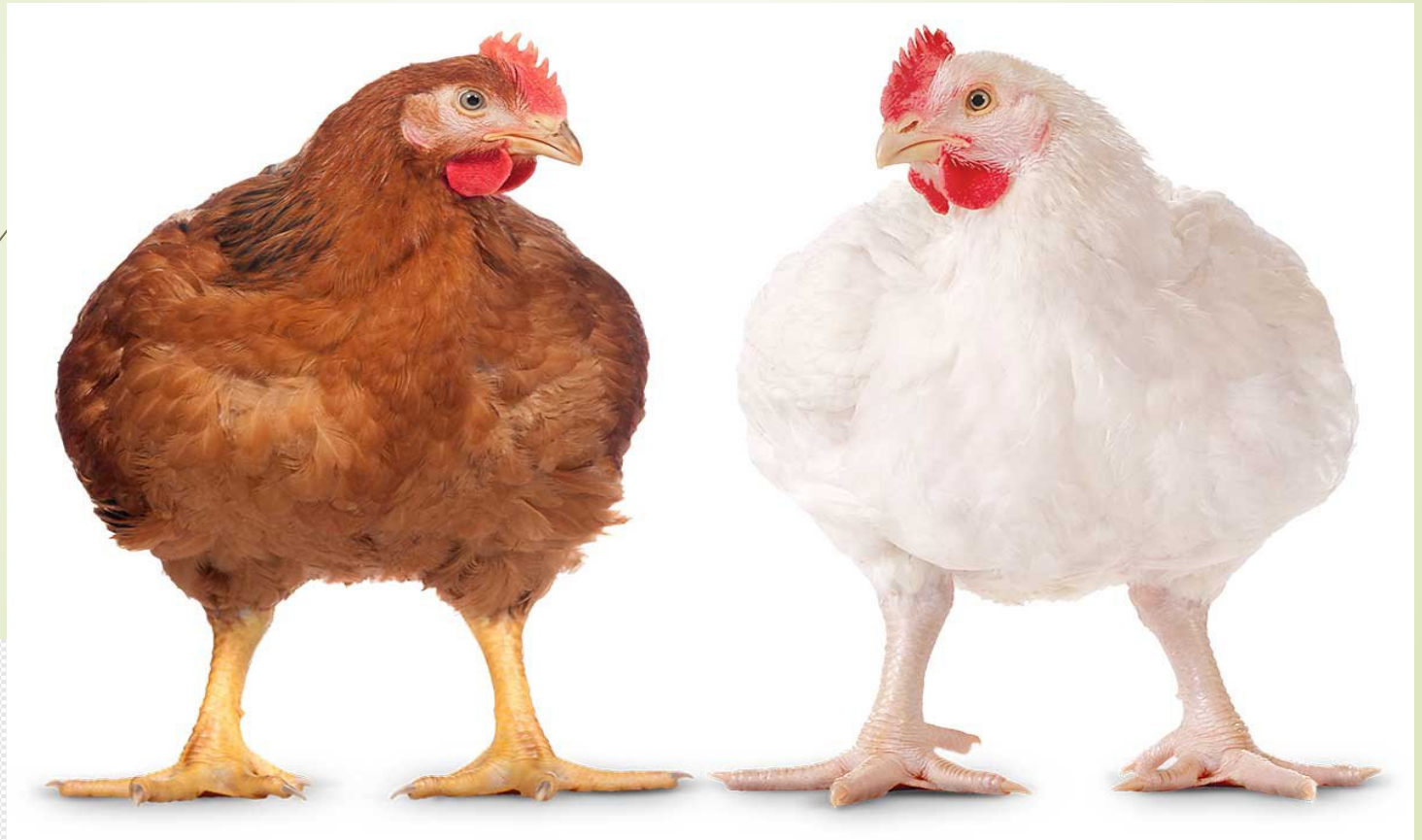
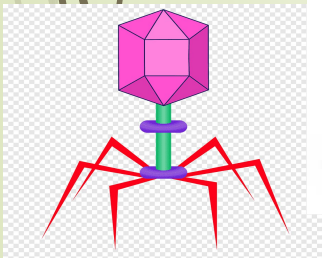
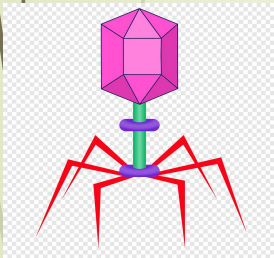
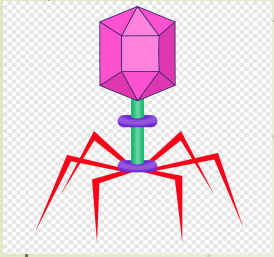
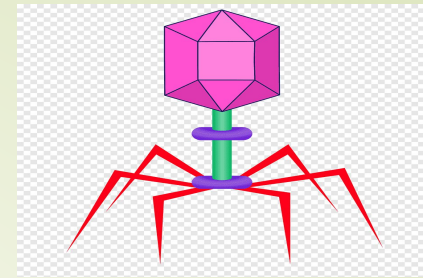
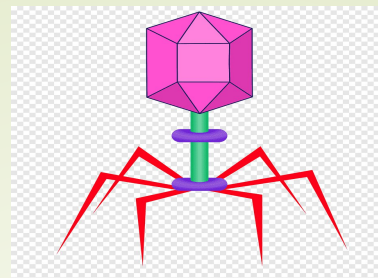
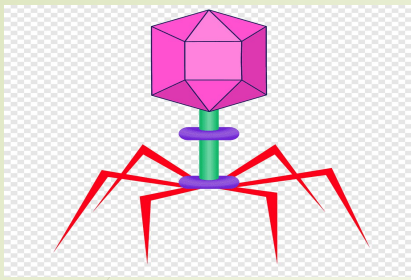


# Бактериофаг в птицеводстве

**«Враг моего врага — мой друг»**  
*древняя пословица*





**Бактериофаги, или фаги,** — самые распространенные и вместе с тем самые загадочные обитатели нашей планеты.

- ❑ Их открыли в начале прошлого века, и в их лице многие ученые увидели спасительное средство от бактериальных инфекций, которого все так долго ждали. Но вскоре началась эра антибиотиков, и о фагах на время забыли.
- ❑ Очередная волна интереса к бактериофагам поднялась на пике развития молекулярной биологии — они стали модельными организмами, которые помогли заглянуть в самую суть жизни.
- ❑ Новое рождение биология фагов переживает прямо на наших глазах. С одной стороны, возросший интерес к ним обусловлен остро вставшей проблемой антибиотикорезистентности. В то же время, стало понятно, что вирусы бактерий — не просто паразиты, но и симбионты, регуляторы, которые образуют глобальную сеть передачи генетической информации в масштабах биосферы



