

Оспанов Е.К., кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор, **основной автор**, <https://orcid.org/0000-0001-6903-3570>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, ergan_68_68@mail.ru

Барамова Ш.А., доктор биологических наук, профессор, <https://orcid.org/0000-0003-2990-0961>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, sholbar@mail.ru

Саттарова Р.С., кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор, <https://orcid.org/0000-0001-9105-4415>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, ranosaitomarovna@gmail.com

Бакиева Ф.А., кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор, <https://orcid.org/0000-0003-0627-2608>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, flyura_25@mail.ru

Адамбаева А.А., кандидат ветеринарных наук, <https://orcid.org/0000-0002-6093-7853>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, aaakmaral@mail.ru

Илимбаева А.К., научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-9847-564X>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, almira577@mail.ru

Маталипова М.М., магистр техники и технологии, <https://orcid.org/0009-0007-8638-0655>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, matalipova93@mail.ru

Нурпейсова А.С., PhD, <https://orcid.org/0000-0002-7039-5621>

ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, ainurnurpeisova@mail.ru

Касенов М.М., кандидат ветеринарных наук, профессор, <https://orcid.org/0000-0001-6124-703X> ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», г. Алматы, пр. Райымбека, 223, 050016, Казахстан, kasenovmarhabat@gmail.com

Ospanov Y.K., Candidate of Veterinary Sciences, associate professor, **the main author**, <https://orcid.org/0000-0001-6903-3570>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, ergan_68_68@mail.ru

Baramova Sh.A., Doctor of Biological Science, professor, <https://orcid.org/0000-0003-2990-0961>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, sholbar@mail.ru

Sattarova R.S., Candidate of veterinary sciences, associate professor, <https://orcid.org/0000-0001-9105-4415>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, ranosaitomarovna@gmail.com

Bakiyeva F.A., Candidate of Veterinary Sciences, associate professor, <https://orcid.org/0000-0003-0627-2608>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, flyura_25@mail.ru

Adambayeva A.A., Candidate of Veterinary Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-6093-7853>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, aaakmaral@mail.ru

Ilimbayeva A.K., Research Associate, <https://orcid.org/0000-0002-9847-564X>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, almira577@mail.ru

Matalipova M.M., Master of Engineering and Technology, <https://orcid.org/0009-0007-8638-0655>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, matalipova93@mail.ru

Nurpeisova A.S., PhD, <https://orcid.org/0000-0002-7039-5621>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, ainurnurpeisova@mail.ru

Kassenov M.M., Candidate of Veterinary Sciences, Professor, <https://orcid.org/0000-0001-6124-703X>

LLP «Kazakh Scientific Research Veterinary Institute», Almaty, Raiymbek Avenue 223, 050016, Kazakhstan, kasenovmarhabat@gmail.com

РОЛЬ БАКТЕРИОФАГОВ В БОРЬБЕ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ THE ROLE OF BACTERIOPHAGES IN THE FIGHT AGAINST BACTERIAL INFECTIONS

АННОТАЦИЯ

В статье дан анализ результатам научных исследований ученых ближнего и дальнего зарубежья в области применения бактериофагов в терапии бактериальных заболеваний в медицинской и ветеринарной практике. Рассматриваются ключевые преимущества бактериофагов, а именно их избирательное воздействие на болезнетворные микроорганизмы, отсутствие токсического действия, эффективность их против устойчивых к антибиотикам бактерий и способность быстро адаптироваться к новым возбудителям, а также в обмене генетическим материалом. Описан цикл развития бактериофагов внутри бактерий, который включает продуктивные и abortивные инфекции, латентные стадии, а также трансформацию, вызванную вирусом. Также указаны сроки существования фагов в организме здоровых морских свинок. Проведено исследование литической активности фага в условиях *in vitro* и *in vivo*. Изучена терапевтическая эффективность бруцеллезного фага Iz. На основании сравнения результатов бактериологического исследования леченных и контрольных морских свинок сделан вывод о эффективности применения бруцеллезного фага. Этими исследованиями была доказана возможность применения специфических фагов для терапии инфекции. При этом чтобы повысить эффективность фаготерапии следует отбирать фаги с широким спектром литического действия активных в отношении бруцелл разных видов как S-так и R-форм и вводить их однократно и в больших дозах.

ANNOTATION

The article analyzes the results of scientific research by scientists from near and far abroad in the field of the use of bacteriophages in the treatment of bacterial diseases in medical and veterinary practice. The key advantages of bacteriophages are considered, namely their selective effect on pathogens, the absence of toxic effects, their effectiveness against antibiotic-resistant bacteria and the ability to quickly adapt to new pathogens, as well as in the exchange of genetic material. The cycle of development of bacteriophages inside bacteria is described, which includes productive and abortive infections, latent stages, as well as transformation caused by a virus. The periods of existence of phages in the body of healthy guinea pigs are also indicated. The lytic activity of the phage was studied *in vitro* and *in vivo*. The therapeutic efficacy of brucellosis phage Iz has been studied. Based on a comparison of the results of bacteriological studies of treated and control guinea pigs, a conclusion was made about the effectiveness of the use of brucellosis phage. These studies have proved the possibility of using specific phages for infection therapy. At the same time, in order to increase the effectiveness of phage therapy, phages with a wide range of lytic effects active against brucella of different types, both S- and R-forms, should be selected and administered once and in large doses.

Ключевые слова: бактериофаг, лизогения, трансдукция, антибиотики, терапия, индуцирующий фактор, иммунитет, бруцеллез.

Key words: bacteriophage, lysogeny, transduction, antibiotics, therapy, inducing factor, immunity, brucellosis.

Введение. Бактериофаги (от слова «бактерия» и греч. phagos – «пожиратель»; буквально – «пожиратели бактерий»), или фаги, - это вирусы бактерий, вызывающие разрушение (лизис) бактерий и других микроорганизмов. Фаги были открыты в начале XX века. В 1898 г. русский микробиолог Н.Ф. Гамалея впервые наблюдал перевиваемый лизис бактерий (сибиреязвенной палочки). В 1915 г. английский учёный Ф. Туорт описал это же явление у гнойностафилококка, а

в 1917 г. французский учёный Ф. Д' Эрель обнаружил лизирующий бактериальный агент в кишечнике дизентерийного больного и назвал литический агент, проходящий через бактериальные фильтры бактериофагом [1, 2].

Бактериофаги всегда сопутствуют бактериям. Они распространены повсеместно и найдены для большинства бактерий, в том числе патогенных и сапрофитных, а также для актиномицетов (актинофаги) и сине-зелёных водорослей. Встречаются бактериофаги в кишечнике человека, животных и птиц, в растениях, почве, водоёмах, сточных водах, навозе, молоке, крови, моче и т.д. Бактериофаги почвенных микроорганизмов влияют на течение микробиологических процессов в почве (денитрификацию, аммонификацию, азотфиксацию) [3, 4].

