

Оценка потенциала использования бактериофага Y-8 УЛГАУ в составе комбинированного биологического дезинфицирующего средства

Е. В. Сульдина✉, старший преподаватель кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза

А. В. Мاستиленко, кандидат биологических наук, доцент кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

Н. А. Феоктистова, кандидат биологических наук, доцент кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

П. С. Майоров, кандидат биологических наук, доцент кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ

432017. г. Ульяновск, бульвар Новый Венец, 1

✉e.suldina2006@yandex.ru

Резюме. В Российской Федерации за последние 5 лет уровень заболеваемости кишечным иерсиниозом в этиологической структуре иерсиниозов вырос до 73% и регистрируется на уровне 1,6...2,1 на 100 тыс. населения. По данным ежегодных государственных докладов Роспотребнадзора обсемененность овощной продукции возбудителем иерсиниоза составляет порядка 22 % от общего числа исследуемых проб. Снизить данные показатели возможно при применении биопрепаратов на основе бактериофагов в качестве средства профилактики, биологической дезинфекции или биоконтроля. Используемые в таких целях вирусы бактерий должны иметь вирулентную природу и не должны нести в своем геноме генов кодирующих факторы патогенности бактерий. Целью работы была разработка мультиплексной системы ПЦР-РВ для детекции специфичных фрагментов генов *ytxA*, *ystA* и *ystB* в геноме изолированного бактериофага Y-8 УЛГАУ являющегося кандидатным для разработки биологического дезинфицирующего средства. Бактериофаг Y-8 УЛГАУ выделен из сточных вод, селектирован с конечной концентрацией $10,18 \pm 0,01$ lg БОЕ/мл и имеет строгую специфичность к *Yersinia enterocolitica*. В системе NCBI были определены полные нуклеотидные последовательности генов энтеротоксина (*ytxA*) и термостабильных энтеротоксинов (*ystA*, *ystB*). На консервативные участки рассматриваемых генов были подобраны праймеры и зонды, проведен синтез и оптимизация праймеров в мультиплексной системе ПЦР в реальном времени. В результате экспериментов в селектированном бактериофаге Y-8 УЛГАУ специфичных фрагментов, кодирующих основные факторы патогенности *Yersinia enterocolitica* *ytxA*, *ystA* и *ystB*, не выявлено. Полученные данные подтверждают высокий потенциал фага Y-8 УЛГАУ для использования его в составе биологического дезинфицирующего средства.

Ключевые слова: *Yersinia enterocolitica*, кишечный иерсиниоз, дезинфекция, биологическая дезинфекция, пищевой патоген, фаг, бактериофаг, бактерии.

Для цитирования: Сульдина Е. В., Мاستиленко А. В., Феоктистова Н. А., Майоров П. С. Оценка потенциала использования бактериофага Y-8 УЛГАУ в составе комбинированного биологического дезинфицирующего средства // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2023. № 4 (64). 103-108 С.

Assessment of the potential of using bacteriophage Y-8 ULSAU as a part of a combined biological disinfectant

E. V. Suldina✉, **A. V. Mastilenko**, **N. A. Feoktistova**, **P. S. Maiorov**

FSBEI HE Ulyanovsk SAU

432017. Ulyanovsk, Novy Venets Boulevard, 1;

✉e.suldina2006@yandex.ru

Abstract. In the Russian Federation, over the past 5 years, the incidence of intestinal yersiniosis in the etiological structure of yersiniosis has increased to 73% and is registered at the level of 1.6-2.1 per 100 thousand population. According to the annual state reports of Rospotrebnadzor, the contamination of vegetable products with yersiniosis pathogens is about 22% of the total number of samples studied. It is possible to reduce these indicators when using biopreparation based on bacteriophages as a means of prevention, biological disinfection or biocontrol. Bacterial viruses used for such purposes should be virulent in nature and should not carry genes encoding bacterial pathogenicity factors in their genome. The aim of this work was to develop a multiplex Real-Time PCR system for the detection of specific fragments of the *ytxA*, *ystA* and *ystB* genes in the genome of the isolated bacteriophage Y-8 ULSAU, which is a candidate for the development of a biological disinfectant. Bacteriophage Y-8 ULSAU was isolated from wastewater, selected with