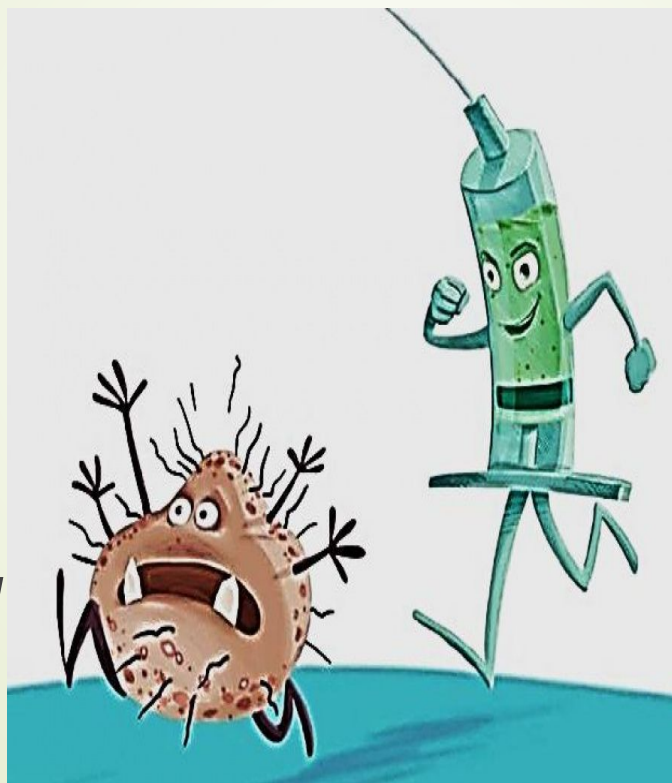
# Чем заменить антибиотики?