Фаги крайне устойчивы ко многим физическим и химическим факторам и не всегда погибают при действии различных дезинфицирующих средств. Например, бруцеллезные фаги обладают высокой термоустойчивостью. При температуре 60-70°C в течение 30 минут активность фагов сохранялась полностью. Фаги могут 2 года сохраняться при температуре 4-6°C.

Большинство бактериофагов имеют головки округлой, гексагональной или палочковидной формы. Диаметр головки 45–140 нм, а толщина отростка 10-40 нм и длина 100-200 нм. Они встречаются в природе исключительно в низких концентрациях, даже после пассажа на чувствительной индикаторной культуре абсолютная концентрация их невелика $10^{-8-11}/\text{см}^3$. Если принять, что диаметр фага составляет примерно 100-150 нм, а их плотность – 1,3, то легко подсчитать, что 1см^3 суспензии, в которой находится 10^7 вирусных частиц, содержит всего лишь около 7×10^{-9} грамм вирусной массы [5, 6, 7].

В настоящее время фаги стали активно изучать во многих странах, так как феномен бактериофагии привлек внимание ученых благодаря своей способности уничтожать патогенные бактерии [8]. Интерес к фаговой терапии стали заметно расти в зарубежных государствах с 1980 года, когда в 2007 году в США были одобрены бактериофаги для использования в медицинской практике. Сейчас ведущие позиции в мире в области создания и производства лекарственных препаратов на основе фагов занимают Россия, Польша, Франция, Испания и Грузия. В России уже выпускают мази и кремы, содержащие бактериофаги, предназначенные для применения в стоматологии и для ухода за кожей. Бактериофаги также добавляют в йогурты и другие кисломолочные продукты. Несколько предприятий НПО «Микроген» в России производят отдельные лечебные образцы бактериальных вирусов. В ВГНКИ создан лечебно-профилактический препарат – сальмофаг, состоящий из двух компонентов: сухой формы живой вакцины и бактериофага. Разработан бивалентный сальмофаг против сальмонеллеза энтеритидис и пуллороза – тифа кур, объединяющий в себе фагорезистентные аттенуированные штаммы и специфические бактериофаги к эпизоотическим сероварам данных сальмонел. Предложен ассоциированный препарат, состоящий из эшерихиозного бактериофага и вакцины «Роковак», который может служить эффективным средством профилактики эшерихиозов телят. Обнаружены фаги, обладающие способностью к лизису бактерии, относящиеся к родам *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Mycobacterium*, *Brucella* и другим [9, 10].

Фаги используют для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, систем кровообращения, дыхания, опорно-двигательного аппарата, а также гнойно-септических заболеваний у новорожденных. Выпускают их в различных формах: жидкие растворы, таблетки с кислотоустойчивой оболочкой, свечи, мази, линименты. Применяются перорально, наружно для обработки ран и слизистых, а также для введения в полость матки, мочевого пузыря, уха, придаточных пазух, а также в дренированные полости – брюшную, плевральную, и в полости абсцессов после удаления гнойного содержимого [11].

Взаимодействие бактериофага с клеткой похоже на взаимодействие вирусов животных с клеткой. Оно подчиняется общим принципам, свойственным всем вирусам: продуктивная (литическая) инфекция, abortивная вирусная, латентная (включая лизогению и вирогению), а также трансформация, вызванная вирусом.

Сначала происходит адсорбция фага на бактериальной клетке. В качестве рецепторов у бактерий могут выступать липопротеины, липополисахариды, тейхоевые кислоты, Vi-антиген, а также жгутики. Нитевидные фаги и фаги с аналогом отростка прикрепляются к F-пилям. Затем следует этап проникновения вирусной нуклеиновой кислоты в бактериальную клетку. Бактериофаги прикрепляются отростком к бактериальной клетке, выделяют фермент, разрушающий клеточную стенку, и затем содержимое головки через канал отростка проникает

внутри клетки. Под воздействием нуклеиновой кислоты фага подавляется синтез бактериальных белков, ДНК и РНК, и запускается синтез нуклеиновой кислоты и белков фага. Одна часть этих белков выполняют роль ферментов, другие формируют оболочку созревших частиц бактериофага. Лизирующие ферменты фага отличаются разнообразием: некоторые напоминают лизоцим, другие – гиалуронидазу. Мелкие, сферические фаги проникают внутрь бактерий без использования отростка. Даже если для введения нуклеиновой кислоты в клетку используются иные механизмы, капсидные белки фага остаются вне клетки [12].

Если бактериофаг обладает высокой вирулентностью, то в клетке развивается продуктивный тип инфекции [13]. Фаговая нуклеиновая кислота запускает полную перестройку метаболизма инфицированной клетки. Если процесс прерывается, зрелые бактериофаги не формируются, и инфекция приобретает абортный характер. Освобождение образовавшихся фагов из клетки происходит за счет воздействия на клеточную стенку бактерий лизоцимом, синтезируемым фагом [14].

В процессе лизиса клетки изнутри, помимо специфических ферментов фага, участвует дополнительный лизирующий фактор, накапливающийся в клетке во время инфекции. Это приводит к образованию аутолизина, повышению внутриклеточного давления и разрыву клеточной стенки (выход происходит путем «взрыва»). Только нитевидные фаги способны проходить через клеточную стенку, не повреждая ее. Количество образованных в клетке частиц – «урожай» фага – составляет от 100 до 400 зрелых вирионов (хотя может варьироваться от 10 до 20000 частиц).

При внедрении умеренного бактериофага его ДНК встраивается в геном клетки-хозяина и трансформируется в профаг. Данное явление известно, как «лизогения». В этом случае активная репродукция вируса не происходит, а геном фага реплицируется одновременно с геномом бактерии и передается потомству дочерних клеток. Такие бактерии называют лизогенными. Лизогения – широко распространенный процесс, наблюдаемый у штаммов разнообразных бактерий, который можно считать нормальным физиологическим состоянием, возникшим в ходе эволюции и обеспечивающим выживание вида. Если бы взаимодействие бактерий с фагами происходило исключительно по литическому типу, многие виды бактерий со временем исчезли бы [4].

