

© ГАДЖИЕВ И. М., 2025

Гаджиев И.М.



<https://elibrary.ru/mmnxsw>

ИССЛЕДОВАНИЕ НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОТ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА ЖЕЛТОЧНЫМИ АНТИТЕЛАМИ КЛАССА Y, СПЕЦИФИЧНЫМИ ПРОТИВ РАЗНЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Ветеринарный научно-исследовательский институт, Аз 1029, Баку, Азербайджан

Сальмонеллез — одно из самых распространенных в мире бактериальных заболеваний пищевого происхождения. В настоящее время отмечается повсеместное появление штаммов и изолятов с высокой резистентностью к антибиотикам. Настоящие исследования были проведены на мышиной модели с целью изучения нейтрализующего перекрестного действия желточных антител класса Y, специфичных к разным серологическим группам сальмонелл. Антитела были выделены из желтков яиц, не содержащих *Salmonella* spp. кур, гипериммунизированных антигеном *Salmonella enterica*, серотипов enteritidis (*S. enteritidis*) и gallinarum–pullorum (*S. gallinarum–pullorum*), и введены мышам, зараженным внутрибрюшинно другим серотипом сальмонелл, а именно *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Выделение иммуноглобулинов из желтков яиц проводили перемешиванием желтков с водой, замораживанием и оттаиванием раствора, отделением липидов, центрифугированием. Далее, иммуноглобулины осаждали из супернатанта путем добавления сульфата аммония до 40 %-го насыщения, центрифугировали, собирали осадок и диализовали против 0.01 М раствора фосфатного буфера (pH 7.3). В диализате иммуноглобулинов, полученных из 50 г желтков яиц иммунизированных кур, определяли концентрацию белков. Эффективность желточных антител определяли на мышах при внутрибрюшинном заражении летальными дозами *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. Результаты опытов показали, что желточные антитела, полученные из яиц кур, иммунизированных вакциной с аттенуированными штаммами *S. enteritidis* и *S. gallinarum–pullorum*, обладают быстрым и эффективным защитным действием при экспериментальном сальмонеллезе мышей, вызванным *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, предотвращая их гибель.

Ключевые слова: сальмонеллы; белые мыши; желточные антитела IgY; куры; антигены; *S. enteritidis*; *S. typhimurium*

Для цитирования: Гаджиев И.М. Исследование на мышиной модели возможности перекрестной иммунологической защиты от сальмонеллеза желточными антителами класса у, специфичными против разных серологических типов возбудителя.

Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30; 1: 33-38.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-1-33-38>

EDN: MMNXSW

Для корреспонденции: Гаджиев Илтифат Музаффар оглы, кан. вет. наук, доцент, заместитель директора, Азербайджанская Республика Министерство сельского хозяйства Ветеринарный научно-исследовательский институт, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Финансирование. Исследование финансировалось АО «ЭКОлаб».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.12.2024

Принята к печати 16.02.2025

Hajiyev I.M.

ANALYSIS OF POSSIBILITY OF CROSSED IMMUNOLOGICAL PROTECTION FROM SALMONELLOSIS WITH APPLICATION OF YOLK ANTIBODIES OF Y CLASS DIRECTED SPECIFICALLY TO DISTINCT SEROLOGICAL TYPES OF PATHOGENS ON MURINE MODEL

