



ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВ ХОЛЕРЫ НА МОДЕЛИ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК

Н.Е. Гаевская¹, В.В. Евдокимова^{1,*}, Л.П. Алексеева¹, О.А. Якушева¹, И.А. Иванова¹,
А.В. Тюрина¹, М.П. Погожова¹, М.В. Овчинникова², А.В. Комиссаров², Е.А. Глазкова²,
К.С. Гумаюнова², А.К. Никифоров²

¹ ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»
344002, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, 117/40

² ФКУН «Российский противочумный институт "Микроб" Роспотребнадзора»
410005, Российская Федерация, Саратов, ул. Университетская, 46

Целью исследования явилась оценка безопасности экспериментального противохолерного препарата на основе бактериофагов, энтеросорбентов и специфических иммуноглобулинов. На модели клеточных линий СНО-К1 (овариальные клетки китайского хомячка) и NuTu 80 (клетки аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека) изучали цитотоксическое действие вариантов комбинированного противохолерного лечебно-профилактического препарата и его отдельных компонентов: иммуноглобулинов, хинозола, пектина, полисорба. Установили, что действие иммуноглобулинов, пектина и консерванта хинозола на перевиваемые клеточные линии СНО-К1 и NuTu 80 сопровождается вакуолизацией цитоплазмы, округлением и гибелью клеток, тогда как полисорб-МП и холерные бактериофаги аналогичных изменений не вызывают. Учитывая полученные результаты экспериментальных исследований, определен оптимальный состав нового экспериментального противохолерного лечебно-профилактического препарата: энтеросорбент полисорб-МП, холерные бактериофаги Rostov-13+Rostov-M3 и специфические иммуноглобулины — нетоксичный и безопасный для клеток макроорганизма.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, холерные бактериофаги, иммуноглобулины, энтеросорбенты, профилактический препарат, клеточные линии, цитотоксичность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработка экспериментального сочетанного лечебно-профилактического препарата против холеры на основе иммуноглобулинового комплекса и коктейля бактериофагов» (НИР № 228-4-24).

Для цитирования: Гаевская Н.Е., Евдокимова В.В., Алексеева Л.П., Якушева О.А., Иванова И.А., Тюрина А.В., Погожова М.П., Овчинникова М.В., Комиссаров А.В., Глазкова Е.А., Гумаюнова К.С., Никифоров А.К. Оценка безопасности экспериментального лечебно-профилактического препарата против холеры на модели культуры клеток. *Биомедицина*. 2026;22(1):84–98. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-84-98>

Поступила 15.08.2025

Принята после доработки 17.11.2025

Опубликована 30.04.2026

SAFETY ASSESSMENT OF AN EXPERIMENTAL THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC ANTI-CHOLERA AGENT IN A CELL CULTURE MODEL

Natalia E. Gaevskaya¹, Veronica V. Evdokimova^{1,*}, Ludmila P. Alekseeva¹, Olga A. Yakusheva¹, Inna A. Ivanova¹, Anna V. Tyurina¹, Marina P. Pogozhova¹, Maria V. Ovchinnikova², Alexander V. Komissarov², Ekaterina A. Glazkova², Kristina S. Gumayunova², Aleksey K. Nikiforov²

¹ Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
344002, Russian Federation, Rostov-on-Don, Maxim Gorky Str., 117/40

² Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
410005, Russian Federation, Saratov, Universitetskaya Str., 46

The study aimed to evaluate the safety of an experimental anti-cholera agent based on bacteriophages, enterosorbents, and specific immunoglobulins. The cytotoxic effects of various formulations of this therapeutic/prophylactic agent and its individual components (immunoglobulins, chinisol, pectin, and Polysorb) was studied using CHO-K1 (Chinese hamster ovary) and HuTu 80 (human duodenal adenocarcinoma) cell line models. Immunoglobulins, pectin, and the preservative chinisol were found to induce cytoplasmic vacuolization, along with cell rounding and death in both cell lines. Conversely, Polysorb MP and cholera bacteriophages did not cause similar changes. Based on the experimental findings, the optimal composition for the new experimental therapeutic/prophylactic agent against cholera was determined: Polysorb-MP, cholera bacteriophages (Rostov-13+Rostov-M3), and specific immunoglobulins, which is a non-toxic and safe formulation.

Keywords: *Vibrio cholerae*, cholera bacteriophages, immunoglobulins, enterosorbents, prophylactic agent, cell lines, cytotoxicity

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

Funding: the study was conducted within the research project "Development of an experimental combined therapeutic and prophylactic drug against cholera based on an immunoglobulin complex and a cocktail of bacteriophages" (RP No. 228-4-24).

