



Колибактериоз птиц — актуальные вопросы

А. О. Герасимова¹, О. Б. Новикова^{2,3}, А. А. Савичева¹

¹ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства — филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук (ВНИВИП — филиал ФНЦ «ВНИТИП» РАН), г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ), г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО СПбГАУ), г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Колибактериоз — бактериальная болезнь человека, животных и птиц, вызываемая патогенной грамотрицательной палочкой *Escherichia coli*. Несмотря на то что болезнь носит вторичный характер, колибактериоз затрагивает птицеводческие хозяйства повсеместно, нанося значительный экономический ущерб. Распространение болезни тесно связано с проблемой антибиотикорезистентности, поскольку больная птица-носитель может являться резервуаром штаммов *Escherichia coli*, устойчивых к действию антибактериальных средств. Кроме того, доказана возможность передачи генов вирулентности и резистентности от птичьих штаммов эшерихий внекишечным патогенным штаммам, опасным для человека. Колибактериоз передается аэрогенно, алиментарно, реже — трансвариально через помет, слизь, корма, воду, предметы обихода и обслуживающий персонал. Наиболее восприимчивы птицы в возрасте 1–14 сут и в период начала яйцекладки. Болезнь протекает в острой, подострой и хронической форме и чаще всего сопровождается катарально-геморрагическим энтеритом с профузной пенистой диареей, поражением респираторного тракта, фибринозным перитонитом и полисерозитом, а также значительным снижением привесов, отставанием в росте, снижением или полным прекращением яйценоскости. Диагноз «колибактериоз» ставится комплексно с учетом эпизоотической ситуации, данных клинического осмотра и патолого-анатомического вскрытия павшей или вынужденно убитой птицы, а также результатов лабораторных исследований и постановки биопробы. Для диагностики заболевания применяют бактериологические, серологические и молекулярно-генетические методы. Профилактика колибактериоза достигается путем улучшения условий содержания птицы (контроль качества корма и воды, дезинфекция, дератизация, контроль параметров микроклимата), а также своевременной комплексной вакцинацией всего поголовья. Лечебные мероприятия должны планироваться, основываясь на первичных этиологических факторах и чувствительности бактерий к противомикробным средствам.

Ключевые слова: обзор, колибактериоз, птицеводство, эпизоотология, *Escherichia coli*

Для цитирования: Герасимова А. О., Новикова О. Б., Савичева А. А. Колибактериоз птиц — актуальные вопросы. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 284–292. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-284-292.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Герасимова Алина Олеговна, аспирант отдела микробиологии ВНИВИП — филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, 198412, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, ул. Черникова, 48, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Avian colibacillosis — current aspects

А. О. Gerasimova¹, О. Б. Novikova^{2,3}, А. А. Savicheva¹

¹ All-Russian Research Veterinary Institute of Poultry Science — Branch of the Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Poultry Institute" of Russian Academy of Sciences (ARRVIPS — FSC ARRTPI RAS), Saint Petersburg, Lomonosov, Russia

² FSBEI HE "Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine" (FSBEI HE St. Petersburg SUVV), Saint Petersburg, Russia

³ FSBEI HE "Saint-Petersburg State Agrarian University" (FSBEI HE SPb SAU), Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Colibacillosis is a bacterial disease of humans, animals and birds caused by *Escherichia coli*, pathogenic gram-negative bacillus. Despite its secondary nature, colibacillosis widely affects poultry farms and causes significant economic losses. The disease spread is closely associated with antibiotic resistance problem because a diseased carrier bird may be a reservoir of antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains. In addition, genes of virulence and resistance have been proven to be transferred from avian *Escherichia* strains to extra intestinal pathogenic strains that are dangerous to humans. Colibacillosis is transmitted aerogenically, alimentally, rarely transovarially, with droppings, mucus, feed, water, handling tools and operating personnel. Birds are most susceptible at the age of 1–14 days and at the onset of laying period. The disease may present as acute, subacute and chronic forms and is most often manifested by catarrhal hemorrhagic enteritis with profuse foamy diarrhea, respiratory tract lesions, fibrinous peritonitis and polyserositis, as well as a significant decrease in weight gains, stunting, egg laying decrease or complete cessation. Colibacillosis is diagnosed comprehensively taking into account the epizootic situation, findings of clinical examination and postmortem examination of dead or emergency-slaughtered poultry as well as laboratory test and bioassay results. Bacteriological, serological and molecular genetic methods are used for the disease diagnosis. Colibacillosis prevention includes improvement of poultry keeping practice (control of feed and water quality, disinfection, pest control, microclimate control) as well as timely complex vaccination of all poultry. The disease shall be treated taking into account primary etiological factors and bacteria sensitivity to antimicrobials.

Keywords: review, colibacillosis, poultry farming, epizootiology, *Escherichia coli*

For citation: Gerasimova A. O., Novikova O. B., Savicheva A. A. Avian colibacillosis – current aspects. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 284–292. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-284-292.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Alina O. Gerasimova, Postgraduate Student, Microbiology Department, ARRVPIS – FSC ARRTPI RAS, 198412, Russia, Saint Petersburg, Lomonosov, ul. Chernikova, 48, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Колибактериоз (эшерихиоз) – зооантропонозная бактериальная септическая болезнь домашних и диких птиц, характеризующаяся поражением преимущественно желудочно-кишечного и респираторного тракта, высокой смертностью, наносящая серьезный экономический ущерб [1].

Во всем мире принято считать, что колибактериоз птиц – секундарная (вторичная) болезнь, возникающая при иммунодепрессивном состоянии и снижении общей резистентности организма. Чаще всего это связано с нарушением технологии содержания и кормления, грубыми хозяйственными недоработками, а также с наличием вирусных (грипп, ньюкаслская болезнь, инфекционный бронхит в острой форме, инфекционная бурсальная болезнь и др.) и бактериальных (пастереллез, гемофилез, стафилококкоз, микоплазмоз и др.) заболеваний [2, 3, 4]. Инфекции, вызванные *Escherichia coli*, наносят ущерб, который складывается из гибели эмбрионов и птенцов, слабого развития переродевшей птицы, снижения яйценоскости и привесов, выбраковки тушек, распространения патогенных и антибиотикорезистентных штаммов среди взрослого поголовья [1, 2, 3]. Диагноз «колибактериоз» – самый распространенный в ветеринарной отчетности, поскольку является не «карантинным», а кишечная палочка обнаруживается в подавляющем большинстве случаев возникновения вспышек и никак не влияет на репутацию хозяйств [4].

Колибактериоз представляет собой серьезную угрозу не только для птицы, но и для человека. Бесконтрольное применение химиотерапевтических средств в промышленном птицеводстве и животноводстве привело к формированию резервуара антибиотикорезистентных штаммов *E. coli*, способных передаваться человеку через продукты переработки промышленных сельскохозяйственных предприятий [5, 6]. Полногеномное секвенирование показало, что внекишечная патогенная кишечная палочка (ExPEC) человека имеет генетическое сходство с птичьими патогенными штаммами. Доказана возможность горизонтальной передачи генов вирулентности и антибиотикорезистентности. Кроме того, в изолятах ExPEC, выделенных от человека, обнаружены плазмиды ColV (колицин V), специфичные к патогенным штаммам *E. coli* птиц, что предполагает возможную зоонозную передачу патогенных эшерихий от домашней птицы к человеку [7, 8].

В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список из 12 видов бактерий, устойчивых к действию антибактериальных препаратов и представляющих наибольшую угрозу для здо-

ровья человека. *E. coli* отнесли к 1-й категории – критически высокому уровню приоритетности – наряду с другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, устойчивыми к карбапенемам и вырабатывающими бета-лактамазы расширенного действия [9].