a final concentration of 10.18 ± 0.01 lg PFU/ml and has strict specificity to *Yersinia enterocolitica*. The complete nucleotide sequences of enterotoxin (*ytxA*) and thermostable enterotoxins (*ystA*, *ystB*) genes were determined in the NCBI system. Primers and probes were selected for conservative regions of the genes under consideration, and primers were synthesized and optimized in a real-time multiplex PCR system. As a result of experiments, no specific fragments encoding the main pathogenicity factors *ytxA*, *ystA* and *ystB* were detected in the selected bacteriophages Y-8 ULSAU.

Keywords: *Yersinia enterocolitica*, intestinal yersiniosis, disinfection, biological disinfection, food pathogen, phage, bacteriophage, bacteria.

For citation: Suldina E. V., Mastilenko A. V., Feoktistova N. A., Maiorov P. S. Assessment of the potential of using bacteriophage Y-8 ULSAU as a part of a combined biological disinfectant// Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2023;4(64):103-108 doi:10.18286/1816-4501-2023-4-103-108

Исследования проводятся в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ, выполняемых по заданию МСХ РФ в 2023 году. Номер ЕГИСУ НИОКТР1022040900033-0-1.6.2

Введение

По данным Hendrix R. W. с соавторами вирусы бактерий являются самой многочисленной формой жизни на Земле [1, 2]. Бактериофаги десятикратно превышают количество существующих бактериальных клеток, при этом глобально виросфера содержит порядка 10^{31} вирусоподобных частиц [3].

Постоянное взаимодействие фагов и бактерий в процессе эволюции привело к высокому разнообразию среди вирусов бактерий в природе [4]. Исследования фагов за последние десять лет пережили ресургенцию после нескольких десятилетий спада, и в настоящее время интерес ученых сосредоточен на исследованиях генома и эволюции, системной биологии и горизонтальном переносе генов. На практике же все больше биопрепаратов на основе бактериофагов предлагаются для профилактического применения [5, 6], дезинфекции и контроля бактериальных патогенов при производстве пищевых продуктов и их хранении [7, 8], это связано с тем, что фаги не наносят ущерба популяциям полезных бактерий [9].

Yersinia enterocolitica – это возбудитель опасного зоонозного заболевания пищевого происхождения, известного как кишечный иерсиниоз, которое характеризуется полиморфизмом проявления, включая поражение желудочно-кишечного тракта (энтероколит, энтерит, мезаденит), развитие общей интоксикации организма (лихорадка, диарея), полиорганные поражения (артрит, узловатая эритема, миокардит, менингит) [10]. Иерсиниоз считается в Европейском Союзе третьим по частоте встречаемости зоонозом пищевого происхождения, следуя сразу за кампилобактериозом и сальмонеллезом [11]. В Российской Федерации за последние 5 лет заболеваемость кишечным иерсиниозом в этиологической структуре иерсиниозов выросла до 73% и регистрируется на уровне 1,6...2,1 на 100 тыс. населения [12, 13]. Стоит отметить, что по данным ежегодных государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» Роспотребнадзора обсемененность овощной продукции возбудителем кишечного иерсиниоза с 2017 неукоснительно растет и

составляет порядка 22% от общего числа исследуемых проб [12].

Патогенность бактерий вида *Yersinia enterocolitica* зависит от нескольких важных факторов вирулентности, кодируемых как генами, расположенными на плазмиде вирулентности, так и на хромосоме [14].

Среди основных факторов патогенности *Yersinia enterocolitica*, несущих угрозу при горизонтальном переносе, особое значение имеют энтеротоксин (*ytxA*), термостабильные энтеротоксины *ystA* и *ystB* [14,15].

