

УДК: 619:579.842.14:632.682
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.32

МЕТАПРОФИЛАКТИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗА В ПТИЦЕВОДЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ: ОБЗОР

Лаишевцев А.И. * ^{1,2} – к.б.н., заведующий лабораторией (ORCID 0000-0002-5050-2274), Капустин А.В. ² – д. биол. н, доцент, заместитель директора (ORCID 0000-0003-0136-2487), Смирнов Д.Д. ^{1,2} – к.в.н., научный сотрудник (ORCID 0000-0003-23-44-3755), Пименов Н.В. ^{1,3} – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой (ORCID 0000-0003-1658-1949), Лелев С.В. ⁴ – к.б.н., ведущий научный сотрудник (ORCID 0000-0002-0049-3728).

¹ ООО «ЦБО Микроэкологии» (Evolink)

² Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

³ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия

⁴ Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Москва, Россия

* a-laishevtsev@bk.ru

Ключевые слова: Salmonella spp., этиология, устойчивость к противомикробным препаратам, бактериофаги, профилактика, биодезинфекция.

Key words: Salmonella spp., etiology, antimicrobial drug resistance, bacteriophages, prevention, biodesinfection.

Поступила: 15.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

Метапрофилактика направлена на предупреждение повторных возникновений вспышек и выделяемости возбудителя инфекционной болезни. Сальмонеллез продолжает оставаться серьезной угрозой птицеводству и конечному потребителю продуктов отрасли. Показатели заболеваемости сальмонеллезом населения в мире из года в год остаются стабильно высокими, несмотря на все усилия, которые предпринимаются медицинским сообществом. В первую очередь данное явление стоит ассоциировать с высоким уровнем контаминации пищевой продукции, в особенности, получаемой в птицеводческой отрасли. Это обуславливает стационарность инфекции и повторные возникновения эпизоотических очагов. Существующие данные эпизоотического и эпидемиологического контроля птицеводческих и перерабатывающих предприятий вероятно не отражают в полной мере объективную картину по сальмонеллезу. Решением проблемы могло бы стать введение национальных государственных программ по контролю, профилактике и борьбе с сальмонеллезом. Перспективы данного направления подчеркиваются рядом исследователей, находящихся в постоянном поиске более эффективных средств и способов борьбы с обозначенной патологией. Результаты исследований проведенные на базе ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в рамках выполнения мониторинга демонстрируют расширение спектра нетрадиционных серова-

риантов сальмонелл циркулирующих на птицеводческих предприятиях РФ. Ввиду чего актуальность поиска и внедрения новых способов борьбы с сальмонеллезом повышается. Представленный обзор охватывает историю и таксономию бактерий рода *Salmonella*, факторы патогенности возбудителя, обуславливающие широкое распространение инфекции, передачу, этиопатогенез сальмонеллеза, механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам и иные особенности, а также меры метапрофилактики сальмонеллезной инфекции, в т.ч. с использованием биодезинфектантов на основе бактериофагов.

ВВЕДЕНИЕ/INTRODUCTION

Бактерии рода *Salmonella* могут считаться одними из наиболее важных патогенов, провоцирующих пищевые токсикоинфекции в мире. При этом, основным источником инфицирования человека являются продукты птицеводства (47 % источников сальмонеллеза у людей) (Center for Disease Control CDC, 2016; European Food Safety Authority EFSA, 2017, 2021). В Европейском союзе каждый год регистрируются свыше 85 000 случаев болезни, в Китае сальмонелла вызывает примерно 22 % болезней пищевого происхождения, а сальмонеллез занимает четвертое место среди наиболее распространенных заболеваний пищевого происхождения, вызываемых микробными агентами [1]. По данным Всероссийского государственного центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ВГНКИ), ежегодные мировые потери от сальмонеллез в мире оцениваются в \$1-3 млрд., включая медицинские расходы, убытки сельхозпроизводителей с учетом затрат на мониторинговые и профилактические исследования [2].

Данные Россельхознадзора за 2019-2022 гг. [3], в соответствии с которыми установлено неблагополучие нескольких десятков пунктов, говорят о спорадических случаях официальной регистрации инфекции в птицеводческих предприятиях РФ и, вероятно, не отражают истинных масштабов болезни. Проблема заключается в отсутствии национальной программы профилактики и контроля сальмонеллеза, где были бы закреплены обязательные производителем и государством меры к исполнению. Национальные государственные программы по контролю, профилактике и борьбе с сальмонеллезом

способствуют обеспечению биологической безопасности птицеводческой продукции, тем не менее, научное сообщество находится в постоянном поиске эффективных средств метапрофилактики сальмонеллеза, эрадикации возбудителя и элиминации инфекта из технологических объектов, систем и, соответственно, продукции птицеводства.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ/BODY

В ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в рамках мониторинга инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и птиц, в том числе ранее не описанных на территории РФ, в 2019 – 2021 гг. было исследовано 4009 проб патологического материала на птицеводческих предприятиях (паренхиматозные органы, объекты внешней среды, пробы бахил с пометом, корма, инкубационные отходы), из которых было выявлены следующие серовары *Salmonella* spp.: *Salmonella* London – 105 проб (2,6 %), *Salmonella* Takoradi – 35 проб (0,9 %), *Salmonella* Infantis – 33 пробы (0,8 %), *Salmonella* Enteritidis – 15 проб (0,4 %), *Salmonella* Nohanga – 12 проб (0,3 %), *Salmonella* Reading – 7 проб (0,2 %). Эти результаты проявляют расширяющийся спектр нетрадиционных серовариантов сальмонеллы в роли возбудителей.

Салмон и Смит впервые выделили *Bacillus Cholerae-suis*, ныне классифицированную как *Salmonella* Enterica, от свиней. Сальмонеллы относятся к семейству энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*), роду сальмонелл (*Salmonella*), подразделяющемуся на два вида: энтерика (*enterica*) и бонгори (*bongori*), семь подвидов: I, II, IIIa, IIIb, IV, V и VI., объединяющих более 2500 сероваров, разделенных по набору соматических антигенов на 46 серогрупп. В 2005 году был классифицирован

третий вид – *S. subterranea*, но вскоре после этого было показано, что он не относится к роду *Salmonella* [4].