Научная новизна представленного обзора заключается в освещении современных методов индикации и идентификации *E. coli*, новых направлений в лечении и профилактике колибактериоза.

Цель работы – обобщить данные научной литературы, посвященной колибактериозу птиц, и выявить наиболее актуальные вопросы в его изучении.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Возбудителем колибактериоза птиц является *E. coli* (avian pathogenic *Escherichia coli*, APEC) – наиболее распространенный представитель семейства *Enterobacteriaceae*, получивший свое название в честь немецкого педиатра Т. Эшериха, впервые выделившего патоген из содержимого кишечника детей в 1885 г. [10]. Прямые или слегка изогнутые, подвижные за счет жгутиков и перитрихальных ресничек грамотрицательные палочки располагаются в мазке одиночно, реже парно (рис. 1).

На плотных питательных средах бактерии *E. coli* образуют гладкие круглые колонии средних размеров – 1,5–2,5 мм (рис. 2). Кроме того, они активно ферментируют глюкозу, лактозу, маннит, арабинозу, галактозу с образованием кислоты и газа; сахарозу и дульцит чаще всего не ферментируют; образуют индол, не образуют сероводород; восстанавливают нитраты в нитриты, не разжижают желатин, не растут на среде с цитратом,

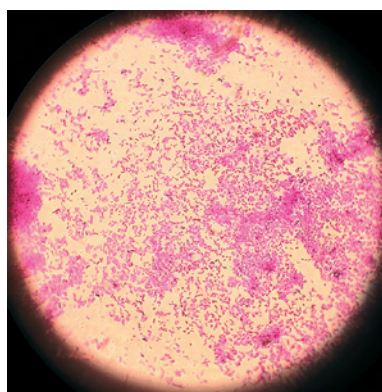


Рис. 1. Морфология клеток *E. coli* при окрашивании по Граму (увеличение 40х)

Fig. 1. Morphology of Gram-stained *E. coli* (magnification 40x)

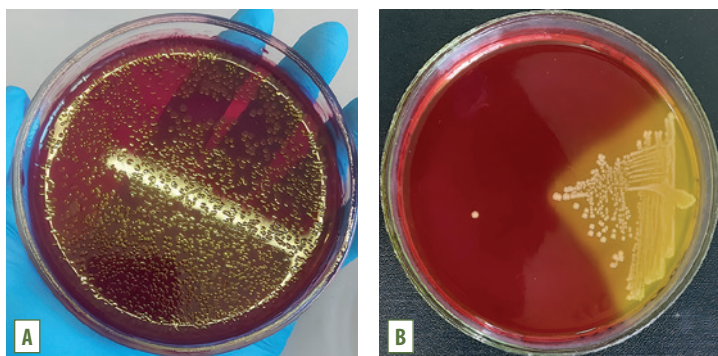


Рис. 2. Рост *E. coli* на плотных питательных средах:
А – колонии *E. coli* с характерным металлическим блеском на агаре Эндо; В – колонии *E. coli* на XLD-агаре

Fig. 2. *E. coli* growth on dense nutrient media:
А – *E. coli* colonies with characteristic metallic sheen on Endo agar;
В – *E. coli* colonies on XLD-agar

не расщепляют мочевины; дают положительную реакцию с метиловым красным и отрицательную реакцию Фогеса – Проскауэра (рис. 3) [11, 12].

Бактерии *E. coli* обладают достаточно высокой устойчивостью к воздействиям окружающей среды. Нагревание до 60 °С обезвреживает патоген за 15 мин, кипячение при 100 °С – моментально. В окружающей среде (воде, почве, на предметах обихода) бактерии способны выживать на протяжении нескольких месяцев, в продуктах питания – более 30 сут. Кроме того, *E. coli* обладают высокой чувствительностью к большинству дезинфицирующих средств (формальдегиду, препаратам хлора, гидроксиду натрия и др.) и антибиотиков (тетрациклину, аминогликозидам, рифампицину и др.), однако за счет R-плазмид способны приобретать устойчивость к антимикробным препаратам. Горизонтальная передача плазмид резистентности способствует распространению устойчивости внутри популяции бактерий [10, 13, 14, 15].

К заболеванию восприимчивы все виды домашних, декоративных, экзотических и диких видов птиц.

Колибактериоз передается алиментарно, аэрогенно и трансвариально. К факторам передачи инфекции относят корма, подстилку, предметы ухода, грызунов, синантропную птицу, персонал.

Наиболее восприимчивы птенцы 1–14-суточного возраста, у которых болезнь может протекать остро в форме сепсиса, а также птица в период яйценоскости. Взрослая птица, переболевшая колибактериозом, становится носителем возбудителя и зачастую представляет собой резервуар патогенных штаммов кишечной палочки [1, 2].

Инкубационный период варьирует от нескольких часов до 6 сут.

Болезнь протекает остро (сепсис), подостро и хронически; сопровождается гипо- или анорексией, выраженной депрессией с сильным отставанием в весе, пенистой диареей желто-зеленого цвета, а при поражении респираторного тракта – хрипами, чиханием и обильными истечениями из носа. При вскрытии отмечают петехии и экхимозы на слизистых оболочках и внутренних органах, катарально-геморрагический энтерит, панкреатит, сплениит, фибринозный перитонит и полисерозит; слепые отростки часто вздуты (рис. 4) [1, 16, 17].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Бактериологические методы. Для выделения и дифференциации бактерий проводят посевы на подсушенную питательную среду Эндо или Левина, инкубируют 24 ч при температуре 37–38 °С. Далее отбирают наиболее характерные для *E. coli* колонии, готовят мазки, окрашивают по Граму и микроскопируют. Если в мазках обнаруживают грамотрицательные закругленные палочки, колонии пересеивают на трехсахарный агар Олькеницкого, среды Гисса, Симмонса, агар Клиглера для изучения биохимических свойств. С этой же целью используют бумажные индикаторные диски СИБ [17, 18]. Диагноз ставят на основании выделения *E. coli* из сердечной крови, костного мозга, тканей печени, селезенки или перикарда. Выделение бактерий из кишечника считается диагностически незначимым показателем [19].

Серологические методы. *E. coli* имеет 900 известных серотипов. Их дифференциацию осуществляют путем изучения антигенных свойств бактерий.

Соматический О-антиген представляет собой липополисахаридно-протеиновый комплекс наружной мембраны бактериальной стенки и определяет серологическую группу бактерий. Штаммы, лишенные О-антигена, образуют шероховатые колонии R-формы

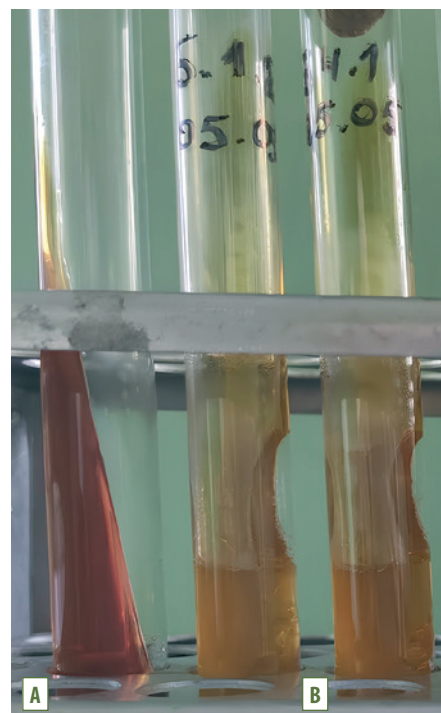


Рис. 3. Биохимические свойства *E. coli* на трехсахарном агаре с солями железа: А – контрольная проба со средой, не засеянной культурой; В – опытные пробы с *E. coli*: ферментация лактозы обесцвечивает скол среды до желтого цвета, а ферментация глюкозы и сахарозы с образованием кислоты и газа обесцвечивает столбик среды с образованием разрывов

Fig. 3. Biochemical properties of *E. coli* on triple sugar iron agar: А – control sample containing medium not inoculated with the culture; В – test samples with *E. coli*: the medium slant turns yellow due to lactose fermentation, and glucose and sucrose fermentation with acid and gas formation discolors the medium column with butt splitting

и чаще всего авирулентны. На сегодняшний день известно 175 серогрупп кишечной палочки по данному антигену. Преобладающими серогруппами являются O1, O2 и O78, но на их долю приходится только от 15 до 60% изолятов в зависимости от исследования [20].