В связи с этим целью исследования была разработка мультиплексной системы ПЦР-РВ для детекции специфических фрагментов генов *ytxA*, *ystA* и *ystB* в геноме изолированного бактериофага Y-8 УлГАУ, активного в отношении *Yersinia enterocolitica* и являющегося кандидатным для разработки биологического дезинфицирующего средства.

Материалы и методы

Объектом исследования стал выделенный и охарактеризованный по биологическим свойствам бактериофаг Y-8 УлГАУ, строго специфичный в отношении бактерий вида *Yersinia enterocolitica*. Фаг был выделен из сточных вод и селектирован с конечной концентрацией $10,18 \pm 0,01$ lg БОЕ/мл. Литическая активность бактериофага оставалась стабильной в широких диапазонах pH (4...10) и температуры (4...50°C). Латентный период внутриклеточного развития 28 минут, урожайность 42 БОЕ/клетка. Y-8 УлГАУ показал высокую стабильность при хранении в температурном диапазоне от -20°C до 22°C в течение 6 мес как в жидкой форме, так и в лиофильновысушенном состоянии. Фаг продемонстрировал бактерицидный эффект *in vitro* в отношении *Y. enterocolitica* при множественности инфекции (MOI) 0,01.

Полные нуклеотидные последовательности генов *ytxA*, *ystA* и *ystB* определяли в системе NCBI. Множественное выравнивание генов проводили в Multiple Sequence Alignment Viewer 1.22.1 и UGENA 44.0.

Праймеры и пробы были сконструированы в системе Primer Blast NCBI.

Система олигонуклеотидов для детекции гена *utxA* *Yersinia enterocolitica*

F – CCAAGTGGTCCAAAGGCGTAT

R – CTGACATGACCTGTTCCGCT

Probe - ACGACTGGGGCCAGCGAGA

Система олигонуклеотидов для детекции гена *ystA* *Yersinia enterocolitica*

F – GGAGCATTGGCCAAAGAAAC

R – CTAAGTACTCGGCTGGTGG

Probe - AGCAAGCTTGTGATCCTCCGTCG

Система олигонуклеотидов для детекции гена *ystB* *Yersinia enterocolitica*

F – CGATACTCAGACCCCATCGC

R – TAGCAACCCGCACAGGC

Probe - TGGTGTGTGAGGTATGTTGCAATCC

Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «РеалБест УниМаг» (Вектор Бест, Россия).

Для постановки ПЦР применяли реакционную смесь «БиоМастер» (БиоламПикс, Россия) и стандартный набор лабораторного оборудования и расходных материалов.

Результаты

В системе NCBI была определена полная нуклеотидная последовательность гена *utxA* (рис. 1).

Затем проведено множественное выравнивание данного фрагмента генома *Yersinia enterocolitica* в Multiple Sequence Alignment Viewer 1.22.1 и UGENA 44.0.

В системе Primer Blast NCBI были сконструированы праймеры и зонд для детекции гена *utxA* методом ПЦР в реальном времени (рис. 2). В качестве флуоресцентной метки определен FAM с гасителем BHQ-1.

Относительно гена темостабильного энтеротоксина *ystA* *Yersinia enterocolitica* в системе NCBI была определена его нуклеотидная последовательность (рис. 3) и проведено множественное выравнивание для выявления консервативных участков.

Сконструированы праймеры (рис. 4) и зонд с флуоресцентной меткой VIC с гасителем BHQ-2.

Аналогичные манипуляции проведены в отношении гена *ystB* *Yersinia enterocolitica* (рис. 5, 6). В качестве флуоресцентной метки для зонда *ystB* был определен краситель ROX.