Сальмонеллы способны адаптироваться к условиям окружающей среды, которые значительно отличаются от их нормального диапазона роста. Некоторые штаммы способны расти при 54 °C, а некоторые – даже, при 2-4 °C. *Salmonella Enteritidis* может пережить высыхание и сохраняться в течение многих месяцев в ассоциации с частицами пыли на вентиляторах, полах и кормушках. Температура является наиболее важным фактором, определяющим скорость размножения бактерий. Большинство загрязненных яиц изначально содержит менее 1 клетки *Salmonella Enteritidis*/мл яичного желтка или белка. При температуре 15 °C популяции *Salmonella Enteritidis* в яичных желтках могут удваиваться каждые 3-4 ч. Быстрое охлаждение яиц до 7,2 °C может уменьшить миграцию *Salmonella Enteritidis* из белка через мембрану вителлина в питательный желток, где может происходить размножение *Salmonella Enteritidis* [5]. Сальмонелла может экспрессировать белки кислотного шока (RpoS-фактор, PhoPQ и Fur) для выживания при низком желудочно-кишечном pH и воздействии короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике птицы, а также белки, ассоциированные с фимбрией (Fim, Lpf и Pef), чтобы облегчить адгезию бактерий к поверхности кишечных клеток хозяина [6].

Вирулентность патогенной *Salmonella* spp. ассоциируется как с хромосомными, так и с плазмидными генами. В бактериальной хромосоме имеются большие генные кассеты, называемые островками патогенности (SPIs), которые кодируют почти 60 генов, ответственных за специфические взаимодействия с организмом хозяина. Серотипы сальмонелл можно разделить на ограниченные хозяином, специфические для хозяина, и универсальные серотипы, что имеет важное значение для эпидемиологии и общественного здравоохранения. Специфические серотипы хозяина, например, серотипы Ss. Paratyphi A, Gallinarum biovars Gallinarum

и Pullorum, или Typhi вызывают заболевание только у одного вида хозяина. С другой стороны, ограниченные серотипы хозяина преимущественно ассоциированы с одним видом хозяина, но могут вызывать заболевания и у других видов. *Salmonella* Dublin, например, адаптирована к крупному рогатому скоту, но также были задокументированы инфекции у мелких жвачных животных, свиней и людей, а серотип *Choleraesuis* адаптирован к свиньям, но также был выделен из ряда других видов хозяев.

Общие серотипы, такие как *Salmonella* Typhimurium, обычно вызывают заболевание у широкого круга хозяев, хотя для некоторых подтипов был описан узкий диапазон хозяев, например, подтипы typhimurium DT2 и DT99 адаптированы только к голубям. Серотипы с широким и узким диапазоном хозяев, по-видимому, различаются по клиническим проявлениям, хотя другие факторы, такие как вид хозяина, возраст и сопутствующее заболевание, также влияют на клинические проявления. Инфекции с общими серотипами часто характеризуются высокой заболеваемостью, но низкой смертностью, а желудочно-кишечные симптомы являются преобладающим клиническим проявлением. Напротив, инфекции с адаптированными или ограниченными серотипами хозяина, такие как *Choleraesuis*, *Abortusequi*, *Gallinarum* biovar *Gallinarum* или *Gallinarum* biovar *Pullorum* обычно характеризуются низкой заболеваемостью и высокой смертностью, а системные заболевания являются распространенными [7].

Из более чем 2500 серотипов сальмонелл лишь небольшая часть (10 %) связана с коммерческой яичной и птицеводческой промышленностью [6]. Стада бройлеров относятся к числу основных резервуаров сальмонелл и являются важным средством передачи бактерий, поэтому употребление мяса птицы считается фактором риска развития сальмонеллезных инфекций у человека. Еще одним важным аспектом, связанным с передачей патогенов с пищей животного происхождения,

является высокая дисперсия антибиотикорезистентных штаммов. Использование антимикробных препаратов как в медицине человека, так и в ветеринарии способствует селективному давлению, благоприятствующему появлению резистентных штаммов и сужающему выбор доступных терапевтически эффективных препаратов.

Распространенность сероваров сальмонелл имеет вариабельность. *Salmonella* Minnesota считается одним из наиболее распространенных серотипов у кур-несушек в Чаде, а также на бройлерных фермах Бельгии. Однако он редко ответственен за вспышки сальмонеллеза человека во всем мире (EFSA, 2021). В противоположность этому, *Salmonella* Infantis является одним из распространенных серотипов, который регулярно исследуется в племенных стадах Европейского союза, поскольку он был вовлечен в вспышки сальмонеллеза в странах-членах (EFSA, 2014, 2019, 2022). В свою очередь *Salmonella* Heidelberg был включен в список 4 наиболее часто выделяемых серотипов у цыплят-бройлеров и людей в Соединенных Штатах с 1970 по 2009 год (CDC, 2013). Из-за многофакторной природы передачи сальмонелл в пищевой цепи часто не удается установить корреляцию между наиболее распространенными серотипами у домашней птицы и наиболее распространенными серотипами, вовлеченными в официально регистрируемый сальмонеллез человека. В последние два десятилетия *Salmonella* Enteritidis была преобладающим серотипом в стадах домашней птицы, мясе бройлеров и столовых яйцах. Однако уже несколько лет проявляется постепенное снижение частоты выделяемости *Salmonella* Enteritidis по сравнению с другими нетифоидными серотипами. В нашей стране мы наблюдаем пока тенденцию, а, например, в Бразилии отмечается уже преобладание. Это сокращение может быть следствием программ борьбы с сальмонеллой, осуществляемых птицеводческой промышленностью [8].

Считается, что, когда распространен-

ность одного серотипа падает, появляются другие серотипы и занимают его экологическую нишу. В Бельгии после внедрения вакцинации в рамках комплексной стратегии борьбы с *S. Enteritidis*, появилось несколько серотипов сальмонелл, занявших свою прежнюю экологическую нишу и впоследствии исчезнувших. В США наиболее часто идентифицируемыми сероварами, ассоциированными с инфекциями человека, являются *Salmonella* Enterica серовары Typhimurium, Enteritidis, Newport, Heidelberg [9]. Серовары первой половины прошлого века, такие как *Salmonella* Pullorum и *Gallinarum*, были успешно искоренены из сельскохозяйственной птицы (кур мясного и яичного направления продуктивности, индейки) в России, благодаря строгим исполнениям ветеринарного законодательства СССР (Мероприятия по профилактике и ликвидации заболевания кур и индеек пуллорозом-тифом), а именно исследованию птицы в ККРНГА с пуллорным антигеном, а в США с помощью таких программ, как NPIP (Национальный план улучшения птицеводства). Впоследствии, *Salmonella* Enteritidis стала преобладающим сероваром, колонизировав птиц [10]. Было выдвинуто несколько потенциальных объяснений появления *S. Enteritidis*, в том числе то, что, поскольку иммунитет стада к *Salmonella* Pullorum и *Salmonella* Gallinarum снизился после эрадикации, *Salmonella* Enteritidis заполнила свою экологическую нишу в коммерческой птице и размножилась в популяциях птиц [11]. Кроме того, математические модели показали, что *Salmonella* Gallinarum конкурентно исключала *Salmonella* Enteritidis у домашней птицы. *Salmonella* Gallinarum экспрессирует иммунодоминантный липополисахаридный антиген O9 на своих клеточных поверхностях, что, возможно, способствует исключению *Salmonella* Enteritidis. Это исключение может быть связано с повышенной способностью *Salmonella* Gallinarum колонизировать и/или выживать благодаря адаптивному иммунитету у домашней птицы [12].

