

УДК 615.331:619

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ

Кузнецова М. М., инженер-исследователь

E-mail: 137lidia@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Вологодский научный центр Российской академии наук», г. Вологда, Россия

Аннотация. В статье анализируется значение бактериофагов в животноводстве. Объясняется актуальность применения фаготерапии в животноводстве как альтернативы антибиотикам. Изучены возможности применения фагов в сельском хозяйстве. Приведены примеры используемых препаратов на их основе на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: бактериофаги, отказ от антибиотиков, фаготерапия, животноводство, преимущества бактериофагов

USING BACTERIOPHAGES IN ANIMAL HUSBANDRY

Kuznetsova M. M., engineer-researcher

E-mail: 137lidia@gmail.com

Federal State Budgetary Institution of Science
«Vologda Scientific Center of the Russian Academy of Sciences», Vologda, Russia

Annotation. The article describes the importance of bacteriophages in animal husbandry. The urgency of using phage therapy in animal husbandry as an alternative to antibiotics is explained. The possibilities of using phages in agriculture have been studied. The authors give the examples of the drugs based on phages and that are used on the territory of the Russian Federation.

Keywords: bacteriophages, refusal of antibiotics, phage therapy, animal husbandry, advantages of bacteriophages

Введение. Для обеспечения здоровья животных необходимо активно противодействовать патогенным микроорганизмам [25]. Антибиотики используются агропромышленным комплексом в субтерапевтических целях и в качестве стимуляторов роста. Однако появление мультирезистентных форм бактерий, способных устойчиво выдерживать практически все виды антибиотиков, стало серьезной проблемой в ветеринарии [26]. Ежегодно в России животные употребляют около 3,5 тыс. тонн антибиотиков. Из этого огромного количества используемых препаратов 75 % полностью не



перевариваются ими и попадают в окружающую среду с продуктами жизнедеятельности. Это способствует развитию различной микрофлоры и появлению дополнительных резистентных штаммов. При использовании навоза возможно попадание устойчивых бактерий в грунтовые и поверхностные воды, что представляет дополнительную угрозу для человека. Птицы, насекомые и другие животные способствуют распространению устойчивых к антибиотикам штаммов на дальние расстояния [17]. В 2003 году экспертный комитет Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций и Всемирной организации по охране здоровья животных пришел к выводу о наличии убедительных доказательств негативного воздействия на здоровье человека, вызванного устойчивыми микроорганизмами, обусловленными использованием антибиотиков в животноводстве [23]. Возникшая проблема создает предпосылки к необходимости сокращения, а в перспективе и полного отказа, от использования стимуляторов роста и терапевтических препаратов в животноводстве. Бактериофаги могут стать альтернативой антибиотическим препаратам [3].

Цель работы – показать возможность использования бактериофагов в животноводстве в качестве терапевтических препаратов и альтернативы стимуляторов роста.

Материалы и методы. Для подготовки данного обзора использовались теоретические материалы отечественных и зарубежных исследований в области сельского хозяйства.

Результаты исследований. В настоящее время фаготерапия разрешена и широко применяется на территории России. Задатки данного направления появились еще в 1920-е годы в Европе. Однако открытые в то время возможности антибиотиков сместили внимание западных исследователей с данной тематики [11, 21].



Использование антибактериальных препаратов в небольших дозах для предотвращения заболеваний у птиц и скота считается одной из основных причин развития микробной антибиотикорезистентности в животноводстве. В 1941 году пенициллин был впервые введен инъекционно, а в 1955 году был обнаружен эффект роста животных при использовании антибиотиков. К 1980 году в развитых странах все корма для животных с однокамерным желудком содержали антибактериальные стимуляторы роста, а в 1990 году был создан авиламицин – последний зарегистрированный АСР в Европейском союзе. Однако быстрое распространение микробной антибиотикорезистентности заставило передовые страны рассмотреть возможность постепенного сокращения применения антибактериальных стимуляторов роста, затем – полного отказа от них, а впоследствии – и отказа от некоторых терапевтических препаратов [28]. Данные события и послужили толчком для развития и изучения фаготерапии в сельском хозяйстве.

Фаги часто встречаются в окружающей среде, например в водоемах, почве, разнообразных отложениях. На данный момент известно более 6000 представителей вирусов, заражающих бактериальные клетки [16]. Подавляющее большинство из них демонстрируют специфичность в отношении одного вида бактерий, и лишь небольшая часть – к нескольким видам одного рода. Бактериофаги представляют собой вирусы с двунитевыми или одонитевыми ДНК- или РНК-геномами, которые заражают клетки бактерий и воспроизводятся в них [1].

