



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-3-203-213>
УДК 619:618.19-002:636.2:615.85

Альтернативные методы лечения мастита крупного рогатого скота: перспективы и ограничения (обзор)

В. Д. Зубарева, О. В. Соколова, М. В. Бытов, А. С. Кривоногова, С. В. Вольская

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН), ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Россия

РЕЗЮМЕ

Мастит продолжает оставаться наиболее распространенной проблемой молочного животноводства, несмотря на разрабатываемые профилактические меры и схемы лечения. Антибактериальные препараты являются основным средством терапии при воспалительных заболеваниях молочной железы у животных. Принимая во внимание связанные с антибиотикотерапией риски, такие как снижение эффективности действия препаратов из-за появления резистентных штаммов бактерий, проблема безопасности пищевых продуктов, воздействие на окружающую среду и введение ограничений на применение антибактериальных препаратов в ветеринарной медицине, все большее количество научных исследований обращается к новым терапевтическим средствам, которые могут стать заменой традиционной терапии. Цель настоящего обзора – дать представление о доступных в настоящее время литературных данных по исследованию альтернативных методов профилактики и лечения мастита крупного рогатого скота, не связанных с антибиотиками. В целом существует огромное количество исследований *in vitro*, направленных на исследование новых эффективных и безопасных средств, которые дают многообещающие результаты. В данном обзоре описаны такие средства, как пробиотики, бактериоцины, бактериофаги, фаговые ферменты (эндолизины), наночастицы, растительные экстракты, эфирные масла и иммунобиологические средства (вакцины). Рассмотрены механизмы их действия, понимание которых позволит рекомендовать наилучший вариант лечения мастита в каждом конкретном случае. Данные методы терапии потенциально могут сократить использование антибиотиков и повысить продуктивность животных, однако требуется больше исследований *in vivo*, чтобы доказать эффективность их применения непосредственно в условиях сельскохозяйственных организаций.

Ключевые слова: обзор, мастит, альтернативные методы лечения, пробиотики, бактериоцины, бактериофаги, эндолизины, наночастицы, экстракты трав, эфирные масла, иммунобиологическая профилактика

Благодарности: Исследование выполнено за счет бюджетных средств в рамках выполнения государственного задания № 0532-2021-0004 «Разработка методологических подходов к мониторингу, контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности оппортунистических микроорганизмов в животноводстве».

Для цитирования: Зубарева В. Д., Соколова О. В., Бытов М. В., Кривоногова А. С., Вольская С. В. Альтернативные методы лечения мастита крупного рогатого скота: перспективы и ограничения (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2024; 13 (3): 203–213. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-3-203-213>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Зубарева Владлена Дмитриевна, аспирант, старший специалист отдела геномных исследований и селекции животных ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Россия, zzub97@mail.ru

Alternative treatment methods for bovine mastitis: prospects and limitations (review)

Vladlena D. Zubareva, Olga V. Sokolova, Maksim V. Bytov, Anna S. Krivonogova, Sofia V. Volskaya

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 112a Belinsky str., Ekaterinburg 620142, Russia

ABSTRACT

Mastitis remains the most common problem of dairy industry despite the preventive measures and treatment schemes being developed. Antibacterial drugs remain first line agents for therapy of the mammary gland inflammatory diseases in animals. Taking into account the risks associated with antibiotic therapy, such as decreased drug effectiveness due to occurrence of bacterial resistant strains, food safety issues, environmental impact and restrictions on the use of antibacterial drugs in veterinary medicine, an increasing number of scientific studies are addressing new therapeutic agents that can serve as an alternative to conventional therapy. The aim of this review is to give an idea of currently available literature data on alternative methods for the prevention and treatment of mastitis in cattle that are not associated with antibiotics. In general, a significant number of *in vitro* studies aimed at finding new effective and safe drugs are yielding promising results. This review describes the following alternative remedies: probiotics, bacteriocins, bacteriophages, phage enzymes (endolysins), nanoparticles, plant extracts, essential oils and immunobiological agents (vaccines). Understanding the mechanisms of their action will allow recommending the best treatment option for mastitis in each specific case. These treatment methods can potentially reduce use of antibiotics and increase animal productivity, however more *in vivo* studies are needed to prove the effectiveness of antibiotics used directly in the conditions of farm settings.

Keywords: review, mastitis, alternative treatments, probiotics, bacteriocins, bacteriophages, endolysins, nanoparticles, herbal extracts, essential oils, immunobiological prevention

Acknowledgements: The study was financed from the budget under the governmental programme No. 0532-2021-0004 "Development of methodological approaches to monitoring, control and containment of antibiotic resistance of opportunistic microorganisms in animal husbandry".

For citation: Zubareva V. D., Sokolova O. V., Bytov M. V., Krivonogova A. S., Volskaya S. V. Alternative treatment methods for bovine mastitis: prospects and limitations (review). *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (3): 203–213. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-3-203-213>

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

For correspondence: Vladlena D. Zubareva, Postgraduate Student, Senior Specialist, Department of Animal Genomics and Selection, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 112a Belinsky str., Ekaterinburg 620142, Russia, zzub97@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Мастит, или воспаление молочной железы у коров, – наиболее распространенное заболевание молочных коров, наносящее ущерб сельскому хозяйству. Установлено, что около 150 различных видов/подвидов бактерий способны вызывать данное заболевание у крупного рогатого скота. Однако более 95% случаев маститов связаны с представителями только 10 групп микроорганизмов, включающих как условно-патогенные, так и патогенные, в зависимости от их резервуара и способа передачи [1]. К таким бактериям относятся *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma* spp., *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, колиформные бактерии и другие грамотрицательные бактерии, такие как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Другие патогены, например *Arcanobacterium pyogenes*, различные стрептококки (*Streptococcus parauberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus zooepidemicus*), *Corynebacterium bovis* и *Mycobacterium bovis*, могут быть вовлечены в воспалительный процесс в меньшей степени [2].

Антибиотики считаются препаратами первого выбора при лечении данного воспалительного процесса. Однако проблема остаточного их содержания в продуктах животного происхождения и непрекращающегося роста устойчивости к противомикробным препаратам в дополнение к возможной передаче антибиотикорезистентных бактерий от животного к человеку приводит к введению ограничений на применение данных препаратов в ветеринарной медицине [3]. Разработка и внедрение новых классов антибиотиков может показаться наиболее очевидной стратегией, но после 1987 г. не было открыто ни одного нового класса антибиотиков, с этого времени используются лишь производные от уже существующих антибактериальных препаратов [4, 5]. Разработка нескольких классов антибиотиков за короткий период времени привела к их чрезмерному использованию, а также к быстрому росту числа микроорганизмов, обладающих генами антибиотикорезистентности. В 1990-х гг. такие компании, как Pfizer, AstraZeneca и GlaxoSmithKline, проводили скрининг потенциально новых антибактериальных мишеней для разработки антибиотиков, однако в результате исследований не было найдено ни одного подходящего кандидата [6]. Исследования фармацевтических компаний направлены на модифицирование уже существующих классов антибиотиков, а не на раз-

работку потенциально новых [7]. В связи с этим в настоящее время существует необходимость в поиске альтернативных средств для профилактики и борьбы с маститами у коров.

Цель данного обзора – дать представление о последних открытиях в области альтернативных средств, включающих пробиотики, бактериоцины, бактериофаги (фаги) и фаговые ферменты, наночастицы, экстракты трав, эфирные масла и иммунобиологические препараты (вакцины), для профилактики и лечения мастита коров. Систематизированные и обобщенные сведения с указанием литературных источников по рассматриваемой в обзоре теме [8–42] представлены в виде таблицы 1 в разделе «Дополнительные файлы» по адресу: <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-3-203-213>.

ПРОБИОТИКИ

Согласно современным представлениям, развитию мастита способствует дисбаланс микробиоты молочной железы, поэтому пробиотики рассматриваются в качестве альтернативных средств профилактики и терапии. Интрамаммарная инокуляция пробиотиков – бактерий, продуцирующих молочную кислоту, – приводит к их колонизации в вымени [43]. Механизмы действия пробиотиков против патогенных микроорганизмов сводятся к следующему: адгезия к эпителиальным клеткам, агрегация и коагрегация, образование биопленок, колонизация, продукция биосурфактантов и/или антагонистических метаболитов (органических кислот, перекиси водорода, бактериоцинов), конкуренция за питательные вещества и/или производство ферментов [11]. Пробиотические бактерии могут быть использованы для контроля воспалительных процессов, в особенности в сухостойный период, за счет антагонистической активности в отношении этиологических агентов мастита и посредством иммуномодуляции, а именно воздействуя на развитие, дифференцировку и эффекторные функции широкого спектра субпопуляций иммунных клеток, а также клеток эпителия [11, 44, 45, 46]. Помимо интрамаммарного применения, пробиотики также могут применяться и в качестве дезинфектантов – средств для обработки сосков до и после доения [9, 47].