Institute of Veterinarian Studies, Az 1029, Baku, Azerbaijan

Salmonellosis is one of the most disseminated worldwide bacterial diseases of alimentary origin. Presently, broad advent of species and isolates with high resistance to antibiotics is observed. The studies were carried out on the murine model for the purpose of studying of neutralizing crossed effects of yolk antibodies of Y class directed specifically to distinct serological groups of salmonellas. The antibodies were purified from the egg yolks of the hens, not containing *Salmonella* spp. and hyperimmunized with the antigens of *Salmonella enterica*, of serotypes of enteritidis (*S. enteritidis*) and gallinarum–pullorum (*S. gallinarum–Pullorum*), and then used in the mice infected intraperitoneally with another salmonella serotype, namely *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Purification of immunoglobulins from the egg yolks was performed through dilution of yolks with water, freezing and thawing the solution, isolation of lipids and centrifugation. Further, immunoglobulins were precipitated by adding of ammonium sulfate up to 40% concentration, centrifuged, the pellet was saved and dialyzed against 0.01 M phosphate buffer (pH 7.3). The protein level was measured in the dialysate obtained from 50 g of egg yolks of the immunized hens. The efficacy of the yolk antibodies was evaluated on the mice through intraperitoneal infection with lethal doses of *S. enteritidis* and *S. typhimurium*. The results indicate that the yolk antibodies obtained from the eggs of the hens, immunized with vaccine of attenuated species of *S. enteritidis* and *S. gallinarum–pullorum*, possess strong and mighty protective effects in experimental salmonellosis of the mice, induced by infecting with *S. enteritidis* and *S. typhimurium*, preventing their death.

Key words: salmonellas; albino mice; yolk IgY antibodies; hens; antigens; *S. enteritidis*; *S. typhimurium*

For citation: Hajiyev I.M. Analysis of possibility of crossed immunological protection from salmonellosis with application of yolk antibodies of y class directed specifically to distinct serological types of pathogens on murine model. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 1: 33-38 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-1-33-38>

EDN: MMNXSW

For correspondence: *Ilifat M. Gadzhiev*, Cand. veterinary sciences, associate professor, deputy director, Azerbaijan Republic Ministry of Agriculture Veterinary Research Institute, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Information about author:

Hajiyev I.M., <https://orcid.org/0009-0000-9322-0405>.

Funding. The study was funded by "EKOLab" JSC.

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

Received 21.12.2024

Accepted 16.02.2025

Введение. Сальмонеллы – грамотрицательные жгутиковые бактерии, которые могут вызывать у людей и животных гастроэнтерит, сопровождающийся такими симптомами, как диарея, боль в животе, лихорадка и тошнота. Сложность борьбы с этими бактериями во многом связана с их высокой генетической изменчивостью в ответ на различные факторы окружающей среды, особенно на селективное давление антибиотиков. Это привело к распространению штаммов, устойчивых к множеству лекарственных препаратов – явлению, представляющему серьезную угрозу для общественного здравоохранения. Наиболее распространенными серотипами *Salmonella enterica*, обнаруживаемыми в мясе и яйцах птиц, являются *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) и *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) [1]. Эти серотипы сальмонелл способны проникать в клетки человека, животных и птиц, размножаться и выживать [2], что значительно усложняет борьбу с этими патогенами. Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез, причиной которого чаще всего выступает *S. typhimurium*, является одной из серьезных проблем современного здравоохранения [3]. Антибиотикорезистентность сальмонелл преимущественно обусловлена плазмидами. Плазмиды сальмонелл – внехромосомные генетические элементы, играющие ключевую роль в распространении генов устойчивости. Они способны переноситься между различными штаммами, видами и даже родами бактерий, что позволяет им распространять гены резистентности гораздо шире, чем хромосомные мутации [4-5]. Наряду с этим, отмечается быстрое генетическое изменение поверхностных антигенов сальмонелл [6]. Взаимодействие механизмов резистентности делает некоторые штаммы сальмонелл практически неуязвимыми к действию широко применяемых антибиотиков. Это требует разработки новых стратегий борьбы с такими инфекциями. Перспективным подходом для борьбы с устойчивостью патогенных бактерий к антибиотикам является использование птичьих желточных антител IgY. На данный момент механизм противодействия IgY в отношении патогенов изучен недостаточно. Предложено несколько возможных механизмов, посредством которых специфические IgY могут воздействовать на патогены, включая ингибирование адгезии, агглютинацию, опсонизацию с последующим фагоцитозом и нейтрализацией токсинов [7]. Впервые эффективность желточных иммуноглобу-