Бактериофаги могут контролировать разнообразие бактерий в конкретных средах и способствовать передаче бактериям различных генов, таких как антибиотикоустойчивости или патогенных факторов, через горизонтальный перенос при трансдукции. Большинство исследований по экологии фагов фокусируются на вирусах бактерий в водных системах, в то время как исследования влияния фагов на почвенные экосистемы ограничены.



Тем не менее было установлено, что фаги, обитающие в почвах вечной мерзлоты, могут косвенно влиять на углеродный цикл путем инфицирования бактерий, активно участвующих в этом процессе [22].

Различные заболевания у крупного рогата скота проявляются с раннего возраста. В связи с этим применение фаготерапии актуально и у молодняка, и у зрелых особей. Исследования специалистов в данной области свидетельствуют о том, что у молодняка животных могут развиваться как возрастные (закономерные, физиологические), так и приобретенные иммунные дефициты, связанные с угнетением гуморальных и клеточных факторов защиты под влиянием различных стресс-факторов. На фоне иммунных дефицитов возникают различные заболевания: желудочно-кишечные, респираторные, септические, аутоиммунные болезни, обусловленные алиментарными факторами, токсикозами, условно-патогенными и патогенными микроорганизмами и паразитами [12].

Бактериофаги действенны в качестве борьбы с возбудителями бактериальных болезней, и их возможно использовать в профилактических целях. Исследования А. Gorski и Е. Wazna (2006) доказали эффективность коктейлей фагов в снижении бактерий, соматических клеток и воспалительных факторов. Помогают крупному рогатому скоту облегчить симптоматику мастита, и эффект не уступает антибиотическим препаратам. Но из-за введения вирусного антигена возможна реактогенность молочной железы [19]. Маститы вызывают такие виды бактерий, как *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*. Данное воспалительное заболевание молочной железы, помимо негативного влияния на здоровье крупного рогатого скота, также снижает количественные и качественные характеристики полученного молока на 500-1000 литров в год, тормозит рост коров, а также в экономическом аспекте увеличивает сумму расходов на их содержание [5]. Литические фаги отличаются заметной антимикробной



активностью в отношении штаммов *E. coli* из маток послеродовых молочных коров. В отношении *S. uberis* литической активностью обладают эндолизины, полученные из профагов *Streptococcus suis*. По данным исследователей, при лечении мастита антибиотиками успех лечения сильно варьируется, частота излечения мастита составляет всего 4 % [4].

Бактериофаги обладают свойством изменять биологические свойства бактерий, в том числе такие, как наследственность и изменчивость. Данную способность открыл английский бактериолог F. W. Twort (1915), который описал острую инфекционную болезнь стафилококков и возможность пассирования проходившего через бактериальные фильтры инфекционного агента [29]. В медицинской и ветеринарной практике применяют фаги, выделенные от переболевших сальмонеллезом животных и птиц, а также из сточных вод хозяйств, не благополучных в отношении этой болезни. Бактериофаги для лечения животных и птиц, а также для идентификации микроорганизмов должны иметь титр не менее 10^7 - 10^8 , и лизировать бактериальные культуры следует в течение 6-10 часов. Для производства бактериофагов обычно используют по несколько родов микроорганизмов соответствующих типов [25].

Помимо вышеперечисленных возможных применений, с помощью бактериофагов возможно идентифицировать возбудителя инфекционных заболеваний. Этот метод очень точен и превосходит по чувствительности иммунологические реакции, что было замечено и указано В. Д. Тимаковым и Д. М. Гольдфарбом (1962) [14]. Поэтому все большее число исследователей предпочитают обращаться к бактериофагам как универсальному механизму, способному инактивировать специфичные бактерии и применять этот биологический феномен в качестве средства диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний [9].