## Антибактериальные агенты



### Бактериальные агенты

*убивают бактерии (антибиотики и бактериофаги)*

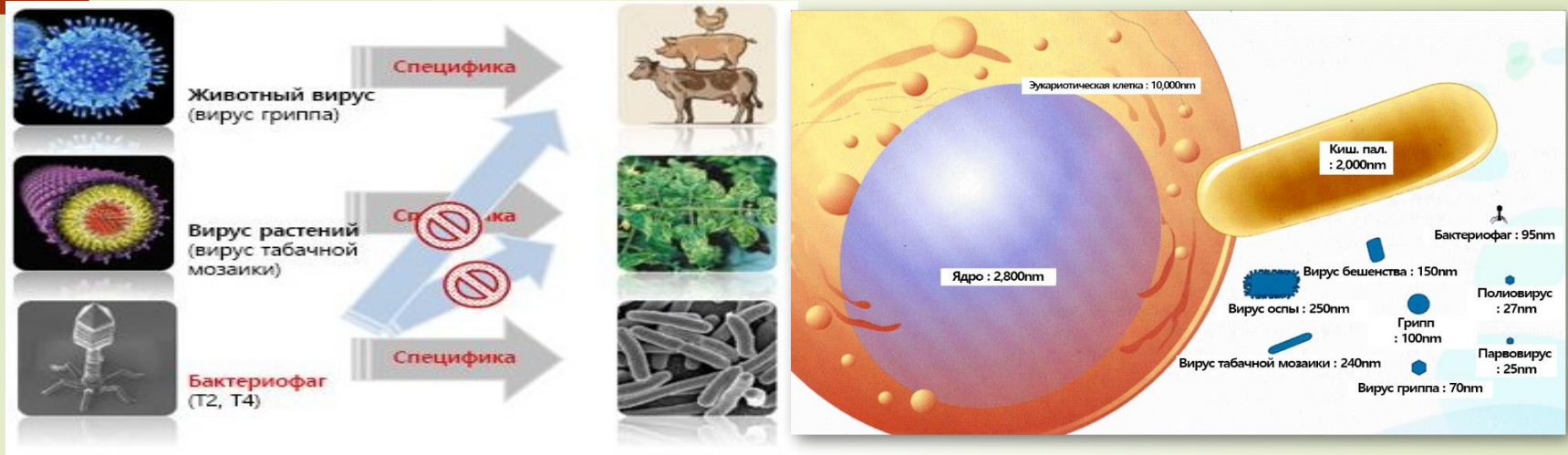


### Бактерицидные агенты

*замедляют рост и развитие подкислители*



# «Пожиратели бактерий»



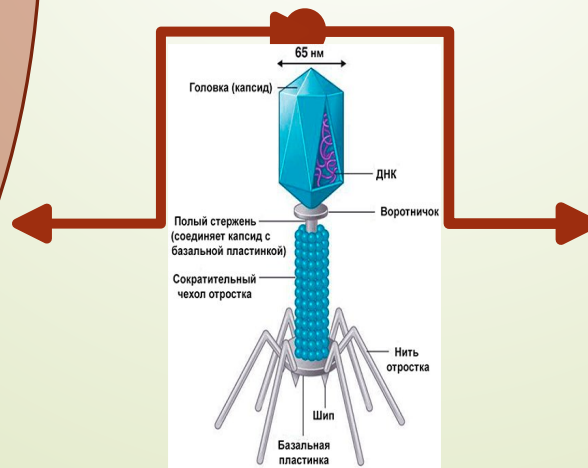
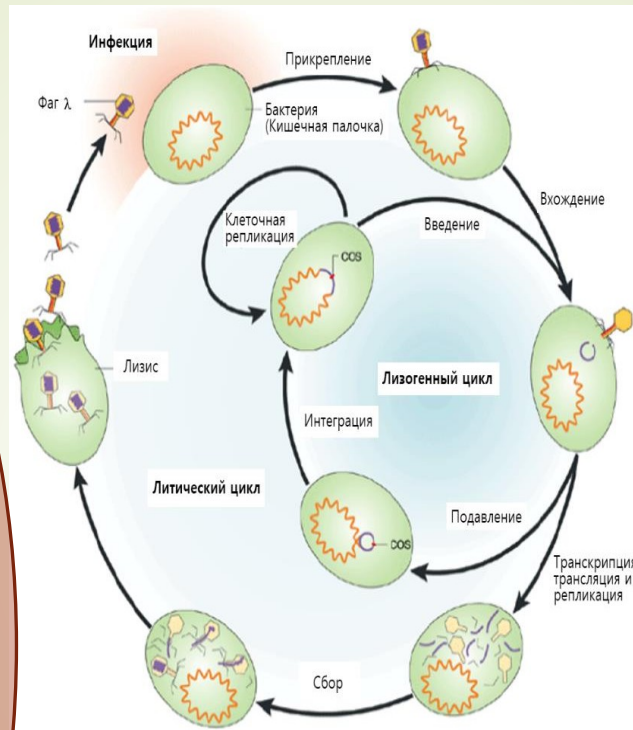
- **Фаг** — это минимального размера природная структура, содержащая плотно упакованную генетическую программу (ДНК или РНК).
- Генетическая программа заключена в белковую оболочку, снабженную минимальным набором устройств для ее доставки внутрь бактериальной клетки.
- Бактериофаги не могут размножаться сами по себе, и в этом смысле их нельзя считать полноценными живыми объектами. Их гены начинают работать только в бактерии, используя имеющиеся в бактериальной клетке биосинтетические системы и запасы молекул, необходимых для синтеза.

# Доказанная эффективность:

- Они способны уничтожать бактерии, устойчивые к антибиотикам, так как действуют лишь на определённые бактерии.
- Свободно проникают в ткани организма человека и животного, не нарушая баланса высшего организма.
- Не вызывают побочных эффектов.
- Не подавляют рост нормофлоры, не ослабляют иммунитет.
- Не развивают устойчивость бактерий.
- Сочетаются с любыми лекарственными препаратами, оказывают иммуностимулирующее действие
- Можно применять вместе с антибиотиком, усиливая терапевтический эффект

# Типы бактериофагов

**ЛИТИЧЕСКИЙ**  
модель развития бактериофага, включающая три этапа: заражение бактериальной клетки, воспроизведение фага, лизис (растворение клетки-хозяина).



## ЛИЗОГЕННЫЙ

больше похож на хроническую инфекцию. Вирусная ДНК или РНК не спешит создавать свои копии и новые вирусные частицы. Их ДНК встраивается в бактериальную хромосому или существует в виде плазмиды. Бактерия «остается в живых», и профаг даже может наделять ее новыми полезными свойствами. Это может продолжаться очень долго, но однажды условия меняются, и запускается литический цикл.



# Защитные механизмы бактерий

**Защита на генном уровне**- бактерии, могут накапливать остатки белковых соединений, после присоединения фага и передавать информацию, сходным по виду бактериям. Далее интактный фаг распознается адаптивной-имунной системой CRISPR-Cos3 и уничтожается. В ГМ фагах система CRISPR кодируется и фаг инфицируя бактерию, доставляет систему CRISPR, активирует эндогенный белок **Cas3**, который начинает последовательно уничтожать хромосому клетки-хозяина.

**Пространственное укрытие.** Он предполагает изоляцию по крайней мере части чувствительных микроорганизмов. Например, бактерии часто строят «крепости» — биопленки. В качестве кирпичиков микроорганизмы используют собственные тела, а «цементом» служит слизь. Некоторые интактные фаги имеют в составе разные виды ферментов, чтобы растворять биопленку. ГМ-фаги, имеют в составе внедренный ген, отвечающий за продуцирование таких ферментов.

**«Укрытие за трупами».** Единственные «органы чувств» фагов — белки, способные связываться с рецепторами на поверхности бактериальных клеток. Но вместо живой клетки им может попасться бактериальный дебрис (остатки разрушенных бактерий). Интактный фаг необратимо с ним связывается и инактивируется. В ГМ бактериофагах используются фаги, в ген который внедрен белок, выделяемый этими бактериями, что позволяет фагам различать ДНК декриса и живой бактерии

# Эффективный ГМ бактериофаг-это:

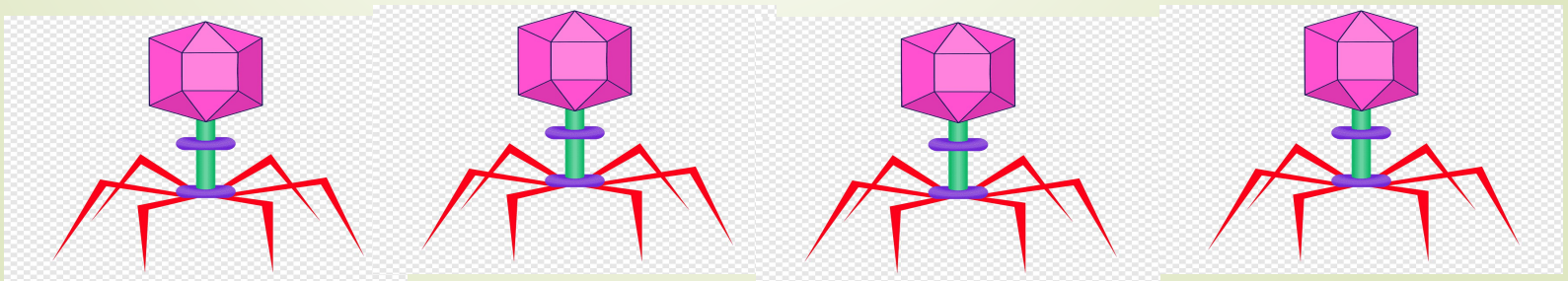
## Мульти коктейль вирулентных литических фагов

**ФАГ** - с удаленным репрессивным геном, ответственного за лизогенность

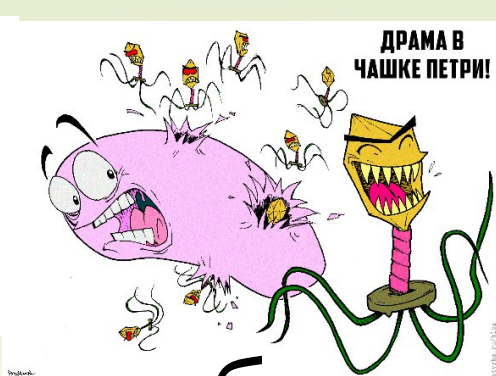
**ФАГ** - содержащий ген, кодирующий специальный литический фермент, разрушающий бактериальные полимеры.

