

Валентина Ивановна Плешакова¹, Надежда Алексеевна Лещева^{2✉},

Татьяна Иосифовна Лоренгель³, Денис Николаевич Степанов⁴

^{1,2,3}Омский государственный аграрный университет, Омск, Россия

⁴Главное управление ветеринарии Омской области, Омск, Россия

¹vi.pleshakova@omgau.org

²lescheva@list.ru

³ti.lorenzel@omgau.org

⁴chups08@mail.ru

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ САЛЬМОНЕЛЛ С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИОФАГОВ И ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОСЕРЕБРА

Цель исследования – научное обоснование и экспериментальное подтверждение комплексного подхода к применению антимикробных препаратов на основе бактериофагов и препарата серебра. Работа выполнена в условиях лаборатории и птицеводческого хозяйства Омской области. Исследования были проведены в два этапа. На первом этапе проводили микробиологическое исследование проб патологического материала, фекалий и элементов технологического оборудования на птицеводческом предприятии. Идентификацию изолированных культур микроорганизмов устанавливали с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием масс-спектрометра VITEK NS и программного обеспечения «Biotyper RTS» (Германия). Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. Для экспериментальных исследований использовали противосальмонеллезный штамм Phagum Salmonella enteritidis DS-1, депонированный в коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, и препарат «Арговит» (ООО НПЦ «Вектор-Вита»). На втором этапе исследований было сформировано три опытных группы по 10 гол. цыплят-бройлеров в каждой. Цыплятам первой опытной группы выпаивали суспензию сальмонеллезного бактериофага DS-1 в дозе 0,5 мл. Птице второй опытной группы сальмонеллезный бактериофаг DS-1 применяли совместно с препаратом «Арговит» в дозе 0,5 и 1,5 мл соответственно. Третьей группе вводили антибиотик энрофлоксацин, рекомендованный при сальмонеллезах птицы согласно инструкции фирмы-производителя. Моделирование сальмонеллезной инфекции у цыплят-бройлеров проводили посредством заражения 10-суточных цыплят суспензией сальмонелл, перорально из расчета $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл на 1 голову. Проведенные исследования позволяют констатировать, что сальмонеллезный бактериофаг и препарат «Арговит», созданный на основе кластерного серебра, обладают хорошо выраженными противомикробными характеристиками в отношении бактерий рода *Salmonella* spp. *in vitro*. Кроме того, комплексное использование препаратов при лечении экспериментального сальмонеллеза у цыплят-бройлеров способствовало оптимизации энтеромикробиома, снижая уровень условно-патогенных и патогенных бактерий, в частности *Salmonella* spp.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, сальмонеллы, бактериофаги, препарат серебра, антибиотики, цыплята-бройлеры

Для цитирования: Комплексный подход к решению проблемы антибиотикорезистентности сальмонелл с помощью бактериофагов и препарата на основе наносеребра / В.И. Плешакова [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2024. № 4. С. 111–118. DOI: 10.36718/1819-4036-2024-4-111-118.

Valentina Ivanovna Pleshakova¹, Nadezhda Alekseevna Lescheva²✉,
Tatyana Iosifovna Lorengel³, Denis Nikolaevich Stepanov⁴

^{1,2,3}Omsk State Agrarian University, Omsk, Russia

⁴Main Directorate of Veterinary Medicine of the Omsk Region, Omsk, Russia

¹vi.pleshakova@omgau.org

²lescheva@list.ru

³ti.lorengel@omgau.org

⁴chups08@mail.ru

AN INTEGRATED APPROACH TO SOLVING SALMONELLA ANTIBIOTIC RESISTANCE PROBLEM USING BACTERIOPHAGES AND A NANOSILVER-BASED PREPARATION