Отметим, что бактериофаги по сравнению с антибиотиками отличаются высокой специфичностью в лечении инфекций, что нивелирует нарушения нормальной микрофлоры и развитие резистентности. Бактериофаги способны к самовоспроизводству: ДНК бактериофага интегрируется в хромосому бактерии, что способствует производству бактериальной клеткой сотен бактериофагов, которые атакуют бактерии до полного уничтожения [2]. Бактериофаги способны проникать глубоко в очаг инфекции, в то время как доставка антибиотиков в "труднодоступные" участки размножения бактерий может стать проблемой. Бактериофаги являются организмами, которые способны не только к самовоспроизводству, но и регулировке себя. Без наличия бактерий, необходимых для их размножения, бактериофаги быстро удаляются из организма. Препараты на основе бактериофагов обладают высокой стабильностью и могут храниться в течение длительного времени [7, 27].

Взаимодействие фага с бактерией можно условно разделить на несколько этапов. Сначала фаг присасывается к определенным рецепторам на поверхности клетки. Затем фаговая ДНК или РНК проникает внутрь клетки. С этого момента функционирование биосинтетического аппарата микроорганизма меняется. В процессе самосборки образуются дочерние фаги, чьи размеры составляют 50-100 нм. Специфические фаговые ферменты разрушают клеточную стенку, что приводит к выходу бактериальных вирусов, которые затем могут взаимодействовать с другими клетками. Таким образом, фаги начинают размножаться с геометрической прогрессией до тех пор, пока не будет уничтожена основная часть популяции данного микроорганизма. [15, 21].

Помимо неоспоримых преимуществ применения бактериофагов в животноводстве, могут возникнуть трудности при их применении. Появление устойчивости бактерий-хозяев к фагам представляет собой значительную проблему в процессе фаготерапии. Подобно развитию устойчивости бактерий к антибиотикам, они также могут стать устойчивыми к фагам благодаря



различным механизмам, таким как модификация поверхностных рецепторов фага бактериальной клетки, интеграция генома фага в бактериальную хромосому и другие [8]. Для предотвращения развития устойчивости бактерий к фагам стандартной практикой является использование смесей, включающих различные комбинации фагов с узким или широким спектром действия, а также мутирующих микроорганизмов хозяев. Одним из интересных результатов применения смесей фагов является возможность лизирования бактерий, устойчивых к определенному фагу за счет приобретения фаговых рецепторов из чувствительных к лизированию клеток. Такой эффект был замечен в работе Ципилевича и коллег при исследовании заражения *Bacillus subtilis* фагом SPP1. Еще одной возможной проблемой при использовании фагов в качестве биологических агентов является появление лизогенов или псевдолизогенов. Сохранение генома фага в клетке-хозяине обеспечивает иммунитет к повторной инфекции, что может снизить эффективность биологического препарата и привести к появлению новых характеристик у целевых бактерий. Хотя риск существует, масштабы этой проблемы до конца не изучены [18]. Третья возможная проблема заключается в том, что фаги могут служить переносчиками мобильных генетических элементов, включая гены, обуславливающие устойчивость к антибиотикам [10]. Колавеккио и коллеги провели обзор роли фагов в распространении генов, ответственных за антимикробную устойчивость, среди представителей *Enterobacteriaceae*. Эти гены, безусловно, могут быть переданы горизонтально путем трансдукции фагов. Тем не менее вклад трансдукции в распространение антимикробной устойчивости, вероятно, невелик по сравнению с конъюгацией или трансформацией. На данный момент этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения [24].

В 2017 году Россия присоединилась к программе по борьбе с микробной антибиотикорезистентностью, утвердив стратегию предотвращения



распространения МАР на территории РФ до 2030 года. С 1 января 2022 года вступили в силу пункты 3 и 5 части 4 статьи 10 Федерального закона от 30 декабря 2020 года № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации», которые ограничивают применение определенных профилактических и терапевтических препаратов:

- Вводятся ограничения на отпуск и использование лекарственных средств для лечения инфекционных и паразитарных заболеваний, вызванных патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, с целью исключения их применения без медицинских показаний.
- Устанавливается запрет на использование лекарственных средств для лечения инфекционных и паразитарных болезней у животных, вызванных патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, без клинического подтверждения диагноза, а также запрет на продолжение применения таких препаратов в случае неэффективного лечения (за исключением ситуаций, утвержденных федеральным органом, ответственным за разработку государственной политики и нормативное регулирование в области сельскохозяйственного сектора, включая ветеринарию) [20].