Современные исследования посвящены изучению пробиотиков для профилактики и лечения мастита, содержащих *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus perolens*,

Lactobacillus paracasei, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Schleiferilactobacillus perolens*, *Bifidobacterium breve*, *Bacillus subtilis*.

Многие ученые отмечают потенциал пробиотиков в отношении наиболее распространенных возбудителей мастита: *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus intermedius*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *E. coli* [8], однако в основном данные исследования были проведены *in vitro*. Механизм действия многих молочнокислых бактерий в качестве пробиотиков заключается в ингибировании агрегации бактериальных патогенов к эпителиальным клеткам молочной железы (MAC-T) [19] и секреции противомикробных веществ (бактериоцинов) [9].

Исследователи из Аргентины изучали 12 видов молочнокислых бактерий, из них два вида, *L. lactis* subsp. *lactis* CRL 1655 и *L. perolens* CRL 1724, обладали способностью к адгезии к эпителиальным клеткам молочной железы, ингибированию и коагрегации 15 штаммов *S. aureus*. Pellegrino M. et al. рекомендуют в сухостойный период для профилактики мастита интрамаммарно вводить коровам данные пробиотики для активации иммунного ответа путем запуска продукции специфических антител [11].

Другой особенностью некоторых лактобацилл является продукция собственных биопленок. Штаммы *L. rhamnosus* ATCC 7469 и *L. plantarum* 2/37 обладают способностью разрушать патогенные стафилококковые биопленки и вытеснять их собственными [12].

При колиформном мастите ученые из Китая [15] отмечают эффективность пробиотика на основе *L. rhamnosus* GR-1. Данный штамм молочнокислых бактерий блокирует продукцию активных форм кислорода и опосредует активацию митофагии, тем самым ингибируя индуцированную *E. coli* сборку инфламмосомы NLRP3, семейства рецепторов NLR (NOD-подобных рецепторов), которая вызывает апоптоз эпителиальных клеток молочной железы. Таким образом, применение пробиотика способствует активации митофагии и сохранению митохондриальной функции клеток.

В исследовании M. Qiu et al. для изучения механизма действия *Enterococcus mundtii* H81 при воспалении молочной железы в качестве модели использовали мышей с маститом, индуцированным *S. aureus*. Показано, что *E. mundtii* H81 способен ингибировать рост *S. aureus*. Штамм H81 защищает целостность эпителиального барьера молочной железы. В результате продемонстрировано, что *E. mundtii* H81 уменьшает патологическое повреждение ткани молочной железы, снижает секрецию провоспалительных цитокинов и ингибируя активацию сигнального пути транскрипционного ядерного фактора NF-κB. Следовательно, *E. mundtii* H81 может иметь потенциал в качестве многообещающего кандидата для лечения мастита, вызванного *S. aureus* [17].

Ряд исследований направлен на изучение пробиотического потенциала молочнокислых бактерий для лучшего понимания того, как данные свойства могут быть использованы для борьбы с возбудителями мастита крупного рогатого скота *in vivo*.

При лечении различных форм мастита интрамаммарное введение пробиотического штамма *L. lactis* оказалось столь же эффективным, как и применение обычной формы антибиотика. При этом лактококки полностью элиминировались из обработанной железы через несколько дней. Многие исследователи предпо-

лагают, что реконвалесценция происходит вследствие индуцированного локального воспаления, интенсивного привлечения лейкоцитов и стимуляции защиты молочной железы [9, 10, 13].

Catozzi C. et al. [14] исследовали интрамаммарное введение *L. rhamnosus* у буйволов с субклинической формой мастита и наблюдали провоспалительную активность и модификацию микробиоты молока. Обработка *L. rhamnosus* вызывала сильную хемотаксическую реакцию, определяемую значительным увеличением лейкоцитов в молоке. При анализе микробиоты обнаружено изменение относительной численности представителей некоторых родов, таких как *Pseudomonas* spp. и 5-7N15. Вначале наблюдалось увеличение количества соматических клеток в молоке, однако через 6 дней этот показатель значительно уменьшился. Схожая реакция наблюдалась и при интрамаммарной инфузии *B. breve* [16]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциального использования GRAS бактерий (Generally Recognized as Safe, в целом признанные безопасными) в качестве поддерживающей терапии против мастита.

Одним из способов применения пробиотических штаммов для профилактики и лечения мастита является пероральная подкормка. Как показано M. Urakawa et al., введение в рацион кормовой добавки на основе *B. subtilis* C-3102 приводит к значительному снижению заболеваемости маститом, а также поддержанию среднего значения соматических клеток в молоке на уровне, существенно более низком, чем в контрольной группе. Кроме того, в опытной группе наблюдался более низкий уровень кортизола и реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты, следовательно, организм коров не претерпевал окислительного стресса. Результаты проточной цитометрии показали увеличение доли CD4+ T-клеток и CD11c + CD172a^{high} дендритных клеток в крови. Дендритные клетки – антигенпрезентирующие клетки, специализирующиеся на поглощении и процессе антигена, играющие важную роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Данные результаты показывают, что *B. subtilis* C-3102 можно применять в качестве профилактики мастита у коров [18].

В целом исследования, изложенные выше, показывают, что пробиотические штаммы бактерий обладают большим потенциалом для создания эффективных средств для лечения и профилактики мастита, однако еще предстоит выяснить их успешность при лечении клинической формы заболевания.

БАКТЕРИОЦИНЫ

Бактериоцины представляют собой бактериальные пептиды, синтезируемые на рибосомах, обладающие антимикробной активностью против других бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы [44]. Некоторые бактериоцины (например, низин, продуцируемый *L. lactis*) уже используются для консервирования пищевых продуктов благодаря их антимикробной эффективности и в то же время высокой степени безопасности для потребителей [3]. На практике применяются либо очищенные бактериоцины, которые вводят непосредственно в чистом виде, либо жизнеспособные бактерии, продуцирующие бактериоцины (в основном молочнокислые) [13]. Чувствительность бактерий к бактериоцинам обусловлена их взаимодействием с бактериальной клеточной поверхностью

и клеточной мембраной. Пермеабиллизация клеток и образование пор являются основным механизмом, с помощью которого бактериоцины атакуют бактерии-мишени. Поскольку два бактериальных свойства (поверхностный заряд плазмолеммы и текучесть мембраны) используются в качестве мишени для бактериоцинов, изменение данных свойств делает бактериоцины неэффективными, что приводит к развитию резистентности к бактериоцинам [48]. Однако данную устойчивость можно преодолеть, используя их комбинации [49] друг с другом или с другими противомикробными соединениями [50]. Кроме того, эффективность бактериоцинов может быть увеличена с помощью биоинженерии. Поскольку, в отличие от антибиотиков, бактериоцины представляют собой пептиды, синтезированные на рибосомах, их аминокислотные остатки могут быть изменены, что индуцирует их противомикробный эффект. Бактериоцины в основном принято разделять на 3 класса (табл. 2) [48].

Для лечения мастита у крупного рогатого скота разработан препарат, содержащий бактериоцин, продуцируемый *Streptococcus equinus* HC5. Бовицин HC5 имеет некоторое сходство с низином по механизму действия, поскольку он способен связываться с липидом II в цитоплазматической мембране. Бразильские ученые исследовали активность бовицина HC5 в отношении чистых или смешанных культур штаммов стафилококков, стрептококков и эшерихий, выделенных от коров с диагнозом «мастит» в различных молочных стадах, и подтвердили его способность ингибировать рост более 80% протестированных изолятов стрептококков

и стафилококков, однако отметили, что антимикробного эффекта против штаммов *E. coli* не наблюдалось [20].