For citation: Gaevskaya N.E., Evdokimova V.V., Alekseeva L.P., Yakusheva O.A., Ivanova I.A., Tyurina A.V., Pogozhova M.P., Ovchinnikova M.V., Komissarov A.V., Glazkova E.A., Gumayunova K.S., Nikiforov A.K. Safety Assessment of an Experimental Therapeutic and Prophylactic Anti-Cholera Agent in a Cell Culture Model. *Journal Biomed.* 2026;22(1):84–98. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-84-98>

Submitted 15.08.2025

Revised 17.11.2025

Published 30.04.2026

Введение

Анализ состояния проблемы увеличения числа устойчивых к антибиотикам штаммов холерных вибрионов, расширение спектра антибиотикорезистентности на современном этапе седьмой пандемии холеры обусловили необходимость привлечения альтернативных средств для профилактики и лечения холеры. В числе антимикробных препаратов могут

быть и бактериофаги, безопасность и эффективность которых в качестве бактерицидных агентов доказана при многих инфекциях [2, 4, 18, 28], включая и вызванные антибиотикоустойчивыми возбудителями [24]. Список этих препаратов дополняют специфические иммуноглобулины, полученные от гипериммунных животных, обладающие нейтрализующим и антиадгезивным действием.

В частности, лечение и профилактика желудочно-кишечных инфекций, вызванных энтеральными патогенами вирусной и бактериальной природы, у восприимчивых к ним людей, в т.ч. с иммунодефицитными заболеваниями, осуществляется путем перорального применения специфических антител [27].

Зарубежными и отечественными исследователями проводились работы по изучению антибактериальной эффективности совместного применения бактериофагов и специфических иммуноглобулинов (IgG), иммуноглобулинов из молозива крупного рогатого скота и пробиотических бактерий, куриного иммуноглобулина Y (IgY) при лечении и профилактике острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной и вирусной природы [21, 25, 26]. Так, в ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора получен лактоглобулин против условно-патогенных бактерий и сальмонелл, который представляет собой фракцию иммуноглобулинов молозивной сыворотки коров (IgG, IgA, IgM), предварительно вакцинированных против комплекса возбудителей (сальмонеллы, клебсиеллы, протей, псевдомонады). Препарат обладает антибактериальным, антитоксическим, иммуномодулирующим действием, совместим с антибиотиками и бактериофагами, препаратами нормофлоры. При изучении совместного лечебного действия лактоглобулина и сальмонеллезного бактериофага особое значение придавали срокам элиминации возбудителя из органов животных. В опытах с экспериментальной сальмонеллезной инфекцией у мышей отмечена положительная динамика выведения из организма возбудителя, уменьшение тяжести и длительности течения заболевания. В группах мышей, леченных лактоглобулином совместно с бактериофагом, элиминация возбудителя из органов происходила в 1,5 раза быстрее, чем в группах животных, получавших монопрепараты [1].

Как правило, действие иммуноглобулинов, вводимых перорально, направлено на достижение эффекта в определенном отделе пищеварительного тракта и основано на специфическом взаимодействии «антиген — антитело». В защите организма хозяина предполагается несколько механизмов действия: блокирование адгезии микроорганизмов к поверхности клеток, подавление вирусной колонизации путём предотвращения распространения вируса от клетки к клетке, бактериальная агглютинация, приводящая к иммобилизации и гибели микроорганизмов, снижение активности ферментов и нейтрализация продуцируемых токсинов. Как известно, протективный иммунитет при холере обусловлен главным образом наличием антител, которые продуцируются местно (на слизистой оболочке) и выделяются в просвет кишечника. Эти антитела блокируют колонизацию кишечника холерными вибрионами, последующее размножение бактерий и инактивируют действие холерного токсина [5]. В качестве иммобилизованного агента иммуноглобулины также используются при конструировании иммуноэнтеросорбентов в целях извлечения антигенов из сложных смесей. Иммуноэнтеросорбенты удобны как в качестве лечебного, так и в качестве профилактического средства для создания местного пассивного иммунитета при угрозе заболевания в неблагоприятной эпидемиологической обстановке. В связи с этим получение специфических иммуноглобулинов, активных в отношении возбудителя холеры, является оправданным для разработки профилактических средств.

Хотя иммуноглобулины, вводимые перорально, подвержены деградации под действием протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте, исследования показали, что часть введенной дозы сохраняет иммунологическую активность [27]. Стабильность IgG обусловлена структурными свойствами молекул, в т.ч. внутри- и межцепочечными дисульфидными связями, сахарами, добавля-

емыми после транскрипции, и трёхмерными свёрнутыми доменами. Даже при частичном расщеплении протеолитическими ферментами фрагменты Fab сохраняют не только связывающую, но и нейтрализующую активность в пищеварительном тракте, что делает их привлекательными натуральными терапевтическими средствами для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и уменьшения вреда, наносимого бактериальными энтеротоксинами, эндотоксинами и секретлируемыми экзотоксинами [20].

При разработке новых средств лечения больных ОКИ в их состав вводят и вещества, обладающие энтеросорбционными свойствами [12]. Энтеросорбция при инфекционных заболеваниях является не только патогенетическим способом терапии, но и этиотропным, поскольку сорбенты способны поглощать как эндо- и экзотоксины возбудителей, так и фиксировать на своей поверхности бактериальные клетки и вирусы, исключая их таким образом из патологического процесса [6]. Кроме того, активно развивается направление, когда путем иммобилизации на энтеросорбентах специфических лигандов и рецепторов им придают избирательность, т.е. получают энтеросорбенты с прогнозируемыми свойствами, в т.ч. с определенной антитоксической направленностью [10]. Очевидно, что включение различных энтеросорбентов в состав профилактических препаратов может оказывать быстрый дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинические эффекты [8, 9, 11].