Из-за существования нескольких по-

тенциальных источников инфицирования борьба с сальмонеллами на птицеводческих предприятиях является сложной задачей.

Комитет пищевой гигиены комиссии ФАО/ВОЗ «Кодекс Алиментариус» разработал Руководство по контролю кампилобактерий и отдельных видов сальмонелл в курином мясе с использованием трехуровневого подхода, а именно (см. таблицу 1):

- GMP (хорошая, надлежащая гигиеническая практика) включает биобезопасность, мойку и дезинфекцию;

- различные оперативные меры, которые основаны на количественной оценке уровня опасности, например, дезинфекция тушек в процессе переработки;

- меры, основанные на оценке риска или иной информации о риске [13].

Таблица 1
Различные подходы к биозащите в птицеводстве в системах разных стран

Показатель	Бразилия	Япония	Мексика	Нидерланды	Россия	Швеция	США
Годовое производство мяса птицы, т. *	14914,6	2250,3	3338,4	1015,3	4543,0	1565,0	19568,0
Обязательное тестирование на сальмонеллез племенной птицы	да	нет	нет	да	да	да	нет
Повторное использование подстилки у бройлеров**	да	да	нет	нет	нет	нет	да
Обязательный контроль кормов	нет	нет	нет	да	да	да***	нет
Воздушное или водяное охлаждение тушек	в основном водяное	водяное	водяное	воздушное	в основном водяное	воздушное	в основном водяное
Использование химических вспомогательных средств переработки	нет	да	да	нет	да	нет	да

* данные Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО);

** подстилка может быть использована повторно для следующих партий с обеззараживанием или без него;

***включает обязательную термообработку.

Биозащиту следует рассматривать как базовый принцип профилактики сальмонеллеза, как страховую премию за более предсказуемое будущее. Оперативная биобезопасность включает в себя множество управленческих стратегий и рутинных процедур, направленных на предотвращение внедрения возбудителей инфекционных заболеваний и реализуемых на ежедневной основе. Меры биозащиты должны быть адаптированы к конкретным биологическим и физическим объектам и бизнес-операциям каждого производителя.

К факторам риска относятся следующие объекты: племенной материал, персонал, посетители, транспорт, корма (контаминация соевого шрота *Salmonella* spp. варьирует от 12 до 62 % [14]), вода, территория и птичники, представители дикой фауны (дикая и синантропная птица, летучие мыши, грызуны, насекомые, земноводные) перерабатывающие предприятия. Следует отметить, что грызуны, жуки-чернотелки, дикие и синантропные птицы являются основными резервуарами и источниками сальмонеллезной инфекции для птицы и позволяют сальмонелле выживать даже после очистки и дезинфекции птичников. Одна мышь может произвести более 100 фекальных гранул за 24 ч, и каждая фекальная гранула может содержать до 230 000 бактериальных клеток *Salmonella Enteritidis*. Теоретически одна зараженная мышь могла за один день поместить в курятник до 23 миллионов бактериальных клеток *Salmonella Enteritidis*. Мышиные фекальные гранулы темного цвета, размером с семя хорошо заметны на фоне желтого корма, и цыплята их активно потребляют [15].

Ограничение размножения сальмонеллы в кормах требует сохранения кормовых ингредиентов и готовых кормов сухими на всех стадиях производства и хранения. В условиях низкой активности воды клетки сальмонеллы в загрязненном корме остаются в вегетативном состоянии, и их численность существенно не увеличивается.

Уничтожение сальмонелл в корме осу-

ществляется путем добавления химических веществ или температурной обработки. Химические кормовые добавки, используемые для борьбы с сальмонеллами в кормах, обычно состоят из одной или нескольких органических кислот, формальдегида или комбинации органических кислот и формальдегида. Недиссоциированные органические кислоты проникают через липидные мембраны клеток сальмонелл и диссоциируют на ионы водорода и анионы органических кислот в цитоплазме бактерий. Ионы водорода подкисляют бактериальную цитоплазму, заставляя бактериальные клетки расходовать энергию на поддержание нейтрального pH, анионы органических кислот нарушают синтез ДНК и препятствуют репликации бактерий. После добавления в корм требуется от 24 до 48 ч. и более, прежде чем органические кислоты смогут оказать свое максимальное влияние на снижение численности сальмонелл. Защита корма может длиться несколько недель.

Пропионовая кислота и муравьиная кислота, как отдельно, так и в виде смешанной смеси, являются основными органическими кислотами, используемыми в кормах для борьбы с сальмонеллой. Показано, что муравьиная и пропионовая кислоты снижают содержание сальмонелл в загрязненных кормах через 24-72 ч., а также уменьшают колонизацию сальмонеллами кишечника и фекальное загрязнение у цыплят, потребляющих обработанный корм.

Формальдегид является дезинфицирующим средством, вызывающим необратимые поперечные связи белков в бактериях, и действует быстро, но не оказывает длительного антимикробного действия. Было обнаружено, что формальдегид в сочетании с органическими кислотами и терпенами более эффективен в снижении загрязнения кормов сальмонеллами, чем только органические кислоты [16].

Термообработанный гранулированный корм может снизить риск занесения сальмонеллы в птичий стада загрязненными кормовыми ингредиентами. Процесс гра-

нулирования включает кондиционирование (смешивание пара с кормом), гранулирование (прессование кондиционированного корма через металлические матрицы) и охлаждение (удаление тепла и влаги). Кондиционирование является наиболее эффективным шагом в уничтожении сальмонелл, в то время как тепло, создаваемое трением во время гранулирования, присутствует менее секунды и мало влияет на инактивацию сальмонелл. Эффективность термической обработки при деструкции бактериальных патогенов зависит от содержания влаги. Корм, изготовленный в форме гранул, должен иметь минимальное содержание влаги (14,5 %) перед гранулированием и должен подвергаться воздействию температуры 87,7 °C (или выше) или минимальной температуре 73,9 °C в течение не менее 20 мин. [17].