Подвижные представители эшерихий имеют жгутиковый H-антиген, состоящий из белка флагеллина, и являются термолабильными. Всего насчитывают около 70 разновидностей H-антигена.

Некоторые бактерии имеют капсульный мукополисахаридный термостабильный K-антиген (Vi-антиген), находящийся за пределами соматического антигена. Это позволяет бактериям блокировать реакцию агглютинации со специфической O-сывороткой. Обнаружено около 100 вариантов K-антигена, из которых различают 3 разновидности: A, B и L. Антигены, относящиеся к разновидности A, являются термостабильными, B и L – термолабильными.

Описано также 17 видов фимбрилярных F-антигенов, необходимых для адгезии бактерий. F-антигены классифицируются на маннозо-чувствительные и маннозо-стойкие в зависимости от того, ингибируется ли агглютинация в присутствии маннозы или нет.

Среди всех известных серотипов *E. coli* выделяют несколько диареогенных групп: энтеротоксигенные (ЭТКП); энтероинвазивные (ЭИКП); энтеропатогенные (ЭПКП); энтерогеморрагические (ЭГКП); энтероагрегирующие (ЭАКП) и диффузно-адгезивные (ДАКП). Эшерихиозы классифицируются по наличию у возбудителей разных наборов факторов патогенности [11, 16, 18, 21].

Для серологической дифференциации эшерихий ставят реакцию агглютинации на стекле или в пробирке со специфическими колесыворотками. Предварительно готовят суспензию в 0,85%-м растворе натрия хлорида в концентрации 2–3 млрд м.к./см³, а затем подвергают термообработке – подогревают на водяной бане при 100 °C в течение 1 ч и автоклавируют 2 ч при 1 атм для разрушения поверхностного K-антигена [16]. Серотипирование остается наиболее часто используемым диагностическим методом в лабораториях, но оно позволяет идентифицировать лишь ограниченное число штаммов АРЕС. Поэтому этот метод не может использоваться в качестве эффективного диагностического инструмента, особенно поскольку серотип не отражает признак вирулентности [20].

Молекулярно-генетические методы. Исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяют для быстрого выявления патогена в клиническом материале. Для постановки реакции используют ДНК, полученную из соскобов со слизистых оболочек трахеи и кишечника, из кусочков паренхиматозных органов и красного костного мозга. Параллельно ставят ПЦР контрольного образца и отрицательный контроль [22]. Диагноз «колибактериоз» ставится при выявлении в пробах хотя бы одной из детерминант патогенности: белок Р-фимбрии (*papC*), температурочувствительный гемагглютинин (*tsh*), железосвязывающий белок (*fyuA/irp 2*), аэробактин (*iutA/iucD*), белок повышенного выживания в сыворотке (*iss*), колицин, кодируемый V-плазмидой (*cva/cvi*), термостабильный токсин энтероагрегативной *E. coli* (*astA 2*), вакуолизирующий токсин-автотранспортер (*vat*) [8, 23]. Установлены и некоторые другие гены вирулентности, вовлеченные

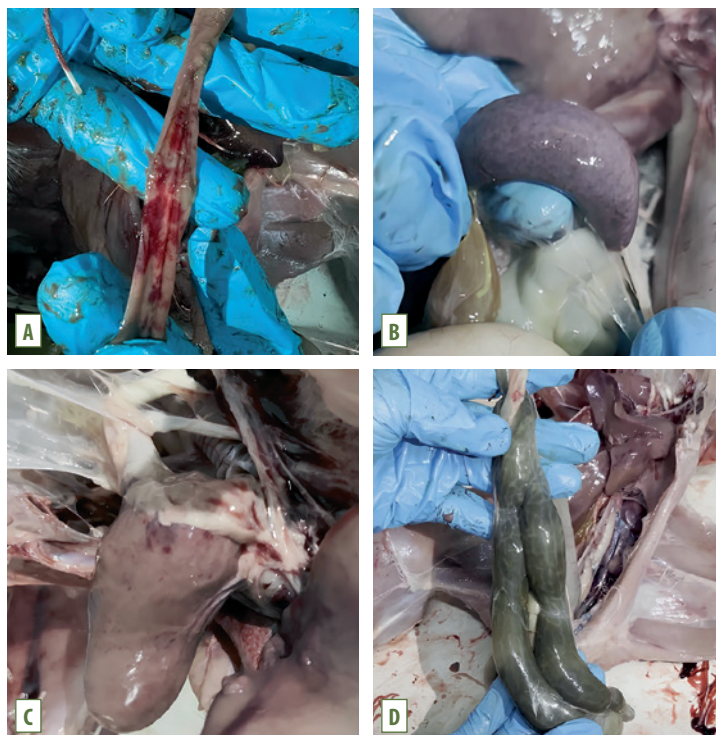


Рис. 4. Патолого-анатомические изменения, выявленные у индюшат, зараженных культурой *E. coli*: А – множественные кровоизлияния в слизистой оболочке кишечника; В – спленит; С – кровоизлияния в эпикарде; D – вздутие слепых отростков

Fig. 4. Postmortem lesions detected in turkey poults infected with *E. coli* culture: A – multiple hemorrhages in intestine mucosa; B – splenitis; C – hemorrhages in epicardium; D – cecum swelling

в развитие колибактериоза птиц: гены, кодирующие адгезины (*F1, P* и *Stg fimbriae, curli* и *EA/I*), факторы защиты от иммунитета хозяина (*OmpA*, липополисахарид и *K1*), системы усвоения железа (белки *Iro*, иерсиниабактин и локус усвоения железа *Sit*), аутопереносчики (*AatA*), фосфатная транспортная система, метаболизм сахара и белок *IbeA*.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что все эти факторы вирулентности редко присутствуют в одном и том же изоляте, показывая, что штаммы АРЕС составляют обширную гетерогенную группу. Разные изоляты могут содержать различные ассоциации факторов вирулентности, каждый из которых способен индуцировать у птиц колибактериоз [20].

Одним из самых точных и высокоспецифичных методов генотипирования на сегодняшний день является метод двойного расщепления и избирательного мечения (ДРИМ). Он позволяет не только выявить ДНК патогена в пробах, но и отследить пути заражения, выявить наличие близкородственных штаммов и мутаций. Точность данного метода, определяемая по индексу дискриминации, превышает точность электрофореза в пульсирующем геле – золотого стандарта генотипирования [24].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение колибактериоза осуществляется с применением антибактериальных средств. Массовый мониторинг в период с 2015 по 2020 г. показал, что на сегодняшний день штаммы *E. coli* чувствительны почти ко всем классам антибиотиков, за исключением

карбапенемов [8]. Важным этапом терапии является предварительное определение чувствительности эшерихий к антибиотикам с последующим подбором препарата [23]. Комитет Европейского агентства по лекарственным средствам для ветеринарии активно пересматривает протоколы применения антибиотиков в животноводстве, оптимизируя дозировки в попытке предотвратить расширение резистомы (совокупности генов антибиотикорезистентности) среди животных и, как следствие, среди людей [25].