линов была установлена в конце XIX века. Klemperer F. (1893) [8] продемонстрировал на мышинной модели, что антитела, выделенные из яичного желтка кур, иммунизированных столбнячным токсином, обеспечивают полную защиту от летальной дозы *Clostridium tetani*. Полученные результаты должны были стимулировать дальнейшие исследования потенциала антител IgY в терапии инфекций. Однако реальный интерес к птичьим антителам IgY возник лишь спустя более 100 лет, когда стало очевидно, что резистентность патогенных бактерий к антибиотикам развивается гораздо быстрее, чем создание новых антимикробных препаратов. Иммуноглобулины IgY являются самыми многочисленными антителами (функциональный аналог IgG млекопитающих), обнаруженными в сыворотке крови и в желтках яиц птиц, рептилий и земноводных. За последние два десятилетия наблюдается значительный рост исследований, посвященных биологическим, физиологическим и иммунологическим свойствам компонентов яичного желтка птиц [9-11]. Выше указанные статьи обзорные и охватывают широкий спектр вопросов, включая структуру, свойства и функции антител IgY, использование птиц для получения поликлональных антител, а также преимущества этого подхода перед использованием антител млекопитающих. О значительном интересе исследователей к желточным антителам IgY свидетельствует тот факт, что в период с 2010 по 2021 год было зарегистрировано более 400 патентов, из которых 56 % связаны с терапевтическим применением, 33 % – с диагностикой и 11 % – с методами очистки IgY. [12]. Использование антител, производимые млекопитающими, являются важным инструментом в борьбе с бактериальными заболеваниями, благодаря их способности воздействовать на бактерии или нейтрализовать их токсины. Однако производство IgG антител млекопитающих имеет ряд существенных проблем, включая низкий иммунный ответ, этические вопросы, связанные с использованием животных, высокие затраты, ограниченный срок хранения и сложности масштабирования для массового производства [13-14]. Поиск более простого, недорогого и этичного способа производства антител стимулировал интерес к антителам, содержащимся в яичном желтке (IgY) [15]. Проведены исследования для изучения перекрестной реактивности антител IgY, специфичных к различным патогенным штаммам *Salmonella*. Esmailnejad

A. et al (2019) [16] провели иммунизацию перепелов антигенами сероваров сальмонелл *S. typhimurium* и *S. enteritidis*. Исследователи в опытах *in vitro* показали, что антитела IgY, полученные после иммунизации против *S. typhimurium* и *S. enteritidis*, обладают специфичностью к этим видам и проявляют перекрестную реактивность против друг друга, а также некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Lee EN (2002), [17], также в опытах *in vitro*, изучили перекрестную реактивность противосальмонеллезных птичьих антител. Антитела IgY, выработанные против *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, были обнаружены в высокой концентрации в ИФА. Порошок IgY, специфичный к *S. enteritidis* и *S. typhimurium*, полученный путем сублимационной сушки водорастворимой фракции яичного желтка, содержал 15,5 и 10,0 % специфических IgY соответственно. Антитела IgY к *S. enteritidis* на 55,3 % перекрестно реагировали с *S. typhimurium*. Перекрестная реактивность IgY против *S. typhimurium* с *S. enteritidis* составила 42,4 %. Феномен перекрестной реактивности антител IgY, направленных против *Salmonella*, проявляющийся как между различными серотипами данного рода, так и по отношению к бактериям семейства *Enterobacteriaceae*, может быть объяснен наличием общих эпитопов на антигенах указанных микроорганизмов. Значимым фактором является общий энтеробактериальный антиген (ОЭА), представляющий собой компонент наружной мембраны, общий для большинства представителей семейства. Свойства ОЭА подробно охарактеризованы в исследовании Mäkelä РН и Mayer Н. (1976) [18].