Применение про- и пребиотиков при сальмонеллезе следует рассматривать скорее, как патогенетическую терапию. Пробиотики – это препараты или продукты, содержащие жизнеспособные, определенные микроорганизмы в достаточном количестве, чтобы изменить микрофлору желудочно-кишечного тракта хозяина и, тем самым, оказать благотворное воздействие на здоровье. Пребиотики избирательно стимулируют рост или активность ограниченного числа бактерий в кишечном тракте. В большинстве случаев, это – олигосахариды, которые сопротивляются ферментативной деградации и всасыванию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта до достижения слепой кишки, где они гидролизуются и ферментируются полезными бактериями, такими как бифидобактерии и лактобациллы [18]. Средства про- и пребиотиков и методы метапрофилактики на их основе пытаются манипулировать микробиотой в кишечнике, которая может обеспечить защиту от колонизации сальмонеллы несколькими способами: во-первых, производством антимикробных веществ (летучих жирных кислот, бактериоцинов или перекиси водорода; во-вторых, уменьшением доступности ниш для коло-

низации, конкурируя за места прикрепления на люминальной поверхности энтероцитов; в-третьих, конкуренцией за ограниченные питательные вещества и, наконец, - в стимуляции иммунной системы.

Пробиотики и пребиотики, однако, могут иметь ограниченный успех по разным причинам [19]. Так, при ограничении кормления перед убоем (бройлеры) и во время линьки (несушки) птица наиболее восприимчива к колонизации сальмонеллами из-за больших сдвигов в кишечнике популяций микроорганизмов. Именно в эти периоды времени пробиотики и пребиотики, вводимые в корм, либо не защищают, либо обеспечивают лишь ограниченную защиту птиц в виде снижения титров сальмонелл, но не устраняя бактерии [20, 21]. Снижение эффективности пробиотиков происходит частично из-за отмирания анаэробных бактерий в результате их чувствительности к кислороду. Кроме того, на начальных стадиях кишечной инфекции сальмонеллы могут проникать через кишечный барьер в макрофаги. Оказавшись внутри макрофагов, сальмонелла обладает способностью уклоняться от лизиса, что потенциально приводит к системной сальмонеллезной инфекции у птиц [22].

Имеются и другие, менее затратные пути решения проблемы сальмонеллеза, одним из которых, по нашему мнению, является использование бактериофагов. Поисковые исследования о возможности применения бактериофагов по обработке птицы перед ее отправкой на мясоперерабатывающие предприятия и использования бактериофагов в качестве биодезинфектантов проводятся «Центром биотехнологической обработки продуктов питания при Институте прикладной микробиологии» (ЦБО «Микробиологии»). Центр создан для проведения исследовательской деятельности по направлению «Биотехнологии в сельском хозяйстве и промышленности» и является участником проекта создания и обеспечения функционирования инновационного центра «Сколково», имеет запатентованную технологию производства бактериофагов.

Предлагаемые технологические решения позволяют создавать продукты, опережающие мировые аналоги по спектру элиминируемых бактерий-мишеней.

На современном этапе бактериофаги используются в медицине в качестве антимикробных препаратов при генерализованных септических заболеваниях, бактериальных инфекциях желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, органов зрения, дыхательных путей, урогенитального тракта, ожоговых ранах, хирургических инфекциях [23]. Перспективными выглядят результаты исследований по изучению эффективности фаговых литических ферментов бактериофагов в качестве терапевтических препаратов. Имеется ряд исследований, показавших, что пептидогликанлизирующий фермент бактериофагов (эндолизин) вызывает ускоренный лизис клеток соответствующих грамположительных бактерий [24, 25]. Одним из перспективных направлений исследований является изучение возможностей функционирования бактериофагов в биопленках. Особенно эффективным для разрушения микробных биопленок является применение двуединой ферментативной стратегии бактериофага, который уменьшает количество клеток бактериальной биопленки примерно на 4,5 порядка (удаление приблизительно 99,9%), что было примерно на два порядка больше, чем у неферментативного фага [26].

Различают две модели взаимодействия бактериофага с чувствительной клеткой: вирулентный и умеренный тип. Заражение бактерий вирулентными фагами всегда заканчивается литическим эффектом: высвобождением зрелых фаговых частиц, готовых к поражению новых бактериальных клеток. Генетический материал умеренных фагов интегрируется в бактериальную хромосому и размножается синхронно с клеткой хозяина, не вызывая лизиса – такие фаги называются профагами и вызывают лизогенную конверсию. Одним из путей снижения риска распространения нежелательных генов при участии лечебных бактериофагов является применение для фаготерапии исключи-

тельно вирулентных фагов. Именно отсутствие данного контроля сделало противоречивыми лечебно-профилактические эффекты фагообработки против сальмонеллеза в птицеводстве в 20 столетии.

Механизм действия фагов заключается в проникновении через эпителиальные барьеры слизистых оболочек с помощью рецепторзависимого транспорта, активно осуществляемого бокаловидными клетками эпителия кишечника и М-клетками иммунной системы. Перорально введенный бактериофаг быстро достигает очагов локализации инфекции и, уже через час, поступает в общий кровоток, адсорбируется тканями, оседая в первую очередь в лимфатических узлах, печени и селезенке, бурсе (у птиц), а через 1–1,5 ч. – фиксируется в бронхолегочном экссудате, через 2 часа появляется в моче [27].

Необходимость создания, использования и применения бактериофагов в ветеринарии в качестве альтернативы антибиотикам в Российской Федерации предусмотрена «Стратегией предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» (далее Стратегия), В плане мероприятий на 2019-2024 годы от 30 марта 2019 года N 604-р по реализации Стратегии предусмотрено создание банков актуальных бактериофагов с целью изучения их генотипических особенностей, разработки генно-инженерных штаммов ориентированных фагов на базе референс-центров Минздрава России, Роспотребнадзора и Россельхознадзора [28].

Основными направлениями для конструирования и внедрения препаратов на основе бактериофагов в ветеринарной медицине, птицеводстве и перерабатывающей продукты птицеводства отрасли являются [29]:

- 1) лечебно-профилактическое использование;
- 2) бактериофаг-опосредованный биоконтроль, подразумевающий комплекс мер по уничтожению бактерий, поражающих сельскохозяйственные культуры и продуктивных животных на прижизнен-

ном этапе, т.е. до этапа попадания их на перерабатывающие предприятия;

3) фаговый биопроцессинг, используемый для деконтаминации продуктов и полуфабрикатов (например, от возбудителей токсикоинфекций), а также для продления сроков их годности, непосредственно на перерабатывающем предприятии;

4) биодезинфекция объектов ветеринарного надзора, подразумевающая обработку помещения, инвентаря, подстилки, навоза и т.д.