Широкое распространение в терапии бактериальных болезней имеют альтернативные средства: антимикробные пептиды, фитобиотики, пробиотики, бактериофаги. Современные исследования показывают высокую эффективность данных средств в борьбе с колибактериозом птиц как *in vitro*, так и *in vivo* [26, 27, 28].

Антимикробные пептиды (antimicrobial peptides, AMPs) – перспективная природная альтернатива традиционным антибиотикам. AMPs отличаются быстрым и высокоизбирательным антимикробным действием, а также низкой склонностью к развитию резистентности и легкостью синтеза. Кроме того, они проявляют иммуномодулирующую и антиэндоксиную активность, подавляют провоспалительные реакции, стимулируют хемотаксис и дифференцировку иммунных клеток [29, 30, 31]. В ходе исследования D. Kathayat et al. в 2021 г. было установлено, что полученные из пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* AMPs проявляют активность в отношении резистентных серотипов *E. coli*, выделенных от птиц, а также снижают численность *Enterobacteriaceae* в слепых отростках цыплят, при этом минимально воздействуя на кишечную микробиоту [32].

Новой тактикой в борьбе с колибактериозом птиц стало воздействие на чувство кворума эшерихий (quorum sensing, QS) – явление, лежащее в основе социального поведения бактерий, способность регуляции экспрессии генов в ответ на изменение плотности популяции микроорганизмов. Такой механизм регуляции предназначен для повышения выживаемости бактерий. Использование ингибиторов чувства кворума (quorum sensing inhibitors, QSI) направлено на разрыв сигнальных связей между бактериями и снижение вирулентности популяции. Описано применение QSI в лечении колибактериоза птиц. В ходе исследований доказано, что QSI значительно снижают смертность цыплят от инфекции. Более того, некоторые ингибиторы (QSI-8 и QSI-10) благотворно влияют на кишечную микробиоту, повышая численность представителей родов *Butyrivibrio* и *Lactobacillus* [7, 33, 34, 35].

Широко описано применение бактериофагов в терапии колибактериоза птиц, принцип действия которых заключается в строгом специфическом воздействии на клетки бактерий, вызывая их лизис. Ряд исследований демонстрирует успешное применение литических бактериофагов для сдерживания развития патогенных штаммов *E. coli in vitro*. При этом многие авторы отмечают снижение эффективности биопрепаратов *in vivo* [36, 37, 38, 39]. Такие авторы, как P. E. Sørensen et al., отмечают перспективность исследований, связанных с применением бактериофагов в птицеводстве, однако подчеркивают проблему появления мутантных штаммов АРЕС, устойчивых к бактериофагам. В ответ на действие фагов бактерии способны вырабатывать резистентность, используя

различные механизмы: спонтанные мутации, приобретение систем рестрикции-модификации (R-M), адаптивный иммунитет с помощью кластеризованных систем с регулярным чередованием коротких палиндромных повторов (CRISPR) [40].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Основой *неспецифической профилактики* колибактериоза птиц является грамотная организация ветеринарно-санитарных мероприятий: соблюдение технологического приема «все свободно – все занято» и санитарного разрыва между посадками, гигиена приемки и инкубации яйца, своевременная дезинфекция и дератизация, использование кормов, свободных от патогенных эшерихий и недоступных для грызунов и дикой птицы, поддержание микроклимата [23, 41, 42].

Актuality тенденцией в промышленном птицеводстве в наши дни стало внедрение альтернативных кормовых добавок, оказывающих иммуностимулирующее действие. К таким добавкам относят: пребиотики, пробиотики, синбиотики, эфирные масла. Известно, что лактобактерии синтезируют бактериоцинные и бактериоциноподобные факторы, являющиеся антагонистами гнилостной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры вследствие их способности вырабатывать лактабиотики, лактацены, обладающие антимикробной активностью, а также перекись водорода, лизоцим, интерлейкины, интерфероны и др. [23, 26, 43].

Активно ведется изучение влияния биопрепаратов при инокуляции *in ovo*. На сегодняшний день установлено, что введение пробиотиков и фаговых коктейлей в амниотическую жидкость профилактирует колибактериоз на стадии вылупления птенцов, однако малоэффективно для массовой долгосрочной профилактики в условиях крупных птицефабрик [44, 45].

Специфическая профилактика заключается в своевременной вакцинации поголовья, способствующей созданию эпизоотического благополучия.

Против колибактериоза существуют живые и инактивированные вакцины, моновакцины и ассоциированные вакцины против целого ряда болезней. Живые вакцины в птицеводстве чаще всего применяются групповым методом путем выпаивания, аэрозольным распылением или спрей-методом. В свою очередь, инактивированные вакцины применяются индивидуально путем парентерального введения препарата: внутримышечно, подкожно в среднюю треть шеи, надочно, интраназально, интраокулярно или клоачно [16, 23, 24, 41, 42, 43, 46].

Исследования, проведенные в Японии в 2017 г. [47], показали высокую эффективность живой аттенуированной вакцины против колибактериоза, вызываемого сероваром O78 *E. coli*. Ослабленный штамм *E. coli* был сконструирован в 2012 г. методом аллельного обмена на основе мутантного штамма AESN1331, который содержит делецию в гене С-реактивного белка (*crp*), не имеет генов вирулентности *iss*, *tsh*, *cvaA* и *papC* и при этом чувствителен ко многим противомикробным препаратам, за исключением налидиксовой кислоты [48].

Описано применение неклоточных вакцин на основе везикул внешней бактериальной мембраны (outer membrane vesicles, OMVs) – протеолипидных наноструктур, образующихся у грамотрицательных бактерий и обогащенных различными иммуоактивными молекулами (компонентами клеточной стенки, мем-

бренными белками, цитоплазматическими белками и бактериальными нуклеиновыми кислотами). Такие вакцины обеспечивают напряженный перекрестный иммунитет против нескольких серогрупп *E. coli* за счет улучшения активности неспецифических иммунных факторов сыворотки, усиления реакции специфических антител и пролиферации лимфоцитов селезенки и периферической крови. Исследования R. Hu et al. 2020 г. демонстрируют эффективное применение OMVs-вакцины на основе серогрупп O1, O2 и O78 *E. coli*, снижающей бактериальную нагрузку и стимулирующей выработку провоспалительных цитокинов [49, 50].

Научный и практический интерес представляют неживые вакцины на основе бактериальных клеток-призраков (bacterial ghosts, BGs) – клеточных оболочек, лишенных генетических и цитоплазматических компонентов и полученных путем контролируемой экспрессии гена лизиса E бактериофага PhiX 174. Доказано, что бактериальные клетки-призраки обладают не только адъювантными свойствами, но и проявляют тропизм к антигенпрезентирующим клеткам хозяина, индуцируя гуморальный и клеточный иммунный ответ (в частности, поддерживают высокий уровень IgY, IgA и IFN- γ , а также повышают продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNFSF15). При этом такие клетки не обладают эндотоксической активностью и проявляют антигенные свойства живых бактерий. Перенос антигенных эпитопов осуществляется на белках внутренней или внешней мембраны, а также в жгутиках, фимбриях или периплазме. Вакцины на основе бактериальных призраков отличаются простотой производства, безопасностью, длительностью хранения без использования холодильной цепи, возможностью введения без иглы и универсальностью [51, 52].

ВЫВОДЫ

Анализ отечественной и зарубежной научной литературы позволил сделать следующие выводы.