Известными преимуществами фагопрофилактики являются отсутствие побочных эффектов, совместимость с любыми фармакологическими препаратами, безопасность для клеток высших организмов, высокая специфичность в отношении бактериального патогена. Для использования в лечебных и профилактических целях необходимо подбирать исключительно вирулентные фаги, изучать их биологические и генетические

свойства, а также проверять безопасность для макроорганизма [15].

Специалистами ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора» сконструированы 4 комплексных противохолерных лечебно-профилактических препаратов на основе специфических иммуноглобулинов, холерных бактериофагов и энтеросорбентов. При разработке новых препаратов, предназначенных для применения у людей, необходимо тщательно исследовать их биологическое действие и безопасность для макроорганизма.

Цель работы — оценить биологическую активность и безопасность экспериментального комплексного лечебно-профилактического противохолерного препарата на модели культуры клеток.

Материалы и методы

Бактериальные штаммы. Для размножения холерных фагов использовали индикаторные культуры *V. cholerae* El Tor KM 199 (P-13169, ctx-tcp⁺), KM 2157 (20554, ctx-tcp⁻). Для постановки реакции агглютинации в микрообъеме и анализа ингибирования подвижности использовали токсигенные штаммы: *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa № 6878 (№ 19242, ctx⁺tcp⁺), *V. cholerae* O1 El Tor Inaba № 5879 (ctx⁺tcp⁺). Штаммы микроорганизмов были получены из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора».

Препарат иммуноглобулина. Лошадиный противохолерный иммуноглобулин (5 мг/мл белка) был получен на базе лаборатории диагностических препаратов ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора» путем иммунизации лабораторных животных цельноклеточным антигеном, состоящим из убитых нагреванием штаммов *V. cholerae* O1 classical

Ogawa M-41 и *V. cholerae* O1 classical Inaba 25. Осаждение иммуноглобулинов класса G из гипериммунной сыворотки проводили насыщенным р-ром сульфата аммония с последующей очисткой на хроматографической колонке. Для предотвращения микробной контаминации иммуноглобулины консервировали хинозолом (8-оксихинолон) в конечной концентрации в белковом препарате 0,05%.

Бактериофаги. В работе использовали полученные из коллекции-депозитария лаборатории бактериофагов ФКУЗ «Ростовский-на-дону противочумный институт Роспотребнадзора» вирулентные холерные бактериофаги: Rostov-M3, Rostov-13, активные в отношении холерных вибрионов O1-серогруппы.

Энтеросорбенты. Использовали полисорб-МП (кремния диоксид коллоидный) (ЗАО «Полисорб», Россия) и пектин (яблочный пищевой Val'de, являющийся пищевой добавкой E440 (ООО «ОК-Групп», Россия)) в различных концентрациях.

Экспериментальные лечебно-профилактические препараты. После этапа предварительных исследований на базе ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора» были созданы четыре варианта комплексного перорального про-

тивохолерного лечебно-профилактического препарата на основе холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13, энтеросорбентов полисорба и пектина в концентрациях 2,5% и 5%, а также специфических иммуноглобулинов (5 мг/мл) (табл. 1).

Постановка реакции агглютинации микрометодом. Постановку реакции агглютинации в микрообъеме проводили в соответствии с МУК 4.2.3745-22 [7].

Анализ ингибирования подвижности. Изучение влияния комплексного препарата, содержащего специфические противохолерные иммуноглобулины, на подвижность холерных вибрионов проводили с помощью методики [23] с нашими модификациями. Из суточных агаровых культур готовили бактериальные взвеси 3×10^6 м.к./мл, аликвоту 10 мкл смешивали 1:1 с ФСБ и в объеме 5 мкл наносили уколом в чашку с 0,3% агаром Мартена pH=7,8±0,2. Инкубировали лицевой стороной вверх при 37°C в течение 24 ч. Для ингибирования подвижности использовали иммуноглобулин и варианты комплексного противохолерного препарата в таком же объеме. Подвижность определяли путём измерения диаметра ореола на агаре. В случае ингибирования подвижности холерные вибрионы прорастали в точке инокуляции, тогда как подвижные разрастались по агару.

Таблица 1. Варианты состава экспериментального комплексного противохолерного лечебно-профилактического препарата

Table 1. Formulations of the experimental therapeutic/prophylactic anti-cholera agent

Препарат	Состав
I	Смесь холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 ($n \times 10^8$ – $n \times 10^9$ БОЕ/мл) Раствор Полисорба 2,5% Иммуноглобулин холерный O1 лошадиный (содержание белка 5 мг/мл)
II	Смесь холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 ($n \times 10^8$ – $n \times 10^9$ БОЕ/мл) Раствор Полисорба 5% Иммуноглобулин холерный O1 лошадиный (содержание белка 5 мг/мл)
III	Смесь холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 ($n \times 10^8$ – $n \times 10^9$ БОЕ/мл) Раствор Пектина 2,5% Иммуноглобулин холерный O1 лошадиный (содержание белка 5 мг/мл)
IV	Смесь холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 ($n \times 10^8$ – $n \times 10^9$ БОЕ/мл) Раствор Пектина 5% Иммуноглобулин холерный O1 лошадиный (содержание белка 5 мг/мл)