Самыми крупными компаниями по производству препаратов на основе фагов для животноводства являются НПК «Микроген», Proteon Pharmaceuticals, Phagelux, Intralytix, Microeos. Северная Америка – главный производитель данных препаратов и занимает около 37 % рынка. В своем обзоре за 2022 год компания MarketWatch утверждает, что объем мирового рынка бактериофагов в 2020 году составил 29 миллионов долларов. По прогнозам, к 2027 году этот показатель вырастет до 84 миллионов долларов, а среднегодовой темп роста в период с 2021 по 2027 год составит 17,6 %. Несмотря на то, что объем рынка фагов на данный момент значительно меньше объема антибиотиков, темпы его



роста почти в 4,5 раза выше. Это свидетельствует о перспективности проектов, направленных на практическое использование фаговых препаратов [3].

На территории Российской Федерации ООО НПЦ «Микромир» впервые зарегистрировал лекарственный препарат для ветеринарного применения на основе фагового коктейля, представляющий собой суспензию бактериофагов в изотоническом физиологическом растворе, которую нужно вводить внутриматочно для профилактики и лечения эндометритов бактериальной этиологии коров. Бактериофаги в составе «Фагоутерина» активны и специфичны в отношении штаммов бактерий *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. В организации имеется своя коллекция бактериофагов, она является крупнейшей в России и включает более 500 видов фагов. Коллекция бактерий представлена более чем 2000 штаммов. Собственный музей бактериофагов, производственное и научно-исследовательское подразделения позволяют осуществлять полный цикл от диагностики бактериальной болезни до создания эффективного препарата на основе бактериофагов [6].

Еще одной крупной компанией в нашей стране является ООО «Биотехагро» – разработчик, регистрант и производитель биопрепаратов, основу которых составляют живые полезные микроорганизмы и их метаболиты [30]. Схемы применения препаратов ООО «Биотехагро» разработаны и внедряются в сельхозпроизводство специалистами предприятия, зачастую с привлечением к этой работе научных учреждений. У них имеются в продаже несколько видов пробиотиков (Моноспорин, Моноспорин сухой, Пролам), кормовые добавки (Бацелл-МТ, Бацелл-М), препарат для профилактики эндометрия у коров (Пролам) и другие [13].

Выводы. Таким образом, применение бактериофагов в животноводстве – действенный способ повышения молочной продуктивности, уменьшения



случаев маститов и других инфекционных заболеваний, а также уменьшения материальных затрат сельхозпроизводителей благодаря снижению заболеваемости животных.

Для предотвращения повторения ошибок в процессе достижения цели, связанной с уменьшением использования антибиотиков в отечественном животноводстве и борьбой с антибиотикорезистентностью, необходимо разработать стратегию плавного отказа от антибактериальных препаратов всех видов в различных сферах животноводства на основе внимательного анализа пятидесятилетнего мирового опыта. Данная стратегия должна включать в себя следующие компоненты: изменения в методах содержания животных; ужесточение мер по биологической защите и соблюдению санитарно-ветеринарных правил; выбор оптимальных альтернативных методов применения кормовых добавок, профилактических и лечебных препаратов вместо антибиотиков; обучение ветеринарных специалистов принципам ответственного использования антибиотиков и предоставление профессионалам необходимых знаний для контроля и снижения технологических стрессов при содержании животных.

Список источников

1. Ackermann H. W., Prangishvili D. Prokariote viruses studied by electron microscopy // PubMed. 2012. No 157 (10). Pp. 1843-1849.
2. Labrie J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms // NatRev. 2010. No 8. Pp. 317-327.
3. Richard J.F., Yitzhak Tor. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century // Perspect Medicin Chem. 2014. No 6. Pp. 25-64.
4. Sazonova E.A. Some properties and advantages of bacteriophages // Veterinary Medicine of the North Caucasus. 2022. No 3. Pp. 66-70.