1. Проблема заболеваемости колибактериозом в птицеводстве актуальна по многим причинам. Во-первых, колибактериоз наносит тяжелый экономический ущерб в хозяйствах, приводит к массовым снижениям зоотехнических показателей и ухудшению благополучия птицы. Во-вторых, переболевшие птицы-носители способны формировать резервуары резистентных штаммов *E. coli*. В-третьих, штаммы АРЕС имеют генетическое сходство со штаммами внекишечной патогенной кишечной палочки человека, в результате чего между ними возможна передача генов вирулентности и антибиотикорезистентности.

2. Для индикации и идентификации *E. coli* применяют бактериологические, серологические и молекулярно-генетические методы исследования. Бактериологические методы позволяют выделить бактерии кишечной палочки из патологического материала, однако не позволяют выявить детерминанты патогенности или принадлежность к определенному серотипу. Для серотипирования применяют серологические методы диагностики со специфическими коллисыворотками. Данные методы также являются малоинформативными в диагностике колибактериоза птиц, так как не позволяют определять вирулентность бактерий. Наиболее специфичными и информативными считаются молекулярно-генетические методы диагностики, поскольку с их помощью можно не только выявить наличие бак-

терий в патологическом материале, но и определить наличие детерминант патогенности, отследить генетическое родство между изолятами и пути заражения.

3. Проблема антибиотикорезистентности на сегодняшний день находится в фокусе внимания ученых и врачей по всему миру. Поэтому актуальным вопросом в лечении бактериальных болезней (в том числе и колибактериоза) стал поиск безопасных и экологических средств, альтернативных антибиотикам. Описано успешное применение антимикробных пептидов, ингибиторов чувства кворума и бактериофагов в терапии колибактериоза птиц. Экспериментально доказано, что вышеуказанные средства способны подавлять размножение патогенных эшерихий в организме птицы, проявлять иммуномодулирующую активность и при этом не оказывать негативного воздействия на кишечный микробиоценоз. Изучение биобезопасных альтернативных средств – перспективное направление для дальнейшего изучения, и тем не менее препаратами первого выбора в терапии бактериальных болезней по-прежнему остаются антибиотики.

4. Повсеместный отказ от кормовых антибиотиков как средств неспецифической профилактики и стимуляции роста привел к масштабному внедрению кормовых добавок: пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, фитобиотиков, эфирных масел и др. Многочисленные исследования отмечают положительное влияние добавок на зоотехнические показатели, состояние кишечной микробиоты, реакции неспецифического иммунитета и поддержание барьерной функции желудочно-кишечного тракта.

5. Сложность специфической профилактики колибактериоза птиц заключается в большом серологическом разнообразии эшерихий. Ведется активная разработка аттенуированных вакцин на основе мутантных штаммов АРЕС, утративших гены вирулентности, но сохранивших чувствительность к противомикробным средствам. Кроме того, большой научный интерес представляют синтетические вакцины на основе везикул внешней мембраны и клеток-призраков. На сегодняшний день установлено, что такие вакцины действуют не только специфично, но и стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зуев Н. П., Тучков Н. С. Проблема колибактериоза в птицеводстве. *Молодые ученые – науке и практике АПК: материалы научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых (Витебск, 27–28 апреля 2023 г.)*. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». 2023; 77–81. EDN: WLOGCX.
- Новикова О. Б., Бартенев А. А. Проблема колибактериоза в птицеводстве. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015; 8–4: 35–37. EDN: VBPOVR.
- Ярыгина Н. А. Мониторинг эпизоотической ситуации колибактериоза птиц в Ленинградской области за 2019–2020 года. *Молодые ученые – науке и практике АПК: материалы научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых (Витебск, 27–28 апреля 2023 г.)*. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». 2023; 241–243. EDN: FPIOIB.
- Виноходов В. В., Виноходов В. О., Лысенко С. Н. К вопросу об этиологии колибактериоза птиц. *Международный вестник ветеринарии*. 2009; 3: 17–25. EDN: LLZGXD.
- Исакова М. Н., Соколова О. В., Безбородова Н. А., Кривоногова А. С., Исаева А. Г., Зубарева В. Д. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от животных. *Ветеринария сегодня*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.
- Khong M. J., Snyder A. M., Magnaterra A. K., Young M. M., Barbieri N. L., Weimer S. L. Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* isolated from poultry litter. *Poul. Sci.* 2022; 102 (1):102305. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102305.