Ученые из Таиланда изучили антимикробный потенциал пептида Pm11, имеющего нерибосомальное происхождение. Этот пептид производится из плеуроцидина, относящегося к семейству катионных α -спиральных пептидов, обнаруженного у *Pleuronectes americanus*. В данном исследовании пептид Pm11 оказался активен в отношении штаммов *E. coli* SCM1249, *S. aureus* CM967, *S. agalactiae* SCM1084 и *S. uberis* SCM1310. Однако против штамма *Klebsiella* spp. SCM1282 антимикробной активности не наблюдалось из-за наличия у данных микроорганизмов внеклеточной полисахаридной капсулы. Когда пептид взаимодействует с бактериальной капсулой, происходят его структурные изменения, вызывающие секвестрацию, вследствие чего пептид не достигает мембраны-мишени патогена [21].

Гарвицин представляет собой бактериоцин класса II, продуцируемый штаммами *L. garvieae* [24]. Норвежские ученые выявили ингибирующую способность гарвицина KS против *Acinetobacter baumannii*. При совместном применении с низином гарвицин также ингибирует рост *S. aureus* [25].

В другом исследовании бразильские ученые изучали антагонистическую активность ауреоцина 4181, стафилококцина, продуцируемого *S. aureus*. Данный бактериоцин оказался эффективным против широкого спектра грамположительных бактерий, включая другие штаммы стафилококков и стрептококков [26]. Бактерицидный механизм действия ауреоцина связан с разрушением клеточных мембран патогенных возбудителей мастита [51].

Таблица 2
Классификация бактериоцинов

Table 2
Classification of bacteriocins

Класс	Характеристика	Продуценты	Пример бактериоцина	Механизм действия
I	Ia Лантибиотики (пептиды с молекулярной массой < 5 кДа, содержащие лантионин и β -метиллантионин)	<i>L. lactis</i>	Низин	Пермеабиллизация клеток и образование пор, рецептор липид II, действие против грам(+) бактерий
	Ib Карбоциклические лантибиотики, содержащие лабиринтин и лабионин	<i>Actinomadura namibiensis</i>	Лабиринтопептин A1	Действие против вируса простого герпеса и вируса иммунодефицита
	Ic Сактибиотики (серосодержащие антибиотики, содержащие α -углерод)	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Турицин CD	Действие против грам(+) бактерий
II	IIa Небольшие термостабильные пептиды, синтезированные в форме предшественника, процессированного после двух остатков глицина	<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Lactobacillus sakei</i>	Педиоцин ПА-1, сакацины А и Р, лейкоцины А	Пермеабиллизация клеток и образование пор, рецептор пермеазы маннозы. Действие против грам(+) и грам(-) бактерий, активны против листерий
	IIb Двухкомпонентные системы: два разных пептида, необходимые для образования пор	<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>L. plantarum</i>	Лактококцины G, плантарицины EF и плантарицин JK	Пермеабиллизация клеток и образование пор, рецептор UppP (ундекапиренил-пирофосфатаза), действие против грам(+) бактерий
	IIc Циркулярные бактериоцины	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Lactococcus garvieae</i>	Гассерицин А, энтероцин AS-48, гарвицин МЛ	Пермеабиллизация клеток и образование пор, рецептор ABC-транспортер, действие против грам(+) бактерий
	IId Немодифицированные, линейные, нелидерные, непедиоциноподобные бактериоцины	<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	Бактофенцин А, LsbB	Пермеабиллизация клеток и образование пор, рецептор металлопептидазы, действие против грам(+) бактерий
III	Большие молекулы, чувствительные к теплу	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>E. faecalis</i>	Гельветицин М, гельветицин J и энтеролизин А	Пермеабиллизация клеток и образование пор, действие против грам(+) и грам(-) бактерий

Бактофенцин А был выделен из грамположительных *L. salivarius* [52] и продемонстрировал ингибирующую активность в отношении *S. aureus* и *Listeria monocytogenes* путем воздействия на клеточную стенку бактерий [22]. Низин А, антибиотик, продуцируемый *L. lactis*, проявляет активность широкого спектра против грамположительных бактерий. Механизм его действия основан на разрушении клеточной стенки бактерий путем образования пор и ингибирования биосинтеза важных предшественников клеточной стенки. В присутствии глицерина *Lactobacillus reuteri* генерирует активный альдегид, известный как реутерин. Было показано, что это соединение эффективно против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, поскольку вызывает окислительный стресс в клетках. В нескольких исследованиях оценивался потенциал реутерина в качестве пищевого консерванта [53] и дезинфицирующего средства [54]. Канадские ученые изучали антибактериальное действие бактериоцинов бактофенцина А, низина и реутерина как по отдельности, так и в комбинации, применяя их в качестве средства для обработки сосков вымени до и после доения. В результате проведенных исследований установлено, что использование бактофенцина А не снижало содержания стафилококков и стрептококков на поверхности кожи сосков вымени; низин и реутерин, наоборот, уменьшили бактериальную обсемененность. При комбинированном применении данных бактериоцинов наблюдали наиболее выраженный антибактериальный эффект, аналогичный биоцидному действию низина и йода. Таким образом, совместное использование нескольких бактериоцинов обладает множеством преимуществ [23]. Ху Х. et al. было продемонстрировано, что для ингибирования роста бактерий необходимы более низкие концентрации противомикробных препаратов, обладающих синергическим действием [55]. Следовательно, снижается стоимость лечения, а также риск побочных эффектов, вызванных токсическим действием лекарственного средства [23]. Кроме того, бактериоцины можно применять совместно с антибактериальными препаратами. Например, низин А повышает активность цефазолина, тем самым позволяя снизить дозу антибиотика при лечении мастита. Такая комбинация эффективна в отношении *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Enterococcus faecalis* и *E. coli* [24].

Наряду с активным открытием новых бактериоцинов, их разработкой и сочетанием с другими бактерицидными агентами неизбежно возрастает и резистентность к данным препаратам. Также стоит учитывать возможную гепатотоксичность данных бактериальных пептидов [48]. В целом следует рассмотреть различные подходы для решения проблемы резистентности и снижения токсичности бактериоцинов, которые обладают огромным потенциалом в качестве биоконсервантов и терапевтических средств.

БАКТЕРИОФАГИ

Бактериофаги (фаги) специфически инфицируют бактерии, что приводит либо к лизису бактериального агента (литического или вирулентные фаги), либо к лизогении – интеграции генетического материала бактериофага в бактериальную хромосому хозяина (умеренные или симбиотические фаги) [56]. Бактериофаги, благодаря специфичности действия, вызывают

минимальное нарушение нормального микробиома животных, тем самым не вызывая дисбактериоз [57]. Подобная избирательность бактериальных мишеней фагами достигается за счет распознавания специфических рецепторных белков, располагающихся в клеточной стенке бактерии, на которых фаг адсорбируется с помощью специализированных фибрилл, после чего бактериофаги проникают и высвобождают свой генетический материал в бактериальной клетке [58]. Как правило, фаги большинства штаммов *S. aureus* взаимодействуют в клеточной стенке с тейхоевой кислотой, которая отличается от других кислот, присущих коагулазонегативным стафилококкам [59]. Для исследований по поиску бактериофагов, действующих против одного из основных возбудителей мастита – золотистого стафилококка, используют следующие основные домены, расположенные в последовательностях эндолизина: цистеин, гистидинзависимая амидогидролаза/пептидаза (CHAP), амидаза 2 (N-ацетилмурамоил-L-аланинамидаза) и SH3b для распознавания клеточной стенки патогенного агента [60].

Вслед за успешной адсорбцией и проникновением внутрь клетки литические фаги захватывают механизм репликации ДНК бактерии для синтеза собственного генетического материала и структурных белков в латентный период. Продолжительность периода, необходимого для начала синтеза, варьирует у бактериофагов, действующих против возбудителей мастита крупного рогатого скота, и может составлять 5 (*E. faecalis*), 10 (*S. aureus*), 20 (*Pseudomonas aeruginosa*) или 30 мин (*S. agalactiae*) [61, 62, 63, 64]. Впоследствии, после синтеза вируса, многочисленные фаговые частицы собираются и в конечном итоге высвобождаются в результате лизиса бактериальной клетки за счет совместной активности ферментов эндолизина и холина, которые разрушают клеточную стенку бактерий [57]. При мастите крупного рогатого скота количество фаговых частиц, синтезированных и высвобождаемых на одну бактериальную клетку, варьирует от 20 до 100 БОЕ/кл. (бляшкообразующих единиц на 1 клетку) в течение приблизительно 175 мин [61, 62, 63, 64]. Способность литических фагов в конечном итоге лизировать бактерии и размножиться после инфицирования обеспечивает уничтожение бактериальных патогенов, а также постоянное увеличение концентрации инфекционных фагов (автодозирование) в очаге инфекции [65]. Кроме того, короткое время репликации, демонстрируемое фагами, позволяет сократить сроки разработки препаратов, предоставляя возможность быстрого индивидуального лечения, направленного на конкретные штаммы бактерий [57].

