

Доклиническое изучение эффективности нового иммунотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции

Теймуразов М.Г.¹, Петрова Н.В.^{2,3}, Карелина Е.А.³, Ганина К.К.³, Тарасов С.А.^{2,3},
Эпштейн О.И.^{2,3}

¹ Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (ГНЦ ПМБ)
Россия, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, пос. Оболенск, территория «Квартал А», 24

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (НИИОПП)
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

³ ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
Россия, 129272, г. Москва, ул. Трифоновская, 47, стр. 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить иммунорегуляторную активность экспериментального препарата на основе сверхвысоких разведений антител к молекулам МНС I и II в отношении *Salmonella enteritidis rif92*.

Материалы и методы. Изучаемый препарат: образец сверхвысоких водно-спиртовых разведений антител к молекулам МНС I и II, нанесенных на порошок лактозы (теоретический уровень снижения концентрации исходных антител как минимум в 10^{24} раз). Модель – нелетальная сальмонеллезная инфекция у цыплят. Заражение проводили вирулентным штаммом *S. enteritidis rif92* концентрацией $2,5 \times 10^9$ КОЕ/г в объеме 0,5 мл/голову. Группы ($n = 15$ в каждой): 1 – препарат; 2 – препарат + антибиотик в дозировке 50%-й эффективной дозы (ЭД50); 3 – плацебо; 4 – плацебо + антибиотик в дозировке ЭД50; 5 – интактный контроль. Продолжительность эксперимента 12 сут. Изучаемые показатели: выживаемость в течение периода наблюдения, масса тела ежедневно, затраты корма за весь период, концентрация возбудителя в помете на 3, 6, 9-е сут, наличие и концентрация возбудителя в печени и слепых отростках тонкого кишечника, а также индекс антимикробной активности на 12-е сут.

Результаты. В группах с введением экспериментального препарата инфекционный процесс проходил в более легкой форме, бактериальная нагрузка у цыплят была ниже. Обсемененность помета снижалась на два порядка по сравнению с соответствующим контролем при добавлении препарата как в виде монотерапии, так и в сочетании с антибиотиком. Выявлено протективное действие препарата на печень зараженных цыплят.

Заключение. Впервые продемонстрирована выраженная иммунорегуляторная активность изучаемого препарата в отношении *Salmonella enteritidis rif92* у цыплят. Полученные результаты позволяют рассматривать данный препарат в качестве перспективного агента для терапии сальмонеллезной инфекции.

Ключевые слова: сальмонеллез, сверхвысокие разведения антител, молекулы МНС I и II классов, антибиотики, цыплята.

Конфликт интересов. Петрова Н.В., Карелина Е.А., Ганина К.К. и Тарасов С.А. – сотрудники компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». О.И. Эпштейн – основатель и президент компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Заявителями на получение патента на указанные субстанции и препарат являются ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» и О.И. Эпштейн.

Источник финансирования. Компания ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» является спонсором данного исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ГНЦ ПМБ (протокол № 4 от 03.12.2018).

✉ Петрова Наталья Владимировна, e-mail: physactive@yandex.ru

Для цитирования: Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., Ганина К.К., Тарасов С.А., Эпштейн О.И. Доклиническое изучение эффективности нового иммуностропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 95–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-95-101>.

Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment

Teymurazov M.G.¹, Petrova N.V.^{2,3}, Karelina E.A.³, Ganina K.K.³, Tarasov S.A.^{2,3}, Epstein O.I.^{2,3}

¹State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology (SRCAMB)
24, Kvartal A, Obolensk, Moscow Region, 142279, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology (IGPP)
8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

³MATERIA MEDICA HOLDING LLC, Research and Production Company
47/1, Trifonovskaya Str., Moscow, 129272, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the immunoregulatory activity of an experimental drug based on ultra-high dilutions of antibodies to MHC I and MHC II molecules against *Salmonella enteritidis* rif92.