После синтеза и оптимизации праймеров в мультиплексной системе ПЦР в реальном времени нами были проведены эксперименты по детекции

```
>NZ_CP107102.1:11912294-1913067 Yersinia enterocolitica strain NW56
chromosome
ATGGGGGCGATCTCACTTAATGATTATTTGCTTACTTTATGCGCTGATAAATTTAATAGTAGGGCTAAAC
CAGCTGAATGTCTGGCGCTGTGATCTGTCGACCATCATGAATATTCAGTCAGGGTCTTTATCTCTC
AGGTGCAATGATCTGGTCTTAAGACACCTTATGTTAGTAGAAGCTCCGCTAATTAATTAATCAACCTGGCA
GTAATGCGATTAATTTCTCACTGGCGGACAGAAAGTTTCTCTACGATATTTAGAAAGAGATGTTGAAAA
ATATPAAACGACATATGACCAAGTCTCCAAAGGCGTATTTATTCAGATACAGAGCTGATATATATGTA
TAGTCTCAATGATATACAGCTGGGGGCGACATGATTAACAAGAGATGATCATCT
ATTTCTCTTATGACCCACTTATCAGAAATGGATGGCCATCGGAGATTTAGCGGACAGCTCATGT
CAGCAACTCATATTTATGATCAGAGGCAAGCTTCTGTTAATGGATATATCCCAACCCCTTATCATCA
ACAAACAGCTTCCGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
ATGGCAACTGGATTAAGAAAGGGAATAGACCTATGATTAGGGCTGTTTGGGAGATGATGATGATGATGATG
TAGTCTCAACGAGCTGGATCAATTTATAGCGGTGATGGGAAATGTTTAGCTAGTGGCTATTT
AATA
```

Рис. 1. Нуклеотидная последовательность гена *utxA* *Yersinia enterocolitica*

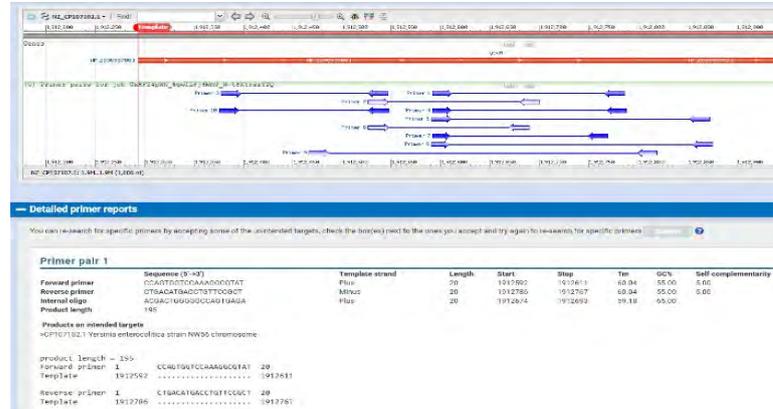


Рис. 2. Система олигонуклеотидов для детекции гена *utxA* *Yersinia enterocolitica* (схема фланкирования специфичных участков)

```
>CP068146.1:3791415-3791548 Yersinia enterocolitica strain FDAARGOS_1082
chromosome, complete genome
GTCCTCAATTTGGAGCAATTCGGCCAAACAGATTCAGGGCACTTCAGTATGATTAACAGACCATA
ACCGCTAGGTATACAAGCAAGCTTTGTGATCTCCGTCGCCACAGCCGAATTCATAGTATT
```

Рис. 3. Нуклеотидная последовательность гена *ystA* *Yersinia enterocolitica*



Рис. 4. Система олигонуклеотидов для детекции гена *ystA* *Yersinia enterocolitica* (схема фланкирования специфичных участков)

```
>NZ_CP107102.1:3247357-3247572 Yersinia enterocolitica strain NW56
chromosome
ATGAAAGATTAATTTGGCTCTGGTATTAATGCTGTTTTCTATTGTCAGATAGCCCAAGAGACGGCTC
CAAATGCACTGATGATACATTAATGCGCACCAATAGCGCTGATATAACAGAAAGAGCTGGATCACTCA
GACCCATCCGCTTCCAGAAAGAAATGATGATGTTGTTGGAGGATGTTGCAATCTGGCCGCTGGCGGGT
TGCTAG
```