Во многих исследованиях отмечается значительное снижение бактериальной нагрузки при воздействии бактериофага на патогенные агенты, вызывающие мастит [27, 28, 29, 30, 31]. Однако уже через 2 ч после обработки бактериофагом была обнаружена резистентность к ним, о чем свидетельствует возобновление роста культур после лизиса, что может отрицательно влиять на терапевтическую эффективность [28]. Чтобы ограничить развитие резистентности и лизогении, увеличить специфичность таргетной мишени, а также повысить эффективность лизиса, можно оптимизировать состав фагового коктейля [66, 67].

Например, I. Titze and V. Krömker исследовали эффективность воздействия смеси бактериофагов и *L. plantarum* на изоляты *S. aureus*, выделенные

из молока коров с воспалением молочной железы. Фаговый коктейль, а также его комбинация с молочнокислыми бактериями продемонстрировали высокую антимикробную активность в отношении *S. aureus* в течение 24-часового периода инкубации при 37 °C. Статистические расчеты показали, что только смесь бактериофагов оказывала значимое влияние на интенсивность роста *S. aureus* [32].

В исследовании китайских ученых антибактериальную активность смеси бактериофагов оценивали непосредственно опытным путем. Для этого были отобраны восемь лактирующих коров голштинской породы, которых случайным образом разделили на четыре группы по две головы в каждой. Три группы коров подверглись интрацервикальному заражению 60 КОЕ *E. coli* ECD2, суспендированными в 1 мл апиrogenного фосфатно-солевого буферного раствора (PBS). Фаговый коктейль готовили путем смешивания в соотношении 1:1:1 действующих против кишечной палочки фагов SYGD1, SYGE1 и SYGMH1 с начальной концентрацией около 10^{10} БОЕ/мл. Смесь разбавляли в 100 раз, используя PBS. Одной группе вводили интрамаммарно 5 мл цефтиофура натрия (600 мг/мл), второй – интрамаммарно 5 мл смеси фагов (1×10^8 БОЕ/мл), третьей – интрамаммарно 5 мл PBS. Все препараты инокулировали один раз в день в течение трех дней. Животные четвертой, контрольной, группы не подвергались ни заражению, ни лечению. Показано, что все три бактериофага перспективны в качестве антимикробных агентов. В особенности при использовании в смеси терапия позволяет снизить количество бактерий, соматических клеток и воспалительных факторов, облегчить симптомы мастита у крупного рогатого скота и достичь того же эффекта, что и при лечении антибиотиками [33].

Возбудители, вызывающие мастит, способны образовывать биопленки, что ограничивает доступ антибиотиков к бактериям [68, 69, 70]. Однако фаги могут предотвращать образование биопленок или проникать в бактериальные патогены *in vitro* и *in vivo*, что свидетельствует о возможности их использования в качестве самостоятельного лечения или в комбинации с антибиотиками для повышения терапевтической эффективности [28, 69]. В исследовании иранских ученых бактериофаг M8 проявил заметную литическую активность в отношении всех тестируемых типов *S. aureus* (мультирезистентных, метициллинрезистентных и биопленкообразующих штаммов). Данный бактериофаг имеет потенциал для терапевтического применения при трудноизлечимых воспалительных заболеваниях молочной железы, вызванных *S. aureus*, отдельно или в сочетании с другими фагами и антибиотиками [34].

Результаты многих исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что фаготерапия является многообещающей альтернативой антибиотикам для лечения мастита у коров, а в сочетании с противомикробными препаратами позволит снизить дозу последних или сократить курс лечения [71]. Однако эффективность фаговой терапии ограничена из-за их строгой специфичности к определенным наборам штаммов возбудителей мастита и необходимости использования нескольких фагов для контроля множества бактериальных патогенов. Фаготерапия оказывается наиболее эффективной, когда целевой патоген легко доступен и присутствует в больших количествах [72].

ФАГОВЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Одним из путей решения недостатков фаготерапии может быть применение очищенных продуктов фаговых генов, таких как лизины. Эндолизины (амидаза, эндопептидаза, глюкозидаза и трансглюкозилаза), широко известные как энзимобиотики, представляют собой муреолитические ферменты, образующиеся во время литического цикла бактериофага [73]. Они воздействуют на связи пептидогликана и лизируют бактерии изнутри, способствуя высвобождению новых фагов. Эндолизины обладают более широким антибактериальным спектром по сравнению с фагами. Кроме того, они также могут лизировать бактерии при экзогенном применении. Эндолизины специфичны, высокоактивны и несут меньший риск развития резистентности [74].

К хорошо изученным и наиболее активным лизинам относится стрептококково-специфичный лизин PlyC, полученный из бактериофага C1. Хотя почти все описанные на сегодняшний день грамположительные эндолизины кодируются одним геном, эндолизин PlyC фага C1 стрептококка группы A является единственным примером мультимерного лизина, состоящего из двух разных генных продуктов: PlyCA и PlyCB. Одна субъединица PlyCA, обладающая ферментативной активностью, и восемь субъединиц PlyCB, составляющих домен связывания клеточной стенки, образуют полный комплекс PlyC, который представляет собой эндолизин с самой высокой активностью, всего один нанограм способен уничтожить 10^7 КОЕ различных видов стрептококков за несколько секунд [3, 35, 75].

Возможность применения эндолизинов стрептококковых фагов λ SA2 и B30 в качестве противомаститных средств изучали в 2015 г. M. Schmelcher et al. Лизин λ SA2 показал высокую активность в коровьем молоке против *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae* и *S. uberis*, тогда как лизин B30 был менее эффективен. На модели мастита у мыши оба фермента значительно снижали концентрацию всех трех видов стрептококков (за исключением B30 по отношению *S. dysgalactiae*). Стоит отметить, что синергетический эффект, обнаруженный для двух ферментов *in vitro*, не наблюдался на мышинной модели. В целом полученные результаты демонстрируют потенциал эндолизинов для лечения мастита крупного рогатого скота, вызванного стрептококком [36].

В исследовании китайских ученых показано, что эндолизин LysKDamidase способен ингибировать 71 метициллин-чувствительный и 66 метициллин-резистентных штаммов стафилококков, выделенных из молока коров с маститом. Широкая антистафилококковая активность данного фермента *in vitro*, в том числе против стафилококков со множественной лекарственной устойчивостью, а также стафилококков, продуцирующих биопленки, свидетельствует о том, что LysKDamidase может стать средством борьбы с трудноизлечимыми воспалительными заболеваниями молочной железы [37].

Однако количество клинических исследований по применению эндолизинов для лечения мастита крупного рогатого скота ограничено. В одном из таких экспериментов J. Fan et al. вводили интрамаммарно 20 мг эндолизина Trx-SA1 коровам с начальной стадией клинического мастита один раз в день в течение 3 дней. В 60% случаев в пробах молока отмечалось снижение общего количества *S. aureus* и количества соматических клеток [38].

Несмотря на многообещающие перспективы применения эндолизиннов в качестве терапевтического средства при мастите, их использование требует дальнейшего изучения, так как существует ряд ограничений. Например, повторное введение лизирующих белков приводит к образованию иммуноглобулинов против введенных фаговых ферментов, которые ограничивают антимикробную активность последних [44]. Кроме того, большинство эндолизиннов не активны в отношении грамотрицательных бактерий, поскольку внешняя мембрана защищает лежащие в ее основе углеводы и пептидогликан от прямого контакта с лизинами. Тем не менее одним из основных преимуществ использования бактериофагов и фаговых эндолизиннов является их способность элиминировать устойчивые к антибиотикам патогены, против которых обычные терапевтические методы неэффективны [38].

НАНОЧАСТИЦЫ, РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ И ЭФИРНЫЕ МАСЛА

Помимо вышеперечисленных средств терапии и профилактики мастита, к сравнительно новым стратегиям борьбы относится использование наночастиц, экстрактов трав и эфирных масел.