Также умеренные фаги участвуют в переносе генетического материала между бактериями посредством трансдукции. Трансдукция бывает общей и специфической. При общей трансдукции в процессе сборки фаговых частиц в головку фага включается случайный фрагмент ДНК, равный по длине участку от донорной клетки. Попадая в клетку-реципиент, такой фаг вводит этот фрагмент ДНК, что приводит к рекомбинации генов и приобретению реципиентом новых свойств. При специфической трансдукции умеренный фаг интегрируется в хромосому клетки-хозяина и при последующем выходе захватывает расположенные рядом гены (справа или слева от генома фага), компенсируя это потерю соответствующего участка своей нуклеиновой кислоты. Проникая в клетку-реципиент, он не способен к размножению, но передает ей строго определенные гены донора. Гены донора интегрируются в геном клетки-реципиента, наделяя её новыми биологическими характеристиками [15].

Когда клетка бактерий одновременно инфицирована различными частицами бактериофага, обладающими разными свойствами, в потомстве, помимо частиц, схожих с родительскими, возникают и те, у которых эти свойства объединены по-новому. Это обусловлено тем, что в процессе размножения бактериофагов происходит рекомбинация – обмен фрагментами нуклеиновых кислот, переносящих наследственную информацию. Крупные фаги приводят к гибели бактерий, в то время как некоторые мелкие и нитевидные выходят из живых бактерий.

Также было установлено что, подвергая покоящиеся частицы фага действию азотистой кислоты, некоторых аналогов иприта, ионизирующего излучения, избытка витамина С, перекиси водорода, повышения температуры можно изменять такие наследственные признаки, как спектр действия, характер лизиса и другие. В таком случае образовавшиеся вирионы могут проявлять себя как вирулентные или как умеренные бактериофаги. Важно отметить, что переход бактерии из не лизогенного состояния в лизогенное может изменить её характеристики, например, вызвать синтез экзотоксина. Это явление известно, как «лизогенная конверсия».

А. Л. Воробьев провел подобную работу в изучении литического спектра бруцеллезных фагов в зависимости от индуцирующего фактора. Фаги, изолированные им в результате индуцирующего действия пенициллина и пассажа через организм черепах, значительно

отличаются от известных в настоящее время фагов способностью лизировать культуры *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* в S и R-форме и клетки *B. ovis* [16].

Настоящее время современные методы генной инженерии позволяют создавать фаги с улучшенными характеристиками, способные воздействовать на сложные паразитарные инфекции, такие как сибирская язва, чума, сибирская язва и др. Развитие устойчивости к генно-инженерным фагам у бактерий происходит медленнее, чем к природным, что снижает необходимость их частой замены. С помощью фагов возможно осуществлять целенаправленные модификации в геноме ДНК хозяина. Все это позволяет рассматривать препараты на основе бактериофагов как эффективное и многообещающее средство для неотложной терапии гнойно-септических и кишечных инфекций. Такая высокая эффективность обусловлена их способностью к постоянной адаптации к циркулирующим штаммам благодаря регулярному обновлению фаговых рас. Эта характеристика выделяет фаги среди других антимикробных средств – антибиотиков, эубиотиков или вакцин, где используемые штаммы или синтезированные вещества не подвергаются изменениям [17].

Ярким примером этого служит многолетний опыт фаготерапии в Научно-исследовательском институте урологии: благодаря адаптации коммерческих бактериофагов, разработанных в НПО "Биофаг", к госпитальным штаммам, циркулирующим в урологической клинике, чувствительность штаммов к ним возросла на 15% и превысила чувствительность к современным зарубежным антибиотикам. При длительном использовании бактериофагов в стационаре не отмечалось развития фагоустойчивости среди госпитальных штаммов, тогда как устойчивость к антибиотикам, напротив, снижалась. Клиническая эффективность фаготерапии была отмечена в 92% случаев, часто превосходя результаты лечения антибиотиками [18].

Также Л.П. Налево получила более высокие показатели иммуногенности бруцеллезных вакцин из штаммов 19 и 16/4 на морских свинках, предварительно иммунизовав их специфическим фагом. Морские свинки, обработанные перед иммунизацией 3-4 раза бруцеллезным фагом Тб, были на 100% иммунными. Аналогичные результаты наблюдал В.Б. Тен при изучении свойств неживой вакцины, содержащей фаголизат: иммунитет при этом возрастал на 30% [19].

Фаги сами по себе нетоксичны и не патогенны, и потому их в отличие от антибиотиков можно вводить в больших количествах, не причиняя вреда реципиенту. Антибиотики также, как и бактериофаги действуют на бактерии, однако антибиотики подавляют не только болезнетворные, но и полезные бактерии, нарушая естественный баланс в организме. Длительное их использование ослабляет иммунитет, уменьшает активность клеточных и гуморальных факторов неспецифической защиты организма, нарушает барьерную функцию ретикулоэндотелиальной системы и оказывает существенное влияние на работу отдельных органов и систем, что может отрицательно повлиять на функционирование организма в целом.

Современные химиотерапевтические средства в основном снижают количество микроорганизмов и ограничивают их активность в очагах инфекции, но малоэффективны в полном устранении возбудителей брюшного тифа и паратифа, дизентерии, кокковых инфекций, бруцеллеза и др. [20].

Фаги, хорошо проникая в очаг инфекции, могут значительно сократить длительность курса антибиотикотерапии. Здесь основным условием их успешного применения является проверка выделенной культуры на чувствительность к соответствующему фагу. При использовании бактериофагов к тому же есть возможность комбинирования его с другими лекарствами, в том числе с антибиотиками.

Перспективность фагопрофилактики и фаготерапии заключается в способности фагов к репродукции. Таким образом, концентрация фагов в очаге инфекции может увеличиваться за счет их саморазмножения и быстро снижаться после устранения инфекции. В определенных условиях фаг способен накапливаться, адаптироваться к внешнему влиянию и бактериям, но не имеет собственного обмена (дыхания) и размножается только в живых бактериях. Многие ученые как зарубежные, так и отечественные на основании накопленного ими опыта пришли к выводу эффективности бактериофагии [21-25].

Фаги в отличие от антибиотиков стимулирует иммунитет, активизирует фагоцитоз и метаболизм нейтрофилов, что препятствует повторному заражению и переходу воспалительного процесса в хроническую форму. Например, стафилококковый бактериофаг способствует росту бифидобактерии – важнейший компонент микробиоценоза кишечника [26].

По отношению к бактериям фаг обладает свойством: 1) лизировать их в ничтожных концентрациях – до 10^{-12} , 2) агглютинировать, 3) вызывать изменение бактерий (явления диссоциации), 4) опсонизировать их (делая их доступными для фагоцитоза).