Рис. 5. Нуклеотидная последовательность гена *ystB* *Yersinia enterocolitica*

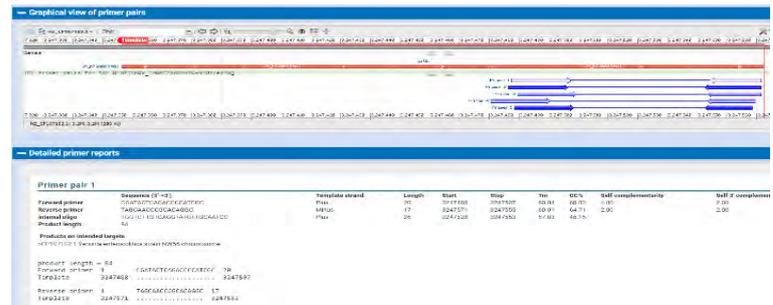


Рис. 6. Система олигонуклеотидов для детекции гена *ystB* *Yersinia enterocolitica* (схема фланкирования специфичных участков)

специфичных фрагментов генов *ytxA*, *ystA* и *ystB* в геноме изолированного бактериофага Y-8 УлГАУ (табл. 1, рис. 7...9), специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica* и являющегося кандидатным для разработки биологического дезинфицирующего средства.

Были подобраны оптимальные показатели цикла для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентным зондом:

1. Предварительная денатурация – 95 °С – 5 минут – 1 цикл
2. Денатурация – 95°С в течение 5 сек. Отжиг – 60 °С в течении 15 сек – 40 циклов.

Таблица 1. Данные амплификации при детекции консервативных участков генов *ytxA* (FAM), *ystA* (HEX/VIC) и *ystB* (ROX) в ДНК бактериофага Y-8 УлГАУ, специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica*

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср, Fam	Ср, Hex	Ср, Rox
A1	Phage Y-8 УлГАУ			
A2	Phage Y-8 УлГАУ			
A3	Phage Y-8 УлГАУ			
A4	Phage Y-8 УлГАУ			
B1	Phage Y-8 УлГАУ			
B2	<i>Yersinia enterocolitica</i>	15,1	26,3	
B3	<i>Yersinia enterocolitica</i>	21,1	29,6	
C4	<i>Yersinia enterocolitica</i>			27,4

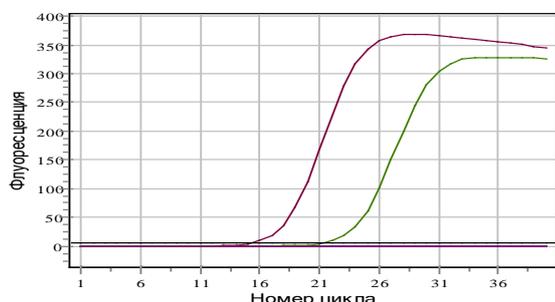


Рис. 7. Результаты амплификации при детекции консервативного участка гена *ytxA* (FAM) в ДНК бактериофага Phage Y-8 УлГАУ, специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica*

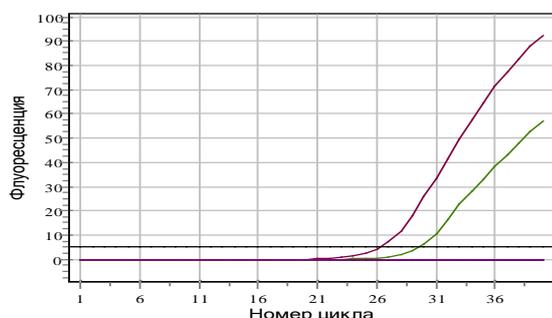


Рис. 8. Результаты амплификации при детекции консервативного участка гена *ystA* (HEX/VIC) в ДНК бактериофага Phage Y-8 УлГАУ, специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica*