Наночастицы обладают противомикробным потенциалом широкого спектра действия и не влияют на развитие резистентности у бактерий. Антимикробное действие наночастиц металлов объясняется: 1) высвобождением образующегося активного кислорода; 2) перекисным окислением бактериальных белков и липидов; 3) проникновением углеводов внутрь бактериальных клеток; 4) деградацией микробной ДНК; 5) повреждением клеточной мембраны и, как следствие, увеличением ее проницаемости [76, 77]. После воздействия на бактерии наночастиц отмечено снижение активности лактатдегидрогеназы и уровня аденозинтрифосфата, что указывает на неэффективную регуляцию энергии у возбудителей мастита. Также наблюдается нарушение экспрессии генов у патогенов, включая гены, кодирующие глутатион (glutathione, GSH), глутатион-S-трансферазу (glutathione S-transferase, GST), супероксиддисмутазу (superoxide dismutase, SOD) и каталазу (catalase, CAT), что приводит к гибели бактерий [77]. Результаты, полученные в ходе пилотных исследований, показали, что наночастицы меди ингибируют рост *S. aureus* и проявляют минимальную токсичность в отношении клеточных линий фибробластов при концентрации 6,25 мкг/мл. Внутримышечное введение наночастиц меди крысам при мастите, вызванном золотистым стафилококком, оказалось более эффективным, чем инъекции гентамицина, данные выводы были сделаны на основании клинических признаков, результатов определения общей бактериальной нагрузки и исследования гистологических препаратов [39].

Однако, поскольку использование наночастиц при лечении мастита еще не получило широкого распространения в качестве альтернативы классическому подходу с применением антибиотиков, многие исследователи предпочитают комбинированную терапию наночастицами с противомикробными средствами. Уже известно, что интрамаммарное введение препарата с наносеребром и цефтиофуrom имеет терапевтическую эффективность до 93,33% случаев. Данную

комбинацию также можно использовать в профилактических целях, например, перед отелом [78].

Применение растительных экстрактов и эфирных масел при лечении мастита достаточно перспективное направление исследований, так как, по сравнению с антибиотиками, данные препараты имеют натуральный состав, у них отсутствуют тяжелые побочные эффекты [79], также растительные компоненты не участвуют в формировании резистентности у бактерий при длительном применении [80]. Об этом методе лечения мастита у продуктивных животных известно уже давно, в традиционной китайской медицине использовались экстракты таких растений, как *Taraxacum mongolicum*, *Lonicera japonica*, *Viola patrinii*, *Folium isatidis*, *Angelica dahurica*, *Coptis chinensis*, *Phellodendron amurense*, *Rheum officinale*, *Scutellaria baicalensis*, которые обладают детоксикационным, противовоспалительным и антибактериальным действием [3]. Однако механизм действия большинства экстрактов и эфирных масел до конца не выяснен [81]. Например, противомикробную активность подобных препаратов обеспечивают различные вторичные метаболиты растений, среди них геранилацетат, эвгенилацетат, транс-коричный альдегид, ментол, карвакрол, тимол, гераниол, эвгенол, п-цимен, лимонен, терпинен и карвон [82].

Механизм действия растительных экстрактов и эфирных масел на бактериальную клетку, вероятно, связан с деградацией клеточной стенки, повреждением цитоплазматической мембраны и ее белков, высвобождением клеточного содержимого, коагуляцией цитоплазмы и дестабилизацией движущей силы протонов [82]. Грамположительные бактерии более восприимчивы к эфирным маслам, чем грамотрицательные, возможно потому, что последние имеют толстый слой липополисахаридов во внешней мембране, которая покрывает клеточную стенку, ограничивая диффузию гидрофобных соединений [83].

Многие исследования подтвердили эффективность этих растительных производных против бактерий, вызывающих воспаление молочной железы у крупного рогатого скота. Например, ученые из Пакистана методом диффузии в агар изучали антибактериальное действие *Allium sativum*, *Bunium persicum*, *Oryza sativa* и *Triticum aestivum* против штаммов таких наиболее распространенных возбудителей мастита, как *S. aureus*, *E. coli* и *K. pneumoniae*. Было обнаружено, что все экстракты значительно ингибируют ($p < 0,01$; $p < 0,05$) рост бактериальных штаммов [40]. В другом исследовании M. F. Cerioli et al. определяли ингибирующее действие эфирного масла *Minthostachys verticillata* и лимонена на образование биопленок у изолятов *E. coli*, *Bacillus pumilus* и *Enterococcus faecium*, выделенных от крупного рогатого скота с признаками воспаления молочной железы. Полученные результаты показали, что действие эфирных масел более эффективно, чем лимонена, который не проявил бактерицидной активности против *E. faecium* [41]. Сербские исследователи изучали антибактериальную активность эфирных масел *Thymus vulgaris* L., *Thymus serpyllum* L., *Origanum vulgare* L. и *Satureja montana* L. при лечении мастита. Для этого опытной группе лактирующих коров в пораженные маститом доли вымени вводили по 15 мл препарата, в состав которого входили эфирные масла. При сравнении общей бактериальной нагрузки в пробах молока до и после лечения оказалось, что данный

препарат эффективно ингибировал рост *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *S. uberis*, *Serratia marcescens*. Доминирующими соединениями в полученном препарате были тимол и карвакрол. Количественное определение этих двух соединений в оцениваемых биологических образцах показало, что период их выведения составляет 24 ч [42].

Однако существуют некоторые аспекты, которые считаются ограничивающими использование растительных экстрактов и эфирных масел для лечения мастита крупного рогатого скота. Таким образом, исследования должны быть направлены на поиск методов экстракции в промышленных масштабах, методов преобразования растительных экстрактов или эфирных масел в концентрированные и однородные продукты и способов применения таких препаратов.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Во многих странах благополучие сельскохозяйственных организаций обеспечивается использованием аутогенных вакцин, в основном для профилактики заболеваний, вызванных *S. aureus* и *Mycoplasma bovis*, в меньшей степени – *S. uberis*. Данные препараты готовятся из изолятов, выделенных в хозяйстве от коров с маститом, а затем применяются всему стаду. Кроме того, также доступны коммерческие аутогенные вакцины против мастита, например Bestvac® из штаммов *S. aureus* (IDT, Германия) [84]. В промышленных масштабах выпускаются моно- и поливалентные препараты. Коммерчески доступные вакцины против колиформного мастита включают: 1) Enviracor® J-5 – содержит мутантный штамм J-5 *E. coli* (Zoetis, США), вводят подкожно трехкратно (при запуске, через 4 недели после запуска и в течение 2 недель после отела); 2) J-VAC® *E. coli* – бактериин-анатоксин *E. coli* мутантного штамма J-5 (Merial, Германия), вводится подкожно или внутримышечно двукратно (при запуске и через 2–4 недели); 3) ENDOVAC-Dairy® – бактериновый анатоксин, полученный из мутанта Re-17 *Salmonella typhimurium* (Endovac Animal Health LLC, США), обеспечивает защиту от таких патогенов, как *E. coli*, *Salmonella*, *Pasteurella* и *Mannheimia*, вводится внутримышечно двукратно (при запуске и через 2–3 недели). Также доступны вакцины, эффективные против *S. aureus*, например Lysigin® (Boehringer Ingelheim, Германия), которая вводится подкожно в интрамаммарный лимфатический узел молочной железы трехкратно (за 4 недели, затем за 2 недели до отела, ревакцинация – через 6 месяцев).

Помимо аутогенных вакцин для профилактики мастита применяются инактивированные препараты. Поливалентная вакцина STARTVAC® (Hipra, Испания) содержит *E. coli* (штамм J-5) и *S. aureus* CP8 (штамм SP 140) [85], вводится внутримышечно трехкратно (за 45 дней до отела, за 10 дней до отела, через 62 дня после второй вакцинации). Что касается отечественных разработок, вакцина «МаститВак-ЕВА» (ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир) состоит из инактивированных бактериальных клеток *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*, двух штаммов *S. aureus*, *Staphylococcus hyicus* и двух штаммов *E. coli*. Для создания первичного иммунного фона к основному клинически значимым возбудителям маститов рекомендуется вакцинировать телок с 20–22-недельного возраста, повторно – через 2 недели, ревакцинация – через каждые 6 месяцев.