Таким образом, специфичность и эффективность бактериофагов против устойчивых штаммов делают их важным дополнением к существующим методам лечения. Однако имеются ограничения в отношении трудноизлечимых инфекций, таких как бруцеллез, туберкулез и другие, где использование фагов все еще является предметом дискуссий. Это объясняется, прежде всего, тем, что микроб лабилен и полиморфен, постоянно меняет свою антигенную структуру, что является одним из препятствий его адсорбции. Адсорбции также могут препятствовать антифаговые антитела и антитела, специфические для бактерии, блокирующие рецепторы бактериальных клеток. К тому же фаги, инфицируя бактерии, проявляют себя по-разному в зависимости от физиологического состояния микробной клетки, которое во многом зависит от физических и химических свойств среды. Изменения, происходящие в химическом составе внешней среды, могут оказать влияние на внутреннюю структуру бактерии, что в свою очередь может отразиться на репродукции фага. Эти изменения не всегда можно проконтролировать, что значительно затрудняет правильное истолкование механизма наблюдаемого явления. Оптимальные условия для репродукции фага не всегда являются оптимумом для размножения бактерий. Эти условия могут оказаться недостаточными для размножения самих бактериальных клеток.

Таким образом, несмотря на обилие данных, подтверждающих воздействие бактериофагов на популяции бактерий *in vitro*, детальные знания о принципах бактериофагии и её роли в естественной среде практически не разработаны. Как правило, исследования ограничиваются констатацией отдельных случаев без стремления к их интерпретации. Зачастую внимание сосредоточено исключительно на определении спектра действия фагов, игнорируя их количественное содержание. Это во многом связано с трудностями, возникающими при изучении бактериофагии в живых системах, обусловленными многогранностью и сложностью самого процесса взаимодействия фага с бактерией, а также, вероятно, и с макроорганизмом. Поэтому, в силу сложности отслеживания всех нюансов процесса, существенно осложняется понимание сути происходящего.

Поэтому выделение, исследование вирусов бактерий – бактериофагов является актуальным направлением в микробиологии, так как это позволит расширить области применения фагов для биотехнологии, в генетических исследованиях, в фагодиагностике и фаготерапии различных заболеваний. Правильное применение бактериофагов позволит купировать инфекции и предотвратить дальнейшее распространение их, в результате сокращается время и материальные затраты на проведение оздоровительных мероприятий.

Целью данной работы являлось в изучении основных закономерностей бактериофагии и особенностей назначения препаратов фага в терапии и профилактике бруцеллезной инфекции, а также выяснении условий, определяющих взаимодействие фага с бактериальной клеткой, что необходимо для оценки целесообразности применения их в терапии болезни.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в лаборатории бруцеллеза ТОО «КазНИВИ». Изучали терапевтическую эффективность двух бруцеллезных фагов Iz и Tб. Репродукцию бактериофагов Iz и Tб осуществляли на референтном штамме *B. abortus* 544 по методике М.С. Дрожькиной [27]. Очистку фагов от бактерий и лизат проводили путем центрифугирования при 8000 об/мин на центрифуге Sigma 3-18K, после пропускали через мембранные фильтры «Миллипор» с диаметром пор 0,22 мкм.

Фаги проверяли на специфичность и литическую активность методами Аппельмана и Грация на разных штаммах бруцелл. Затем для повышения литической активности провели 2-3 пассажа на чувствительной культуре бруцелл, после сконцентрировали фаги по разработанной нами методике используя полиэтиленгликоль с молекулярной массой - 6000 [28].

Бактериофаг Iz отличается от известных в настоящее время фагов (Tб, Wb, Fi, Bk, Np,) широким спектром литического (*invitro*) действия в отношении S – форм бруцелл. Его использовали для введения инфицированным морским свинкам в дозе: 10, 20, 30 млрд. корпускул.

В опыте находились 28 морские свинки, их заражали подкожно двухсуточной культурой бруцелл, вводили 10 – кратную инфицирующую (500 микробных клеток) дозу вирулентного штамма *B. melitensis* 76. Количество вводимых живых клеток в одной дозе контролировали путем посева на пластинки агара в чашках Петри. Минимальная заражающая доза штамма бруцелл определялась заранее, она составляла 50 микробных клеток.

В последующем всех морских свинок подвергли убою и их органы бактериологическому исследованию. Из внутренних органов (селезенки, печени, почек), костного мозга и лимфатических узлов (подчелюстных, заглочных и паховых) производили посева на 2 пробирки эритроид агара и в 1 пробирку МПБ из каждого органа. На основании сравнения результатов бактериологического исследования леченных и контрольных морских свинок делали суждения об эффективности применяемого для лечения бактериофага. С целью определения достоверности полученных данных результаты подвергали биометрической обработке по методу Монцевичюте-Эрингене [29].

Результаты и их обсуждение. Изучали литическую способность фагов Iz и Тб на разных штаммах бруцелл: *B. melitensis* - 16 М, Рев – 1, 76, 565, 874, 498; *B. abortus* – 544, 19, 82, 54, 54 М; *B. suis* – 1330, 1000, *B. ovis* – 10/2, 424/1. Также проверяли активность фагов на эпизоотических культурах бруцелл: коллекционные номера Ж-1, Ж-2, 818 - *B. melitensis*, 526 - *B. abortus*, которые были нами выделены в 2024 году с территории Жамбылской, Западно-Казахстанской и Карагандинской областей. На все изолированные культуры бруцелл разработаны индивидуальные паспорта с описанием номенклатуры данных фенотипических и генетических характеристик. Два штамма депонированы в РГП на ПХВ «НРЦВ» КВКН МСХ РК: коллекционные номера бруцелл 526, Ж-1.

Литическую активность фагов Iz и Тб оценивали по их способности лизировать бруцеллы как на жидких, так и твердых средах и выражали это тем максимальным разведением, в котором испытуемый бактериофаг проявил свое литическое действие. Для этого готовили различные концентрации бактериофага методом серийных разведений. В качестве контроля использовали неразведенный фаг и бульон.

Литическая активность фагов оказалась низкой, лизис отмечался в разведении фагов 10^{-2} и 10^{-3} или при нанесении на газон с бруцеллами нативного фага. При этом действие фагов можно было наблюдать только на твердых питательных средах, видимого лизиса в жидких средах не регистрировали. Из всех взятых нами в опыт бруцелл самыми чувствительными оказались штаммы *B. abortus*, поскольку лизировались обеими фагами. При сравнительном изучении диапазона литического действия фагов в отношении бруцелл разных видов установили, что фаги лизировали в опыте штаммы бруцелл в S- форме. Необходимо также отметить отсутствие строгой типоспецифичности действия бруцеллезного фага Iz, так как он мог в отличии от фага Тб лизировать штаммы всех трех видов бруцелл.