Materials and methods. The drug tested: a sample of ultra-high water-alcohol dilutions of antibodies to MHC I and MHC II molecules applied to lactose powder (the theoretical level of the initial antibody concentration reduction is at least 10^{24} times). A model of non-lethal *Salmonella* infection in chickens was induced by administering a virulent strain of *Salmonella enteritidis* rif92 with a concentration of 2.5×10^9 CFU/g in the volume of 0.5 ml/bird. The following groups were formed ($n = 15$ in each group): 1 – drug; 2 – drug + antibiotic at the median effective dose (ED 50); 3 – placebo; 4 – placebo + antibiotic at ED50; 5 – intact control. The duration of the experiment was 12 days. The studied parameters included the survival rate during the observation period; daily body weight; feed consumption for the entire period; pathogen concentration in the litter on day 3, 6, and 9; the presence and concentration of the pathogen in the liver and cecum on day 12; and the index of antimicrobial activity on day 12.

Results. In the groups receiving the experimental drug, the infectious process proceeded in a milder form and the bacterial load in chickens was lower. The bacterial count in the litter was reduced by two orders compared to the respective control when the drug was added both alone and in combination with the antibiotic. A protective effect of the experimental drug on the liver of the infected chickens was detected.

Conclusion. A pronounced immunoregulatory activity of the studied drug against *Salmonella enteritidis* rif92 in chickens was demonstrated for the first time. The results obtained allow to consider the drug as a promising agent for the treatment of *Salmonella* infection.

Key words: salmonellosis, ultra-high dilutions of antibodies, MHC class I and II molecules, antibiotics, chickens.

Conflict of interests. N.V. Petrova, E.A. Karelina, K.K. Ganina, and S.A. Tarasov are employees of MATERIA MEDICA HOLDING LLC. O.I. Epstein is the founder and the President of MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The decision to publish the results of the study belongs to MATERIA MEDICA HOLDING LLC. Patent applications for the substances and the drug have been submitted by MATERIA MEDICA HOLDING LLC and O.I. Epstein.

Source of financing. MATERIA MEDICA HOLDING LLC is the sponsor of the study.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Ethics Committee of State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology (Protocol No. 4 of 03.12.2018).

For citation: Teymurazov M.G., Petrova N.V., Karelina E.A., Ganina K.K., Tarasov S.A., Epstein O.I. Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 95–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-95-101>.

ВВЕДЕНИЕ

Заражение сальмонеллами происходит, как правило, в результате потребления недоброкачественных пищевых продуктов, в первую очередь яиц и мяса домашней птицы [1, 2–5]. Инфекционный процесс обычно протекает без осложнений, но у пациентов с ослабленным иммунным статусом, а также у детей и пожилых людей может наблюдаться тяжелая форма [1, 6, 7]. При заболевании в легкой форме или средней степени тяжести у здоровых людей терапия противомикробными препаратами не рекомендуется [8], так как большинство антимикробных препаратов активны против сальмонелл лишь в инкубационный период болезни и в начале заболевания [9]. Кроме того, избыточное применение противомикробных препаратов способствует развитию резистентности у возбудителя посредством множественных молекулярных и генетических механизмов [1, 8, 10–12]. В этой связи применение препаратов, воздействующих на мишени, экспрессируемые иммунными клетками, можно рассматривать как актуальное и перспективное направление в терапии сальмонеллеза [13–17].

Нами проведено исследование *in vivo* на модели нелетальной сальмонеллезной инфекции у цыплят, целью которого было изучить активность нового лекарственного препарата на основе сверхвысоких разведений антител к молекулам МНС I и МНС II классов. Препарат разработан в ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» и обладает модулирующей активностью, направленной на мишени иммунных клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный препарат представлял собой порошок лактозы, насыщенный сверхвысокими разведениями антител к молекулам МНС I и II классов, полученный по следующей технологии. В качестве исходной субстанции использовали аффинно очищенные кроличьи поликлональные антитела к МНС I и МНС II, из которых в дальнейшем готовили сверхвысокие разведения. Для получения разведения в 100 раз субстанции разводили в водно-спиртовом растворе в соотношении 1 : 100, сопровождая процесс интенсивным перемешиванием. Конечные разведения антител к МНС I и МНС II содержат смесь 12, 30 и 50-го сотенного разведения.