Биодезинфекция объектов ветеринарного надзора является новым направлением в отечественной ветеринарной медицине и метапрофилактике сальмонеллеза. Основанием для использования бактериофагов в дезинфектологии послужил, как опыт применения биодезинфекции в эпидемиологически значимых специализированных отделениях медицинских организаций (отделения интенсивной терапии и реанимации, ожоговые) [30], так и актуальная ситуация с распространением бактерий, устойчивых к химическим дезинфицирующим средствам и антисептикам. Ученые союза университетов Ирландии (Национального университета Ирландии) выяснили, что внесение возрастающих доз дезинфектантов в лабораторные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* приводит к привыканию не только самой бактерии, но и к формированию резистентности к фторхинолонам II поколения (ципрофлоксацин), даже без контакта с антибиотиком! Использование фагирования как метода биологической дезинфекции является в отдельных случаях единственно возможной мерой для элиминации возбудителей инфекций и позволяет в короткие сроки достигать снижения заболеваемости.

В качестве профилактической меры заболеваемости и контроля сальмонеллеза на птицепредприятиях многие компании активно предлагают вакцинопрофилактику. Из-за проблем общественного здравоохранения, связанных с *Salmonella Enteritidis* и *Salmonella Typhimurium*, эти серовары являются мишенями большин-

ства сальмонеллезных вакцин. Имеются как инаktivированные (убитые), так и аттенуированные (живые) вакцины, однако ни один из типов вакцин не обеспечивает полной защиты или перекрестной защиты от всех серогрупп сальмонелл. Учитывая, что вакцины нацелены на *Salmonella Typhimurium* (серогруппа B) и *Salmonella Enteritidis* (серогруппа D), давление отбора на другие распространенные серовары, включая *Salmonella Kentucky* (серогруппа C), может усилиться, потому что эффективность вакцины против антигенно несходных сероваров снижается [31]. Заражение стада и производство зараженных яиц все еще могут происходить, но с меньшей частотой, чем можно было бы ожидать в невакцинированных стадах [32]. Тем не менее, ни одна вакцина не является 100 % эффективной в борьбе с сальмонеллаинфекцией. По данным Darrell W. и соавт. низкая эффективность вакцин *Salmonella Enteritidis* была связана с неспособностью обеспечить адекватный контроль над грызунами, неадекватной очисткой и дезинфекцией, лишением корма или воды или экологическими стрессами, такими как чрезмерная жара [33]. Это подчёркивает, что в профилактике сальмонеллезной инфекции все составляющие имеют значение.

Не смотря на вводимые ограничения в связи с мероприятиями по сдерживанию антибиотикорезистентности, признанной Всемирной организацией здравоохранения глобальной угрозой человечеству, у нас в стране и ряде других государств - основных производителей мяса птицы и яиц, антибиотики остаются в основе программ метапрофилактики сальмонеллеза и других бактериозов на птицефабриках. Что касается уровней устойчивости к противомикробным препаратам сальмонеллы, то в Бразилии эти уровни варьируются от 56 % до 100 %, в Соединенных Штатах 74,1 % (доля штаммов, выделенных из куриного мяса, которые были признаны устойчивыми к противомикробным препаратам 7+ групп. Сальмонеллы были отнесены к группе высокого уровня приоритетности для исследований по разра-

ботке новых антибактериальных препаратов, как высоко резистентные (ВОЗ, 2017). Вызывает озабоченность распространение сальмонелл, устойчивых к цефалоспорином и фторхинолонам. Оба класса антимикробных препаратов используются для лечения тяжелых инфекций, и устойчивость к этим препаратам может вызвать серьезные осложнения с точки зрения успешного лечения.

В Китае в тестах на чувствительность к противомикробным препаратам эксперты оценили, что только 41,14 % *Salmonella* spp. чувствительны к противомикробным препаратам, 34,72% были устойчивы более чем к трем классам. Штаммы высокорезистентны к сульфаметоксазол-триметоприму (39,61%), налидиксовой кислоте (39,17%), доксициклину (28,22%) и тетрациклину (27,58%). Резистентность к цефалоспорином и фторхинолонам колебалась от 5,25 до 7,44% и от 19,04 до 24,51% соответственно. Среди устойчивых к пенициллину и цефалоспориноу штаммов 25 изолятов продуцировали β -лактамазы расширенного спектра действия (ESBLs) [34]. Очевидно, что ситуация с антибиотикорезистентностью пока только ухудшается, и это требует новых подходов в метапрофилактике сальмонеллеза на птицеводческих предприятиях.

ВЫВОДЫ/CONCLUSION

Современные аспекты возникновения сальмонеллезов, факторы патогенности, передачи, этиологии, механизмы устойчивости сальмонелл обосновывают нозологический профиль и требуют переориентирования существующих подходов в профилактике и контроле сальмонеллеза птиц. В настоящей статье не ставилась задача детализация этой многофакторной проблемы, вместе с тем систематизированы базовые подходы по мерам метапрофилактики, в т.ч. с использованием биодезинфектантов на основе бактериофагов.

Построение системы профилактики и борьбы с сальмонеллезной инфекцией в птицеводстве должно базироваться на меняющемся этиологическом серовариантном профиле, растущей лекарственной устойчивости и устойчивости к дезинфек-

тантам, способности сальмонелл сохраняться и распространяться в условиях производства через резервуары инфекции и объекты ветеринарного надзора, колонизационной и биопленкообразовательной способности возбудителя.

Учитывая современную эпизоотическую ситуацию и представленные данные этиопатогенеза сальмонеллеза, выстраивание метапрофилактики данной инфекции в птицеводческих предприятиях должно базироваться на системных санитарно-гигиенических мероприятиях, скрининг-контроле и биозащите, основанной на использовании эффективной борьбы с синантропными грызунами и птицами, применении органических кислот для контроля сальмонеллы в кормах, бактериофагов в качестве средств специфической деконтаминации и профилактики угроз, биодезинфекции и, в ряде случаев, применении вакцинации (при риске инфицирования распространенными сероварами широкой патогенности, гомологичных вакцинным формулам в базовой линейке). При этом средства на основе бактериофагов следует уделить место приоритетного выбора в альтернативу антибиотикам. Среди вакцин приоритетнее использовать инактивированные препараты, чтобы не затруднять мониторинг инфекции при циркуляции аттенуированных штаммов.

METAPREVENTION METHODS OF SALMONELLOSIS IN POULTRY FACILITIES: REVIEW

Laishevtcev A.I. * ^{1,2} Candidate of Biological Sciences, head of laboratory (ORCID 0000-0002-5050-2274), **Kapustin A.V.** ² Doctor of Biological Sciences, assistant professor, deputy director (ORCID 0000-0003-0136-2487), **Smirnov D.D.** ^{1,2} Candidate of Veterinary Sciences, Researcher (ORCID 0000-0003-23-44-3755), **Pimenov N.V.** ³ Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Immunology and Biotechnology (ORCID 0000-0003-1658-1949), **Lenev S.V.** ⁴ Leading Researcher (ORCID 0000-0002-0049-3728).