**ФАГ** - имеют в составе биологически активный фрагмент эндолизина, — адресующей белковой молекулой, которая связывается с поверхностью клеток стафилококков

**ФАГ**-имеет кодированный ген, позволяющий разрушать адаптивно-иммунную систему CRISPR-Cos 3, бактерии







# Антибиотики или бактериофаги

## АНТИБИОТИКИ

### Достоинства:

широкий спектр действия;  
простота патентования

### Недостатки:

разрушают собственную микрофлору организма, что создает угрозу вторичных инфекций;  
не способны концентрироваться в области инфекционного поражения;  
вызывают побочные эффекты: аллергии, кишечные расстройства и т. д.;  
приводят к возникновению бактериальных штаммов с лекарственной устойчивостью;  
создание новых антибиотиков – длительный и дорогостоящий процесс

## БАКТЕРИОФАГИ

### Достоинства:

специфичность действия, для любой бактерии можно найти убивающий ее бактериофаг;  
поиск нового фага занимает несколько дней или недель;  
производство недорогое и экологически чистое;  
не вызывают дисбактериоз;  
не токсичны и не вызывают побочных эффектов;  
после уничтожения патогенного агента элиминируются из организма

### Недостатки:

слишком высокая избирательность – для гарантии успеха лечения нужно идентифицировать патоген;  
патентование затруднено

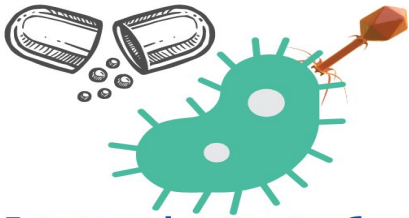
# Фагоантибиотиковая синергия (ФАС)

феномен, в котором антибиотики стимулируют производство фагов бактериальными хозяевами при определенных обстоятельствах, а фаги усиливают антибиотики





# Убойная комбинация антибиотик+фаг



**Бактериофаги + антибиотики**

**Эффект**, то есть, сложение эффекта от антибиотика и бактериофагов. Помимо такой «суммы», нередко отмечается «умножение» — синергия. Фаги и антибактериальные препараты способны усиливать друг друга, и тогда эффект от лечения в разы превосходит тот, что получился бы при применении двух препаратов по отдельности

**Эффект ресенсибилизации** -восстановление чувствительности бактерий к антибиотикам.

**Эффект снижения (МИК)** минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков.

**Эффект разрушения биопленки.** Бактерии вырабатывают слизь и всей колонией плавают в ней, как в желе. Получается своего рода крепость, обеспечивающая защиту от антибиотиков. Фаги ГМ, в отличие от антибактериальных препаратов, умеют «вскрывать» биопленки с помощью ферментов-деполимераз.



# *Salmonella enteritidis*+ *S.typhimurium*

Грамотрицательные бактерии..

Самый устойчивый вид к лекарственным препаратам.

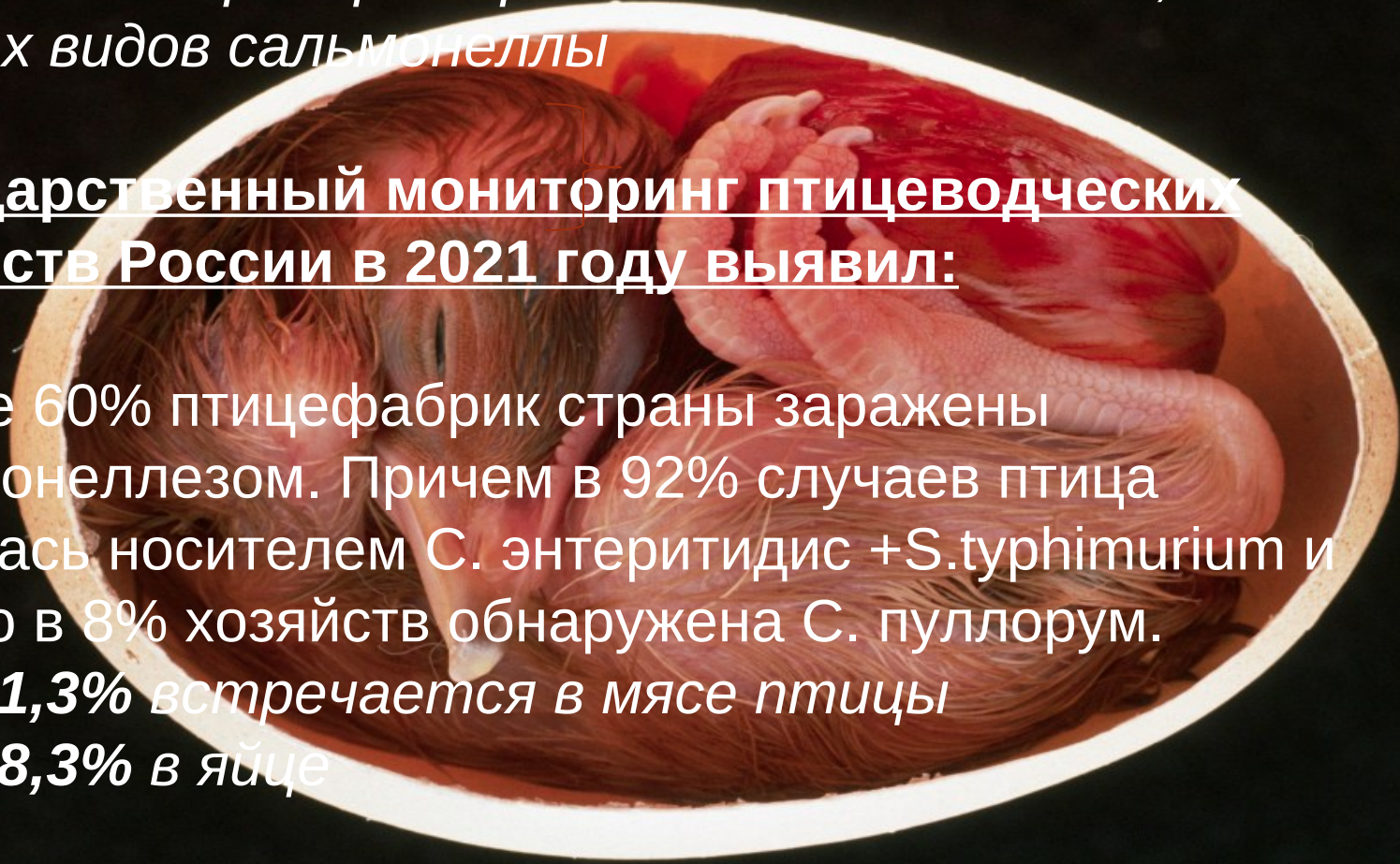
Самый распространённый вид в России,  
из всех видов сальмонеллы