Таким образом, если не принимать во внимание выявленные особенные физико-химические аспекты, характерные для высоких разведений веществ [18–20], то теоретический уровень снижения концентрации исходных антител может составлять 10^{24} раз. Полученными разведениями насыщали лактозу

моногидрат в установке псевдооживленного слоя. В качестве плацебо применяли порошок лактозы, на который был нанесен водно-спиртовой раствор, полученный по аналогичной технологии сверхвысоких разведений из очищенной воды. Образцы препарата и плацебо поставлялись и тестировались в зашифрованном виде, расшифровку проводили после окончания эксперимента и проведения статистического анализа полученных данных.

Для исследования готовили 2,5%-е водные растворы препарата и плацебо, которые вводили цыплятам перорально 1 раз/сут по 0,2 мл/голову. В качестве антибактериального препарата использовали ципрофлоксацина гидрохлорид. В предварительно проведенных исследованиях была подтверждена его эффективность в отношении изучаемого возбудителя и рассчитана 50%-я эффективная доза (ЭД₅₀). Заражение проводили вирулентным штаммом *Salmonella enteritidis rif92* из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ-Оболенск, Россия) нелетальной концентрацией $2,5 \times 10^9$ КОЕ/г в объеме 0,5 мл/голову.

В исследовании использовали пять групп по 15 суточных цыплят кросса Кобб, полученных из ООО «Птицефабрика Ново-Петровская». Обычно для постановки *in vivo* моделей сальмонеллезной инфекции предлагается использовать грызунов [21], но штамм *Salmonella enteritidis* ассоциируется с домашней птицей и птицепродуктами, которые служат источником заражения человека [4], и является одним из основных возбудителей пищевой токсикоинфекции у людей [22]. Инфекции у мышей развиваются при отсутствии выраженных симптомов диареи, поэтому модель на грызунах может иметь недостаточно информативный характер [23].

Мы использовали методики, позволяющие оценить бактериальную нагрузку внутренних органов для количественной оценки вирулентности: желудочно-кишечный тракт цыплят является оптимальной системой для изучения кишечных зооантропонозных инфекций [24]. С учетом предполагаемого лечения в эксперименте были сформированы следующие группы цыплят: 1 – препарат; 2 – препарат + антибиотик; 3 – плацебо; 4 – плацебо + антибиотик; 5 – интактный контроль. Все группы находились в одинаковых условиях содержания.

Длительность исследования составила 12 сут (с 1-х по 12-е сут жизни цыплят). Первые двое суток цыплята находились на карантине. На 3-и сут проводили рандомизацию на группы и заражение *S. enteritidis rif92* (кроме интактной группы). С 4-х по 9-е сут жизни цыплятам 1–4-й групп вводили изучаемый препарат или плацебо. В дополнение

к этому цыплятам 2-й и 4-й групп с 5-х по 9-е сут жизни вводили ципрофлоксацина гидрохлорид перорально в дозе ЭД50 (0,5 мг/кг массы тела) в объеме 0,2 мл. Экспериментальный препарат или плацебо, соответственно, и антибиотик вводили с интервалом 1 ч. Изучали следующие показатели: выживаемость в течение эксперимента, массу тела ежедневно, затраты корма на 1 кг прироста за весь период наблюдения, концентрацию *S. enteritidis rif92* в помете на 3, 6, 9-е сут эксперимента, наличие и концентрацию возбудителя в печени и слепых отростках тонкого кишечника на 12-е сут, индекс антимикробной активности (ИАА).

Мониторинг колонизации кишечника бактериями *S. enteritidis rif92* проводили путем бактериологического анализа фекалий инфицированных цыплят. На 3, 6, 9-е сут изучали пул фекалий от всей группы, на 12-е сут – индивидуально после эвтаназии. Уровень персистенции *S. enteritidis rif92* оценивали по количеству бактерий в 1 г помета. Наличие и концентрацию *S. enteritidis rif92* в кишечнике определяли согласно ISO 6887-1983 «Общее руководство по приготовлению разведений для микробиологических исследований».

Выросшие на питательных средах колонии подсчитывали и идентифицировали с использованием сальмонеллезных сывороток при проведении масс-спектрального анализа. Индекс антимикробной активности рассчитывали как отношение содержания микробных клеток в гомогенате органов в контрольной группе к опытной группе по окончании срока наблюдения [25].