Подготовка клеточных линий к тестированию. Клеточные линии СНО-К1 (овариальные клетки китайского хомячка) и HuTu 80 (клетки аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека) (Центр коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных», Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) культивировали согласно паспортным данным во флаконах Т-25 в CO₂-инкубаторе («Sanyo», Япония) при 37°C, концентрации CO₂ 5%, влажности не менее 70%. Клетки для тестирования экспериментальных препаратов высевали в лунки 96-луночного планшета в дозе 5000 шт./лунку. Через сутки после распластывания клеток их трижды промывали р-ром Хенкса (рН=7,0–7,4) и в лунки вносили экспериментальные образцы, после чего инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO₂. Учёт проводили с помощью инвертированного микроскопа при различном увеличении объекта (20×4, 40×4, 100×4), изучали морфологию клеток, сравнивая с контрольными (интактными). Все этапы работы с перевиваемыми линиями клеток выполняли в соответствии с рекомендациями [16].

Подготовка экспериментальных препаратов для тестирования на клеточных линиях. Исследуемые комплексные препараты № I, II, III, IV, а также исходный препарат лошадиного противохолерного иммуноглобулина (5 мг/мл), бактериофаги Rostov-M3 и Rostov-13, полисорб-МП, пектин, консервант хинозол титровали в бессывороточной среде Игла MEM и DMEM рН 7,0–7,4 с добавлением 50 мкг/мл гентамицина и вносили в лунки планшета в объеме 100 мкл. Результаты учитывали на следующий день, спустя 18 ч. Цитотоксическое действие исследуемых препаратов определяли по четырехбалльной системе путем подсчета процента (%) измененных клеток в лунках планшета. Отрицательным контролем служила бессывороточная среда, добавленная к клеткам СНО-К1 и HuTu 80.

Для каждого компонента тестирование проводили в трёх повторностях.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и StatSoftStatistica Windows 10.01. Определяли значения доверительных интервалов (L) среднеарифметического (M) для уровня достоверности (P) 95%. Достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ оценивался как значимый.

Результаты и их обсуждение

Широкое распространение лекарственноустойчивых форм возбудителей, затрудняющее профилактику и лечение острых кишечных инфекций, обусловило целесообразность использования альтернативных средств, таких как бактериофаги и специфические иммуноглобулины. Ранее во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора» в рамках НИР были проведены эксперименты с целью создания лечебно-профилактического препарата на основе холерных бактериофагов [14]. Установлено, что наиболее эффективными в профилактическом плане оказались бактериофаги Rostov-M3 и Rostov-13, которые предотвращают развитие экспериментальной холеры, вызванной вибрионами O1 серогруппы. Данные фаги являются вирулентными, их биологические и генетические свойства полностью отвечают требованиям, предъявляемым к лечебно-профилактическим биопрепаратам. У фага Rostov-13 отмечена высокая литическая активность в отношении холерных вибрионов биовара El Tor, составившая 97%, тогда как Rostov-M3 лизировал 83,3% вибрионов биовара classical [13]. Именно эти фаги были включены в новые препараты, разработка которых осуществляется на базе ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора».

В качестве специфического противохолерного компонента в состав новых препаратов также включены лошадиные иммуноглобулины, полученные путем иммунизации лабораторных животных цельноклеточным антигеном холерных вибрионов O1 серогруппы сероваров Огава и Инаба. Помимо этого, в состав препаратов были введены два разных по происхождению и свойствам энтеросорбента: полисорб-МП (кремния диоксид коллоидный), проявляющий сорбционную и детоксикационную активность, инактивируя и выводя различные соединения и, что особенно важно, патогенные бактерии и бактериальные токсины, и пектин (структурный углевод), широко используемый в пищевой промышленности и обладающий сорбционными, комплексообразующими и антимикробными свойствами.

Поскольку одним из возможных механизмов защиты от холеры, которую обеспечивают O-специфические антитела в просвете кишечника, является их агглютинирующая активность [19], первоначально была оценена агглютинирующая способность специфических иммуноглобулинов, входящих в состав 4-х вариантов комплексного препарата, в отношении холерных вибрионов O1 серогруппы разных сероваров, а также влияние на этот процесс сопутствующих компонентов. Установлено, что в препаратах, содержащих полисорб, агглютинирующая активность иммуноглобулинов снижается на несколько порядков по сравнению с контролем, причём значения показателей напрямую зависят от концентрации энтеросорбента (табл. 2). Как видно из таблицы, чем выше концентрация полисорба, тем ниже показатели агглютинации. В то же время у препаратов, в составе которых есть пектин, агглютинация холерных вибрионов специфическими иммуноглобулинами отсутствует независимо от его концентрации. Такой эффект, вероятно, обусловлен спецификой действия пектина, который относится к водорастворимым пищевым волокнам

и способен образовывать гель на поверхности слизистой желудка и кишечника и благодаря этому оказывать обволакивающее действие [3].