Государственный мониторинг птицеводческих хозяйств России в 2021 году выявил:

более 60% птицефабрик страны заражены сальмонеллезом. Причем в 92% случаев птица являлась носителем *S. энтеритидис* +*S.typhimurium* и только в 8% хозяйств обнаружена *S. пуллорум*.

**81,3%** встречается в мясе птицы

**88,3%** в яйце



# Salmonella enteritidis+ S.typhimurium

Грамотрицательные бактерии..

Самый устойчивый вид к лекарственным препаратам.

**Курица-несушка:**

Гибель эмбрионов при инкубации  
Высокий % неоплодотворенного яйца.

**7-14 дней** гастроэнтерит, диарея.

**14-120 дней** пневмония, поражение яичников, яйцевода, клоацит.

**Период яйцекладки:**

Сальпингит, оофорит, дегенерация фолликулов, желточный перитонит, артриты

**Бройлеры:**



Септическая форма:  
**0-20 дней** поражение легких, гастроэнтерит, диарея, залипание клоаки, синдром мальабсорбции.

Хроническая форма:  
**20 дн и старше**  
хроническое воспаление кишечника, артриты, артрозы





# *Esherichia coli*(K88,K99,K987P,F41)

Грамотрицательные бактерии.  
Основные штаммы в хозяйствах

В 82% случаях в птицеводстве  
это комбинация этих четырех штаммов

Колигрануломатоз

Ринит

Аэросаккулит

Синдром большой  
головы

Перикардит

Артрит+артроз

Сальрингит+оофорит

Дерматит  
колигрануломатозный



# Clostridium perfringens *ABSDE*

Вирулентность этой грамположительной анаэробной в значительной степени зависит от ее высокой способности продуцировать токсины

## Тип А

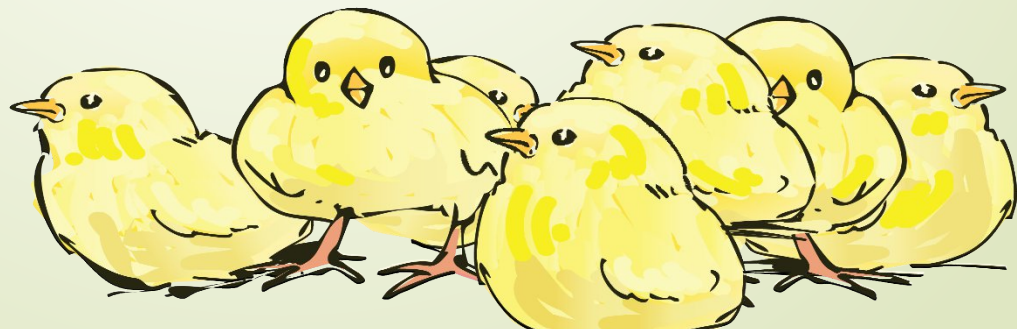
Газовая гангрена

## Тип В, D, E

Токсикоинфекции, гастроэнтерит, энтероколит.

## Тип С

Некротический энтерит



# Clostridium perfringens *ABSD*

Вирулентность этой грамположительной анаэробной в значительной степени зависит от ее высокой способности продуцировать токсины

**Некротический энтерит**

**Острая форма:**

**Возраст 14-35 дней** внезапный всплеск падежа, птица в состоянии депрессии, со взъерошенным оперением, диареей. Высокая неоднородность поголовья по живой массе. Помет светлоокрашенный с частицами непереваренного корма. Ухудшение качества подстилки вследствие ее намокания.

Снижение потребления корма при стабильном потреблении воды.



ическая



**Возрасте 10-21 день** –задержка роста, снижение потребления корма, при нормальном расходе воды. Это связано с «окном» в антиклостридиальном иммунитете цыплят. Это «окно» «открывается», когда титры материнских антител уже снизились, а собственная иммунная система цыплят еще не достигла зрелости. Еще одним признаком может являться влажная подстилка, что вызывает увеличение случаев поражений подушечек лап, скакательных суставов.

# Стафилококкоз

## *Staphylococcus aureus*

### Клинические признаки:

Взъерошенное оперение, прихрамывание на одну конечность, свисание одного крыла или обоих. Гангренозный дерматит

У птиц, перенесших острое заболевание, наблюдается опухание суставов, они сидят, подобрав под себя конечности, опираясь на грудную кость.



### Пододерматит (поражение лап) —

одна из основных проблем у бройлеров и индеек. С появлением мясного направления продуктивности и потребности в птице с большей массой грудных мышц эти проблемы стали более распространенными.

В некоторых докладах диагностических лабораторий указано, что *S. aureus* самый характерный возбудитель, выделяемый из поврежденных лап и суставов.