Целью наших исследований было изучение возможности выработки в яичных желтках кур специфических IgY против *S. enteritidis* и *S. typhimurium* с использованием вакцинного аттенуированного штамма *S. enteritidis* при гипериммунизации, а также изучение их защитных и перекрестно-защитных свойств в опытах в системе *in vivo* на мышах, зараженных внутрибрюшинно летальной дозой сальмонелл.

Материалы и методы

Гипериммунизация кур. Для проведения гипериммунизации были отобраны 10 беспородных кур в возрасте 12 мес. С момента рождения птицы содержались в специальном помещении, принадлежащем Азербайджанскому научно-исследовательскому Институту Ветеринарии, в изоляции от других птиц. Обслуживание осуществлялось специально обученным персоналом. В качестве антигена использовали вакцину «АвиПро Сальмонелла Вак Е» производства компании *Lohmann Animal Health GmbH* (Германия). Препарат предназначен для профилактики сальмонеллеза птиц и выпускается во флаконах объемом 10 мл (1000 доз для перорального применения). Вакцина содержит лиофилизированные культуры бактериальных клеток аттенуированного штамма *S. enteritidis* в объеме 10 мл. Перед использованием вакцину разбавляли 800 мл физиологического раствора.

Схема иммунизации:

Первые две дозы по 1 мл вводили перорально с недельным интервалом.

В дальнейшем каждую неделю каждой особи вводили:

1 мл разбавленной вакцины перорально.

1 мл вакцины в грудную мышцу.

Всего было проведено 5 инъекций. Пятую инъекцию осуществляли через 30 суток после четвертой. Такой интервал был выбран для повышения титра специфических антител в яичном желтке за счет активации В-клеток иммунологической памяти.

Выделение и очищение иммуноглобулинов IgY.

Для получения очищенных иммуноглобулинов яичные желтки разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1:8. Смесь перемешивали до однородности с помощью магнитной мешалки (модель Magnetic Hot Plate 78-1) со скоростью 500 об/мин в течение 30 мин. Полученный желточный гомогенат помещали в морозильную камеру (Telstar Boreas) при температуре -18°C на 12–14 ч. После замораживания гомогенат размораживали при комнатной температуре. Для отделения супернатанта от осадка смесь центрифугировали при 15 000 об/мин в течение 15 мин в ультрацентрифуге *Celesta Centrifuger BLT* с охлаждением. После центрифугирования частицы жира с поверхности экстракта удаляли фильтрацией через стекловату. Фракционирование иммуноглобулинов из полученного экстракта проводилось путем добавления насыщенного раствора сульфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в соотношении (об/об) 1:1 к супернатанту при pH 5,0. В 50 % – м растворе $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ осаждаются белки – иммуноглобулины. Полученный экстракт с $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ центрифугировали при 15 000 об/мин в течение 15 мин. После центрифугирования супернатант удаляли, а осадок разбавляли 0,01 М раствором фосфатного буфера до объема 10 мл и повторно ресуспендировали. Обессоливание и удаление из экстракта других низкомолекулярных соединений осуществляли с помощью диализа. Процедура диализа проводилась с использованием диализного мешка MD25. Мешки с осадком помещались в контейнер, содержащий 3 л 0,01 М раствора фосфатного буфера (pH 5,2). Буферный раствор менялся трижды в течение 24 ч. Пастеризацию раствора с иммуноглобулинами проводили при температуре 60°C в течение 20 мин на водяной бане. Стерилизация осуществлялась с использованием мембранного фильтрующего элемента ЭПМ. ПС с размером пор 0,2 мкм. После этого раствор с иммуноглобулинами разливали в стеклянные ампулы и запаивали.

Определение количества белка в полученном осадке. Концентрация иммуноглобулинов определяли методом Брэдфорд [19] на спектрофотометре *Lambda Bio+* и программного обеспечения *UV Lab*.