После 2-3 пассажей на штамме *B. abortus* 544 предельный титр фагов повышался до 10^{-7} - 10^{-8} КОЕ/см³. На рисунке 1 и 2 показаны процессы центрифугирование бруцеллезных фаголизатов Iz и Тб, фильтрации через бактериальные фильтры и их литическая активность в отношении штаммов *B. melitensis*, *B. suis* и *B. abortus*.



Рисунок 1 – Получение фагофильтрата бруцеллезного фага

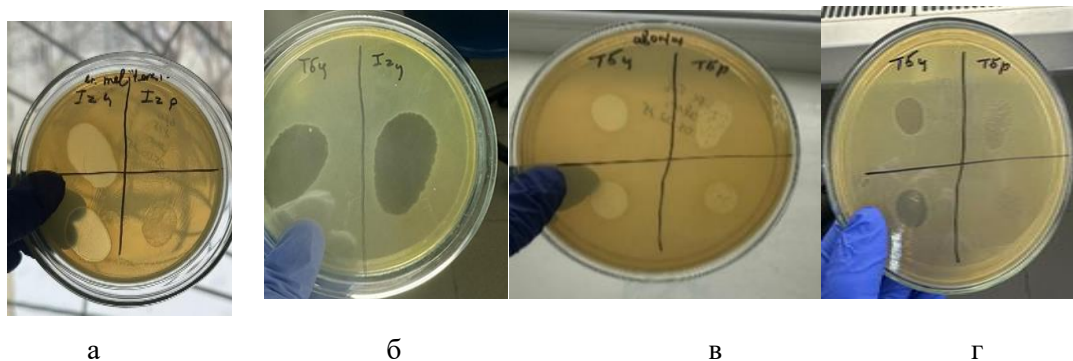


Рисунок 2 – Литическая активность бруцеллезного фага Iz и Тб:

а – *B.melitensis*; б, в - *B.abortus*; г – *B.suis*

Как видно из рисунков 1 и 2, наиболее активным является фаг Iz, нежели Тб. Бактериофаг Iz как показано на рисунке смог лизировать два вида бруцелл в различных разведениях *B.melitensis* – 10^{-3} и *B.abortus* – 10^{-10} ; он также способен лизировать *B.suis* – 10^{-7} . Бактериофаг Тб лизировал штамм *B.abortus* – 10^{-8} , а также может лизировать при высокой множественности инфекции *B.suis* – 10^{-3} . Следовательно, по способности фагов лизировать можно идентифицировать исследуемые культуры бруцелл.

Эффективность бактериофага против инфекционных заболеваний человека и животных зависит от многих факторов: его литической активности, метода и кратности введения, срока его персистенции в организме, а также от состава той среды, в которую попадает фаг. Поэтому, выяснение этих и других обстоятельств имеет важное значение для дальнейшей разработки вопросов фаготерапии и фагопрофилактики.

Одним из таких факторов, влияющих на эффективность фаготерапии и фагопрофилактики при инфекционных болезнях, является длительность пребывания фага в организме животного. Циркулируя в организме, фаги могут адсорбироваться на клетках и, при встрече с чувствительными бактериями, начинать инфекционный цикл с быстрым увеличением их численности. Фаги могут долго сохраняться как в здоровом, так и в инфицированном организме. В экспериментах с органами животных было показано, что печень морской свинки и кролика поглощает большое количество фага [30, 31].

Воробьев А.А. с соавторами провел исследования, где бруцеллезный фаг при его однократном введении персистировал в организме интактных морских свинок до 35 суток. Повторное же введения фага через месяц привело к его элиминации на 15 сутки. Фаг был обнаружен в слюне 5 свинок из 7, в моче к этому времени он был обнаружен у 1 и в испражнениях – у 4 морских свинок. В еще более поздние сроки бактериофаг обнаружить не удавалось. Снижение выделения бактериофага мочой начиналось раньше (на 9-е сутки), чем слюной и испражнениями. В сыворотке крови этих морских свинок двукратно иммунизированных бруцеллезным фагом получены положительные показания в РБП и низкие титры в РА (1 : 10 - 1 : 20), что согласуется с работой И.Ф. Квеситадзе и др., где приводятся данные о высокой нейтрализующей активности антифаговой сыворотки и низкой активности агглютининов после двукратной подкожной инъекции фага. Этими исследованиями была доказана необходимость применения специфических фагов для терапии и профилактики инфекции однократно и в больших дозах [32, 33].

Следующим этапом работы было определение активности взятого нами бруцеллезного фага Iz по отношению к *B. melitensis* 76 *in vivo*. Для этого мы провели эксперимент на морских свинках чтобы знать, существуют ли в организме животных условия, обеспечивающие действие бактериофага на бруцеллы. В опыт были взяты 28 морские свинки массой 350-400 г, предварительно проверенные на бруцеллез в РА, из них сформировали 3 - опытные и 1- контрольную группы. Морских свинок заразили вирулентным штаммом *B. melitensis* 76; животным контрольной группы бактериофаг не вводили.

Спустя 14 дней после заражения и появления антител в сыворотке крови в РА в титре 1:10 и выше, животным опытных групп подкожно ввели бактериофаг Iz, в дозах 10, 20, 30 млрд. корпускул. По истечении двух месяцев после заражения, независимо от наличия титров бруцеллезных антител, провели убой и бактериологическое исследование органов морских свинок на наличие в них возбудителя болезни (таблица 1).

Таблица 1– Данные бактериологических исследований органов морских свинок, зараженных штаммом *B. melitensis* 76, с последующим введением им фага Iz

| № группы жив-х | Кол-во жив-х | Доза | Иммунитет | | Инфекция | | Выделено культур бруцелл | | ИИ | Р |
|----------------|--------------|----------|-----------|------|----------|--------|--------------------------|--------------------|------|------|
| | | | кол-во | % | рег. | генер. | всего | на одну голову М±м | | |
| 1 | 7 | 10 млрд | 6 | 86 | 1 | - | 1 | 0,1±0,1 | 1,6 | <0,1 |
| 2 | 7 | 20 млрд | 7 | 100 | - | - | - | - | - | |
| 3 | 7 | 30 млрд | 7 | 100 | - | - | - | - | - | |
| 4 | 7 | контроль | 2 | 28,5 | - | 5 | 17 | 2,4±0,4 | 27,0 | |

Примечание – «-» культур бруцелл не выделено.

Как видно из представленных в таблице 1 результатов, среди морских свинок, зараженных штаммом *B. melitensis* 76 и с последующей инъекцией фага Iz в дозах 20 и 30 млрд корпускул культура заражающего штамма не выделена. У морских свинок, обработанных фагом Iz в дозе 10 млрд корпускул, только у одной изолирована культура бруцелл из регионарного лимфатического узла. Индекс инфицированности у них составил 1,6. В контрольной группе морских свинок индекс инфицированности составила 27, у 5 из 7 наблюдалась генерализованная форма инфекции. От них выделено 17 культур бруцелл.