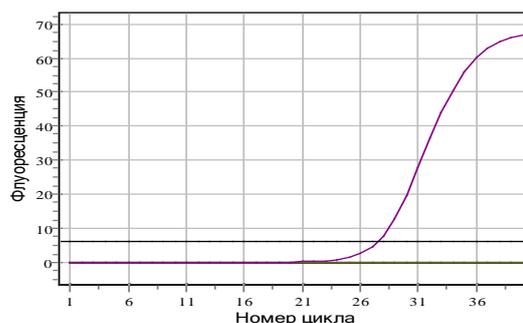


Рис. 9. Результаты амплификации при детекции консервативного участка гена *ystB* (ROX) в ДНК бактериофага Phage Y-8 УлГАУ, специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica*

В результате экспериментов в селектированном бактериофаге Y-8 УлГАУ специфичных фрагментов, кодирующих основные факторы патогенности бактерий вида *Yersinia enterocolitica* *ytxA*, *ystA* и *ystB*, не выявлено.

Обсуждение

Свойства бактериофага Y-8 УлГАУ специфичного в отношении *Yersinia enterocolitica* могут иметь практическое значение при разработке нового антибактериального биологического препарата. Использование литических бактериофагов в качестве потенциальных кандидатов в противомикробные препараты является интересной профилактической альтернативой или дополнением к традиционной терапии и профилактике во времена повышения устойчивости бактерий к антибиотикам [17, 18]. Потенциальные области применения бактериофагов включают борьбу с патогенами пищевого происхождения, использование в качестве консервантов в пищевых / органических продуктах, уменьшение бактериальных популяций на различных поверхностях, жидкостях или аэрозолях, уменьшение/элиминацию бактериальных биопленок [19]. Более того, бактериофаг Y-8 УлГАУ может использоваться в качестве дезинфицирующего средства даже для поверхностей, которые подвергаются воздействию низких температур (овощехранилища, холодильники). Как упоминалось выше, Y-8 УлГАУ особенно привлекателен для применения в пищевой промышленности, поскольку он нацелен на бактерии, ответственные за загрязнение пищевых продуктов. Следовательно, фаг можно также использовать для дезинфекции оборудования и помещений на предприятиях пищевой промышленности. Кроме того, Y-8 УлГАУ может быть использован в составе комплексного фагового биопрепарата в сочетании с другими бактериофагами, для расширения диапазона его применения. Такое средство имело бы более широкий потенциал применения, в том числе для разрушения смешанных бактериальных биопленок, обеспечивая таким образом эффективную автономную или дополнительную профилактику распространению патогенов.

Заклучение

В результате проведенных исследований по детекции специфических фрагментов генов, кодирующих основные факторы патогенности бактерий вида *Yersinia enterocolitica* ухтA, ystA и ystB в геноме изолированного бактериофага Y-8 УЛГАУ с помощью

мультиплексной системы ПЦР-РВ таковых не выявлено. Полученные данные подтверждают высокий потенциал фага Y-8 УЛГАУ для использования его в составе биологического дезинфицирующего средства.