Изучение терапевтического эффекта внутрибрюшинного введения иммуноглобулина IgY мышам, инфицированным *S. typhimurium* и *S. enteritidis*. Культуры *S. typhimurium* и *S. enteritidis*, предварительно протестированные на вирулентность для мышей, были предоставлены из музейной коллекции биокультур отдела по производству и внедрению ветеринарных препаратов Азербайджанского научно-исследовательского ветеринарного института (Аз-Ниви). Эксперименты проводили на белых мышах массой 18–20 г. Мыши были доставлены из институтского вивария. В опытах заражение сальмонеллами и введение экстракта с антителами IgY осуществляли внутрибрюшинно. Всего было сформировано 9 групп по 10 животных в каждой. Данные по дозе

возбудителя и количеству антител IgY приведены в таблице 1.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли по χ^2 – критерию Фридмана.

Таблица 1

Внутрибрюшинное введение дозы возбудителей сальмонеллеза и экстракта с антителами IgY

Группа	Введение	Примечание
1	1 мл чистой питательной среды	Контрольная группа (среда без бактерий или антител)
2	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл	Не содержит антитела
3	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 1 мл экстракта с 25 мг антител IgY	Содержит антитела IgY
4	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + экстракт с 12,5 мг антител IgY	Содержит антитела IgY (50%-я доза по сравнению с группой 3)
5	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + экстракт с 3 мг антител IgY	Содержит антитела IgY, сниженная доза по сравнению с группами 3 и 4
6	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл	Не содержит антитела
7	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 1 мл экстракта с 25 мг антител IgY	Содержит антитела IgY
8	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + экстракт с 12,5 мг антител IgY	Содержит антитела IgY (50%-я доза по сравнению с группой 7)
9	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + экстракт с 3 мг антител IgY	Содержит антитела IgY, сниженная доза по сравнению с группами 7 и 8

Наблюдения за подопытными животными проводили на протяжении 7 сут с момента начала эксперимента. Контрольное обследование выживших мышей с целью оценки их состояния было проведено на 30-й день после начала исследования.

Результаты исследований. В таблице 2 пред-

ставлены данные отражающие результаты эксперимента на мышах, по оценке эффективности различных доз антител IgY, выделенных из желтков яиц кур, иммунизированных вакциной против *S. enteritidis*, для лечения инфекций, вызванных *S. typhimurium* и *S. enteritidis*.

Таблица 2

Влияние введения *S. typhimurium*, *S. enteritidis* и антител на выживаемость и состояние мышей

Группа	Введенное вещество/доза	Начальное состояние	Динамика состояния	Исход
1	1 мл чистой питательной среды	Удовлетворительное	Без изменений	Выжили 10/10
2	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл	-	Гибель в течение 12 ч	Выжили 0/10
3	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 25 мг антител IgY	Угнетенное	Улучшение на 2-е сутки	Выжили 10/10***
4	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 12,5 мг антител IgY	Угнетенное	Улучшение на 2-е сутки	Выжили 10/10***
5	<i>S. typhimurium</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 3,0 мг антител IgY	Угнетенное	Гибель на 2-е сутки	Погибли 4/10
6	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл (данные аналогичны 2-й группе)	-	Гибель в течение 12 ч	Погибли 0/10
7	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 25 мг антител IgY	Угнетенное	Улучшение на 2-е сутки	Выжили 10/10***
8	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 12,5 мг антител IgY	Угнетенное	Улучшение на 2-е сутки	Выжили 10/10***
9	<i>S. enteritidis</i> 10 ⁷ КОЕ/мл + 3 мг антител IgY	-	Выжили на 7 день	Выжили 10/10***

*** – $p < 0.001$ по χ^2 – критерию Фридмана

Анализ данных представленных в таблице 2.

Контрольная группа (группа 1).

Мыши, которым вводили питательную среду без бактерий, не проявили никаких клинических отклонений в течение всего периода наблюдений, что свидетельствует об отсутствии побочных эффектов введенной среды.

Группа 2. Все мыши погибли в течение 12 часов после введения культуры *S. typhimurium* в дозе 10⁷ КОЕ/мл, что подтверждает высокую вирулентность бактерий и их летальное действие без применения защитных средств.