The purpose of the study is the scientific substantiation and experimental confirmation of an integrated approach to the use of antimicrobial drugs based on bacteriophages and a silver preparation. The work was carried out in a laboratory and poultry farm in the Omsk Region. Research was carried out in two stages. At the first stage, a microbiological examination of samples of pathological material, feces and elements of technological equipment at a poultry farm was carried out. Identification of isolated cultures of microorganisms to species was established using the method of time-of-flight mass spectrometry with matrix-associated laser desorption/ionization (MALDI-TOF MS) using a VITEK NS mass spectrometer and Biotyper RTS software (Germany). The sensitivity of isolated microorganisms to antibiotics was determined by the disk diffusion method. For experimental studies, we used the anti-salmonella strain Phagum Salmonella enteritidis DS-1, deposited in the collection of the Federal Budgetary Institution of Scientific Research Center for Virology and Biochemistry Vector of Rospotrebnadzor, and the drug Argovit (SPC Vector-Vita LLC). At the second stage of research, three experimental groups of 10 broiler chickens each were formed. The chickens of the first experimental group were fed a suspension of Salmonella bacteriophage DS-1 in a dose of 0.5 ml. In the birds of the second experimental group, Salmonella bacteriophage DS-1 was used together with the drug Argovit in a dose of 0.5 and 1.5 ml, respectively. The third group was administered the antibiotic enrofloxacin, recommended for poultry salmonellosis according to the manufacturer's instructions. Modeling of Salmonella infection in broiler chickens was carried out by infecting 10-day-old chickens with a Salmonella suspension, orally at the rate of 1·10⁹ CFU/ml per 1 head. The conducted studies allow us to state that the Salmonella bacteriophage and the drug Argovit, created on the basis of cluster silver, have well-defined antimicrobial characteristics against bacteria of the genus Salmonella spp. in vitro. In addition, the complex use of drugs in the treatment of experimental salmonellosis in broiler chickens contributed to the optimization of the enteromicrobiome, reducing the level of opportunistic and pathogenic bacteria, in particular Salmonella spp.

Keywords: antibiotic resistance, salmonella, bacteriophages, silver preparation, antibiotics, broiler chickens

For citation: An integrated approach to solving salmonella antibiotic resistance problem using bacteriophages and a nanosilver-based preparation / V.I. Pleshakova [et al.] // Bulliten KrasSAU. 2024;(4): 111–118 (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2024-4-111-118.

Введение. На протяжении последних десятилетий во многих странах мира регистрируют достаточно высокий уровень рисков, связанных с распространением резистентности возбудителей инфекционных болезней к антибактериальным препаратам [1–5]. Данная тенденция требует системных и безотлагательных исследований по решению проблемы на мировом уровне, что подтверждается принятием Генеральной Ассамб-

леей ООН Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. В это же время в Российской Федерации также была утверждена «Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 г.». Проведенный анализ показал, что отечественные ме-

роприятия Стратегии отличаются от других национальных программ формированием комплексного подхода к организации межведомственного и междисциплинарного взаимодействия.

К основным задачам отечественной Стратегии относятся:

- совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью;

- обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности;

- изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов для профилактики и лечения инфекционных болезней человека и животных.

Применение препаратов вирулентных (литических) бактериофагов для профилактики и лечения заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, является одним из возможных подходов к решению проблемы антибиотикорезистентности [6–10].

В настоящее время доказано, что бактериофаги обладают рядом биологических особенностей, которые дают возможность использовать их в качестве эффективных биологических организмов для терапии заболеваний бактериальной этиологии [10–12].

По мнению ряда ученых, основным механизмом антимикробного действия бактериофагов является лизис бактериальных клеток в результате трансформации метаболизма зараженных клеток на синтез фаговых частиц, которые впоследствии разрушаются за счет активации бактериальных аутолизинов [13].

Неорганические вещества в виде наночастиц, в частности серебра, по данным ряда исследователей, также являются одним из перспективных направлений при разработке антимикробных агентов [14–16].

Современная ветеринарно-санитарная ситуация в птицеводстве, связанная со снижением эффективности применения антимикробных препаратов, выдвигает на первый план поиск новых средств и методов борьбы с инфекциями бактериальной этиологии [16–18].

Анализ литературы показал, что бактериофаги и производные нанокластерного серебра можно применять для профилактики и лечения

ряда бактериальных инфекций птиц, в частности сальмонеллеза [19].