Анализ полученных результатов показал, что морские свинки, которым вводили фаг Iz в дозах 20 и 30 млрд корпускул на 100% противостояли заражению 10-кратной инфицирующей дозе вирулентного штамма *B. melitensis* 76. Животные, после инъекции фага Iz в дозе 10 млрд корпускул, противостояли инфицированию в 86% случаев ($P < 0,1$). Проведенный опыт показал, что из всех взятых доз 10, 20, 30 млрд корпускул, самой оптимальной оказалось доза фага Iz – 20 млрд корпускул.

Заключение. Полученные данные указывают на достаточно высокую активность и специфичность фага Iz и возможность санации организма животных от возбудителя бруцеллеза. При этом чтобы повысить эффективность фаготерапии следует отбирать фаги с широким спектром литического действия активных в отношении бруцелл разных видов как S-так и R-форм. Необходимо также учесть условия, обеспечивающие действие фагов на клетку в организме. Например, длительность пребывания фага в организме животного, метод и кратность его введения. Если это требование не будет выполнено, введенный в организм фаг может оказаться неэффективным, несмотря на хорошие результаты, полученные при изучении спектра его действия и литической активности *in vitro*. Таким образом, возникает необходимость в проведении дальнейших специализированных исследований для более глубокого понимания закономерностей бактериофагии в условиях *in vivo*.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НТП ИРН BR28712975 «Научное обеспечение ветеринарной безопасности: разработка новых средств диагностики и лечебно-профилактических препаратов против инфекционных болезней животных и птиц» на 2025–2027 годы при поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Летаров, А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии [Текст] / А.В. Летаров // Биохимия. – 2020. – № 85(9). С. 1189–212.
- 2 Горшенин, А.В. К истории жизни и научной работы советского микробиолога З.В. Ермольевой: историографическая характеристика постсоветских публикаций [Текст] / А.В. Горшенин // Самарский научный вестник. – 2020. - № 9(4). С. 268–71.
- 3 Zuppi, M. Phages in the Gut Ecosystem [Text] / M. Zuppi, H. L. Hendrickson, J.M. O'Sullivan [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2022. – Vol.11. - P. 1-13.
- 4 Elois, M.A. Bacteriophages as biotechnological tools [Text] / M.A.Elois, R.D. Silva, G.V.T. Pilati [et al.] // Viruses. – 2023. - Vol.15 (2):349. – P. 1-25.
- 5 Ильина, Т.С. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов [Текст] / Т.С. Ильина, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019. - № 37(3). – С. 103–112.
- 6 Helen, EW. Bacteriophages: Their structural organisation and function [Text] / E.W. Helen, E.V. Orlova // In: Renos S, editor. Bacteriophages. Intech Open. – 2019. – P. 1-32.

- 7 Lawrence, D. Phages and Human Health: More Than Idle Hitchhikers [Text] / D. Lawrence, M.T. Baldridge, S.A. Handley // *Viruses*. – 2019. - Vol.11(7). - P. 587.
- 8 Loponte, R. Phage Therapy in Veterinary Medicine [Text] / R. Loponte, U. Pagnini, G. Iovane [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2021. - Vol.10(4). – P. 421.
- 9 Еспембетов, Б.А. Динамика гибели кишечной палочки, стафилакокков и бруцелл после воздействия препарата «Полифаг» [Текст] / Б.А. Еспембетов, Н.С. Сырым, Н.Н. Зинина [и др.] // *Научный журнал «Биобезопасность и биотехнология»*. - 2021. - № 8. – С. 20-24.
- 10 Park, GY. *Pasteurella multocida* specific bacteriophage suppresses *P. multocida*-induced inflammation: Identification of genes related to bacteriophage signaling by *Pasteurella multocida*-infected swine nasal turbinate cells [Text] / G.Y. Park, H.J. Yu, J.S. Son [et al.] // *Genes & Genomics*. – 2020. – Vol. 42(2). – P. 235-243.
- 11 Al-Anany, A.M. Phage therapy in the management of urinary tract infections: A comprehensive systematic review [Text] / A.M. Al-Anany, P.B. Hooley, J.D. Cook [et al.] // *Phage (New Rochelle)*. – 2023. - Vol.4(3). - P. 112-127.
- 12 Hyman, P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth [Text] / P. Hyman // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2019. - Vol.12(1). P. 35.
- 13 Henrot, C. Signals triggering profage induction in the gut microbiota [Text] / C. Henrot, M.A. Petit // *Molecular Microbiology*. – 2022. Vol.118(5). – P. 494–502.
- 14 Gao, Z. Bacteriophage strategies for overcoming host antiviral immunity [Text] / Z.Gao, Y. Feng // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – Vol.14:1211793 – P. 1-16.
- 15 Скобликов, Н.Э. Выделение и отбор не трансдуцирующих бактериофагов *E. coli* для противополибактериозных препаратов [Текст] / Н.Э. Скобликов, С.И. Кононенко, Д.В. Осепчук [и др.] // *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. – 2016. - № 122. – С. 554-566.
- 16 Ин.пат. 14203 Республика Казахстан, МПК8 А 61 К 39/04 (2006.01), А 61 К 39/35(2006.01). Способ лизогенизации бактерии [Текст] / Воробьев А.Л., Тен В.Б., Исаков М.Ш; заявитель и патентообладатель ТОО «Каз.науч.-исслед.вет.ин-т». - опубл. 15.04.2004. Бюл. № 4. – С. 2.
- 17 Chen, Y. Genetic engineering of bacteriophages against infectious diseases [Text] / Y. Chen, H. Vatra, J. Dong [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. - Vol.10. P. 954.
- 18 Пушкарев, А.М. Этиотропная терапия нозомикальной инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде поливалентными бактериофагами [Текст]: автореф. канд. мед. Наук / Пушкарев А.М. - Уфа, 1999. – С. 24.
- 19 Предпатент 9674. РК. Способ получения неживой вакцины против бруцеллеза свиней [Текст] / Белобаб В.И., Иванов Н.П. и др.; опубл. 12.06.00.
- 20 Николич, М.П. Бактериофаготерапия: разработки и направления [Текст] / М.П. Николич, А.А. Филиппов // *Антибиотики*. –2020. - № 9. – С. 135.
- 21 Shittu, O.B. Antimicrobial resistance and virulence genes in *Salmonella enterica* serovars isolated from droppings of layer chicken in two farms in Nigeria [Text] / O.B. Shittu, L.I. Uzairue, O.E. Ojo [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. – 2022. –Vol.132(5). – P. 3891–3906.
- 22 Divya Ganeshan, S. Phage Therapy with a Focus on the Human Microbiota [Text] / S. Divya Ganeshan, Z. Hosseinidoust // *Antibiotics*. – 2019. Vol.8(3). – P. 131.
- 23 Shuwen, H. Intestinal phages interact with bacteria and are involved in human diseases [Text] / H. Shuwen, D. Kefeng // *Gut Microbes*. – 2022. – Vol.14(1). – P. 2113717.
- 24 Emencheta, S.C. The Role of Bacteriophages in the Gut Microbiota: Implications for Human Health [Text] / S.C. Emencheta, C.V. Olovo, O.C. Eze [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. - Vol.15(10). - P. 2416.
- 25 Kwiatek, M. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an in vivo studies overview [Text] / M. Kwiatek, S. Parasion, A. Nakonieczna // *Journal of Applied Microbiology*. – 2020. - Vol.128 (4). – P. 985–1002.
- 26 Principi, N. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections [Text] / N. Principi, E. Silvestri, S. Esposito // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol.10:513 – P. 1-9.
- 27 Дрожевкина, М.С. Бруцеллезный бактериофаг, методика его выделения и усиления [Текст] / М.С. Дрожевкина // *Труды Ростовского-на-Дону науч.-исслед. Противочумного ин-та*. - Краснодар, 1957. – Т.12. – С.384-391.