Группа 3. При введении *S. typhimurium* вместе с ан-

тителами IgY (25 мг) в первые сутки отмечалось выраженное угнетение состояния, однако все мыши восстановились на вторые сутки и выжили. 100 процентное защитное действие антител IgY.

Группа 4. Снижение дозы антител вдвое не повлияло на выживаемость или клиническое состояние мышей, что говорит о достаточной эффективности двукратно уменьшенной дозы антител.

В группе 5, мыши, получившие бактерии и 3,0 мг антител IgY, демонстрировали угнетение в течение 24 часов. В последующие 48 ч четыре мыши погибли. У оставшихся четырех мышей угнетение сохранялось в

течение всего периода наблюдения, но к 7-му дню все были живы.

При заражении мышей *S. enteritidis* были получены аналогичные результаты, за исключением показателей при использовании антител в дозе 3 мг. Введение 3 мг антител IgY предотвратило гибель всех подопытных животных в 9 группе мышей (*S. enteritidis*), тогда как та же доза предотвратила гибель шести животных в пятой группе, где для заражения использовали *S. typhimurium*.

Чтобы проверить остаточное защитное действие антител, после завершения семидневного периода наблюдения за подопытными животными, на восьмой день выжившим мышам из третьей группы перорально ввели культуру *S. enteritidis* в дозе 10^7 КОЕ/мл. В течение трех суток все мыши погибли. У выживших мышей третьей группы, получивших антитела IgY против *S. enteritidis* и переживших начальное заражение, на восьмой день не осталось остаточной защиты от перорального заражения *S. enteritidis*.

Обсуждение результатов. Будущие перспективы и задачи. В ходе исследования было установлено, что использованные в ходе эксперимента культуры сальмонелл *S. typhimurium* и *S. enteritidis* предоставленные сотрудниками отдела по производству и внедрению ветеринарных препаратов АзНИВИ являются высокопатогенными для мышей, вызывая их гибель при внутрибрюшинном введении в течение 12 ч применения защитных средств. Антитела IgY продемонстрировали выраженный защитный эффект, предотвращая гибель мышей при введении как их высоких (25 мг) так и более низких (3 мг) доз. При этом доза в 3 мг показала полную эффективность против инфицирования *S. enteritidis*, но не всегда полную эффективность против инфицирования *S. typhimurium*, что может свидетельствовать о различной чувствительности возбудителей этих заболеваний к воздействию антител. Однако остаточное защитное действие не наблюдалось, поскольку повторное заражение мышей *S. enteritidis* приводило к летальному исходу. Контрольное обследование, проведенное на 30-е сутки после начала эксперимента, выявило изменения в количестве выживших и клиническом статусе исключительно в 5-й группе мышей. Была зафиксирована гибель двух животных, а остальные особи демонстрировали признаки истощения и снижения активности. Проведенные исследования показали, что специфические антитела IgY способны обеспечивать защиту от патогенной сальмонеллы даже при внутрибрюшинном введении летальной дозы, а также обладают перекрестным действием против другого серотипа возбудителя. Хотя естественный путь инфицирования сальмонеллами является фекально-оральным, наши эксперименты проводились с внутрибрюшинным введением. Выбор этого метода введения обусловлен тем, что он позволяет получать быстрые, эффективные и точные результаты, поскольку исключает влияние агрессивной среды кишечника. Внутрибрюшинное введение позволяет веществам быстро попадать в кровь благодаря анатомическим таким особенностям брюшной полости, как большая площадь поверхности, наличие микроворсинок и интенсивное кровообращение [20]. Благодаря быстрому получению результатов при внутрибрюшинном введении испытание антител IgY против самых различных представителей энтеро-