¹ Center of food biotechnological processing at the institute of applied Microecology LLC, Moscow, Russia

² Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV" (FSC VIEV), Moscow, Russia

³ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Skryabin, Moscow, Russia

⁴ Federal state budgetary institution «The Russia state center for animal feed and drug standardization and quality», Moscow, Russia

* a-laishevtsev@bk.ru

ABSTRACT

Metaphylaxis is aimed at preventing the recurrence of outbreaks and the isolation of the causative agent of an infectious disease. Salmonellosis continues to be a serious threat to the poultry industry and the end consumer of the industry's products. The incidence rates of salmonellosis in the world population from year to year remain consistently high, despite all the efforts made by the medical community. First of all, this phenomenon should be associated with a high level of contamination of food products, especially those obtained in the poultry industry. This causes the stationarity of the infection and the recurrence of epizootic foci. The existing data on epizootic and epidemiological control of poultry and processing enterprises probably do not fully reflect the objective picture of salmonellosis. The solution to the problem could be the introduction of national state programs for the control, prevention and fight against salmonellosis. The prospects of this direction are emphasized by a number of researchers who are constantly looking for more effective means and ways to combat the indicated pathology.

The results of studies carried out on the basis of the FSC VIEV as part of monitoring demonstrate an expansion of the spectrum of non-traditional Salmonella serovariants circulating in poultry farms of the Russian Federation. In view of this, the relevance of the search and implementation of new methods of combating salmonellosis is increasing.

The presented review covers the history and taxonomy of bacteria of the genus *Salmonella*, the pathogenicity factors of the pathogen that cause the widespread infection, transmission, etiopathogenesis of salmonellosis, mechanisms of resistance to antibacterial drugs and other features, as well as measures for metaphylaxis of salmonella infection, incl. using biodesinfectants based on bacteriophages.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhu M., Cui S., Lin L., Xu B., Zhao J., Xia S., et al. Analysis of the aetiology of diarrhea in outpatients in 2007, Henan province, China. *Epidemiology & Infection*. 2012;7:540-548. DOI: 10.1017/S0950268812000970.
2. Белая А. Сальмонеллез промышленного масштаба. Какие риски несет бактерия *Salmonella* для животноводческих предприятий и потребителей. *Агроинвестор*. 2019;9:48-53. Режим доступа: <https://www.agroinvestor.ru/technologies/article/32350-salmonellez>. (дата обращения: 15.02.2023).
3. Официальный сайт Россельхознадзора. Режим доступа: <https://fsvps.gov.ru>. (дата обращения: 15.02.2023).
4. Prevention of *Salmonella* enteritidis in shell eggs during production, storage, and transportation. Final rule. Fed Regist. Food and Drug Administration, HHS; 2009;74 (130):33029-33101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588581>. (дата обращения: 15.02.2023).
5. Gast R.K., Holt P.S., Guraya R. Effect of refrigeration on in vivo penetration of *Salmonella* Enteritidis through the egg yolk membrane. *Journal of food protection*. 2006;69:1426-1429. DOI: 10.4315/0362-028x-69.6.1426.
6. Foley S.L., Nayak R., Hanning I.B., Johnson T.J., Han J., Ricke S.C. Population dynamics of *Salmonella enterica* serotypes in commercial egg and poultry production. *Journal of Applied & Environmental Microbiology*. 2011;77:4273-4279. DOI: 10.1128/AEM.00598-11.
7. Mahmood A.K., Khan M.S., Khan M.A., Khan M.A., Bilal M. Prevalence of *Salmo-*

- nella in diarrheic adult goats in field conditions. *Journal of Animal & Plant Sciences*. 2014;24(1):98-102. URL: <https://thejaps.org.pk/docs/v-24-1/15.pdf>. (дата обращения: 15.02.2023).
8. Voss-Rech D., Vaz C.S., Alves L., Coldebella A., Leão J.A., Rodrigues D.P., Back A. A temporal study of Salmonella enterica serotypes from broiler farms in Brazil. *Poultry Science Journal*. 2015;94:433-441. DOI: 10.3382/ps/peu081.
9. Salmonella surveillance: annual summary. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. 2008; URL: <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20080918002957/http://cdc.gov/salmonella>. (дата обращения: 15.02.2023).
10. Пименова В.В., Лаишевцев А.И., Пименов Н.В. Основные направления оздоровительных мероприятий при сальмонеллезе птиц: принципы и недостатки антибиотикообработок. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. 2017;11(71):496-510. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-ozdorovitelnyh-meropriyatiy-pri-salmonelleze-ptits-printipy-i-nedostatki-antibiotikoobrabotok>. (дата обращения: 15.02.2023).
11. Пименов Н.В., Лаишевцев А.И. *Современные аспекты борьбы с сальмонеллезной инфекцией в птицеводстве*. М.: Старая Басманная; 2017. 172 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009622890?ysclid=le67zk8yy263460325>. (дата обращения: 15.02.2023).
12. Velge P., Cloeckaert A., Barrow P. Emergence of Salmonella epidemics: the problems related to Salmonella enterica serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes. *Vet. Res*. 2015;36:267-288. DOI: 10.1051/vetres:2005005.
13. Руководство по контролю кампилобактер и salmonella в курином мясе (CAC/GL78-2011). Кодекс Алиментариус; 2011. Режим доступа: <https://base.garant.ru/71796276/?ysclid=le69d0xftx867442320>. (дата обращения: 15.02.2023).
14. Wierup M., Kristoffersen T. Prevention of Salmonella contamination of finished soybean meal used for animal feed by a Norwegian production plant despite frequent Salmonella contamination of raw soybeans, 1994-2012. *Journal Acta Vet. Scandinavica*. 2014;56:41. DOI: 10.1186/s13028-014-0041-7.
15. Trampel D.W., Holder T.G., Gast R.K. Integrated farm management to prevent Salmonella Enteritidis contamination of eggs. *Journal of Applied Poultry Research*. 2014;23(2):353-362. URL: <https://doi.org/10.3382/japr.2014-00944>. (дата обращения: 15.02.2023).
16. Carrique-Mas J.J., Bedford S., Davies R.H. Organic acid and formaldehyde treatment of animal feeds to control Salmonella: Efficacy and masking during culture. *Journal Applied Microbiology*. 2007;103:88-96. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.03233.x.
17. Animal and Plant Health Inspection System USDA. National Poultry Improvement Plan and Auxiliary Provisions (APHIS 91-55-088); 2011. URL: <https://archive.org/details/nationalpoultryi5508cent>. (дата обращения: 15.02.2023).
18. Park S.H., Hanning I., Perrota A., Bench B.J., Alm E., and Ricke S.C. Modifying the gastrointestinal ecology in alternatively raised poultry and the potential for molecular and metabolomics assessment. *Poultry Science Journal*. 2013;92:546-561. DOI: 10.3382/ps.2012-02734.
19. Rehman H., Vahjen W., Kohl-Parisini A., Ijaz A., Zentek J.J. Influence of fermentable carbohydrates on the intestinal bacteria and enteropathogens in broilers. *Worlds Poultry Science Journal*. 2009;65:75-90. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Influence-of-fermentable-carbohydrates-on-the-and-Rehman-Vahjen/72847917302ffa20d6aa9de19e4f5dc01d3d85d6>. (дата обращения: 15.02.2023).
20. Donalson L.M. et al. The influence of a fructooligosaccharide prebiotic combined with alfalfa molt diets on the gastrointestinal tract fermentation, Salmonella enteritidis infection, and intestinal shedding in laying