Цель исследования – научное обоснование и экспериментальное подтверждение комплексного подхода к применению антимикробных препаратов на основе бактериофагов и препарата серебра.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре ветеринарной микробиологии инфекционных и инвазионных болезней Омской областной лаборатории и в птицеводческом хозяйстве Омской области. Комплексные микробиологические исследования проводили согласно общепринятым методам. На основании морфологических и культурально-биохимических характеристик, используя определитель бактерий Берджи (1997) и справочник зоопатогенных микроорганизмов (Сидоров М.А. и др. (1995)), проводили таксономическую идентификацию изолированных культур микроорганизмов. Также использовали «Методические указания 4.2.2.723-10. Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды» и руководство «Лабораторная диагностика сальмонеллезов человека и животных, обнаружение сальмонелл в кормах, продуктах питания и объектах внешней среды» (1990). Видовую идентификацию выделенных культур проводили с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием масс-спектрометра VITEK NS и программного обеспечения Biotyper RTS (Германия). При этом учитывали, что значение Score $\geq 2,0$ является критерием надежной видовой идентификации микроорганизмов. Для определения чувствительности выделенных микроорганизмов (*Salmonella spp.*) к антимикробным препаратам применяли диско-диффузионный метод в соответствии с рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01). Кроме того, клинические категории устойчивости тестируемых изолятов определены в соответствии с рекомендациями EUCAST раздела «Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters» (версия 10,0 от 01.01.2020).

Для экспериментальных исследований использовали противосальмонеллезный штамм Phagum *Salmonella enteritidis* DS-1, полученный

нами из сточных вод и фекалий птиц и депонированный в коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора под номером Ph-1343.

Препарат «Арговит» синтезирован на основе высокодисперсного (кластерного) серебра, стабилизированного низкомолекулярным поливинил-пирролидоном (ООО НПЦ «Вектор-Вита»).

Антагонистическую активность препарата «Арговит» изучали в отношении к выделенным патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Для этого изолированные культуры культивировали на скошенном мясо-пептонном агаре. Затем готовили ряд серийных разведений в стерильной воде до 10^6 мк/мл. Диски ($d = 8$ мм), пропитанные раствором препарата «Арговит», размещали на поверхность питательной среды в чашках Петри. Концентрация препарата находилась в пределах от 10 до 100 мкг/мл. В качестве контроля использовали диски, пропитанные стерильной водой.

Для статистической обработки полученных в ходе исследований экспериментальных данных использовали Т-критерий Манна–Уитни с применением прикладного программного пакета

MS Excel. Допустимый уровень статистической значимости составил 5 %.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного ретроспективного статистического анализа и собственных исследований установлено, что наиболее часто из проб патологического материала, фекалий, элементов технологического оборудования были изолированы микроорганизмы следующих родов и видов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Также необходимо отметить, что данные микроорганизмы были выделены не только в монокультуре, но и в различных ассоциациях, в частности *E. coli* + *Proteus vulgaris* (21,4 %); *E. coli* + *Salmonella spp.* (15,9 %); *E. coli* + *Staphylococcus aureus* (26,4 %); *Salmonella spp.* + *Staphylococcus aureus* (18,6 %).

Проведенные исследования показали, что культуры *Salmonella spp.*, выделенные из патологического материала, в большинстве случаев проявляли множественную антибактериальную устойчивость к 80 % препаратов от числа активно применяемых в условиях птицеводческих хозяйств региона (табл. 1).

Таблица 1

Определение чувствительности выделенных культур *Salmonella* к антибактериальным препаратам

Культура микроорганизмов	Антибактериальные препараты									
	Т		К			Ф				
	Доксилокс ОР	Каридокс	Долинк	Авиамугин	Трифлон	Карифлокс	Энроксил	Колмик Е	Энрофлон	Конюкс-10
<i>Salmonella enteritidis</i>	R	R	R	R	R	R	Ч	R	Ч	R
<i>Salmonella gallinarum</i>	R	R	Ч	R	Ч	R	Ч	Ч	Ч	R
<i>Salmonella typhimorium</i>	R	R	R	R	R	R	Ч	R	Ч	R

Примечание: R – резистентные; Ч – чувствительные; Т – тетрациклины; К – комплексные антибактериальные препараты; Ф – фторхинолоны.

Так, все три вида *Salmonella* были резистентными к тестируемым антимикробным препаратам тетрациклинового ряда (доксилос-ОР, каридокс), в несколько меньшей степени к комплексным препаратам из группы фторхинолонов.

В рамках изучения морфологии фага DS-1 методом агаровых слоев установлено, что об-

разуемые негативные колонии диаметром от 1,0 до 3,0 мм имели округлую форму, ровные контурированные края; центральная часть колоний фагов, как правило, прозрачная. На газоне тестируемых культур обнаруживали вокруг зон лизиса просветленные участки размером около 0,5 мм.