Как известно, *V. cholerae* — это подвижная бактерия, имеющая один полярный жгутик, покрытый липополисахаридом (ЛПС). За счет подвижности обеспечивается колонизация эпителия кишечника и инфицирование человека-хозяина холерными вибрионами [17, 22]. В литературе отмечается, что у людей, переболевших холерой, вырабатываются антитела O-специфического типа к полисахариду *V. cholerae*, которые подавляют подвижность патогена [19]. Мы предположили, что ингибирование подвижности с помощью противохолерных иммуноглобулинов, входящих в состав вариантов комплексного профилактического препарата, может быть потенциальным механизмом защиты от холеры. Результаты данных экспериментов представлены в табл. 2.

Исходная зона подвижности холерных вибрионов O1 серогруппы разных сероваров составляла 12–15 мм в диаметре, а при взаимодействии с иммуноглобулинами она уменьшалась до 2–3 мм. Совместное культивирование холерных вибрионов с препаратами, содержащими энтеросорбент + иммуноглобулин + бактериофаги, также приводило к ингибированию подвижности, и как следствие — уменьшению зоны роста вокруг места укола: при включении полисорба — до 5 мм, а в комплексе с пектином — до 8 мм. Наглядно видно, что включение специфических иммуноглобулинов в состав препаратов, содержащих энтеросорбенты и бактериофаги, приводит к снижению титра агглютинации или её отсутствию (при использовании пектина), при этом сохраняется способность ингибировать подвижность холерных вибрионов.

На следующем этапе работы проводили оценку *in vitro* безопасности комплексного препарата и входящих в его состав

Таблица 2. Агглютинирующая способность комплексных препаратов в отношении холерных вибрионов O1 серогруппы

Table 2. Agglutinating ability of combined agents against *V. cholerae* O1

Препараты	Разведение препарата, при котором регистрировалась положительная (полная и неполная) агглютинация		Зона подвижности в мм	
	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa № 6878 (№ 19242)	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Inaba № 5879	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa № 6878 (№ 19242)	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Inaba № 5879
	Иммуноглобулины противохолерные лошадиные O1	1/64	1/64	3±0,001
I (Бактериофаги, полисорб 2,5%, иммуноглобулины)	1/8	1/8	6±0,001	5±0,001
II (Бактериофаги, полисорб 5%, иммуноглобулины)	1/2	1/2	7±0,002	7±0,001
III (Бактериофаги, пектин 2,5%, иммуноглобулины)	агглютинация отсутствует	агглютинация отсутствует	8±0,001	10±0,002
IV (Бактериофаги, пектин 5%, иммуноглобулины)	агглютинация отсутствует	агглютинация отсутствует	10±0,002	10±0,001
Нормальная лошадиная сыворотка	агглютинация отсутствует	агглютинация отсутствует	15±0,001	12±0,001
Исходная подвижность штаммов			15±0,001	12±0,001

компонентов на модели культуры клеток. Использовали две клеточные линии: СНО-К1, которая является индикаторной линией для изучения цитотоксичности биологически активных веществ, в т.ч. холерного токсина, а также линию человеческого происхождения HuTu 80, поскольку предполагается использование эксперимен-

тального препарата в лечебно-профилактических целях у людей (табл. 3). Оценка морфологии культуры клеток после контакта со специфическими иммуноглобулинами в разведении от 1/2 (2,5 мг/мл Ig) до 1/64 (0,08 мг/мл Ig) показала наличие цитотоксического действия с нарушением целостности мембраны, вакуолизацией цитоплаз-

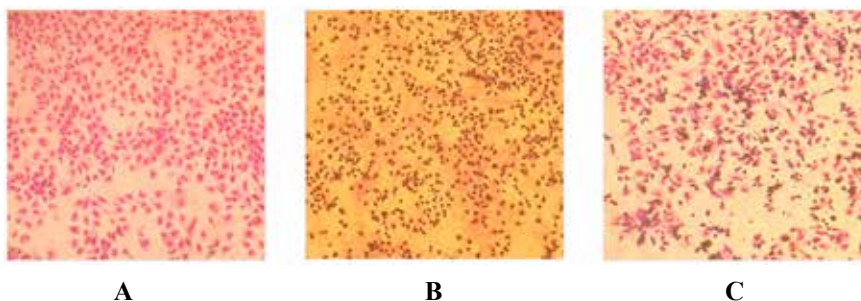


Рис. Действие специфического противохолерного иммуноглобулина и комплексного профилактического препарата на клетки HuTu-80: А — отрицательный контроль — типичная морфология клеток в ростовой среде; В — действие иммуноглобулина в разведении 1/16 (0,312 мг/мл Ig) — гибель клеток; С — комплексный препарат I (Бактериофаги, полисорб 2,5%, иммуноглобулины) в разведении 1/16 — клетки сохранили типичную морфологию, присутствуют темноокрашенные хлопья полисорба на дне лунки.

Fig. Effects of specific anti-cholera immunoglobulin and the combined prophylactic agent on HuTu-80 cells: A — negative control showing typical cell morphology in growth medium; B — effect of immunoglobulin at a 1/16 dilution (0.312 mg/mL Ig) resulting in cell death; C — combined agent I (mixture of cholera bacteriophages, 2.5% Polysorb, and immunoglobulins) at a 1/16 dilution: cells retained typical morphology, with dark-colored Polysorb flakes present at the bottom of the well.

мы, округлением и набуханием, лизисом и гибелью клеток (рис.).