5. Prevalence, etiology, and economic impact of clinical mastitis on large dairy farms in China / Wenjuan He, Shizhen Ma, Lei Lei et. al. // *Veterinary Microbiology*. 2020. No 242. Pp. 108-132.
6. Акимкин В. Г., Дарбеева О. С., Колков В. Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы // *Клиническая практика*. 2010. № 4 (4). С. 48-54.
7. Балтаева Г. З. Бактериофаги и их применение // *Актуальные проблемы инфекционной патологии и биотехнологии : материалы XIV Международной студенческой научной конференции (31 мая 2021 г., г. Ульяновск)*. Ульяновск, 2021. С. 220-224.
8. Власов В. В., Тикунова Н. В., Морозова В. В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине // *Биохимия*. 2020. Т. 85, № 11. С. 1587-1600.
9. Влияние микробного фактора на возникновение скрытого эндометрита у коров / Л. Г. Войтенко, Т. И. Лапина, И. А. Головань, Д. И. Шилин // *Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии*. 2015. № 1. С. 23-25.
10. Гненная Н. В., Сазыкин И. С., Сазыкина М. А. Механизмы приобретения микроорганизмами резистентности к антибиотикам // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю. А. Овчинникова*. 2018. Т. 14, № 1. С. 77-85.
11. Дрюккер В. В., Горшкова А. С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках // *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология*. 2012. Т. 5, № 3. С. 8-16.
12. Ершова М.Д. Иммунобиологические препараты в животноводстве и птицеводстве // *Инициативы молодых – науке и производству : сборник статей V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (30 июня 2023 г., г. Пенза) : Пенза, 2023. С. 187-195.*



13. Золотов Б. У коровы молоко не только на языке // Эффективное животноводство. 2017. № 5. С. 38-39.
14. Золотухин С. Н. Создание и разработка схем применения диагностических биопрепаратов на основе выделенных и изученных бактериофагов энтеробактерий : диссертация на соискание ученой степени докторара биологических наук : 03.00.07 / С. Н. Золотухин. – Ульяновск, 2007. 341 с.
15. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов / А. Ю. Зурабов, Н. Н. Каркищенко, Д. В. Попов, Е. Л. Жиленков, В. М. Попова // Биомедицина. 2012. № 1. С. 134-138.
16. Ильина Т. С., Толордава Э. Р., Романова Ю. М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019. Т. 37, № 3. С. 103-112.
17. Кириллова А. А., Овчаренко А. А. Применение и перспективы бактериофагов в ветеринарной практике // Достижения молодежной науки для агропромышленного комплекса : сборник VI научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (01 марта 2023г. г. Тюмень). Тюмень, 2023. С. 124-128.
18. Ковалев Н. А., Красочко П. А. Вирусы и прионы в патологии животных и человека. Минск : Беларуская навука, 2012. 446 с.
19. Летаров А. В., Голомидова А. К., Тарасян К. К. Экологические основы рациональной фаговой терапии // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2010. № 2. С. 66-79.
20. Маилян Э. С. Проблема использования антибиотиков в животноводстве и пути контроля микробной антибиотикорезистентности // БИО. 2021. № 12 (255). С. 4-16.



21. Нифонтова В. В., Чугунова Е. О. Получение бактериофагов и их применение в ветеринарии // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2015. № 2. С. 54-59.
22. Новые почвенные бактериофаги *Streptomyces* / А. Н. Карманова, И. И. Землянко, И. Лу, А. А. Зимин // Актуальные проблемы экологии и природопользования : сборник научных трудов XXIII Международной научно-практической конференции : в 3 томах (21-23 апреля, 2022г. г. Москва). Москва, 2022. С. 343-347.
23. Фаготерапия как альтернатива антибиотикам / Н. К. Садыхов, Е. Г. Борисенко, И. А. Фоменко, И. Д. Бельский // Наукосфера. 2020. № 5. С. 43-48.
24. Сазонова Е. А. Профилактика смешанных инфекций у сельскохозяйственных животных в условиях новых технологий // Ветеринария Северного Кавказа. 2024. Т. 1, № 9. С. 252-257.
25. Серегин И. Г., Флерова А. Д., Линев С. В. Новое в применении бактериофагов // Вестник РУДН. Серия: Агрономия и животноводство. 2008. № 4. С. 54-57.
26. Солодовникова А. С., Сибен А. Н. Резистентности бактерий к антибиотикам в животноводстве // Интеграция науки и образования в аграрных вузах для обеспечения продовольственной безопасности России : сборник трудов национальной научно-практической конференции. Тюмень, 2022. С. 173-177.
27. Феоктистова Н. А., Васильев Д. А., Золотухин С. Н. Изучение биологических свойств бактериофагов рода *Proteus* // Вестник Ульяновской ГСХА. 2017. № 3 (39). С. 99-104.
28. 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.



29. Щербенков И. М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? // Журнал Медицинский совет. 2013. № 2. С. 56-62.
30. Ярошенко В.А. Основа сохранения плодородия почвы // АгроСнабФорум. 2016. № 5 (144). С. 56-57.