# ЭКСОЛЮШЕН

## Бактериофаг

Производство Южная Корея «СТСБИО»

В составе:

*штаммы против основных патогенов*

*Bacillus subtilis BS-СТС КССМ1 1805P 2\*10<sup>6</sup> КОЕ*

*наполнитель: известняковый порошок+ рисовая шелуха*

**НОРМА ВВОДА:**

**Бройлеры :«старт», «рост», «финиш» 0,5-1 кг/т**

**Куры-несушки:**

**60 дней в период наибольшего давления микрофлоры**

**Утка мускусная 20-30 дней до убоя**

**Индейка 60 дней до убоя 0,5-1 кг/т**

# Бактериофаг; целевые патогены

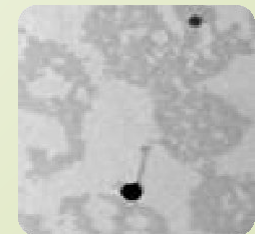
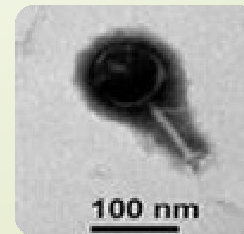
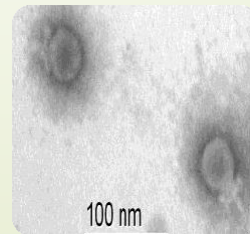
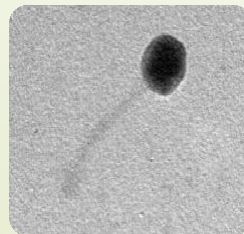
Целевые бактерии препарата eXolution от  
СТСБИО:

- Salmonella Choleraesuis
- Salmonella Derby
- Salmonella Dublin
- Salmonella Enteritidis
- Salmonella Gallinarum
- Salmonella Pullorum
- Salmonella Typhimurium

- Киш. палочка F4 (K88)
- Киш. палочка F5 (K99)
- Киш. палочка F6 (987P)
- Киш. палочка F18
- Киш. палочка F41

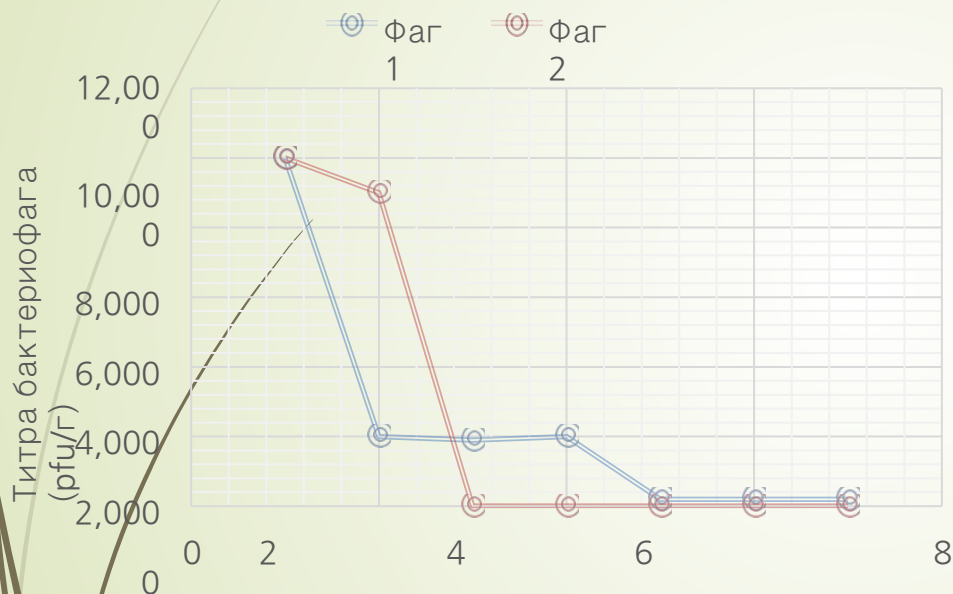
- Clostridium perfringens тип А, С**
- Clostridium perfringens тип В, D, E**

**Staphylococcus aureus**



siphoviridae(S) podoviridae(SA) myoviridae(E)  
myoviridae(C)

## Жизнеспособность фагов в Эксолушен после кормления



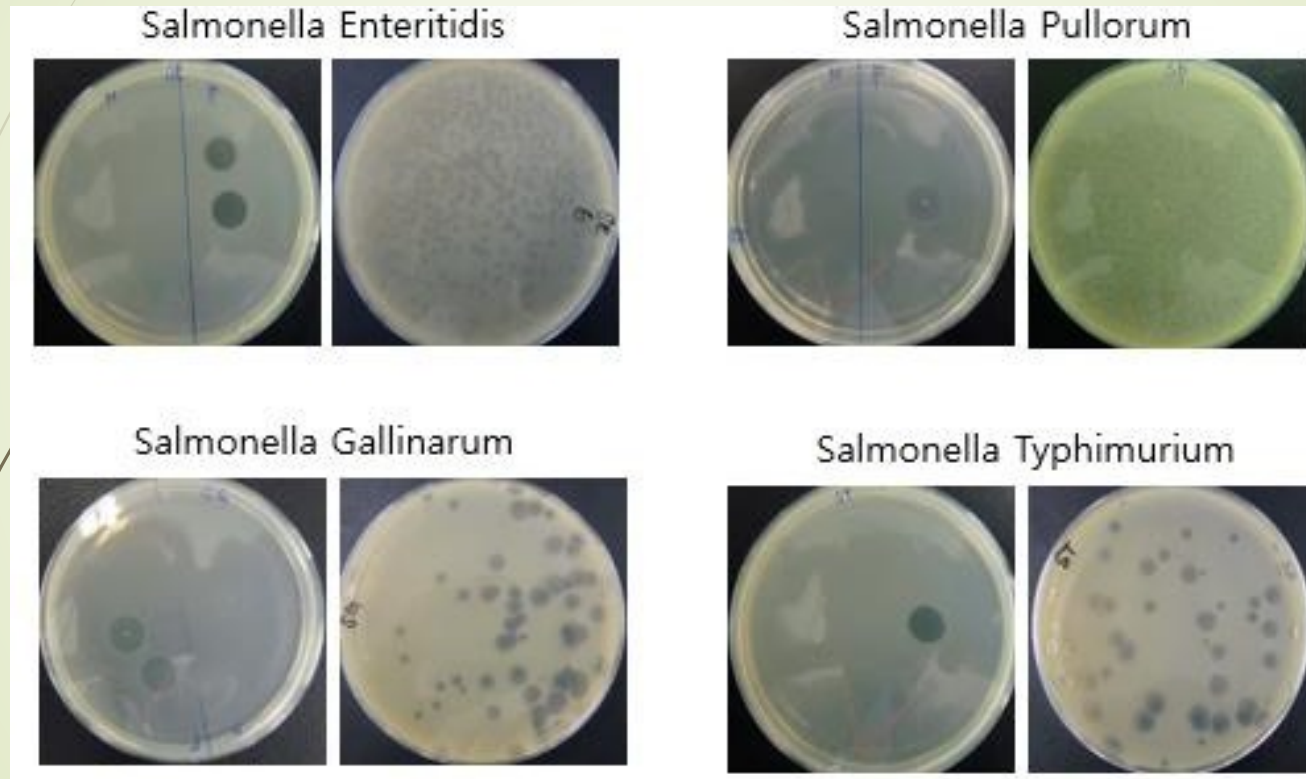
Жизнеспособность бактериофага в фекалиях после использования корма **до 8ч**