бактерий можно провести в кратчайшие сроки. В ходе проведенных экспериментов были достигнуты поставленные цели: получены специфические антитела IgY из желтков яиц, гипериммунизированных вакцинным штаммом *S. enteritidis*, и доказана их эффективность и перекрестная активность против другого серотипа сальмонеллы. Наши результаты в системе *in vivo* на мышах по эффективности и перекрестной эффективности антител IgY против сальмонелл согласуются с данными в системе *in vitro*, представленными А. Esmailnejad et al (2019) [16]. В частности, антитела IgY против *S. enteritidis* проявили свою активность против *S. typhimurium*. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения перекрестного действия IgY антител на различные серотипы, штаммы и изоляты сальмонелл, включая антибиотикорезистентные формы. Для полного понимания потенциала антител IgY необходимо изучить их перекрестную эффективность против других энтеробактерий, включая *E. coli*, *Klebsiella* и *Shigella*. Также крайне важно выяснить, как перекрестная реактивность оказывает влияние на полезную микрофлору кишечника при пероральном применении препаратов и использовании кормовых добавок на основе IgY. Разработка персонализированных схем введения препаратов или кормовых биодобавок с антителами IgY, учитывающих индивидуальные особенности пациентов, эффективность лечения и профилактики заболевания, является важной задачей дальнейших исследований. Проблема формирования антибиотикорезистентности у патогенов, циркулирующих в условиях медицинских стационаров касается и стационаров по содержанию сельскохозяйственных животных и птиц. Данный вопрос остается малоизученным. В ветеринарной медицине антибиотические препараты широко применяются как для лечения, так и в качестве средств, стимулирующих рост при откорме. В ответ на данную тенденцию в развитых странах введены определенные ограничения на применение антибиотиков. В то же время в научных публикациях все чаще демонстрируются успехи применения желточных антител IgY в контексте откорма сельскохозяйственных животных.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования IgY, полученных из желтков яиц кур, гипериммунизированных вакциной против серотипа сальмонелл *S. enteritidis* для предотвращения гибели мышей при внутрибрюшинном заражении летальной дозой как *S. enteritidis*, так и *S. typhimurium*.

Проведенные исследования свидетельствуют о способности специфических антител IgY, выработанных против одной серологической группы сальмонелл, обеспечивать перекрестную иммунологическую защиту от представителей другой серологической группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popa, GL, Papa M I, Salmonella spp. infection-a continuous threat worldwide. *Germs*. (2021); 11(1): 88. doi: 10.18683/germs.2021.1244
2. Shaji S, Selvaraj R K, Shanmugasundaram R. Salmonella infection in poultry: a review on the pathogen and control strategies. *Microorganisms*. 2023; 11(11): 2814. doi.org/10.3390/microorganisms11112814
3. Vázquez X, Forcelledo L., Balboa-Palomino S, Fernández J, Rodicio MR. Nosocomial Pneumonia Caused in an Immunocompetent Patient