7. Helmy Y. A., Kathayat D., Deblais L., Srivastava V., Closs G. Jr., Tokarski R. J. 2nd, et al. Evaluation of novel quorum sensing inhibitors targeting auto-inducer 2 (AI-2) for the control of avian pathogenic *Escherichia coli* infections in chickens. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): 286–322. DOI: 10.1128/spectrum.00286-22.
8. Kathayat D., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC): an overview of virulence and pathogenesis factors, zoonotic potential, and control strategies. *Pathogens.* 2021; 10 (4):467. DOI: 10.3390/pathogens10040467.
9. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 20.06.2023).
10. Ruiz N., Silhavy T. J. How *Escherichia coli* became the flagship bacterium of molecular biology. *J. Bacteriol.* 2022; 204 (9):e0023022. DOI: 10.1128/jb.00230-22.
11. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями: утв. Минздравом СССР от 17.12.1984. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/120011237>.
12. Шепелин А. П. Современное состояние и тенденции в разработке, производстве и применении питательных сред. *Бактериология.* 2016; 1 (1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47.
13. Гигани О. Б., Гигани О. О. Плазмиды: монография. М.: РУСАЙНС; 2017. 154 с.
14. Красильников Н. А. Определитель бактерий и актиномицетов. М.; Л.: АН СССР; 1949. 838 с.
15. Tarabai H., Wyrsh E. R., Bitar I., Dolejska M., Djordjevic S. P. Epidemic H12 plasmids mobilising the carbapenemase gene *blaIMP-4* in Australian clinical samples identified in multiple sublineages of *Escherichia coli* ST216 colonising silver gulls. *Microorganisms.* 2021; 9 (3):567. DOI: 10.3390/microorganisms9030567.
16. Щепёткина С. В., Новикова О. Б., Забровская А. В., Терлецкий В. П., Тыщенко В. И. Современные принципы антибиотикотерапии в птицеводстве. СПб.: ФГБОУ ВПО «СПбГВМ»; 2015. 148 с.
17. Громов И. Н. Патоморфологическая и дифференциальная диагностика болезней птиц, протекающих с преимущественным поражением кишечника. *Животноводство и ветеринарная медицина.* 2020; 2 (37): 27–31. EDN: OFNXLX.
18. Шоназар Д. М., Мамадтохонова Г. Н., Рахимов А. А., Мираков А., Абдукусами А. Лабораторная диагностика колибактериоза птиц. *Доклады Таджикской академии сельскохозяйственных наук.* 2021; 2 (68): 50–54. EDN: HBOFRS.
19. Lutfal Kabir S. M. Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 7 (1): 89–114. DOI: 10.3390/ijerph7010089.
20. Schouler C., Schaeffer B., Brée A., Mora A., Dahbi G., Biet F., et al. Diagnostic strategy for identifying avian pathogenic *Escherichia coli* based on four patterns of virulence genes. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (5): 1673–1678. DOI: 10.1128/JCM.05057-11.
21. Соколова Е. Д., Галтаева А. М., Замурий О. Ю., Дидиченко О. В., Соколова Ю. В., Муратова В. А. и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре: возможности и проблемы. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (3): 225–231. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-225-231.
22. Методические указания по диагностике заболеваний птиц с использованием полимеразной цепной реакции: пособие для работников ветеринарных лабораторий. Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ»; 2015. 193 с.
23. Tang Z., Tang N., Wang X., Ren H., Zhang C., Zou L., et al. Characterization of a lytic *Escherichia coli* phage CE1 and its potential use in therapy against avian pathogenic *Escherichia coli* infections. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1091442. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1091442.
24. Новикова О. Б., Терлецкий В. П., Ладанова М. А. Генотипирование методом ДРИМ *Escherichia coli* с целью контроля эпизоотической ситуации в отношении колибактериоза в птицеводстве. *Механизмы адаптации микроорганизмов к различным условиям среды обитания: тезисы докладов Второй Всероссийской научной конференции с международным участием (Иркутск, Байкал, 28 февраля – 06 марта 2022 г.)*. Иркутск: ИГУ; 2022; 157–160. EDN: KCWBFR.
25. Temmerman R., Ghanbari M., Antonissen G., Schatzmayr G., Duchateau L., Haesebrouck F., et al. Dose-dependent impact of enrofloxacin on broiler chicken gut resistome is mitigated by synbiotic application. *Front. Microbiol.* 2022; 13:869538. DOI: 10.3389/fmicb.2022.869538.
26. Lozica L., Morteza Gholi C. S., Kela A., Lošić I., Horvatek Tomić D., Gottstein Z. Autogenous *Escherichia coli* vaccine application as an innovative antimicrobial therapy in poultry farming—a case report. *Vaccines.* 2022; 10 (9):1567. DOI: 10.3390/vaccines10091567.
27. Chodkowska K. A., Iwiński H., Wódz K., Nowak T., Rózański H. *In vitro* assessment of antimicrobial activity of phytobiotics composition towards avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) and other *E. coli* strains isolated from broiler chickens. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (12):1818. DOI: 10.3390/antibiotics11121818.
28. Abbas R. Z., Alsayeqh A. F., Aqib A. I. Role of bacteriophages for optimized health and production of poultry. *Animals (Basel).* 2022; 12 (23):3378. DOI: 10.3390/ani12233378.
29. Lewies A., Du Plessis L. H., Wentzel J. F. Antimicrobial peptides: the Achilles' heel of antibiotic resistance? *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019; 11 (2): 370–381. DOI: 10.1007/s12602-018-9465-0.
30. Baltzer S. A., Brown M. H. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 20 (4): 228–235. DOI: 10.1159/000331009.
31. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6:194. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.
32. Kathayat D., Closs G. Jr., Helmy Y. A., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Peptides affecting the outer membrane lipid asymmetry system (MlaA-OmpC/F) reduce avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) colonization in chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87 (17):e0056721. DOI: 10.1128/AEM.00567-21.
33. Хайтович А. Б., Мурейко Е. А. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (1): 214–220. EDN: XSZOKL.
34. Абатуров А. Е., Крючко Т. А. Ингибирование бактериального кворум сенсинга (общие представления). *Здоровье ребенка.* 2019; 14 (1): 54–59. DOI: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881.
35. Peng L. Y., Yuan M., Wu Z. M., Song K., Zhang C. L., An Q., et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of quorum sensing and inflammatory responses. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):4063. DOI: 10.1038/s41598-019-40684-6.
36. Sattar S., Bailie M., Yaqoob A., Khanum S., Fatima K., Altaf A. U. R. B., et al. Characterization of two novel lytic bacteriophages having lysis potential against MDR avian pathogenic *Escherichia coli* strains of zoonotic potential. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1):10043. DOI: 10.1038/s41598-023-37176-z.
37. Yao L., Bao Y., Hu J., Zhang B., Wang Z., Wang X., et al. A lytic phage to control multidrug-resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:253815. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1253815.
38. Abdelrahman F., Rezk N., Fayed M. S., Abdelmoteleb M., Atteya R., Elhadidy M., El-Shibiny A. Isolation, characterization, and genomic analysis of three novel *E. coli* bacteriophages that effectively infect *E. coli* O18. *Microorganisms.* 2022; 10 (3):589. DOI: 10.3390/microorganisms10030589.
39. Tsonos J., Oosterik L. H., Tuntufye H. N., Klumpp J., Butaye P., De Greve H., et al. A cocktail of *in vitro* efficient phages is not a guarantee for *in vivo* therapeutic results against avian colibacillosis. *Vet. Microbiol.* 2014; 171 (3–4): 470–479. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.021.
40. Sørensen P. E., Baig S., Stegger M., Ingmer H., Garmyn A., Butaye P. Spontaneous phage resistance in avian pathogenic *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:782757. DOI: 10.3389/fmicb.2021.782757.
41. Mak P. H. W., Rehman M. A., Kiarie E. G., Topp E., Diarra M. S. Production systems and important antimicrobial resistant-pathogenic bacteria in poultry: a review. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2022; 13 (1):148. DOI: 10.1186/s40104-022-00786-0.
42. Бессарабов Б. Ф., Вашутин А. А., Воронин Е. С. и др. Инфекционные болезни животных. М.: КолосС; 2007. 671 с.
43. Щепёткина С. В. Лечебно-профилактические мероприятия при болезнях птиц бактериальной этиологии с использованием биосимбиотических микроорганизмов. *Farm Animals.* 2015; 2 (9): 78–83. EDN: UCCBCR.
44. Li T., Castañeda C. D., Miotto J., McDaniel C., Kiess A. S., Zhang L. Effects of *in ovo* probiotic administration on the incidence of avian pathogenic *Escherichia coli* in broilers and an evaluation on its virulence and antimicrobial resistance properties. *Poult. Sci.* 2021; 100 (3):100903. DOI: 10.1016/j.psj.2020.11.072.
45. Nicolas M., Faurie A., Girault M., Lavillatte S., Menanteau P., Chauvillat T., et al. *In ovo* administration of a phage cocktail partially prevents colibacillosis in chicks. *Poult. Sci.* 2023; 102 (11):102967. DOI: 10.1016/j.psj.2023.102967.
46. Новикова О. Б., Павлова М. А., Крюкова В. В. Вакцина против колибактериоза птиц и способ профилактики колибактериоза цыплят раннего возраста. *Международный вестник ветеринарии.* 2018; 4: 23–27. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2018.4.23.
47. Uotani Y., Kitahara R., Imai T., Tsutsumi N., Sasakawa C., Nagai S., Nagano T. Efficacy of an avian colibacillosis live vaccine for layer breeder in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79 (7): 1215–1219. DOI: 10.1292/jvms.17-0189.

48. Nagano T., Kitahara R., Nagai S. An attenuated mutant of avian pathogenic *Escherichia coli* serovar O78: a possible live vaccine strain for prevention of avian colibacillosis. *Microbiol. Immunol.* 2012; 56 (9): 605–612. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00482.x.

49. Hu R., Li J., Zhao Y., Lin H., Liang L., Wang M., et al. Exploiting bacterial outer membrane vesicles as a cross-protective vaccine candidate against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Microb. Cell. Fact.* 2020; 19 (1): 119. DOI: 10.1186/s12934-020-01372-7.

50. Hu R., Liu H., Wang M., Li J., Lin H., Liang M., et al. An OMV-based nanovaccine confers safety and protection against pathogenic *Escherichia coli* via both humoral and predominantly Th1 immune responses in poultry. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10 (11): 2293. DOI: 10.3390/nano10112293.

51. Soleymani S., Tavassoli A., Hashemi Tabar G., Kalidari G. A., Dehghani H. Design, development, and evaluation of the efficacy of a nucleic acid-free version of a bacterial ghost candidate vaccine against avian pathogenic *E. coli* (APEC) O78:K80 serotype. *Vet. Res.* 2020; 51 (1): 144. DOI: 10.1186/s13567-020-00867-w.

52. Ebrahimi-Nik H., Bassami M. R., Mohri M., Rad M., Khan M. I. Bacterial ghost of avian pathogenic *E. coli* (APEC) serotype O78:K80 as a homologous vaccine against avian colibacillosis. *PLoS ONE*. 2018; 13 (3): e0194888. DOI: 10.1371/journal.pone.0194888.