Несмотря на то что доступны различные коммерческие вакцины против мастита, ни одна из них не обеспечивает полную защиту, а кроме того, не является экономически эффективной [43]. Имеются данные об исследованиях, при проведении которых не выявлено существенных различий в частоте возникновения мастита и содержании соматических клеток в молоке контрольной группы коров и опытных групп вакцинированных животных [86]. Недостаточный защитный потенциал может быть объяснен многими факторами: возрастом, состоянием здоровья, различным иммунным ответом у отдельных животных в зависимости от генетических и экологических условий [3, 87, 88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная часть приведенных литературных данных показала возможность использования новых терапевтических подходов для преодоления ограничений традиционной терапии на основе антибиотиков. Однако для большинства из альтернативных средств тестирования проведены только *in vitro*, дополнительные исследования, в основном осуществляемые *in vivo*, все еще отсутствуют, хотя они являются критически важными и необходимыми. Рассмотренные методы лечения, вероятно, не смогут полностью заменить антибиотикотерапию. Наиболее рациональным решением будет совместить традиционные схемы лечения антибактериальными препаратами с новыми подходами, это позволит сократить длительность применения антибиотиков и периода ожидания для молока, что, в свою очередь, увеличит продуктивность и снизит вероятность возникновения резистентных штаммов бактерий. Не стоит забывать и о профилактике мастита крупного рогатого скота посредством улучшения качества жизни и условий содержания животных, дезинфекции сосков вымени до и после доения, своевременного технического обслуживания доильных аппаратов, что является общепринятыми мерами по предотвращению возникновения новых случаев мастита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. El-Sayed A., Awad W., Abdou N. E., Castañeda Vázquez H. Molecular biological tools applied for identification of mastitis causing pathogens. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*. 2017; 5 (2): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2017.08.002>
2. El-Sayed A., Kamel M. Advances in nanomedical applications: diagnostic, therapeutic, immunization, and vaccine production. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020; 27 (16): 19200–19213. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06459-2>
3. El-Sayed A., Kamel M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. *Tropical Animal Health and Production*. 2021; 53 (2):236. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02680-9>
4. Durand G. A., Raoult D., Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019; 53 (4): 371–382. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>
5. Nicolaou K. C., Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *The Journal of Antibiotics*. 2018; 71 (2): 153–184. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.62>
6. Baker S. J., Payne D. J., Rappuoli R., De Gregorio E. Technologies to address antimicrobial resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018; 115 (51): 12887–12895. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717160115>
7. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature*. 2020; 586: S50–S52. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02884-3>
8. Armas F., Camperio C., Marianelli C. *In vitro* assessment of the probiotic potential of *Lactococcus lactis* LMG 7930 against ruminant mastitis-causing pathogens. *PloS One*. 2017; 12 (1):e0169543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169543>
9. Diepers A., Krömker V., Zinke C., Wente N., Pan L., Paulsen K., Pauduch J. *In vitro* ability of lactic acid bacteria to inhibit mastitis-causing

- pathogens. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2017; 5: 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2016.06.002>
10. Souza R. F. S., Rault L., Seyffert N., Azevedo V., Le Loir Y., Even S. *Lactobacillus casei* BL23 modulates the innate immune response in *Staphylococcus aureus*-stimulated bovine mammary epithelial cells. *Beneficial Microbes*. 2018; 9 (6): 985–995. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0010>
 11. Pellegrino M., Berardo N., Giraudo J., Nader-Macias M. E. F., Bogni C. Bovine mastitis prevention: humoral and cellular response of dairy cows inoculated with lactic acid bacteria at the dry-off period. *Beneficial Microbes*. 2017; 8 (4): 589–596. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0194>
 12. Wallis J. K., Krömker V., Paduch J. H. Biofilm challenge: lactic acid bacteria isolated from bovine udders versus *Staphylococci*. *Foods*. 2019; 8 (2):79. <https://doi.org/10.3390/foods8020079>
 13. Kitching M., Mathur H., Flynn J., Byrne N., Dillon P., Sayers R., et al. A live bio-therapeutic for mastitis, containing *Lactococcus lactis* DPC3147 with comparable efficacy to antibiotic treatment. *Frontiers in Microbiology*. 2019; 10:2220. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02220>
 14. Catozzi C., Cuscó A., Lecchi C., De Carlo E., Vecchio D., Martucciello A., et al. Impact of intramammary inoculation of inactivated *Lactobacillus rhamnosus* and antibiotics on the milk microbiota of water buffalo with sub-clinical mastitis. *PLoS One*. 2019; 14 (1):e0210204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210204>
 15. Li Y., Zhu Y., Chu B., Liu N., Chen S., Wang J. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 prevents *Escherichia coli*-induced apoptosis through PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy in bovine mastitis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:715098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715098>
 16. Nagahata H., Kine M., Watanabe H., Tanaka A., Takahashi A., Gondaira S., Higuchi H. Somatic cell and innate immune responses in mammary glands of lactating cows to intramammary infusion of *Bifidobacterium breve* at pre-drying off period. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2021; 83 (12): 1845–1851. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0306>
 17. Qiu M., Feng L., Yu Z., Zhao C., Gao S., Bao L., et al. Probiotic *Enterococcus mundtii* H81 inhibits the NF- κ B signaling pathway to ameliorate *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Microbial Pathogenesis*. 2022; 164:105414. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105414>
 18. Urakawa M., Zhuang T., Sato H., Takanashi S., Yoshimura K., Endo Y., et al. Prevention of mastitis in multiparous dairy cows with a previous history of mastitis by oral feeding with probiotic *Bacillus subtilis*. *Animal Science Journal*. 2022; 93 (1):e13764. <https://doi.org/10.1111/asj.13764>
 19. Berardo N., Giraudo J., Magnano G., Nader-Macias M. E. F., Bogni C., Pellegrino M. *Lactococcus lactis* subsp *lactis* CRL1655 and *Schleiferilactobacillus perolens* CRL1724 inhibit the adherence of common bovine mastitis pathogens to mammary gland cells, without causing histological changes in the mammary gland. *Journal of Applied Microbiology*. 2022; 133 (2): 733–742. <https://doi.org/10.1111/jam.15604>
 20. Godoy-Santos F., Pinto M. S., Barbosa A. A. T., Brito M. A. V. P., Mantovani H. C. Efficacy of a ruminal bacteriocin against pure and mixed cultures of bovine mastitis pathogens. *Indian Journal of Microbiology*. 2019; 59 (3): 304–312. <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00799-w>
 21. Popitool K., Wataradee S., Wichai T., Noitang S., Ajariyakhajorn K., Charoenrat T., et al. Potential of Pm11 antimicrobial peptide against bovine mastitis pathogens. *American Journal of Veterinary Research*. 2022; 84 (1):ajvr.22.06.0096. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.06.0096>
 22. Bédard F., Fliss I., Biron E. Structure – activity relationships of the bacteriocin Bactofencin A and its interaction with the bacterial membrane. *ACS Infectious Diseases*. 2019; 5 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00204>
 23. Bennett S., Fliss I., Ben Said L., Malouin F., Lacasse P. Efficacy of bacteriocin-based formula for reducing staphylococci, streptococci, and total bacterial counts on teat skin of dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2022; 105 (5): 4498–4507. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21381>
 24. Ng Z. J., Zarin M. A., Lee C. K., Tan J. S. Application of bacteriocins in food preservation and infectious disease treatment for humans and livestock: a review. *RSC Advances*. 2020; 10: 38937–38964. <https://doi.org/10.1039/d0ra06161a>
 25. Chi H., Holo H. Synergistic antimicrobial activity between the broad spectrum bacteriocin Garvicin KS and Nisin, Farnesol and Polymyxin B against gram-positive and gram-negative bacteria. *Current Microbiology*. 2018; 75 (3): 272–277. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1375-y>
 26. Marques-Bastos S. L. S., Coelho M. L. V., de Sousa Santos I. N., Farias F. M., Silva Francisco M., Albano R. M., et al. Draft genome sequence of the producer strain of aureocin 4181, an antimicrobial peptide with antagonistic activity against multidrug-resistant staphylococci. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 23: 331–333. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.015>
 27. Srujana A., Sonalika J., Akhila D. S., Juliet M., Sheela P. A. Isolation of phages and study of their *in vitro* efficacy on *Staphylococcus aureus* isolates originating from bovine subclinical mastitis. *Indian Journal of Animal Research*. 2022; 56 (6): 754–758. <https://doi.org/10.18805/IJAR.B-4331>
 28. Teng F., Xiong X., Zhang S., Li G., Wang R., Zhang L., et al. Efficacy assessment of phage therapy in treating *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Viruses*. 2022; 14 (3):620. *Viruses*. 2024; 16 (3):319. <https://doi.org/10.3390/v14030620>
 29. Zhang L., Sun L., Wei R., Gao Q., He T., Xu C., et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* control by virulent bacteriophages within MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61 (2):e01990-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01990-16>
 30. Zhang Q., Xing S., Sun Q., Pei G., Cheng S., Liu Y., et al. Characterization and complete genome sequence analysis of a novel virulent *Siphoviridae* phage against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Xinjiang, China. *Virus Genes*. 2017; 53 (3): 464–476. <https://doi.org/10.1007/s11262-017-1445-z>
 31. Da Silva Duarte V., Dias R. S., Kropinski A. M., Campanaro S., Treu L., Siqueira C., et al. Genomic analysis and immune response in a murine mastitis model of vB_EcoM-UFV13, a potential biocontrol agent for use in dairy cows. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1):6845. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24896-w>
 32. Titze I., Krömker V. Antimicrobial activity of a phage mixture and a lactic acid bacterium against *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis. *Veterinary Sciences*. 2020; 7 (1):31. <https://doi.org/10.3390/vetsci7010031>
 33. Guo M., Gao Y., Xue Y., Liu Y., Zeng X., Cheng Y., et al. Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused by drug resistant *Escherichia coli* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11:690377. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.690377>
 34. Mohammadian F., Rahmani H. K., Bidarian B., Khoramian B. Isolation and evaluation of the efficacy of bacteriophages against multidrug-resistant (MDR), methicillin-resistant (MRSA) and biofilm-producing strains of *Staphylococcus aureus* recovered from bovine mastitis. *BMC Veterinary Research*. 2022; 18 (1):406. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03501-3>
 35. Scholte C. M., Nelson D. C., Garcia M., Linden S. B., Elsasser T. H., Kahl S., et al. Short communication: Recombinant bacteriophage endolysin PlyC is nontoxic and does not alter blood neutrophil oxidative response in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2018; 101 (7): 6419–6423. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13908>
 36. Schmelcher M., Powell A. M., Camp M. J., Pohl C. S., Donovan D. M. Synergistic streptococcal phage λ SA2 and B30 endolysins kill streptococci in cow milk and in a mouse model of mastitis. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015; 99 (20): 8475–8486. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6579-0>
 37. Zhou Y., Zhang H., Bao H., Wang X., Wang R. The lytic activity of recombinant phage lysin LysK Δ amidase against staphylococcal strains associated with bovine and human infections in the Jiangsu province of China. *Research in Veterinary Science*. 2017; 111: 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.02.011>
 38. Fan J., Zeng Z., Mai K., Yang Y., Feng J., Bai Y., et al. Preliminary treatment of bovine mastitis caused by *Staphylococcus aureus* with trx-SA1, recombinant endolysin of *S. aureus* bacteriophage IME-SA1. *Veterinary Microbiology*. 2016; 191: 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.06.001>
 39. Taifa S., Muhee A., Bhat R. A., Nabi S. U., Roy A., Rather G. A., et al. Evaluation of therapeutic efficacy of copper nanoparticles in *Staphylococcus aureus*-induced rat mastitis model. *Journal of Nanomaterials*. 2022; 2022:7124114. <https://doi.org/10.1155/2022/7124114>
 40. Amber R., Adnan M., Tariq A., Khan S. N., Mussarat S., Hashem A., et al. Antibacterial activity of selected medicinal plants of northwest Pakistan traditionally used against mastitis in livestock. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018; 25 (1): 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.02.008>
 41. Cerioli M. F., Moliva M. V., Cariddi L. N., Reinoso E. B. Effect of the essential oil of *Minthostachys verticillata* (Griseb.) epling and limonene on biofilm production in pathogens causing bovine mastitis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018; 5:146. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00146>
 42. Kovačević Z., Tomanić D., Čabarkapa I., Šarić L., Stanojević J., Bijelić K., et al. Chemical composition, antimicrobial activity, and withdrawal period of essential oil-based pharmaceutical formulation in bovine mastitis treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19 (24):16643. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416643>
 43. Sharun K., Dhama K., Tiwari R., Gugjoo M. B., Iqbal Yattoo M., et al. Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*. 2021; 41 (1): 107–136. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>
 44. Angelopoulou A., Warda A. K., Hill C., Ross R. P. Non-antibiotic microbial solutions for bovine mastitis – live biotherapeutics, bacteriophage and phage lysins. *Critical Reviews in Microbiology*. 2019; 45 (5–6): 564–580. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1648381>
 45. Rainard P., Foucras G. A critical appraisal of probiotics for mastitis control. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018; 5:251. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00251>
 46. Cheng W. N., Han S. G. Bovine mastitis: risk factors, therapeutic strategies and alternative treatments – A review. *Asian-Australasian Journal*