Статистический анализ проводился при помощи средств языка R версии 3.4.4. На основании первичных данных выживаемости построена статистическая модель для сравнения групп по лог-ранг методу. В качестве поправки на множественность сравнений использована поправка Холма. Сравнение групп проводили с использованием двухфакторных линейных моделей и пост-хок критерия Тьюки. Показатели по массе тела для каждой группы и концентрации возбудителя в печени и содержимом кишечника у зараженных цыплят представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего $M \pm SE$. Сравнение групп проводили с использованием теста Краскела – Уоллиса и пост-хок критерия Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость цыплят во всех группах составила 100%. Средние значения массы тела цыплят с 1-х по 9-е сут исследования во всех группах были

сопоставимы. С 10-х сут масса тела в группе препарата была выше, чем в других группах, при этом отмечали статистически значимые различия: на 10-е сут – группа препарата от группы плацебо ($260,0 \pm 7,2$ г vs $228,8 \pm 8,7$ г), на 11-е сут – от интактной группы ($297,0 \pm 8,4$ г vs $263,0 \pm 15,8$ г) и на 12-е сут – от групп плацебо ($325,8 \pm 9,6$ г vs $291,9 \pm 10,2$ г) и интактного контроля ($325,8 \pm 9,6$ г vs $287,1 \pm 16,2$ г). Остальные группы были сопоставимы по массе.

Лучшие показатели расхода корма на 1 кг прироста массы тела были получены в группе препарата (1,28 кг), в группе «препарат + антибиотик» (1,29 кг) и в группе «плацебо + антибиотик» (1,27 кг). В то время как в группе «плацебо» данный показатель составил 1,39 кг, а в интактном контроле – 1,50 кг.

Динамика концентрации *Salmonella enteritidis rif92* в помете цыплят представлена в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация <i>S. enteritidis</i> после заражения, КОЕ/г фекалий			
Группа	3-и сут	6-е сут	9-е сут
Препарат, $n = 15$	5×10^6	2×10^2	74
Препарат + антибиотик, $n = 15$	5×10^6	1×10^2	32
Плацебо, $n = 15$	7×10^6	6×10^4	4×10^2
Плацебо + антибиотик, $n = 15$	5×10^6	5×10^4	39
Интактный контроль, $n = 15$	–	–	–

На 6-е сут после заражения при введении экспериментального препарата в монорегиме, а также при его комбинации с антибиотиком удалось снизить концентрацию сальмонелл на четыре порядка, в то время как в группе «плацебо + антибиотик» только на два порядка. На 9-е сут присутствие *S. enteritidis* в помете цыплят сохранялось только в группе «плацебо». В остальных группах концентрация возбудителя отмечалась единичными колониями.

Данные по количеству зараженных цыплят, обсеменности *S. enteritidis* печени и наличию возбудителя в кишечном содержимом по группам на момент окончания опыта (12-е сут после заражения) представлены в табл. 2.

На 12-е сут после заражения присутствие возбудителя в кишечнике отмечалось почти у половины особей в группе плацебо. Добавление антибиотика снизило долю (%) зараженных цыплят, однако лучшие результаты были получены в группах «препарат» и «препарат + антибиотик», при этом в последней концентрация возбудителя была минимальной. В отношении обнаружения возбудителя в печени во всех группах отмечали низкий уровень инвазии, однако лучшие результаты наблюдали в группе «препарат + антибиотик».

Антимикробная активность антибиотика, вводимого в дозировке ЭД50, была невысокой (группа «плацебо + антибиотик»). Однако добавление препарата позволило увеличить ИАА в 4,0 и 7,7 раза в

печени и кишечнике соответственно. Также отмечали высокий ИАА экспериментального препарата при исследовании печени, что говорит о его протективном действии при сальмонеллезной инвазии.