REFERENCES

1. Zuev N. P., Tsuchkov N. S. The problem of colibacteriosis in poultry farming. *Molodye uchenye – nauke i praktike APK: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii aspirantov i molodyh uchenykh (Vitebsk, 27–28 aprelya 2023 g.) = Early-career scientists' input to agro-industrial science and practice: proceedings of the Scientific and Practical Conference of Postgraduates and Early-Career Scientists (Vitebsk, 27–28 April, 2023)*. Vitebsk: EE "VSAMV"; 2023; 77–81. EDN: WLOGCX. (in Russ.)

2. Novikova O. B., Barteney A. A. Problema kolibakterioza v pticevodstve = The problem of colibacteriosis in poultry farming. *Modern trends in science and technologies*. 2015; 8–4: 35–37. EDN: VBPOVR. (in Russ.)

3. Yarygina N. A. Poultry colibacillosis epizootic situation monitoring in the Leningrad region in 2019–2020. *Molodye uchenye – nauke i praktike APK: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii aspirantov i molodyh uchenykh (Vitebsk, 27–28 aprelya 2023 g.) = Early-career scientists' input to agro-industrial science and practice: proceedings of the Scientific and Practical Conference of Postgraduates and Early-Career Scientists (Vitebsk, 27–28 April, 2023)*. Vitebsk: EE "VSAMV"; 2023; 241–243. EDN: FPIOIB. (in Russ.)

4. Vinokhodov V. V., Vinokhodov V. O., Lysenco S. N. To a question about etiology of colibacteriosis of birds. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2009; 3: 17–25. EDN: LLZGXD. (in Russ.)

5. Isakova M. N., Sokolova O. V., Bezborodova N. A., Krivonogova A. S., Isaeva A. G., Zubareva V. D. Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates obtained from animals. *Veterinary Science Today*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.

6. Khong M. J., Snyder A. M., Magnaterra A. K., Young M. M., Barbieri N. L., Weimer S. L. Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* isolated from poultry litter. *Poul. Sci.* 2022; 102 (1): 102305. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102305.

7. Helmy Y. A., Kathayat D., Deblais L., Srivastava V., Closs G. Jr., Tokarski R. J. 2nd, et al. Evaluation of novel quorum sensing inhibitors targeting auto-inducer 2 (AI-2) for the control of avian pathogenic *Escherichia coli* infections in chickens. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): 286–322. DOI: 10.1128/spectrum.00286-22.

8. Kathayat D., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC): an overview of virulence and pathogenesis factors, zoonotic potential, and control strategies. *Pathogens*. 2021; 10 (4): 467. DOI: 10.3390/pathogens10040467.

9. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (date of access: 20.06.2023).

10. Ruiz N., Silhavy T. J. How *Escherichia coli* became the flagship bacterium of molecular biology. *J. Bacteriol.* 2022; 204 (9): e0023022. DOI: 10.1128/jb.00230-22.

11. Methodical Guidelines for microbiological diagnosis of enterobacterial diseases: approved by the USSR Ministry of Health of 17.12.1984. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200112237>. (in Russ.)

12. Shepelin A. P. Nutrient media: current status & trends in design, production and application. *Bacteriology*. 2016; 1 (1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47. (in Russ.)

13. Gigani O. B., Gigani O. O. Plasmids: monograph. Moscow: Ru-science; 2017. 154 p. (in Russ.)

14. Krasilnikov N. A. Manual for identification of bacteria and actinomycetes. Moscow; Saint Petersburg: USSR Academy of Sciences; 1949. 838 p. (in Russ.)

15. Tarabai H., Wyrsh E. R., Bitar I., Dolejska M., Djordjevic S. P. Epidemic H12 plasmids mobilising the carbapenemase gene *blaIMP-4* in Australian

clinical samples identified in multiple sublineages of *Escherichia coli* ST216 colonising silver gulls. *Microorganisms*. 2021; 9 (3): 567. DOI: 10.3390/microorganisms9030567.

16. Shchepetkina S. V., Novikova O. B., Zabrovskaya A. V., Terletskiy V. P., Tyshchenko V. I. Modern principles of antibiotic therapy in poultry farming. Saint Petersburg: Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine; 2015. 148 p. (in Russ.)

17. Gromov I. N. Pathomorphological and differential diagnostics of poultry diseases affecting primarily intestines. *Animal Agriculture and Veterinary Medicine*. 2020; 2 (37): 27–31. EDN: OFNXLX. (in Russ.)

18. Shonazar J. M., Mamadatokhonova G. N., Rahimov A. A., Mirakov A., Abdulkosimi A. Laboratory diagnostics escherichiosis coli of poultry. *Reports of the Tajik Academy of Agricultural Sciences*. 2021; 2 (68): 50–54. EDN: HBOFRS. (in Russ.)

19. Lutfal Kabir S. M. Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7 (1): 89–114. DOI: 10.3390/ijerph7010089.

20. Schouler C., Schaeffer B., Brée A., Mora A., Dahbi G., Biet F., et al. Diagnostic strategy for identifying avian pathogenic *Escherichia coli* based on four patterns of virulence genes. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (5): 1673–1678. DOI: 10.1128/JCM.05057-11.

21. Sokolova E. D., Galtaeva A. M., Zamurei O. U., Didichenko O. V., Sokolova U. V., Muratova V. A., et al. Acute enteric infections polymerase chain reaction assay in pediatric practice: opportunities and challenges. *Infection and Immunity*. 2016; 6 (3): 225–231. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-225-231. (in Russ.)

22. Methodical Guidelines for avian disease diagnosis with polymerase chain reaction: handbook for technicians of veterinary laboratories. Vladimir: FGBI "ARRIAH"; 2015. 193 p. (in Russ.)

23. Tang Z., Tang N., Wang X., Ren H., Zhang C., Zou L., et al. Characterization of a lytic *Escherichia coli* phage CE1 and its potential use in therapy against avian pathogenic *Escherichia coli* infections. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1091442. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1091442.

24. Novikova O. B., Terletskiy V. P., Ladanova M. A. Genotipirovanie metodom DRIM *Escherichia coli* s tsel'yu kontrolya epizooticheskoi situatsii v otnoshenii kolibakterioza v ptitsevodstve = DRIM genotyping of *Escherichia coli* for colibacillosis situation control in poultry industry. *Mechanisms of microorganisms adaptation to different habitat condition: Proceedings of All-Russian Scientific Conference with International Participation (Irkutsk, Baikal, February 28 – March 6, 2022)*. Irkutsk: Irkutsk State University; 2022; 157–160. EDN: KCWBFR. (in Russ.)

25. Temmerman R., Ghanbari M., Antonissen G., Schatzmayr G., Duchateau L., Haesebrouck F., et al. Dose-dependent impact of enrofloxacin on broiler chicken gut resistome is mitigated by synbiotic application. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 869538. DOI: 10.3389/fmicb.2022.869538.

26. Lozica L., Morteza Gholi C. S., Kela A., Lošić I., Horvatek Tomić D., Gottstein Z. Autogenous *Escherichia coli* vaccine application as an innovative antimicrobial therapy in poultry farming—a case report. *Vaccines*. 2022; 10 (9): 1567. DOI: 10.3390/vaccines10091567.

27. Chodkowska K. A., Iwiński H., Wódcz K., Nowak T., Róžański H. *In vitro* assessment of antimicrobial activity of phytochemicals composition towards avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) and other *E. coli* strains isolated from broiler chickens. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (12): 1818. DOI: 10.3390/antibiotics11121818.