- of *Animal Sciences*. 2020; 33 (11): 1699–1713. <https://doi.org/10.5713/ajas.20.0156>
47. Yu J., Ren Y., Xi X., Huang W., Zhang H. A novel lactobacilli-based teat disinfectant for improving bacterial communities in the milks of cow teats with subclinical mastitis. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8:1782. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01782>
48. Kumariya R., Garsa A. K., Rajput Y. S., Sood S. K., Akhtar N., Patel S. Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial Pathogenesis*. 2019; 128: 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.002>
49. Perales-Adán J., Rubiño S., Martínez-Bueno M., Valdivia E., Montalbán-López M., Cebrían R., Maqueda M. LAB bacteriocins controlling the food isolated (drug-resistant) staphylococci. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9:1143. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01143>
50. Algburi A., Comito N., Kashtanov D., Dicks L. M. T., Chikindas M. L. Control of biofilm formation: antibiotics and beyond. *Applied and Environmental Microbiology*. 2017; 83 (3):e02508-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.02508-16>
51. Touza-Otero L., Landin M., Díaz-Rodríguez P. Fighting antibiotic resistance in the local management of bovine mastitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024; 170:115967. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115967>
52. Mesa-Pereira B., O'Connor P. M., Rea M. C., Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. Controlled functional expression of the bacteriocins pediocin PA-1 and bacitracin A in *Escherichia coli*. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1):3069. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02868-w>
53. Vimont A., Fernandez B., Ahmed G., Fortin H. P., Fliss I. Quantitative antifungal activity of reuterin against food isolates of yeasts and moulds and its potential application in yogurt. *International Journal of Food Microbiology*. 2019; 289: 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2018.09.005>
54. Asare P. T., Greppi A., Stettler M., Schwab C., Stevens M. J. A., Lacroix C. Decontamination of minimally-processed fresh lettuce using reuterin produced by *Lactobacillus reuteri*. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9:1421. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01421>
55. Xu X., Xu L., Yuan G., Wang Y., Qu Y., Zhou M. Synergistic combination of two antimicrobial agents closing each other's mutant selection windows to prevent antimicrobial resistance. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1):7237. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25714-z>
56. Wu S., Fang Z., Tan J., Li M., Wang C., Guo Q., et al. DeePhage: distinguishing virulent and temperate phage-derived sequences in metavirome data with a deep learning approach. *GigaScience*. 2021; 10 (9):giab056. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giab056>
57. Nale J. Y., McEwan N. R. Bacteriophage therapy to control bovine mastitis: A review. *Antibiotics*. 2023; 12 (8):1307. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081307>
58. Taslem Mourouji J., Awe A., Guo W., Batra H., Ganesh H., Wu X., Zhu J. Understanding bacteriophage tail fiber interaction with host surface receptor: the key "Blueprint" for reprogramming phage host range. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (20):12146. <https://doi.org/10.3390/ijms232012146>
59. Kizziah J. L., Manning K. A., Dearborn A. D., Dokland T. Structure of the host cell recognition and penetration machinery of a *Staphylococcus aureus* bacteriophage. *PLoS Pathogens*. 2020; 16 (2):e1008314. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008314>
60. Leite J. A., Pereira H. P., Borges C. A. V., Alves B. R. C., Ramos A. I. A. P., Martins M. F., Arcuri E. F. Lytic bacteriophages as a potential alternative to control *Staphylococcus aureus*. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. 2019; 54:e00917. <https://doi.org/10.1590/S1678-3921.pab2019.v54.00917>
61. Bai Q., Zhang W., Yang Y., Tang F., Nguyen X., Liu G., Lu C. Characterization and genome sequencing of a novel bacteriophage infecting *Streptococcus agalactiae* with high similarity to a phage from *Streptococcus pyogenes*. *Archives of Virology*. 2013; 158 (8): 1733–1741. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1667-x>
62. Wang Z., Zheng P., Ji W., Fu Q., Wang H., Yan Y., Sun J. SLPW: A virulent bacteriophage targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7:934. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00934>
63. Guéneau V., Plateau-Gonthier J., Arnaud L., Piard J. C., Castex M., Briandet R. Positive biofilms to guide surface microbial ecology in livestock buildings. *Biofilm*. 2022; 4:100075. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2022.100075>
64. Ji Y., Zhao Z., Jiang Q., Loo J. J., Song L., Ou H., et al. Potential of phage EF-N13 as an alternative treatment strategy for mastitis infections caused by multidrug-resistant *Enterococcus faecalis*. *Journal of Dairy Science*. 2023; 106 (12): 9174–9185. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22892>
65. Ferriol-González C., Domingo-Calap P. Phage therapy in livestock and companion animals. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (5):559. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050559>
66. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10:513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513>
67. Malik D. J., Sokolov I. J., Vinner G. K., Mancuso F., Cinquerrui S., Vladislavjevic G. T., et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017; 249: 100–133. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>
68. Bissong M. E. A., Ateba C. N. Genotypic and phenotypic evaluation of biofilm production and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from milk, North West Province, South Africa. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (4):156. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040156>
69. Song J., Ruan H., Chen L., Jin Y., Zheng J., Wu R., Sun D. Potential of bacteriophages as disinfectants to control of *Staphylococcus aureus* biofilms. *BMC Microbiology*. 2021; 21 (1):57. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02117-1>
70. Pedersen R. R., Krömker V., Bjarnsholt T., Dahl-Pedersen K., Buhl R., Jørgensen E. Biofilm research in bovine mastitis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021; 8:656810. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.656810>
71. Breyne K., Honaker R. W., Hobbs Z., Richter M., Zaczek M., Spangl T., et al. Efficacy and safety of a bovine-associated *Staphylococcus aureus* phage cocktail in a murine model of mastitis. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8:2348. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02348>
72. Allen H. K., Levine U. Y., Looft T., Bandrick M., Casey T. A. Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals. *Trends in Microbiology*. 2013; 21 (3): 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.11.001>
73. Sharma C., Rokana N., Chandra M., Singh B. P., Gulhane R. D., Gill J. P. S., et al. Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018; 4:237. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00237>
74. Tiwari R., Dhama K., Chakraborty S., Kapoor S. Enzybiotics: new weapon in the army of antimicrobials: A review. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2014; 9: 144–163. <https://doi.org/10.3923/ajava.2014.144.163>
75. Schmelcher M., Donovan D. M., Loessner M. J. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiology*. 2012; 7 (10): 1147–1171. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.97>
76. Kalińska A., Jaworski S., Wierzbicki M., Gołębiowski M. Silver and copper nanoparticles – an alternative in future mastitis treatment and prevention? *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (7):1672. <https://doi.org/10.3390/ijms20071672>
77. Yuan Y. G., Peng Q. L., Gurunathan S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (3):569. <https://doi.org/10.3390/ijms18030569>
78. Chau N. H., Hien D. T., Thuy N. T., Ha D. Q., Duong D. T., Loan T. T., et al. Formulation and application of Nanosilver-infused cream in prevention and treatment of mastitis in dairy cows. *Tap Chi Sinh Hoc*. 2019; 41 (2): 89–100. <http://doi.org/10.15625/0866-7160/v41n2.13707> (in Vietnam)
79. Kher M. N., Sheth N. R., Bhatt V. D. In vitro antibacterial evaluation of *Terminalia chebula* as an alternative of antibiotics against bovine subclinical mastitis. *Animal Biotechnology*. 2019; 30 (2): 151–158. <https://doi.org/10.1080/10495398.2018.1451752>
80. Montironi I. D., Cariddi L. N., Reinoso E. B. Evaluation of the antimicrobial efficacy of *Minthostachys verticillata* essential oil and limonene against *Streptococcus uberis* strains isolated from bovine mastitis. *Revista Argentina de Microbiología*. 2016; 48 (3): 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.04.005>
81. Gouvea F. S., Rosenthal A., Ferreira E. H. Plant extract and essential oils added as antimicrobials to cheeses: a review. *Ciência Rural*. 2017; 47 (8):e20160908. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20160908>
82. Lopes T. S., Fontoura P. S., Oliveira A., Rizzo F. A., Silveira S., Streck A. F. Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Research in Veterinary Science*. 2020; 131: 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.025>
83. Zhang Y., Liu X., Wang Y., Jiang P., Quek S. Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*. 2016; 59: 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.05.032>
84. Ismail Z. B. Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. *Veterinary World*. 2017; 10 (9): 1057–1062. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1057-1062>
85. Guccione J., Pesce A., Pascale M., Salzano C., Tedeschi G., D'Andrea L., et al. Efficacy of a polyvalent mastitis vaccine against *Staphylococcus aureus* on a dairy Mediterranean buffalo farm: results of two clinical field trials. *BMC Veterinary Research*. 2017; 13 (1):29. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0944-4>