Таблица 2

Показатели присутствия <i>S. enteritidis</i> после эвтаназии у зараженных цыплят и индекс антимикробной активности						
Группа	Печень			Кишечник		
	n (%)	Концентрация, КОЕ/г, $M \pm SE$	ИАА	n (%)	Концентрация, КОЕ/г, $M \pm SE$	ИАА
Препарат	2 (13,3)	18,5 ± 14,5	10,6	2 (13,3)	(5,5 ± 2,5) × 10 ³	0,4
Препарат + антибиотик	1 (6,7)	56,0 ± 0	3,6	4 (26,7)	(5,0 ± 1,2) × 10 ²	4,6
Плацебо	3 (20,0)	195,7 ± 52,3	–	7 (46,7)	(2,3 ± 6,3) × 10 ²	–
Плацебо + антибиотик	1 (6,7)	200,0 ± 0	0,9	5 (33,3)	(3,8 ± 1,7) × 10 ³	0,6
Интактный контроль	–	–	–	–	–	–

ОБСУЖДЕНИЕ

Мишенями для экспериментального препарата, изучаемого в настоящем исследовании, являются молекулы МНС I и МНС II классов. Основываясь на ранее показанных свойствах для препаратов данного класса [26, 27], экспериментальный препарат, очевидно, оказывает влияние на свои мишени, активируя процессинг и презентацию антигена и формируя адекватный иммунный ответ при инфекционном процессе. МНС молекулы I класса осуществляют презентацию пептидных антигенных детерминант наивным CD8+ киллерным Т-клеткам, в то время как МНС молекулы II класса – наивным CD4+ Т-хелперам и Т-регуляторам [28]. Молекулы МНС-систем сегодня рассматриваются как одни из наиболее перспективных маркеров адаптивных специфических иммунных реакций, в том числе процессинга и презентации антигена. Механизмы их функционирования исследуются при изучении инфекционных заболеваний [29–32].

В проведенном исследовании экспериментальное инфицирование цыплят пониженной дозировкой *S. enteritidis rif92* привело к развитию нелетальной инфекции, проявляющейся длительным (у некоторых цыплят до последних суток исследования) нахождением возбудителя в желудочно-кишечном тракте. Следует отметить разницу между группами по массе тела цыплят как показателю общего состояния организма. У цыплят, получавших экспериментальный препарат, она была статистически значимо выше, чем в группах «плацебо» и «интактный контроль» и также выше, чем в группах с применением антибиотика. Это косвенно подтверждает развитие инфекционного процесса в группе с применением экспериментального препарата в более легкой форме.

Лучшие результаты по затратам корма на 1 кг прироста наблюдали в группах, где проводили лечение цыплят экспериментальным образцом или

антибиотиком, а также их комбинацией. Патогенез данной модели связан с нарушением морфофункциональных характеристик желудочно-кишечного тракта, а снижение затрат корма свидетельствует о более высокой способности кишечника к перевариванию и всасыванию питательных веществ и, следовательно, о меньшем негативном воздействии заражения. Эффективность при лечении цыплят экспериментальным препаратом по показателю усвоения питательных веществ была сопоставима с антибиотикотерапией или применением их комбинации.

Терапия с применением экспериментального препарата сократила сроки выздоровления цыплят. Так, 6-е сут после заражения характеризовался биологически значимым снижением концентрации возбудителя в помете на два порядка в группах с применением экспериментального препарата как при монотерапии, так и в сочетании с пониженной дозой антибиотика по отношению к группам с применением плацебо.

Добавление экспериментального препарата к антибиотикотерапии позволило повысить уровень антимикробной активности последнего в 4 и 7,7 раза в печени и кишечнике соответственно. При этом собственный уровень антимикробной активности экспериментального препарата в печени был также на высоком уровне. Снижение сальмонеллезной инвазии печени, возможно, связано с протективным воздействием препарата на стенки желудочно-кишечного тракта, что препятствовало проникновению возбудителя в кровеносное русло и внутренние органы. Результаты исследований других авторов [13–15, 33] также подтверждают предположение об иммунных механизмах в защите против сальмонелл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые продемонстрирована выраженная иммунорегуляторная активность изучаемого препарата в отношении *Salmonella enteritidis rif92*. Полученные

результаты позволяют рассматривать данный препарат в качестве перспективного агента для терапии сальмонеллезной инфекции как в виде самостоятельного применения, так и в комбинации с антибиотиком.