Как отмечалось выше, технология получения противохолерных иммуноглобулинов предполагает использование консерванта, в частности хинозола, в конечной концентрации 0,05% в белковом препарате, поэтому его также тестировали на клеточных линиях. Результаты свидетельствуют о сохранении типичной морфологии клеток СНО-К1 при концентрации препарата от 5 до 0,02 мг, но при этом регистрировалось образование множества мелких вакуолей в цитоплазме. Клетки NuTu 80 также имели типичную морфологию и вакуолизацию цитоплазмы при добавлении 5–0,156 мг хинозола, а снижение его количества в опыте до 0,08–0,02 мг приводило к округлению клеток. Возможно, этот факт обусловлен химической природой вещества и его способностью лучше проникать в клетку при уменьшении концентрации. В результате тестирования хинозола на клеточных линиях удалось установить концентрацию, не вызывающую изменения морфологии клеток, равную 10 мг на 100 мл жидкой формы препарата, которая является безопасной для эукариот в составе лечебно-профилактического препарата.

Оценка цитотоксичности холерных бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 показала отсутствие морфологических изменений клеток, что свидетельствует об их безопасности для эукариотических клеток СНО-К1 и NuTu 80.

Проверка энтеросорбентов на клеточных линиях позволяет констатировать, что пектин в количестве от 5 до 0,02 мг вызывал округление клеток СНО-К1, аналогичный эффект на клетках NuTu 80 регистрировали при концентрации от 5 до 0,0025 мг (табл. 3). Полисорб-МП не вызывал изменения морфологии клеток СНО-К1 и NuTu 80 в концентрации от 5 до 0,02 мг.

На следующем этапе работы проводили тестирование готовых комплексных препаратов (жидкая форма) на культуре клеток.

Установлено, что воздействие на клетки эукариот препаратов, включающих бактериофаги, полисорб (2,5 и 5%) и иммуноглобулины, в разведениях от 1/2 до 1/256 не сопровождалось изменением морфологии клеток и свидетельствовало об отсутствии их токсичности (наблюдали типичную морфологию клеток СНО-К1 и NuTu 80). В то же время препарат, содержащий 2,5% пектина, бактериофаги и иммуноглобулины, оказывал токсическое действие на обе клеточные линии в разведениях 1/2–1/8 и 1/2–1/64 соответственно, т.е. клетки кишечного эпителия более чувствительны к пектину (табл. 4). При повышении количества пектина до 5% токсичность препарата проявилась в большей степени, особенно на клетках NuTu 80.

Заключение

Актуальность разработки экспериментального комплексного препарата, включающего одновременно холерные фаги, иммуноглобулины и энтеросорбенты, обусловлена существующей потребностью внедрения в практику новых высокоэффективных лекарственных и профилактических средств детоксикационного и антимикробного действия, в т.ч. и для перорального применения. Анализ результатов экспериментальной работы показал, что действие иммуноглобулинов, хинозола, пектина на перевиваемые клеточные линии СНО-К1 и NuTu 80 сопровождается их округлением и гибелью, тогда как полисорб-МП и холерные бактериофаги сами по себе аналогичных изменений не вызывают. Объединение перечисленных компонентов в комплексный противохолерный лечебно-профилактический препарат и оценка его безопасности на клетках эукариот позволяют констатировать, что предпочтительнее включение в его состав полисорба.

На основании результатов экспериментальных исследований на модели культуры клеток определен оптимальный

Таблица 3. Оценка на модели культуры клеток цитотоксического действия компонентов экспериментального комбинированного противохолерного комплекс-
 ного лечебно-профилактического препарата

Table 3. Cytotoxic effects of components comprising the experimental combined anti-cholera agent in a cell culture model

Клеточная линия	Разведение лошадиного противохолерного иммуноглобулина (мг/мл)							
	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156	0,08	0,04	0,02
CHO-K1	Гибель 100% клеток	Гибель 99,5% клеток	Гибель 52,3% клеток	Нарушение целостности мембраны, округление клеток, увеличение объема клеток, вакуолизация цитоплазмы, гибель 51,2% клеток	Нарушение целостности мембраны, округление клеток, увеличение объема клеток, вакуолизация цитоплазмы, гибель 20,2% клеток	Нарушение целостности мембраны, округление клеток, увеличение объема клеток, вакуолизация цитоплазмы	Изменение морфологии клеток отсутствует	Изменение морфологии клеток отсутствует
Hu-Tu 80	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 98,8% клеток	Гибель 71,6% клеток	Изменение морфологии клеток отсутствует	Изменение морфологии клеток отсутствует
Разведение пектина (мг/лунка)								
	5	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156	0,08	0,04
CHO-K1	Округление 100% клеток	Округление 99,4% клеток	Округление 89,8% клеток	Округление 70,4% клеток	Округление 40,8% клеток	Округление 20,3% клеток	Округление 10,1% клеток	Округление 5,1% клеток
Hu-Tu 80	Округление 30,6% клеток	Округление 61,5% клеток	Округление 70,8% клеток	Округление 69,7% клеток	Округление 80,2% клеток	Округление 95,1% клеток	Округление 90,6% клеток	Округление 82,2% клеток
Разведение хинозола (мг/лунка)								
	5	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156	0,08	0,04
CHO-K1	Морфология клеток типичная, вакуолизация цитоплазмы	-/-	Морфология клеток типичная, вакуолизация цитоплазмы, лизис 10,4% клеток	Морфология клеток типичная, вакуолизация цитоплазмы, лизис 10,1% клеток	Морфология клеток типичная, вакуолизация цитоплазмы	-/-	-/-	Изменение морфологии клеток отсутствует
Hu-Tu 80	Морфология клеток типичная, вакуолизация цитоплазмы	-/-	-/-	-/-	-/-	Округление 95,4% клеток	Округление 50,3% клеток	Округление 20,4% клеток
								Изменение морфологии клеток отсутствует
								Изменение морфологии клеток отсутствует

Примечание: в таблице представлены средние значения процента (%) измененных/погибших клеток; “-/-” — изменения, аналогичные предыдущему разведению препарата.

