beyond. Approved Decree of the President of the Russian Federation № 97 dated March 11, 2019.
10. Patent № 2705302 Russian Federation, IPC C12Q 1/68 (2006.01), C12N 7/00 (2006.01). Antibacterial composition based on bacteriophage strains for prevention or treatment of salmonellosis and/or escherichiosis of farm animals or birds, or humans : № 2019104986 : Appl. 2 1.02.2019 : publ. 06.11.2019 / Alyoshkin A. V., Laishevtsev A. I., Zulkarneev E. R., Smirnov D. D. [and others].
11. Bacteriophages as a means of combating salmonellosis and colibacillosis. / S. V. Lenev, M. K. Pirozhkov, A. V. Motorygin, A. A. Galiakbarova, N. V. Pimenov, A. S. Klenov, N. S. Abrosimova // Veterinary science, animal husbandry and biotechnology. - 2021. - № 10. - P. 28-35.
12. Pavlova, A. V. Actual potential of chemotherapeutic antibacterial agents to zoopathogenic strains / A. V. Pavlova, E. A. Pustovit, N. V. Pimenov // Chemistry in the national economy: symposium, Moscow, February 12, 2020 - Dubrovitsy : Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Animal Husbandry – VIZH named after academician L.K. Ernst", 2020. - P. 70-71.
13. Petrov, V. A. Aeromonas Veronii Bacteriophages and their usage in case of carp aeromonosis / V. A. Petrov, N. V. Voshedskiy, N. V. Pimenov // Biotechnology: state and development prospects: materials of the International Forum, Moscow, April 29-30, 2020 - Moscow: OOO Expo-Biochem-Technologies, 2020. - P. 25-27.
14. Pimenov, N. V. Bacteriophagy as the basis for solving the global problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria / N. V. Pimenov // Veterinary science, zootechnics and biotechnology. - 2020. - № 1. - P. 30-35.
15. Pimenova, V.V. Main directions of health-improving measures for poultry salmonellosis: principles and drawbacks of antibiotic treatment // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. - 2017. - № 11 (71). - P. 496-510.