28 Ин. пат. 26571 Республика Казахстан, МПК А61К 39/10 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), С12N 7/02 (2006.01). Способ очистки и концентрирования бруцеллезных бактериофагов [Текст] / Барамова Ш.А., Султанов А.А, Оспанов Е.К; заявитель и патентообладатель ТОО «Каз.науч.-исслед.вет.ин-т». – опубл.25.12.2012, Бюл. №12. С-3.

29 Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе [Текст] / Е.В. Монцевичюте-Эрингене // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1964. - №4 – С.71-78.

30 Kim, S.G. Strategy for mass production of lytic Staphylococcus aureus bacteriophage pSa-3: contribution of multiplicity of infection and response surface methodology [Text] / S.G. Kim, J. Kwon, S.S. Giri [et al.] // Microbial Cell Factories. – 2021. – Vol.20(1):56. – P. 1-12.

31 Nang, S.C. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation [Text] / S.C. Nang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2023. - Vol.29(6). - P. 702-709.

32 Воробьев, А.А. Период персистенции бруцеллезных фагов в организме интактных животных [Текст] / А.А. Воробьев, Е.К. Оспанов // Вестник сельскохозяйственной науки Казахстана «Бастау», 2004. – С. 63-68.

33 Квеситадзе, И.Ф. Установление сроков появления в крови антител при разных методах дачи фага [Текст] / И.Ф. Квеситадзе, И.Ф. Михайлова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1957. - № 1. - С. 99-104.

REFERENCES

1 Letarov, A.V. Istoriya rannih issledovaniy bakteriofagov i rozhdenie osnovnyh koncepcij virusologii [Tekst] / A.V. Letarov // Biohimiya. – 2020. - № 85(9). S. 1189–212.

2 Gorshenin, A.V. K istorii zhizni i nauchnoj raboty sovetskogo mikrobiologa Z.V. Ermolevoj: istoriograficheskaya harakteristika postsovetskikh publikacij [Tekst] / A.V. Gorshenin // Samarskij nauchnyj vestnik. – 2020. – № 9(4). S. 268–71.

3 Zuppi, M. Phages in the Gut Ecosystem [Text] / M. Zuppi, H. L. Hendrickson, J.M. O'Sullivan [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2022. – Vol.11. - P. 1-13.

4 Elois, M.A. Bacteriophages as biotechnological tools [Text] / M.A. Elois, R.D. Silva, G.V.T. Pilati [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol.15 (2):349. – P. 1-25.

5 Ilina, T.S. Vzgljad na fagoterapiyu cherez 100 let posle otkrytiya bakteriofagov [Tekst] / T.S. Ilina, E.R. Tolordava, Yu.M. Romanova // Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. – 2019. - № 37(3). – S. 103–112.

6 Helen, EW. Bacteriophages: Their structural organisation and function [Text] / E.W. Helen, E.V. Orlova // In: Renos S, editor. Bacteriophages. Intech Open. – 2019. – P. 1-32.

7 Lawrence, D. Phages and Human Health: More Than Idle Hitchhikers [Text] / D. Lawrence, M.T. Baldrige, S.A. Handley // Viruses. – 2019. – Vol.11(7). – P. 587.

8 Loponte, R. Phage Therapy in Veterinary Medicine [Text] / R. Loponte, U. Pagnini, G. Iovane [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2021. - Vol.10(4). – P. 421.

9 Espembetov, B.A. Dinamika gibeli kishечноj palochki, stafilakokkov i brucel posle vozdejstviya preparata «Polifag» [Tekst] / B.A. Espembetov, N.S. Syrym, N.N. Zinina [i dr.] // Nauchnyj zhurnal «Biobezopasnost i biotehnologiya». – 2021. – № 8. – S. 20-24.

10 Park, GY. Pasteurella multocida specific bacteriophage suppresses P. multocida-induced inflammation: Identification of genes related to bacteriophage signaling by Pasteurella multocida-infected swine nasal turbinate cells [Text] / G.Y. Park, H.J. Yu, J.S. Son [et al.] // Genes & Genomics. – 2020. – Vol. 42(2). – P. 235-243.

11 Al-Anany, A.M. Phage therapy in the management of urinary tract infections: A comprehensive systematic review [Text] / A.M. Al-Anany, P.B. Hooey, J.D. Cook [et al.] // Phage (New Rochelle). – 2023. – Vol.4(3). – P. 112-127.

12 Hyman, P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth [Text] / P. Hyman // Pharmaceuticals (Basel). – 2019. – Vol.12(1). P. 35.

13 Henrot, C. Signals triggering profage induction in the gut microbiota [Text] / C. Henrot, M.A. Petit // Molecular Microbiology. – 2022. Vol.118(5). – P. 494–502.

14 Gao, Z. Bacteriophage strategies for overcoming host antiviral immunity [Text] / Z. Gao, Y. Feng // Frontiers in Microbiology. – 2023. – Vol.14:1211793 – P. 1-16.

15 Skoblikov, N.E. Vydelenie i otbor ne transduciruyushih bakteriofagov E. coli dlya protivokolibakterioznyh preparatov [Tekst] / N.E. Skoblikov, S.I. Kononenko, D.V. Osepchuk [i dr.] //

Politematicheskij setevoy elektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2016. – № 122. – S. 554-566.