28. Abbas R. Z., Alsayeqh A. F., Aqib A. I. Role of bacteriophages for optimized health and production of poultry. *Animals (Basel)*. 2022; 12 (23): 3378. DOI: 10.3390/ani12233378.

29. Lewies A., Du Plessis L. H., Wentzel J. F. Antimicrobial peptides: the Achilles' heel of antibiotic resistance? *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2019; 11 (2): 370–381. DOI: 10.1007/s12602-018-9465-0.

30. Baltzer S. A., Brown M. H. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 20 (4): 228–235. DOI: 10.1159/000331009.

31. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 194. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.

32. Kathayat D., Closs G. Jr., Helmy Y. A., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Peptides affecting the outer membrane lipid asymmetry system (MlaA-OmpC/F) reduce avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) colonization in chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87 (17): e0056721. DOI: 10.1128/AEM.00567-21.

33. Khaitovich A. B., Mureiko E. A. Quorum sensing of microorganisms as a factor of pathogenicity. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2018; 21 (1): 214–220. EDN: XSZOKL. (in Russ.)

34. Abaturov A. E., Kryuchko T. A. Inhibition of bacterial quorum sensing (general concept). *Zdorov'e rebenka*. 2019; 14 (1): 54–59. DOI: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881. (in Russ.)

35. Peng L. Y., Yuan M., Wu Z. M., Song K., Zhang C. L., An Q., et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of

quorum sensing and inflammatory responses. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):4063. DOI: 10.1038/s41598-019-40684-6.

36. Sattar S., Bailie M., Yaqoob A., Khanum S., Fatima K., Al-taf A. U. R. B., et al. Characterization of two novel lytic bacteriophages having lysis potential against MDR avian pathogenic *Escherichia coli* strains of zoonotic potential. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1):10043. DOI: 10.1038/s41598-023-37176-z.

37. Yao L., Bao Y., Hu J., Zhang B., Wang Z., Wang X., et al. A lytic phage to control multidrug-resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:253815. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1253815.

38. Abdelrahman F., Rezk N., Fayed M. S., Abdelmoteleb M., Attaya R., Elhadidy M., El-Shibiny A. Isolation, characterization, and genomic analysis of three novel *E. coli* bacteriophages that effectively infect *E. coli* O18. *Microorganisms.* 2022; 10 (3):589. DOI: 10.3390/microorganisms10030589.

39. Tsonos J., Oosterik L. H., Tuntufye H. N., Klumpp J., Butaye P., De Greve H., et al. A cocktail of *in vitro* efficient phages is not a guarantee for *in vivo* therapeutic results against avian colibacillosis. *Vet. Microbiol.* 2014; 171 (3–4): 470–479. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.021.

40. Sørensen P. E., Baig S., Stegger M., Ingmer H., Garmyn A., Butaye P. Spontaneous phage resistance in avian pathogenic *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:782757. DOI: 10.3389/fmicb.2021.782757.

41. Mak P. H. W., Rehman M. A., Kiarie E. G., Topp E., Diarra M. S. Production systems and important antimicrobial resistant-pathogenic bacteria in poultry: a review. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2022; 13 (1):148. DOI: 10.1186/s40104-022-00786-0.

42. Bessarabov B. F., Vashutin A. A., Voronih E. S., et al. Infectious diseases of animals. Moscow: KolosS; 2007. 671 p. (in Russ.).

43. Schepetkina S. V. Therapeutic measures in avian diseases bacterial etiology with use of biocomplexes of probiotic microorganisms. *Farm Animals.* 2015; 2 (9): 78–83. EDN: UCCBCR. (in Russ.).

44. Li T., Castañeda C. D., Miotto J., McDaniel C., Kiess A. S., Zhang L. Effects of *in ovo* probiotic administration on the incidence of avian pathogenic *Escherichia coli* in broilers and an evaluation on its virulence and antimicrobial resistance properties. *Poult. Sci.* 2021; 100 (3):100903. DOI: 10.1016/j.psj.2020.11.072.

45. Nicolas M., Faurie A., Girault M., Lavillatte S., Menanteau P., Chau-meil T., et al. *In ovo* administration of a phage cocktail partially prevents colibacillosis in chicks. *Poult. Sci.* 2023; 102 (11):102967. DOI: 10.1016/j.psj.2023.102967.

46. Novikova O., Pavlova M., Kryukova V. Vaccine against colibacteriosis of birds and the preventive method of colibacillosis of early age chickens. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2018; 4: 23–27. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2018.4.23. (in Russ.).

47. Uotani Y., Kitahara R., Imai T., Tsutsumi N., Sasakawa C., Nagai S., Nagano T. Efficacy of an avian colibacillosis live vaccine for layer breeder in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79 (7): 1215–1219. DOI: 10.1292/jvms.17-0189.

48. Nagano T., Kitahara R., Nagai S. An attenuated mutant of avian pathogenic *Escherichia coli* serovar O78: a possible live vaccine strain for prevention of avian colibacillosis. *Microbiol. Immunol.* 2012; 56 (9): 605–612. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00482.x.

49. Hu R., Li J., Zhao Y., Lin H., Liang L., Wang M., et al. Exploiting bacterial outer membrane vesicles as a cross-protective vaccine candidate against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Microb. Cell. Fact.* 2020; 19 (1):119. DOI: 10.1186/s12934-020-01372-7.

50. Hu R., Liu H., Wang M., Li J., Lin H., Liang M., et al. An OMV-based nanovaccine confers safety and protection against pathogenic *Escherichia coli* via both humoral and predominantly Th1 immune responses in poultry. *Nanomaterials (Basel).* 2020; 10 (11):2293. DOI: 10.3390/nano10112293.

51. Soleymani S., Tavassoli A., Hashemi Tabar G., Kalidari G. A., Dehghani H. Design, development, and evaluation of the efficacy of a nucleic acid-free version of a bacterial ghost candidate vaccine against avian pathogenic *E. coli* (APEC) O78:K80 serotype. *Vet. Res.* 2020; 51 (1):144. DOI: 10.1186/s13567-020-00867-w.

52. Ebrahimi-Nik H., Bassami M. R., Mohri M., Rad M., Khan M. I. Bacterial ghost of avian pathogenic *E. coli* (APEC) serotype O78:K80 as a homologous vaccine against avian colibacillosis. *PLoS ONE.* 2018; 13 (3):e0194888. DOI: 10.1371/journal.pone.0194888.

Поступила в редакцию / Received 23.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2023

Принята к публикации / Accepted 15.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Герасимова Алина Олеговна, аспирант отдела микробиологии ВНИВИП – филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-0503-113X>, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Новикова Оксана Борисовна, доктор ветеринарных наук, профессор, кафедра птицеводства и мелкого животноводства ФГБОУ ВО СПбГАУ; доцент кафедры эпизоотологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, г. Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0046-625X>, e-mail: ksuvet@mail.ru.

Савичева Алеся Анисовна, аспирант, младший научный сотрудник отдела микробиологии ВНИВИП – филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-9125-8005>.

Alina O. Gerasimova, Postgraduate Student, Department of Microbiology, ARRIVIPS – FSC ARRTPI RAS, Saint Petersburg, Lomonosov, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0503-113X>, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Oksana B. Novikova, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Department of Poultry and Small Animal Husbandry, FSBEI HE SPb SAU; Associate Professor, Department of Epizootology, FSBEI HE St. Petersburg SUVM, Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0046-625X>, e-mail: ksuvet@mail.ru.

Alesya A. Savicheva, Postgraduate Student, Junior Researcher, Department of Microbiology, ARRIVIPS – FSC ARRTPI RAS, Saint Petersburg, Lomonosov, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9125-8005>.