При изучении литической активности выделенного сальмонеллезного бактериофага (DS-1) установлено, что она составляет по методу Апельмана 10^{10} , по методу Грация $2,0 \cdot 10^{10}$. Кроме того, анализ данных, полученных при изучении специфичности бактериофага, показал, что он обладал литическим действием в отношении культур *S. enteritidis*.

Тестовые исследования препарата «Арговит» показали, что он обладает выраженным антимикробным действием.

Установлено, что препарат «Арговит» уже при концентрации 10 мкг/мл обладал ингибирующим действием в отношении выделенных бактерий (табл. 2).

Таблица 2

Ингибирование роста микроорганизмов препаратом «Арговит»

Радиус зоны ингибирования (R)* мм	Концентрация препарата «Арговит», мкг/мл	Культура микроорганизмов				
		<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	10	12,0±2,0	9,0±0,6	10,0±0,5	11,0±0,6	12,0±2,3
	20	14,0±1,3	13,3±1,2	14,0±0,7	12,3±0,8	13,3±2,2
	30	15,0±0,6	14,0±0,8	13,6±0,9	13,9±1,2	14,3±2,1
	40	17,0±1,8	16,6±1,1	15,3±2,0	15,0±1,6	14,0±2,0
	50	19,0±0,8	17,7±1,6	15,9±1,6	16,8±2,0	15,3±1,9
	60	20,0±2,3	19,1±1,6	17,0±2,1	16,3±1,9	15,8±1,6
	70	21,0±1,8	19,6±1,8	17,8±1,7	16,9±1,6	16,0±1,9
	80	23,0±2,1	22,7±2,2	20,3±2,0	17,7±1,2	17,1±1,6
	90	24,0±2,6	26,0±1,9	23,0±2,2	21,0±1,6	23,0±2,0
	100	24,0±2,2				

Примечание: * – среднее значение 5 наблюдений, $P \leq 0,05$.

На втором этапе исследований было сформировано три опытных группы цыплят-бройлеров по 10 гол. в каждой. Моделирование сальмонеллезной инфекции у цыплят-бройлеров проводили посредством заражения 10-суточных цыплят перорально, суспензией сальмонелл из расчета $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл на 1 голову. Культура *Salmonella* была предварительно выделена из патологического материала павших цыплят на предприятии. Птице первой опытной группы выпаивали суспензию сальмонеллезного бактериофага DS-1 в дозе 0,5 мл. Цыплятам второй опытной группы сальмонеллезный бактериофаг DS-1 применяли совместно с препаратом «Арговит» в дозе 0,5 и 1,5 мл соответственно. Третьей группе вводили антибиотик энрофлоксацин, рекомендованный при сальмонеллезах птицы согласно инструкции фирмы-производителя.

Анализ результатов экспериментальных исследований показал, что у цыплят в первой и второй группах установлено достоверное увеличение лактобактерий до $6,27 \pm 0,17$ и $7,35 \pm 0,10$ lg КОЕ/г соответственно.

Кроме того, зарегистрировано достоверное увеличение количества бифидобактерий как в первой, так и во второй опытных группах до $6,53 \pm 0,09$ и $7,01 \pm 0,06$ lg КОЕ/г соответственно. Указанную тенденцию наблюдали и в отношении лактозопозитивных энтеробактерий. Вместе с тем и в первой, и во второй опытных группах установлено достоверное снижение количества лактозоотрицательных энтеробактерий. Необходимо отметить, что после первого комплексного применения сальмонеллезного бактериофага и препарата «Арговит» экспериментально зараженным цыплятам-бройлерам только в трех из 10 проб фекалий были выделены культуры *S. enteritidis*.

После второго сочетанного введения указанных препаратов (на 22-е сут) сальмонеллезные культуры не выделяли.

Кроме того, установлено, что сочетанное применение сальмонеллезного бактериофага и препарата «Арговит» у цыплят-бройлеров при экспериментальной сальмонеллезной инфекции увеличивает на 60 % терапевтическую эффек-

тивность по сравнению с традиционной схемой с использованием антибиотиков.