Note: data are presented as mean percentages (%) of altered/dead cells; “-/-” — indicates results identical to the previous dilution.

Таблица 4. Оценка безопасности противохолерного комплексного лечебно-профилактического препарата на модели культуры клеток
Table 4. Safety assessment of the experimental combined anti-cholera agent in a cell culture model

Клеточная линия		Разведение комплексного препарата							
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
		Препарат I (полисорб 2,5% + бактериофаги (M3+R13) + Ig 5 мг/мл)							
СНО-К1	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
НuTu 80	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
		Препарат II (полисорб 5% + бактериофаги (M3+R13) + Ig 5 мг/мл)							
СНО-К1	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
НuTu 80	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
		Препарат III (пектин 2,5% + бактериофаги (M3+R13) + Ig 5 мг/мл)							
СНО-К1	Округление и гибель 90,2% клеток	Округление 52,3% клеток, гибель 10% клеток	Округление 20,4% клеток	Морфология клеток не нарушена	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
НuTu 80	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 99,5% клеток	Гибель 50,6% клеток	Гибель 10,2% клеток	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-
		Препарат IV (пектин 5% + бактериофаги (M3+R13) + Ig 5 мг/мл)							
СНО-К1	Округление и гибель 99,8% клеток	Округление 71,5% клеток, гибель 20,4% клеток	Округление 30,5% клеток	Округление 10,7% клеток	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-	-/-	-/-
НuTu 80	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 100% клеток	Гибель 98,5% клеток	Гибель 50,6% клеток	Гибель 10,8% клеток	Изменение морфологии клеток отсутствует	-/-	-/-

состав нового экспериментального противохолерного лечебно-профилактического препарата: энтеросорбент полисорб-МП, холерные бактериофаги (M3+R13) и специфические иммуноглобулины — нетоксичный и безопасный для клеток макроорганизма. Дальнейшие исследования

предполагают проведение экспериментов по изучению антиадгезивных свойств лиофильно высушенного комплексного препарата в опытах *in vitro* на клеточных линиях кишечного эпителия, а также оценке его безопасности и противохолерной эффективности в опытах *in vitro* и *in vivo*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алексанина Н.В., Моисеева О.В. Экспериментальное изучение эффективности совместного лечебного действия лактоглобулина и бактериофага сальмонеллезного. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(3):297–302. [Aleksanina N.V., Moiseeva O.V. Eksperimental'noe izuchenie effektivnosti sovmestnogo lechebnogo dejstviya laktoglobulina i bakteriofaga sal'monelleznogo [Experimental study of the effectiveness of the combined therapeutic action of lactoglobulin and salmonella bacteriophage]. *Infekciya i immunitet [Infection and immunity]*. 2017;7(3):297–302. (In Russian)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-297-302.
2. Асланов Б.И. Бактериофаги — эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам. *Медицинский совет*. 2015;13:106–109. [Aslanov B.I. Bakteriofagi — effektivnye antibakterial'nye sredstva v usloviyah global'noj ustojchivosti k antibiotikam [Bacteriophages — effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance]. *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2015;13:106–109. (In Russian)].
3. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Эволюция энтеросорбции в лечении хирургического эндотоксикоза. *Международный медицинский журнал*. 2004;4:84–89. [Briskin B.S., Demidov D.A. Evolyuciya enterosorbicii v lechenii hirurgical'eskogo endotoksikoza [Evolution of enterosorption in the treatment of surgical endotoxemia] *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal [International medical journal]*. 2004;4. (In Russian)].
4. Захаренко С.М. Бактериофаги: Современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*. 2013;10:72–74. [Zaharenko S.M. Bakteriofagi: Sovremennye aspekty primeneniya, perspektivy na budushchee [Modern aspects of application, prospects for the future] *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2013;10:72–74. (In Russian)].
5. Литусов Н.В. *Возбудитель холеры*. Иллюстрированное уч. пособ. Екатеринбург: Изд-во ГБОУ ВПО УГМА, 2013:52. [Litusov N.V. *Vozbuditel' holery*. Illyustrirovannoe uch. posob. [The causative agent of cholera. Illustrated textbook]. Ekaterinburg: GBOU VPO UGMA Publ., 2013:52. (In Russian)].
6. Мазанкова Л.Н., Павлова А.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2006;4:67–69. [Mazankova L.N., Pavlova A.A. Sovershenstvovanie patogeneticheskoj terapii ostryh kishhechnyh infekcij u detej [Improving pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children]. *Det'skie infekcii [Childhood infections]*. 2006;4:67–69. (In Russian)].
7. МУК 4.2.3745-22. *Методы лабораторной диагностики холеры. Методические указания*. М.: Центрмг, 2023:84. [MUK 4.2.3745-22. *Metody laboratornoj diagnostiki holery. Metodicheskie ukazaniya [Methods of laboratory diagnostics of cholera: Guidelines]*. Moscow: Centrmag Publ., 2023:84. (In Russian)].
8. Николаев В.Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2007;4:71–77. [Nikolaev V.G. Enterosorbciya: sostoyanie voprosa i perspektivy na budushchee [Enterosorption: the state of the art and future prospects]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2007;4:71–77. (In Russian)].
9. Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В., Сахарова А.А. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии инфекций вирусной этиологии у детей. *Лечащий врач*. 2009;7:78–80. [Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Berezhkova T.V., Saharova A.A. Klinicheskaya effektivnost' novogo enterosorbenta v kompleksnoj terapii infekcij virusnoj etologii u detej [Clinical efficacy of a new enterosorbent in the complex therapy of viral infections in children]. *Lechashchij vrach [Doctor therapist]*. 2009;7:78–80. (In Russian)].
10. Овчинникова М.В., Исляева М.Н., Николаев В.Г., Бардахивская К.И., Никифоров А.К. Оценка функциональной активности специфического противохолерного энтеросорбента. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015;(2):83–86. [Ovchinnikova M.V., Islyayeva M.N., Nikolaev V.G., Bardahivskaya K.I., Nikiforov A.K. Ocenka funkcional'noj aktivnosti specificheskogo protivoholernogo enterosorbenta [Evaluation of the functional activity of a specific anti-cholera enterosorbent]. *Problemy osobo opasnyh infekcij [Problems of especially dangerous infections]*. 2015;(2):83–86. (In Russian)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-83-86.
11. Овчинникова М.В., Киреев М.Н., Никифоров А.К. Сорбционные свойства полимерного энтеросорбента и его специфического модификанта в модельных растворах холерного токсина *in vitro*. *Проблемы*