Литература

1. Hendrix R. W. Bacteriophages: Evolution of the Majority / R. W. Hendrix // Theoretical Population Biology. 2002. Vol. 61, No. 4. P. 471-480. doi: 10.1006/tpbi.2002.1590. – EDN LYWJEJ.
2. Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world's a phage / R. W. Hendrix et al. // Horizontal gene transfer. Academic Press, 2002. С. 133-VI. doi: 10.1016/B978-012680126-2/50016-5.
3. A. R. Mushegian Are there 10³¹ virus particles on earth, or more, or fewer? // Journal of bacteriology. 2020. Т. 202. No. 9. doi: 10.1128/jb.00052-20.
4. Casjens S. The diverse and dynamic structure of bacterial genomes / S. Casjens // Annual Review of Genetics. 1998. Vol. 32. P. 339-377. doi: 10.1146/annurev.genet.32.1.339. – EDN LMPUMT.
5. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств / В. В. Багаева, В. М. Попова, Г. С. Пашкова и др. // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2, № 3. С. 35-42. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-35-42. – EDN UJDPPH.
6. Габрелян П. И., Моисеев А. А. Применение «Фагодерма» в клинической практике // Week of Russian science (WeRuS-2023): Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А. М. Мыльников, А. С. Федонников. Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, 2023. С. 347. – EDN HOZURA.
7. Bacteriophage applications for fresh produce food safety / López-Cuevas O. et al. // International Journal of Environmental Health Research. 2021. Т. 31. No. 6. С. 687-702. doi: 10.1080/09603123.2019.1680819.
8. Garvey M. Bacteriophages and Food Production: Biocontrol and Bio-Preservation Options for Food Safety // Antibiotics. 2022. Т. 11. No. 10. С. 1324. doi: 10.3390/antibiotics11101324.
9. Eating oysters without risk of vibriosis: application of a bacteriophage against *Vibrio parahaemolyticus* in oysters / J. W. Jun et al. // International journal of food microbiology. 2014. Т. 188. С. 31-35. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.07.007.
10. Место кишечного иерсиниоза в современной классификации острых кишечных инфекций / К. Д. Шихалиева, Н. Ю. Нараева, Е. А. Стецула и др. // Многопрофильный стационар. 2020. Т. 7. № 1. С. 124-126. – EDN LQODUH.
11. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report // EFSA Journal. 2022. Т. 20. №. 12. С. e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666
12. Иерсиниозы в Российской Федерации: информ.бюлл. Вып. 3/ под ред. А. А. Тотоляна А. А. – Спб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2021. – 44 с. URL: https://www.pasteurorg.ru/files/materials/news/2023/Yers_InfoBull2021.pdf13 (дата обращения: 10.09.2023)
13. Чеснокова, М. В., Климов В. Т., Никитин А. Я. Прогноз заболеваемости псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом на долгосрочную перспективу // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 175. – EDN UVYRRN.
14. Genetic diversity and distribution of virulence-associated genes in *Y. enterocolitica* and *Y. enterocolitica*-like isolates from humans and animals in Poland / K. Morka et al. // Pathogens. 2021. Т. 10. No. 1. С. 65. doi:10.3390/pathogens10010065.
15. Evidence of Extensive Circulation of *Yersinia enterocolitica* in Rodents and Shrews in Natural Habitats from Retrospective and Perspective Studies in South Caucasus / T. Imnadze et al. // Pathogens. 2021. Т. 10. №. 8. С. 939. doi: 10.3390/pathogens10080939.
16. Thermophile lytic enzyme fusion proteins that target *Clostridium perfringens* / S. M. Swift et al. // Antibiotics. 2019. Т. 8. No. 4. С. 214. doi: 10.3390/antibiotics8040214.
17. Gutierrez D. et al. Effective removal of staphylococcal biofilms by the endolysin LysH5 // PloS one. 2014. Т. 9. No. 9. С. e107307. doi:10.1371/journal.pone.0107307.
18. Prospects of bacteriophage collections in disinfectant applications / Issabekov S. S. et al. // Veterinary World. 2022. Т. 15. No. 1. С. 220. doi:10.14202/vetworld.2022.220-231.

References

1. Hendrix, R. W. Bacteriophages: Evolution of the Majority // Theoretical Population Biology. 2002. Vol. 61. No. 4. P. 471-480. Doi: 10.1006/tpbi.2002.1590. – EDN LYWJEJ.
2. Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world's a phage / Hendrix R. W. et al. // Horizontal gene transfer. Academic Press, 2002. P. 133-VI. doi: 10.1016/B978-012680126-2/50016-5.