Таким образом, проведенные исследования позволяют констатировать, что сальмонеллезный бактериофаг и препарат «Агровит», созданный на основе кластерного серебра, обладают хорошо выраженными противомикробными характеристиками в отношении бактерий рода *Salmonella spp. in vitro*. Кроме того, комплексное использование препаратов при лечении экспериментального сальмонеллеза у цыплят-бройлеров способствовало оптимизации энтеромикробиома, снижая уровень условно-патогенных и патогенных бактерий, в частности *Salmonella spp.*

Список источников

1. Андрюков Б.Г., Недашковская Е.П. Вступая в пост-антибиотиковую эру: перспективные стратегии поиска новых альтернативных стратегий борьбы с инфекционными заболеваниями // Здоровье : Медицинская экология. Наука. 2018. № 3. С. 36–50.
2. Желябовская Д.А. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность патогенных и условно-патогенных энтеробактерий, выделенных из кишечника новорожденных телят // Вестник КрасГАУ. 2017. № 11(134). С. 27–33.
3. Мурленков Н.В. Проблемы и факторы развития антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве // Биология в сельском хозяйстве. 2019. № 4 (25). С. 11–16.
4. Маркелова Н.Н., Семенова Е.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* // Антибиотики и химиотерапия. 2018. № 63. С. 11–12.
5. Панин А.Н. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2017. № 5. С. 18–24.
6. Артемов А.В. Биоцидные свойства кластерного серебра и перспективы его использования в ветеринарии // Ветеринарная патология. 2011. № 3. С. 117–119.
7. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия // Вестник РТМУ. 2018. № 1. С. 5–15.
8. Lavery G., Gorman S.P., Gilmore B.F. The potential of antimicrobial peptides as biocides // Jnt J. Mol Sci 2011, 2(10), 6566–6596.
9. Levin B., Bull J.J., Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics // Am Naturalist, 1996, 147, 881–98.
10. Степанов Д.Н. Обоснование комплексного применения бактериофагов и препарата Агровит для профилактики и лечения сальмонеллеза кур в промышленном птицеводстве: дис. ... канд. ветеринар. наук: 06.02.02. Омск, 2017. 133 с.
11. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine / J. Pirnay [et al.] // Future Virol 2012, 7(4), 379–390.
12. Use of bacteriophage in the treatment of experimental animal bacteremia from imipenem – resistant *Pseudomonas aeruginosa* / I. Wang [et al.] // Intern. J Molecul Med 2006, 17 (2), 309–317.
13. Wittebole X., de Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens // Virulence 2013, 4(8), 1–10.
14. Шульга Н.Н., Шульга И.С., Плавшак Л.П. Антибиотики в животноводстве – пути решения проблемы // Тенденции развития науки и образования. 2018. № 35-4. С. 52–55.
15. Пискаева А.И., Дымлюк Л.С., Сидорин Ю.Ю. Влияние кластерного серебра на патогенную микрофлору органических отходов агропромышленного комплекса // Техника и технология пищевых производств. 2016. Т. 41, № 2. С. 132–141.
16. Савинова Е.П. Бактерицидная и дезинфицирующая активность препаратов кластерного серебра // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2014. № 11. С. 44–48.
17. Неклюдов Н.А., Чепелова Н.К. Антибиотикорезистентность у бактерий: поиск инновационных методов преодоления // World science: problems and innovations: сб. ст. XIX Междунар. науч.-практ. конф. Пенза, 2018. С. 287–289.

18. Плешакова В.И., Степанов Д.Н., Золотова Н.С. Лечение и профилактика сальмонеллеза кур // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2015. № 1(17). С. 51–54.
19. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents / D.O. Schairer [et al.] // Virulence 2012, 3(3), 271–278.
9. Levin B., Bull J.J., Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics // Am Naturalist, 1996, 147, 881–98.
10. Stepanov D.N. Obosnovanie kompleksnogo primeneniya bakteriofagov i preparata Agrovit dlya profilaktiki i lecheniya sal'monelleza kur v promyshlennom pticevodstve: dis. ... kand. veterinar. nauk: 06.02.02. Omsk, 2017. 133 s.