Телята 15 дней	Титр бактериофага (pfu/мл)
1	$1.8 \times 10^3$
2	$8.0 \times 10^2$
3	$4.0 \times 10^2$
4	$9.0 \times 10^3$

Жизнеспособность бактериофага после использования  $10^6$  pfu/г в кишечнике **до 4 часов**

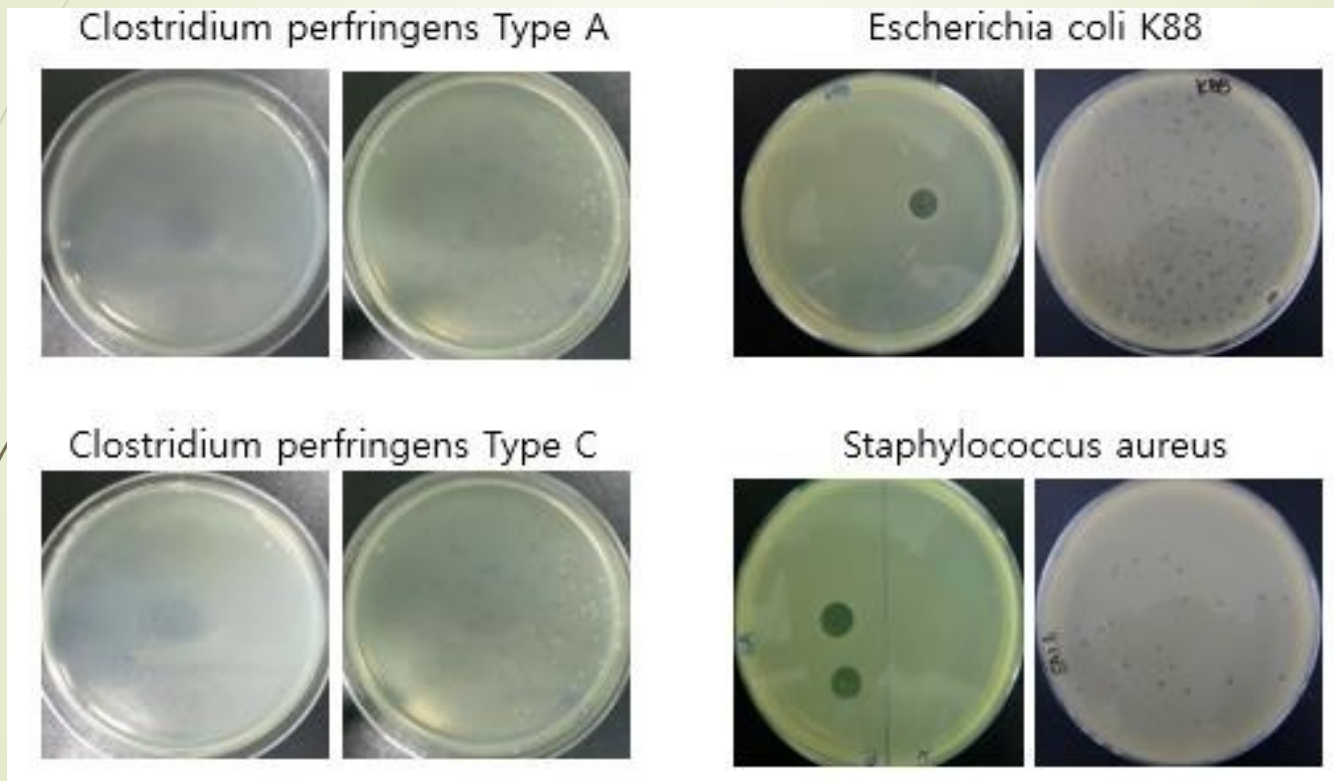


# Антибактериальная активность (*in vitro*)



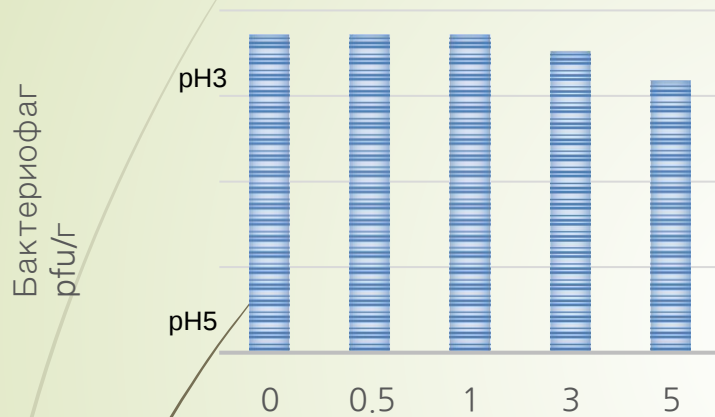
- целевые бактерия-активные бактериофаги на пробирной пластине
- слева : пробирка места пересечения / справа : пробирная пластина

# Антибактериальная активность (*in vitro*)

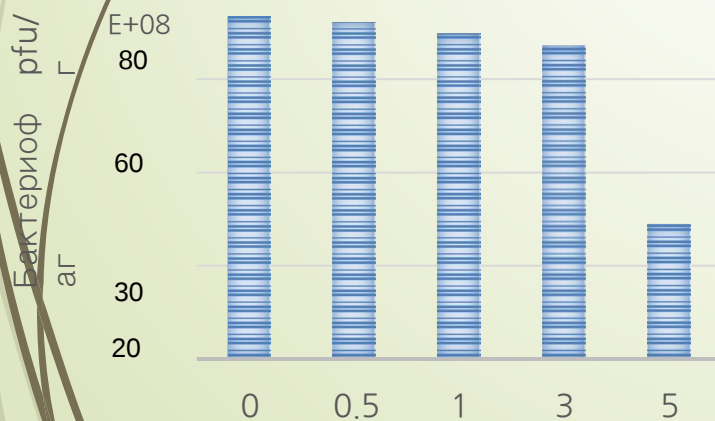


- целевые бактерия-активные бактериофаги на пробирной пластине
- слева : пробирка места пересечения / справа : пробирная пластина