4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных (биологические науки)

3. Mushegian A. R. Are there 10³¹ virus particles on earth, or more, or fewer? // *Journal of bacteriology*. 2020. Vol. 202. No. 9. doi: 10.1128/jb.00052-20.
4. Casjens S. The diverse and dynamic structure of bacterial genomes // *Annual Review of Genetics*. 1998. Vol. 32. P. 339-377. doi:10.1146/annurev.genet.32.1.339. – EDN LMPUMT.
5. The study of the effectiveness and safety of antimicrobial agents / V. V. Bagaeva, V. M. Popova, G. S. Pashkova et al. // *Research and practice in medicine*. 2015. Vol. 2, No. 3. P. 35-42. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-35-42. – EDN UJDPPH.
6. Gabrelian, P. I., Moiseev A. A. The use of "Phagoderma" in clinical practice // *Week of Russian science (WeRuS-2023) : Collection of materials of the XII All-Russian Science Week with international participation dedicated to the Year of Teacher and Mentor, Saratov, April 18 – 21, 2023 / Editorial board: N. A. Navolokin, A. M. Mylnikov, A. S. Fedonnikov. Saratov: Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 2023. P. 347. – EDN HOZURA.*
7. Bacteriophage applications for fresh produce food safety / López-Cuevas O. et al. // *International Journal of Environmental Health Research*. 2021. Vol. 31. No 6. P. 687-702. doi: 10.1080/09603123.2019.1680819.
8. Garvey M. Bacteriophages and Food Production: Biocontrol and Bio-Preservation Options for Food Safety // *Antibiotics*. 2022. Vol. 11. No 10. P. 1324. doi: 10.3390/antibiotics11101324
9. Eating oysters without risk of vibriosis: application of a bacteriophage against *Vibrio parahaemolyticus* in oysters / Jun J. W. et al. // *International journal of food microbiology*. 2014. Vol. 188. P. 31-35. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.07.007.
10. The place of intestinal yersiniosis in the modern classification of acute intestinal infections / K. D. Shikhaliyeva, N. Y. Garaeva, E. A. Stetsula et. al. // *Multidisciplinary hospital*. 2020. Vol. 7. № 1. P. 124-126. – EDN LQODUH.
11. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report // *EFSA Journal*. 2022. V. 20. №. 12. P. e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666
12. Yersiniosis in the Russian Federation: inform.bul. Ser 3/ edited by A.A. Totolyan A.A. – Spb.: FBIS RIEM named after Paster, 2021. – 44 p. URL https://www.pasteurorg.ru/files/materials/news/2023/Yers_InfoBull2021.pdf13 (date of the application: 10.09.2023).
13. Chesnokova M. V. Prognosis of the incidence of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis in the long term / M. V. Chesnokova, V. T. Klimov, A. Y. Nikitin // *Infection and immunity*. 2017. No S. P. 175. – EDN UVYRRN.
14. Genetic diversity and distribution of virulence-associated genes in *Y. enterocolitica* and *Y. enterocolitica*-like isolates from humans and animals in Poland / Morka K. et al. // *Pathogens*. 2021. Vol. 10. No. 1. P. 65. doi: 10.3390/pathogens10010065.
15. Evidence of Extensive Circulation of *Yersinia enterocolitica* in Rodents and Shrews in Natural Habitats from Retrospective and Perspective Studies in South Caucasus Imnadze T. et al. // *Pathogens*. 2021. Vol. 10. No. 8. P. 939. doi: 10.3390/pathogens10080939.
16. Swift S. M. et al. Thermophile lytic enzyme fusion proteins that target *Clostridium perfringens* // *Antibiotics*. 2019. T. 8. No 4. C. 214. doi: 10.3390/antibiotics8040214.
17. Gutierrez D. et al. Effective removal of staphylococcal biofilms by the endolysin LysH5 // *PloS one*. 2014. T. 9. No. 9. C. e107307. doi: 10.1371/journal.pone.0107307.
18. Prospects of bacteriophage collections in disinfectant applications / S. S. Issabekov et al. // *Veterinary World*. 2022. T. 15. No 1. C. 220. doi: 10.14202/vetworld.2022.220-231.