References

1. Andryukov B.G., Nedashkovskaya E.P. Vstupaya v post-antibiotikovuyu `eru: perspektivnye strategii poiska novykh al'ternativnykh strategij bor'by s infekcionnymi zabolevaniyami // Zdorov'e : Medicinskaya `ekologiya. Nauka. 2018. № 3. S. 36–50.
2. Zhelyabovskaya D.A. Antibiotikochuvstvitelnost' i antibiotikorezistentnost' patogennykh i uslovno-patogennykh `enterobakterij, vydelennykh iz kishchnika novorozhdennykh telyat // Vestnik KrasGAU. 2017. № 11(134). S. 27–33.
3. Murlenkov N.V. Problemy i faktory razvitiya antibiotikorezistentnosti v sel'skom hozyajstve // Biologiya v sel'skom hozyajstve. 2019. № 4 (25). S. 11–16.
4. Markelova N.N., Semenova E.F. Vozmozhnye puti preodoleniya antibiotikorezistentnosti nozokomial'nykh patogenov *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* // Antibiotiki i himioterapiya. 2018. № 63. S. 11–12.
5. Panin A.N. Problema rezistentnosti k antibiotikam vozбудitelej boleznej, obschih dlya cheloveka i zhivotnykh // Veterinariya, zootehniya i biotehnologiya. 2017. № 5. S. 18–24.
6. Artemov A.V. Biocidnye svojstva klassternogo serebra i perspektivy ego ispol'zovaniya v veterinarii // Veterinarnaya patologiya. 2011. № 3. S. 117–119.
7. Nazarov P.A. Al'ternativy antibiotikam: liticheskie fermenty bakteriofagov i fagovaya terapiya // Vestnik RTMU. 2018. № 1. S. 5–15.
8. Laverty G., Gorman S.P., Gilmore B.F. The potential of antimicrobial peptides as biocides // Jnt J. Mol Sci 2011, 2(10), 6566–6596.
11. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine / J. Pimay [et al.] // Future Virol 2012, 7(4), 379–390.
12. Use of bacrerioophage in the treatment of experimental animal bacteremia from imipenem – resistant *Pseudomonas aeruginosa* / I. Wang [et al.] // Intern. J Molecul Med 2006, 17 (2), 309–317.
13. Wittebole X., de Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens // Virulence 2013, 4(8), 1–10.
14. Shul'ga N.N., Shul'ga I.S., Plavshak L.P. Antibiotiki v zhivotnovodstve – puti resheniya problemy // Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2018. № 35-4. S. 52–55.
15. Piskaeva A.I., Dymlyuk L.S., Sidorin Yu.Yu. Vliyanie klasterного serebra na patogennuyu mikrofloru organicheskikh othodov agro-promyshlennogo kompleksa // Tehnika i tehnologiya pischevykh proizvodstv. 2016. T. 41, № 2. S. 132–141.
16. Savinova E.P. Baktericidnaya i dezinficiruyuschaya aktivnost' preparatov klasterного serebra // Problemy veterinarной sanitarii, gigieny i `ekologiyu. 2014. № 11. S. 44–48.
17. Neklyudov N.A., Chepelova N.K. Antibiotikorezistentnost' u bakterij: poisk innovacionnykh metodov preodoleniya // World science: problems and innovations: sb. st. XIX Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Penza, 2018. S. 287–289.
18. Pleshakova V.I., Stepanov D.N., Zolotova N.S. Lechenie i profilaktika sal'monelleza kur // Vestnik Омского государственного аграрного университета. 2015. № 1(17). S. 51–54.
19. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents / D.O. Schairer [et al.] // Virulence 2012, 3(3), 271–278.

Информация об авторах:

Валентина Ивановна Плешакова¹, профессор кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней, доктор ветеринарных наук, профессор

Надежда Алексеевна Лещева², заведующая кафедрой ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней, кандидат ветеринарных наук, доцент

Татьяна Иосифовна Лоренгель³, доцент кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней, кандидат ветеринарных наук

Денис Николаевич Степанов⁴, начальник отдела государственного надзора в области обращения с животными и обеспечения безопасности продукции животного происхождения, кандидат ветеринарных наук

Information about the authors:

Valentina Ivanovna Pleshakova¹, Professor at the Department of Veterinary Microbiology, Infectious and Invasive Diseases, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Nadezhda Alekseevna Lescheva², Head of the Department of Veterinary Microbiology, Infectious and Invasive Diseases, Candidate of Veterinary Sciences, Docent

Tatyana Iosifovna Lorengel³, Associate Professor at the Department of Veterinary Microbiology, Infectious and Invasive Diseases, Candidate of Veterinary Sciences

Denis Nikolaevich Stepanov⁴, Head of the Department of State Supervision in the Field of Animal Treatment and Ensuring the Safety of Products of Animal Origin, Candidate of Veterinary Sciences