- hens. *Poultry Science Journal*. 2008;87:1253-1262. DOI: 10.3382/ps.2007-00166.
21. Van I.F. et al. The use of organic acids to combat *Salmonella* in poultry: a mechanistic explanation of the efficacy. *Avian Pathol*. 2005;35:182-188. DOI: 10.1080/03079450600711045.
22. Brown N.F. et al. *Salmonella* pathogenicity island 2 is expressed prior to penetrating the intestine. *PLoS Pathog*. 2005;1(3):e32. DOI: 10.1371/journal.ppat.0010032.
23. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. *Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения*. Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ; 2018.
24. Мирошников К.А., Чертков О.В., Назаров П.А., Месянжинов В.В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные противобактериальные агенты. *Успехи биологической химии*. 2006;46:65-98. Режим доступа: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/miroshnikov.pdf?ysclid=le6av7yaam977818509>. (дата обращения: 15.02.2023).
25. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science*. 2010;294:2170-2172. DOI: 10.1126/science.1066869.
26. Алешкин В.А. Алешкин А.В., Афанасьев С.С. Бактериофаги в России: прошлое, настоящее и будущее. Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности: международная научно-практическая конференция. Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина; 2013. Том I. С. 139-144. Режим доступа: <http://lib.ugsha.ru:8080/handle/123456789/6570>. (дата обращения: 15.02.2023).
27. Асланов Б.И. Эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам. *Медицинский совет*. 2016; спецвыпуск:3-7.
28. Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019 - 2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» Информационно-правовой портал Гарант.ру; 2019. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72116668/?ysclid=le6bfpceer620247637>. (дата обращения: 15.02.2023).
29. Васильев Д.А., Золотухин С.Н. *Бактериофаги микроорганизмов значимых для животных, растений и человека*. Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина; 2013. 10-14 с. Режим доступа: <http://lib.ugsha.ru:8080/handle/123456789/196>. (дата обращения: 15.02.2023).
30. Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов. Методические рекомендации МР 3.5.1.0101-15. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов; 2015. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456012604?ysclid=le6bwo9ycq142003067>. (дата обращения: 15.02.2023).
31. Foley S.L., Nayak R., Hanning I.B., Johnson T.J., Han J., Ricke S.C. Population Dynamics of *Salmonella enterica* Serotypes in Commercial Egg and Poultry Production. *Journal Applied Envir. Microbiology*. 2011;77:4273-4279. DOI: 10.1128/AEM.00598-11.
32. Park S.H., Hanning I., Perrota A., Bench B.J., Alm E., Ricke S.C. Modifying the gastrointestinal ecology in alternatively raised poultry and the potential for molecular and metabolomics assessment. *Poultry Science*. 2013;92:546-561. DOI: 10.3382/ps.2012-02734.
33. Trampel D.W., Holder T.G., Gast R.K. Integrated farm management to prevent *Salmonella* Enteritidis contamination of eggs. *Journal of Applied Poultry Research*. 2014;23(2):353-362. URL: <https://doi.org/10.3382/japr.2014-00944>. (дата обращения: 15.02.2023).
34. Kuang X., Hao H., Dai M., Wang Y., Ahmad I., Liu Z., Zonghui Y. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from farm animals in China.

Journal Front Microbiology. 2015;22 (6):602. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00602.

REFERENCES

1. Zhu M., Cui S., Lin L., Xu B., Zhao J., Xia S., et al. Analysis of the aetiology of diarrhea in outpatients in 2007, Henan province, China. *Epidemiology & Infection.* 2012;7:540-548. DOI: 10.1017/S0950268812000970.
2. Belaya A. Industrial spread of salmonellosis. Risks of salmonella bacteria for farmer facilities and consumers. *Agroinvestor.* 2019;9:48-53. (In Russ.) URL: <https://www.agroinvestor.ru/technologies/article/32350-salmonellez>.
3. Official Rossel'hosnadzor website. URL: <https://fsvps.gov.ru>.
4. Prevention of Salmonella enteritidis in shell eggs during production, storage, and transportation. Final rule. Fed Regist. Food and Drug Administration, HHS; 2009;74 (130):33029-33101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588581>. (дата обращения: 15.02.2023).
5. Gast R.K., Holt P.S., Guraya R. Effect of refrigeration on in vivo penetration of Salmonella Enteritidis through the egg yolk membrane. *Journal of food protection.* 2006;69:1426-1429. DOI: 10.4315/0362-028x-69.6.1426.
6. Foley S.L., Nayak R., Hanning I.B., Johnson T.J., Han J., Ricke S.C. Population dynamics of Salmonella enterica serotypes in commercial egg and poultry production. *Journal of Applied & Environmental Microbiology.* 2011;77:4273-4279. DOI: 10.1128/AEM.00598-11.
7. Mahmood A.K., Khan M.S., Khan M.A., Khan M.A., Bilal M. Prevalence of Salmonella in diarrheic adult goats in field conditions. *Journal of Animal & Plant Sciences.* 2014;24(1):98-102. URL: <https://thejaps.org.pk/docs/v-24-1/15.pdf>. (дата обращения: 15.02.2023).
8. Voss-Rech D., Vaz C.S., Alves L., Coldebella A., Leão J.A., Rodrigues D.P., Back A. A temporal study of Salmonella enterica serotypes from broiler farms in Brazil. *Poultry Science Journal.* 2015;94:433-441. DOI: 10.3382/ps/peu081.
9. Salmonella surveillance: annual summary. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. 2008; URL: <https://webarchive.library.unt.edu/eot2008/20080918002957/http://cdc.gov/salmonella>. (дата обращения: 15.02.2023).
10. Pimenova V.V., Laishevtsev A.I., Pimenov N.V. The main directions of health-improving measures for avian salmonellosis: principles and disadvantages of antibiotic treatments. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences.* 2017;11 (71):496-510. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-ozdorovitelnyh-meropriyatii-pri-salmonelleze-ptits-printsiipy-i-nedostatki-antibiotikoobrabotok>.
11. Pimenov N.V., Laishevtsev A.I. Modern aspects of the fight against salmonella infection in poultry farming. M.: Old Basmanaya; 2017. 172 с. (In Russ.) URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009622890?ysclid=le67zk8yy263460325>.
12. Velge P., Cloeckert A., Barrow P. Emergence of Salmonella epidemics: the problems related to Salmonella enterica serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes. *Vet. Res.* 2015;36:267-288. DOI: 10.1051/vetres:2005005.
13. Guidelines for the control of campylobacter and salmonella in chicken meat (CAC/GL78-2011). Codex Alimentarius; 2011. URL: <https://base.garant.ru/71796276/?ysclid=le69d0xftx867442320>.
14. Wierup M., Kristoffersen T. Prevention of Salmonella contamination of finished soybean meal used for animal feed by a Norwegian production plant despite frequent Salmonella contamination of raw soy beans, 1994-2012. *Journal Acta Vet. Scandinavica.* 2014;56:41. DOI: 10.1186/s13028-014-0041-7.
15. Trampel D.W., Holder T.G., Gast R.K. Integrated farm management to prevent Salmonella Enteritidis contamination of eggs. *Journal of Applied Poultry Research.* 2014;23(2):353-362. URL: <https://>