ЛИТЕРАТУРА

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)) (дата обращения: 29.01.2020).
2. Пименов Н.В., Лаишевцев А.И., Пименова В.В. Роль возбудителей сальмонеллеза птиц в инфицировании и патологии человека. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. 2017; 2 (62): 282–289. DOI: 10.18551/rjoas.2017-02.33.
3. Фисинин В.И. Обеспечение биобезопасности в птицеводстве. Птицепром. Спецвыпуск. 2017; S1: 58–60.
4. Antunes P., Mourão J., Campos J., Peixe L. Salmonellosis: the role of poultry meat. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22 (2): 110–121. DOI:10.1016/j.cmi.2015.12.004.
5. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2018. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA Journal*. 2018; 16 (12): 262. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5500.
6. Проккоева Ж.А. Особенности бактериологических исследований цыплят, экспериментально инфицированных *Salmonella enteritidis*, на фоне применения пробиотического биокомплекса. *БИО*. 2018; 11: 9–11.
7. Chen Y., Glass K., Liu B., Hope K., Kirk M. Salmonella Infection in Middle-Aged and Older Adults: Incidence and Risk Factors from the 45 and Up Study. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2016; 13 (12): 689–694. DOI: 10.1089/fpd.2016.2170.
8. Acheson D., Hohmann E.L. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32 (2): 263–269. DOI: 10.1086/318457.
9. Поломошнов Н.А., Малышева Л.А. Эффективность использования пробиотиков для профилактики сальмонеллеза. *Ветеринарная патология*. 2012; 1 (39): 52–56.
10. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Забровская А.В., Матвеева З.Н., Сужасва Л.В., Войтенкова Е.В. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (4): 303–310. DOI: 10.15789/2220-7619-2011-4-303-310.
11. Liljebjelke K.A., Hofacre C.L., White D.G., Ayers S., Lee M.D., Maurer J.J. Diversity of antimicrobial resistance phenotypes in salmonella isolated from commercial poultry farms. *Frontiers in Veterinary Science*. 2017; 4: 96. DOI: 10.3389/fvets.2017.00096.
12. Wei Z., Xu X., Yan M., Chang H., Li Y., Kan B., Zeng M. *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis* infections in sporadic diarrhea in children: source tracing and resistance to third-generation cephalosporins and ciprofloxacin. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2019; 16 (4): 244–255. DOI: 10.1089/fpd.2018.2557.
13. McSorley S.J., Ehst B.D., Yu Y., Gewirtz A.T. Bacterial flagellin is an effective adjuvant for CD4+ T cells *in vivo*. *The Journal of Immunology*. 2002; 169 (7): 3914–3919. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3914.
14. Pham O.H., McSorley S.J. Protective host immune responses to Salmonella infection. *Future Microbiology*. 2015; 10 (1): 101–110. DOI: 10.2217/fmb.14.98.
15. Salazar-Gonzalez R.-M., Srinivasan A., Griffin A., Muralimohan G., Ertel J.M., Ravindran R., Vella A.T., McSorley S.J. Salmonella flagellin induces bystander activation of splenic dendritic cells and hinders bacterial replication *in vivo*. *The Journal of Immunology*. 2007; 179 (9): 6169–6175. DOI: 10.4049/jimmunol.179.9.6169.
16. Новокшионов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Курбанова Г.М., Портных О.Ю., Учайкин В.Ф. Иммуноterapia при острых кишечных инфекциях у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора «Гепон». *Детские инфекции*. 2003; 1: 32–36.
17. Павелкина В.Ф., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (3): 67–75.
18. Bunkin N.F., Shkirin A.V., Penkov N.V., Chirikov S.N., Ignatiev P.S., Kozlov V.A. The physical nature of mesoscopic inhomogeneities in highly diluted aqueous suspensions of protein particles. *Physics of Wave Phenomena*. 2019; 27 (2): 102–112. DOI: 10.3103/S1541308X19020043.
19. Chikramane P.S., Kalita D., Suresh A.K., Kane S.G., Bellare J.R. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: a nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir*. 2012; 28 (45): 15864–15875. DOI: 10.1021/la303477s.
20. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Самоорганизация и физико-химические свойства водных растворов антител к интерферону-гамма в сверхвысоком разведении. *Доклады Академии наук*. 2015; 462 (2): 185–189. DOI: 10.7868/S0869565215140170.
21. Higginson E.E., Simon R., Tennant S.M. Animal models for salmonellosis: applications in vaccine research. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016; 23 (9): 746–756. DOI: 10.1128/cvi.00258-16.
22. Guard-Petter J. The chicken, the egg and *Salmonella enteritidis*. *Environmental Microbiology*. 2001; 3 (7): 421–430. DOI: 10.1046/j.1462-2920.2001.00213.x.
23. Wallis T.S., Galyov E.E. Molecular basis of Salmonella-induced enteritis. *Molecular Microbiology*. 2000; 36 (5): 997–1005. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01892.x.
24. Card R.M., Cawthraw S.A., Nunez-Garcia J., Ellis R.J., Kay G., Pallen M.J., Woodward M.J., Anjum M.F. An *in vitro* chicken gut model demonstrates transfer of a multidrug resistance plasmid from salmonella to commensal *Escherichia coli*. *mBio*. 2017; 8 (4): e00777–007817. DOI: 10.1128/mbio.00777-17.
25. Охупкина В.Ю., Пяткова Н.В., Федотов А.К. Метод ускоренной оценки эффективности антибактериальных препаратов при экспериментальном бруцеллезе. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 2: 79–82. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-79-82.
26. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. М.: МГУЛ, 2001: 248.

27. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013; 44 (3): 54–76.
28. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (3): 581–596. DOI: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596.
29. Костюченко М.В., Пономаренко Д.Г., Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В., Санникова И.В., Дейнека Д.А., Голубь О.Г. Перспектива оценки антигенреактивности лимфоцитов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (1): 91–96. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-1-91-96.
30. Blander J.M. The comings and goings of MHC class I molecules herald a new dawn in cross-presentation. *Immunological Reviews*. 2016; 272 (1): 65–79. DOI: 10.1111/imr.12428.
31. Faivre V., Lukaszewicz A.-C., Payen D. Downregulation of blood monocyte HLA-DR in ICU patients is also present in bone marrow cells. *PLoS One*. 2016; 11 (11): 15. DOI: 10.1371/journal.pone.0164489.
32. Zhu M., Dai J., Wang C., Wang Y., Qin N., Ma H., Song C., Zhai X., Yang Y., Liu J., Liu L., Li S., Liu J., Yang H., Zhu F., Shi Y., Shen H., Jin G., Zhou W., Hu Z. Fine mapping the MHC region identified four independent variants modifying susceptibility to chronic hepatitis B in Han Chinese. *Human Molecular Genetics*. 2016; 25 (6): 1225–1232. DOI: 10.1093/hmg/ddw003.
33. Фисинин В.И., Сурай П. Кишечный иммунитет у птиц: факты и размышления. *Сельскохозяйственная биология*. 2013; 48 (4): 3–25.

Вклад авторов

Теймуразов М.Г. – планирование и проведение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных. Петрова Н.В. – планирование дизайна исследования, анализ результатов. Карелина Е.А. – планирование дизайна исследования, анализ результатов, написание статьи. Ганина К.К. – статистическая обработка результатов. Тарасов С.А. – руководство проектом. Эпштейн О.И. – разработка концепции создания препарата, комментарии по рукописи.

Сведения об авторах

Теймуразов Марат Георгиевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел молекулярной микробиологии, ГНЦ ПМБ, пос. Оболенск, Московская обл. ORCID 0000-0002-8635-8366.

Петрова Наталия Владимировна, науч. сотрудник, лаборатория физиологически активных веществ, НИИОПП; ст. науч. сотрудник, научно-аналитический отдел, департамент научных исследований и разработок, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва. ORCID 0000-0002-2192-7302.

Карелина Екатерина Александровна, канд. ветеринар. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, научно-аналитический отдел, департамент научных исследований и разработок, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва. ORCID 0000-0001-6109-4643.

Ганина Ксения Кирилловна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, научно-аналитический отдел, департамент научных исследований и разработок, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва. ORCID 0000-0003-1571-6338.

Тарасов Сергей Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория физиологически активных веществ, НИИОПП; директор департамента научных исследований и разработок, ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва. ORCID 0000-0002-6650-6958.

Эпштейн Олег Ильич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией физиологически активных веществ, НИИОПП; президент компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва. ORCID 0000-0003-3992-6639.

✉ **Петрова Наталия Владимировна**, e-mail: physactive@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.07.2020

Подписана в печать 21.01.2021