16 In.pat. 14203 Respublika Kazahstan, MPK8 A 61 K 39/04 (2006.01), A 61 K 39/35(2006.01). Sposob lizogenizacii bakterii [Tekst] / Vorobev A.L., Ten V.B., Iskakov M.Sh; zayavitel i patentoobladatel TOO «Kaz.nauch.-issled.vet.in-t». - opubl. 15.04.2004. Byul. № 4. – S. 2.

17 Chen, Y. Genetic engineering of bacteriophages against infectious diseases [Text] / Y. Chen, H. Batra, J. Dong [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. - Vol.10. P. 954.

18 Pushkarev, A.M. Etiotropnaya terapiya nozomikalnoj infekcii mochevyh putej v posleoperacionnom periode polivalentnymi bakteriofagami [Tekst]: avtoref. kand. med. Nauk / Pushkarev A.M. – Ufa, 1999. – C. 24.

19 Predpatent 9674. RK. Sposob polucheniya nezhivoj vakciny protiv brucelleza svinej [Tekst] / Belobab V.I., Ivanov N.P. i dr.; opubl. 12.06.00.

20 Nikolich, M.P. Bakteriofagoterapiya: razrabotki i napravleniya [Tekst] / M.P. Nikolich, A.A. Filippov // *Antibiotiki*. – 2020. - № 9. – S. 135.

21 Shittu, O.B. Antimicrobial resistance and virulence genes in *Salmonella enterica* serovars isolated from droppings of layer chicken in two farms in Nigeria [Text] / O.B. Shittu, L.I. Uzairue, O.E. Ojo [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. – 2022. –Vol.132(5). – P. 3891–3906.

22 Divya Ganeshan, S. Phage Therapy with a Focus on the Human Microbiota [Text] / S. Divya Ganeshan, Z. Hosseinidoust // *Antibiotics*. – 2019. Vol.8(3). – P. 131.

23 Shuwen, H. Intestinal phages interact with bacteria and are involved in human diseases [Text] / H. Shuwen, D. Kefeng // *Gut Microbes*. – 2022. - Vol.14(1). – P. 2113717.

24 Emencheta, S.C. The Role of Bacteriophages in the Gut Microbiota: Implications for Human Health [Text] / S.C. Emencheta, C.V. Olovo, O.C. Eze [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol.15(10). - P. 2416.

25 Kwiatek, M. Therapeutic bacteriophages as a rescue treatment for drug-resistant infections – an in vivo studies overview [Text] / M. Kwiatek, S. Parasion, A. Nakonieczna // *Journal of Applied Microbiology*. – 2020. – Vol.128 (4). – P. 985–1002.

26 Principi, N. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections [Text] / N. Principi, E. Silvestri, S. Esposito // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. - Vol.10:513 – P. 1-9.

27 Drozhevskina, M.S. Brucelleznyj bakteriofag, metodika ego vydeleniya i usileniya [Tekst] / M.S. Drozhevskina // *Trudy Rostovskogo-na-Donu nauch.- issled. Protivochumnogo in-ta*. - Krasnodar, 1957. – T.12. – S.384-391.

28 In. pat. 26571 Respublika Kazahstan, MPK A61K 39/10 (2006.01), A61R 31/04 (2006.01), S12N 7/02 (2006.01). Sposob ochistki i koncentrirovaniya brucelleznyh bakteriofagov [Tekst] / Baramova Sh.A., Sultanov A.A, Ospanov E.K; zayavitel i patentoobladatel TOO «Kaz.nauch.-issled.vet.in-t». – opubl.25.12.2012, Byul. №12. – S-3.

29 Moncevyhute-Eringene E.V. Uproshennyye matematiko-statisticheskie metody v medicinskoj issledovatel'skoj rabote [Tekst] / E.V. Moncevyhute-Eringene // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. – 1964. – №4 – S.71-78.

30 Kim, S.G. Strategy for mass production of lytic *Staphylococcus aureus* bacteriophage pSa-3: contribution of multiplicity of infection and response surface methodology [Text] / S.G. Kim, J. Kwon, S.S. Giri [et al.] // *Microbial Cell Factories*. – 2021. – Vol.20(1):56. – P. 1-12.

31 Nang, S.C. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation [Text] / S.C. Nang [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2023. – Vol.29(6). – P. 702-709.

32 Vorobev, A.A. Period persistencii brucelleznyh fagov v organizme intaktnyh zhivotnyh [Tekst] / A.A. Vorobev, E.K. Ospanov // *Vestnik selskohozyajstvennoj nauki Kazahstana «Bastau»*, 2004. – S. 63-68.

33 Kvesitadze, I.F. Ustanovlenie srokov poyavleniya v krovi antitel pri raznyh metodah dachi faga [Tekst] / I.F. Kvesitadze, I.F. Mihajlova // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. – 1957. – № 1. – S. 99-104.

ТҮЙІН

Мақалада медициналық және ветеринарлық тәжірибеде бактериялық ауруларды емдеуде бактериофагтарды қолдану саласындағы жақын және алыс шетел ғалымдарының ғылыми зерттеулерінің нәтижелері талданады. Бактериофагтардың негізгі артықшылықтары

қарастырылады, атап айтқанда олардың қоздырғыштарға селективті әсері, уытты әсерінің болмауы, антибиотиктерге төзімді бактерияларға қарсы тиімділігі және жаңа қоздырғыштарға тез бейімделу қабілеті, сондай-ақ генетикалық материал алмасуы. Бактериофагтардың бактерия ішіндегі даму циклі сипатталған, ол өнімді және түсік түсіретін инфекция, жасырын кезең, сондай-ақ вирус тудыратын трансформация. The periods of existence of phages in the body of healthy guinea pigs are also indicated. Сондай-ақ сау теңіз шошқаларының денесінде фагтардың болу ұзақтығы көрсетілген. Фагтың литикалық белсенділігі *in vitro* және *in vivo* жағдайында зерттеу жүргізілді. Із бруцеллез фагының емдік тиімділігі зерттелді. Емделген және бақылауға алынған теңіз шошқаларының бактериологиялық зерттеу нәтижелерін салыстыру негізінде бруцеллез фагын қолдану мүмкіндігі дәлелденіп тиімділігі туралы қорытынды жасалды. Сонымен қатар, фаготерапияның тиімділігін арттыру үшін литикалық әсерінің кең спектрі бар белсенді фагтарды таңдап, оларды әр түрлі, S - және R-формасындағы бруцеллаларға қарсы бір рет және үлкен дозада енгізу керек екенді айтылды.