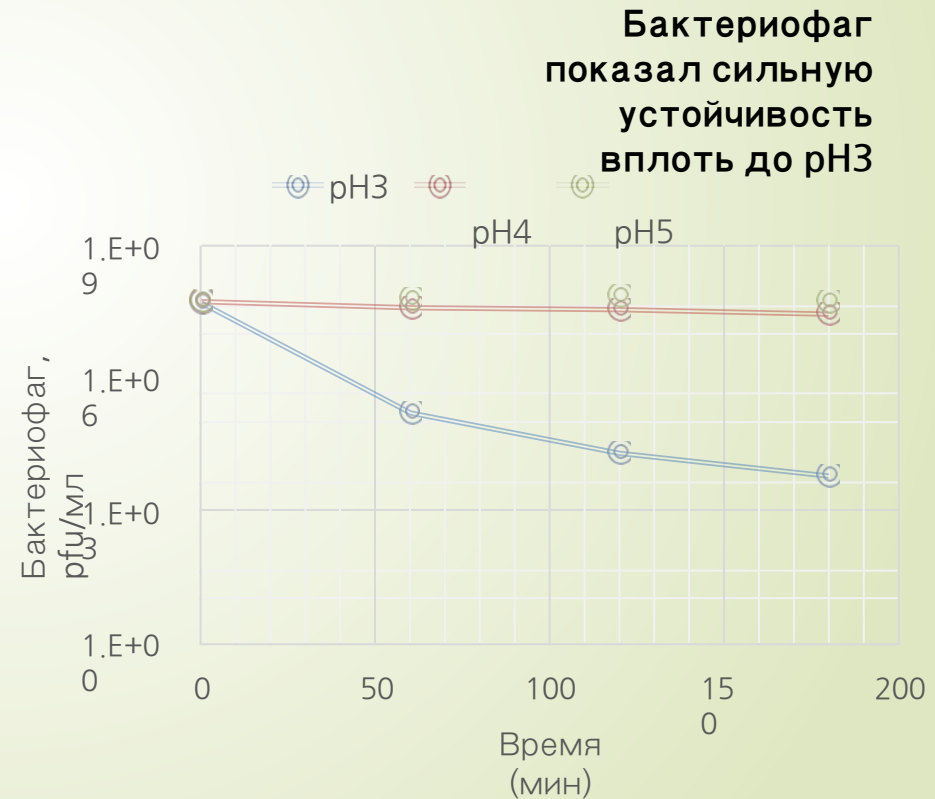
# Термостабильность и устойчивость к рН



Термостабильность, 80С(↑) и 90С(↓)



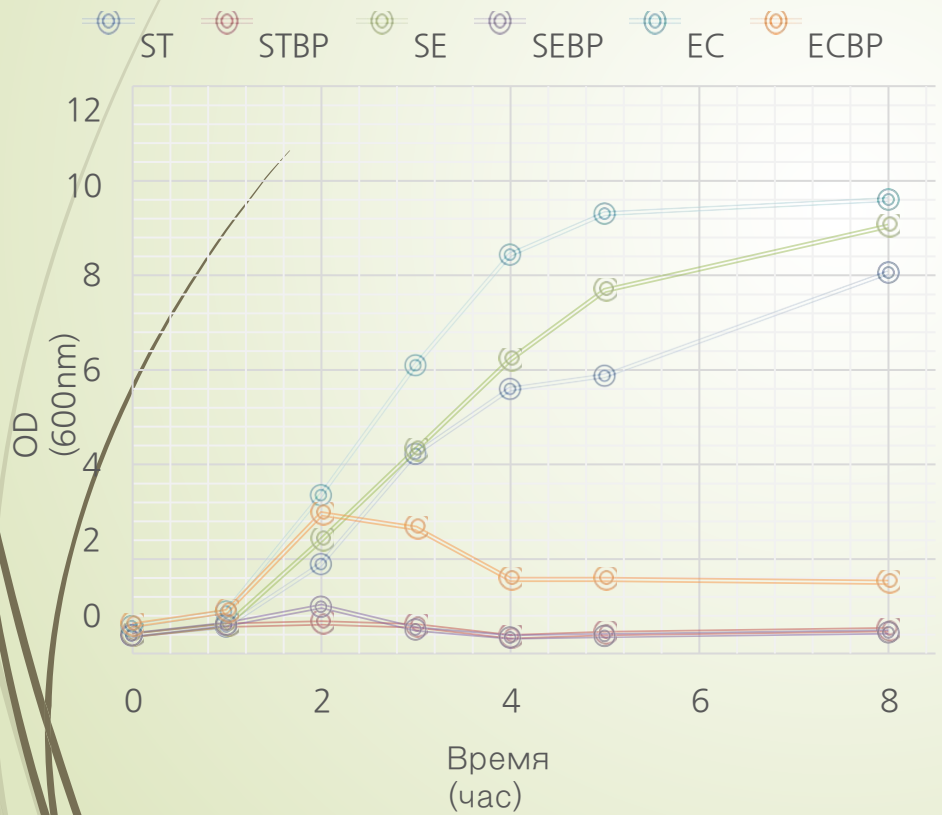
Time (min)





# Бактерицидная активность

Бактерицидная активность фагов на патогенах



Сальмонелла  
Тифимуриум  
и  
бактериофаг



Киш.  
Палочка  
K88 и  
бактериофаг



Сальмонелла  
Галлинарум  
и  
бактериофаг



Сальмонелла  
Тифимуриум  
и  
бактериофаг

**Э**ксклюзив от «СТСБИО» Южная Корея  
**К**октейль из вирулентных полифагофагов  
**С**инергия с антибиотиками (ФАС)  
**О**ральное применение, через корм  
**Л**итические высоковирулентные штаммы  
**Ю**титься в 1 кг продукта 15 разных фагов  
**Ш**ирокий спектр применения, безопасен  
**Е**стественная, природная защита

**НАДО БРАТЬ!!!**