- by the Emergent Monophasic ST34 Variant of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium: Treatment-Associated Selection of Fluoroquinolone and Piperacillin/Tazobactam Resistance. *Antibiotics*. 2022; 11(3): 303. doi.org/10.3390/antibiotics11030303
4. Chang MX, Zhang J, Zhang JF, Zhang JF, Ding XM, Lu Y, et al. Formation, Transmission, and Dynamic Evolution of a Multidrug-Resistant Chromosomally Integrated Plasmid in *Salmonella* Spp. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 13: 846954. doi.org/10.3389/fmicb.2022.846954
 5. Zwe YH, Tang VCY, Aung KT, Gutiérrez RA, Ng LC, Yuk HG. Prevalence, sequence types, antibiotic resistance and, gyrA mutations of *Salmonella* isolated from retail fresh chicken meat in Singapore. *Food Control*. 2018; 90: 233-240. doi: 10.1016/j.foodcont.2018.03.004
 6. Liu B., Knirel YA, Feng L, Perepelov AV, Senchenkova SYN, Reeves PR, Wang L. Structural diversity in *Salmonella* O antigens and its genetic basis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2014; 38(1): 56-89. doi: 10.1111/1574-6976.12034
 7. Li X, Yao Y, Wang X, Zhen Y, Thacker PA, Wang L, Shi M, et al. Chicken egg yolk antibodies (IgY) modulate the intestinal mucosal immune response in a mouse model of *Salmonella typhimurium* infection. *International immunopharmacology*. 2016; 36: 305-314. doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.036
 8. Klemperer F. Ueber natürliche Immunität und ihre Verwerthung für die Immunisirungstherapie. *Archiv für experimentelle pathologie und pharmakologie*. 1893; 31: 356-382
 9. Lee L, Samardzic K, Wallach M, Frumkin LR, Mochly-Rosen, Daria M.R. Immunoglobulin Y for potential diagnostic and therapeutic applications in infectious diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 696003. doi: org/10.3389/fimmu.2021.696003
 10. Leiva CL, Gallardo MJ, Casanova N, Casanova N, Terzolo H, Chacana P. IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine. A review of patents and clinical trials. *International immunopharmacology*. 2020; 81:106269. doi:10.10106/j.intimp. 2020.106269
 11. Каплин ВС, Каплина ОН. IgY-технологии. Желточные антитела птиц. *Биотехнология*. 2017; 33(2): 29-40. doi: 10.1016/0234-2758-2017-33-2-29-40. Kaplin V.S., Kaplina O.N. IgY technologies: antibodies to bird yolk. *Biotechnology*. 2017; 33(2): 29-40. doi: 10.1016/0234-2758-2017-33-2-29-40 (inRussian)
 12. Wu R, Yakhkeshi S, Zhang X. Scientometric analysis and perspective of IgY technology study. *Poultry Science*. 2022; 101(4): 101713. doi: 10.1016/j.psj.2022.101713.
 13. Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J. Alternatives to conventional antibiotics in the era of antimicrobial resistance. *Trends Microbiol*. 2019; 27(4): 323-38. doi: 10.1016/j.tim. 2018.12.010
 14. Michael A, Meenatchisundaram S, Parameswari G, Subbraj T, Selvakumaran R, Ramalingam S. Chicken egg yolk antibodies (Igy) as an alternative to mammalian antibodies. *Indian J Sci Technol*. 2010; 3(4): 468-74. doi: 10.17485/ijst/2010/v3i4.24
 15. Pereira E, Van Tilburg M, Florean E, Guedes M. Egg yolk antibodies (Igy) and their applications in human and veterinary health: A review. *Int Immunopharmacol*. 2019; 73:293-303. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.015
 16. Esmailnejad, A, Abdi-Hachsoo, B, Nasab, EH, Shakoori M. Production, purification, and evaluation of quail immunoglobulin Y against *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis*. *Molecular immunology*. 2019; 107: 79-83. doi: 10.1016/j.molimm.2019.01.012
 17. Lee, E N, Sunwoo, HH, Menninen K, Sim JS. In vitro studies of chicken egg yolk antibody (IgY) against *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium*. *Poultry Science*. 2002; 81(5): 632-641. doi: 10.1093/ps/81.5.632
 18. Mäkelä PH, Mayer H. Enterobacterial common antigen. *Bacteriological Reviews*. 1976; 40(3): 591-632.
 19. Kielkopf, C. L., Bauer, W., & Urbatsch, I. L. (2020). Bradford assay for determining protein concentration. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2020; (4): pdb-prot102269. doi: 10.1101/pdb.prot102269
 20. Al Shoyaib A, Archie S R, Karamyan VT. Intraperitoneal route of drug administration: should it be used in experimental animal studies? *Pharmaceutical research*. 2020; 37(1): 12. doi: 10.1007/s11095-019-2745-x

Благодарности. Выражаю благодарность Владимиру Сергеевичу Каплину за консультативную помощь в проведении экспериментов. Благодарю сотрудников отдела по производству и внедрению ветеринарных препаратов АзНИВИ за подготовку культур сальмонелл, использованных для заражения лабораторных животных. Также благодарю сотрудника нашего института Ариффа Мехтиева за помощь в оформлении статьи.