86. Tashakkori N., Khoramian B., Farhoodi Moghadam M., Heidarpour M., Mashayekhi K., Farzaneh N. Evaluating the effectiveness of two bovine mastitis vaccines and their influences on oxidant and antioxidant capacities of milk. *Tropical Animal Health and Production*. 2020; 52 (3): 1493–1501. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-02156-x>

87. Côté-Gravel J., Malouin F. Symposium review: Features of *Staphylococcus aureus* mastitis pathogenesis that guide vaccine development strategies. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102 (5): 4727–4740. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15272>

88. Merrill C., Ensermu D. B., Abdi R. D., Gillespie B. E., Vaughn J., Headrick S. I., et. al. Immunological responses and evaluation of the protection in dairy cows vaccinated with staphylococcal surface proteins. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2019; 214:109890. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2019.109890>

Поступила в редакцию / Received 05.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024

Принята к публикации / Accepted 17.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зубарева Владлена Дмитриевна, аспирант, старший специалист отдела геномных исследований и селекции животных ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0284-0276>, zzub97@mail.ru

Соколова Ольга Васильевна, д-р вет. наук, ведущий научный сотрудник отдела геномных исследований и селекции животных, руководитель Уральского научно-исследовательского ветеринарного института – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1169-4090>, nauka_sokolova@mail.ru

Бытов Максим Владимирович, младший научный сотрудник отдела геномных исследований и селекции животных, ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3622-3770>, bytovmaks@mail.ru

Кривоногова Анна Сергеевна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела ветеринарно-лабораторной диагностики с испытательной лабораторией, ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1918-3030>, tel-89826512934@yandex.ru

Вольская София Витальевна, лаборант-исследователь отдела геномных исследований и селекции животных, ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4287-1010>, ms.eriya@yandex.ru

Vladlena D. Zubareva, Postgraduate Student, Senior Specialist, Department of Animal Genomics and Selection, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0284-0276>, zzub97@mail.ru

Olga V. Sokolova, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Department of Animal Genomics and Selection, Head of Ural Scientific Research Veterinary Institute, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1169-4090>, nauka_sokolova@mail.ru

Maksim V. Bytov, Junior Researcher, Department of Animal Genomics and Selection, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3622-3770>, bytovmaks@mail.ru

Anna S. Krivonogova, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher, Department of Veterinary and Laboratory Diagnosis and Testing Laboratory, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1918-3030>, tel-89826512934@yandex.ru

Sofia V. Volskaya, Laboratory Researcher, Department of Animal Genomics and Selection, Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4287-1010>, ms.eriya@yandex.ru

Вклад авторов: Зубарева В. Д. – работа с литературой, подготовка текста, анализ и обобщение; Соколова О. В. – администрирование, редактирование текста; Бытов М. В. – подбор литературных источников; Кривоногова А. С. – администрирование, редактирование текста; Вольская С. В. – подбор литературных источников.

Contribution: Zubareva V. D. – literature handling, text preparation, analysis and summary; Sokolova O. V. – administration, text editing; Bytov M. V. – selection of literature sources; Krivonogova A. S. – administration, text editing; Volskaya S. V. – selection of literature sources.