- doi.org/10.3382/japr.2014-00944. (дата обращения: 15.02.2023).
16. Carrique-Mas J.J., Bedford S., Davies R.H. Organic acid and formaldehyde treatment of animal feeds to control *Salmonella*: Efficacy and masking during culture. *Journal Applied Microbiology*. 2007;103:88-96. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.03233.x.
17. Animal and Plant Health Inspection System USDA. National Poultry Improvement Plan and Auxiliary Provisions (APHIS 91-55-088); 2011. URL: <https://archive.org/details/nationalpoultryi5508cent>. (дата обращения: 15.02.2023).
18. Park S.H., Hanning I., Perrota A., Bench B.J., Alm E., and Ricke S.C. Modifying the gastrointestinal ecology in alternatively raised poultry and the potential for molecular and metabolomics assessment. *Poultry Science Journal*. 2013;92:546-561. DOI: 10.3382/ps.2012-02734.
19. Rehman H., Vahjen W., Kohl-Parisini A., Ijaz A., Zentek J.J. Influence of fermentable carbohydrates on the intestinal bacteria and enteropathogens in broilers. *Worlds Poultry Science Journal*. 2009;65:75-90. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Influence-of-fermentable-carbohydrates-on-the-and-Rehman-Vahjen/72847917302ffa20d6aa9de19e4f5dc01d3d85d6>. (дата обращения: 15.02.2023).
20. Donalson L.M. et al. The influence of a fructooligosaccharide prebiotic combined with alfalfa molt diets on the gastrointestinal tract fermentation, *Salmonella enteritidis* infection, and intestinal shedding in laying hens. *Poultry Science Journal*. 2008;87:1253-1262. DOI: 10.3382/ps.2007-00166.
21. Van I.F. et al. The use of organic acids to combat *Salmonella* in poultry: a mechanistic explanation of the efficacy. *Avian Pathol*. 2005;35:182-188. DOI: 10.1080/03079450600711045.
22. Brown N.F. et al. *Salmonella* pathogenicity island 2 is expressed prior to penetrating the intestine. *PLoS Pathog*. 2005;1(3):e32. DOI: 10.1371/journal.ppat.0010032.
23. Alsinbayev M.M., Medvedev U.A., Tuygunov M.M. *Biodrugs and their leading directions of cure-prevention usage*. Ufa: Editorial and Publishing Department of the branch "Immunopreparat" Federal State Unitary Enterprise "Microgen" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018.
24. Miroshnikov K.A., Chertkov O.V., Nazarov O.V., Mesyanjinov V.V. Peptidoglycanizing enzymes of bacteriophages - promising antibacterial agents. *Advances in biological chemistry*. 2006;46:65-98. URL: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/miroshnikov.pdf?ysclid=le6av7yaam977818509>.
25. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science*. 2010;294:2170-2172. DOI: 10.1126/science.1066869.
26. Aleshkin V.A., Aleshkin A.V., Afanasiev S.S. Bacteriophages in Russia: past, present and future. *Bacteriophages: theoretical and practical aspects of application in medicine, veterinary medicine and food industry: international scientific-practical conference*. Ulyanovsk: State Agrarian University named after P.A. Stolypin; 2013. V. I. P. 139-144. URL: <http://lib.ugsha.ru:8080/handle/123456789/6570>.
27. Aslanov B.I. Effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance. *Medical Council*. 2016; special issue:3-7.
28. Decree of the Government of the Russian Federation of March 30, 2019 No. 604-r "On approval of the action plan for 2019-2024 on the implementation of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030" Information and legal portal Garant.ru; 2019. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72116668/?ysclid=le6bfpceer620247637>.
29. Vasilyev D.A., Zolotukhin S.N. Bacteriophages of microorganisms important for animals, plants and humans. Ulyanovsk: Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; 2013. 10-14 p. URL: <http://lib.ugsha.ru:8080/handle/123456789/196>.
30. Biological method of disinfection using bacteriophages. Guidelines 3.5.1.0101-15.

Electronic fund of legal and regulatory documents; 2015. URL: [https://docs.cntd.ru/document/456012604?](https://docs.cntd.ru/document/456012604?ysclid=le6bwo9ycq142003067)

[ysclid=le6bwo9ycq142003067](https://docs.cntd.ru/document/456012604?ysclid=le6bwo9ycq142003067).

31. Foley S.L., Nayak R., Hanning I.B., Johnson T.J., Han J., Ricke S.C. Population Dynamics of *Salmonella enterica* Serotypes in Commercial Egg and Poultry Production. *Journal Applied Envir. Microbiology*. 2011;77:4273-4279. DOI: 10.1128/AEM.00598-11.

32. Park S.H., Hanning I., Perrota A., Bench B.J., Alm E., Ricke S.C. Modifying the gastrointestinal ecology in alternatively raised poultry and the potential for molecular and metabolomics assessment. *Poultry Science*.

2013;92:546–561. DOI: 10.3382/ps.2012-02734.

33. Trampel D.W., Holder T.G., Gast R.K. Integrated farm management to prevent *Salmonella* Enteritidis contamination of eggs. *Journal of Applied Poultry Research*. 2014;23(2):353-362. URL: <https://doi.org/10.3382/japr.2014-00944>. (дата обращения: 15.02.2023)

34. Kuang X., Hao H., Dai M., Wang Y., Ahmad I., Liu Z., Zonghui Y. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from farm animals in China. *Journal Front Microbiology*. 2015;22(6):602. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00602.