- особо опасных инфекций. 2014;4:71–74. [Ovchinnikova M.V., Kireev M.N., Nikiforov A.K. Sorbционnye svoystva polimernogo enterosorbenta i ego specificheskogo modifikanta v model'nykh rastvorah holernogo toksina in vitro [Sorption properties of a polymeric enterosorbent and its specific modifier in model solutions of cholera toxin in vitro]. *Problemy osobo opasnykh infekcij* [Problems of especially dangerous infections]. 2014;4:71–74. (In Russian)].
12. Пермитина М.И., Попилов А.Н., Ратникова Л.И. Эффективность энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях. *Врач*. 2007;7:36–37. [Permitina M.I., Popilov A.N., Ratnikova L.I. Effektivnost' enterosorbentov pri ostrykh kishhechnykh infekciyah [Efficiency of enterosorbents in acute intestinal infections]. *Vrach [Doctor]*. 2007;7:36–37. (In Russian)].
 13. Погожова М.П., Гаевская Н.Е., Тюрина А.В., Анопrienko А.О. Создание коллекции фагов патогенных вибрионов и её применение в диагностических и профилактических целях. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2023;19(3):37–45. [Pogozhova M.P., Gaevskaya N.E., Tyurina A.V., Anoprienko A.O. Sozdanie kolekcii fagov patogennykh vibriionov i eyo primenenie v diagnosticheskikh i profilakticheskikh celyah [Creation of a collection of pathogenic vibrio phages and its use for diagnostic and prophylactic purposes]. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-himicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova* [Bulletin of Biotechnology and Physical-Chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov]. 2023;19(3):37–45. (In Russian)].
 14. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Иванова И.А., Филиппенко А.В., Омел'ченко Н.Д., Труфанова А.А., Погожова М.П., Анопrienko А.О., Сизова Ю.В., Пасюкова Н.И. Оценка эффективности использования холерных бактериофагов для профилактики экспериментальной холеры. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024;2:193–195. [Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Ivanova I.A., Filippenko A.V., Omel'chenko N.D., Trufanova A.A., Pogozhova M.P., Anoprienko A.O., Sizova Yu.V., Pasyukova N.I. Ocenka effektivnosti ispol'zovaniya holernykh bakteriofagov dlya profilaktiki eksperimental'noj holery [Evaluation of the effectiveness of using cholera bacteriophages for the prevention of experimental cholera]. *Problemy osobo opasnykh infekcij* [Problems of especially dangerous infections]. 2024;2:193–195. (In Russian)].
 15. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Погожова М.П., Анопrienko А.О. Изучение биологических и генетических свойств холерных бактериофагов, входящих в состав экспериментального профилактического препарата. *Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Мат-лы XIII Всеросс. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора*. Под ред. А.Ю. Поповой. Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2021:317–319. [Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Pogozhova M.P., Anoprienko A.O. Izuchenie biologicheskikh i geneticheskikh svoystv holernykh bakteriofagov, vkhodyashchih v sostav eksperimental'nogo profilakticheskogo preparata [Study of biological and genetic properties of cholera bacteriophages included in the experimental prophylactic drug]. *Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigieny: Mat-ly XIII Vseross. nauch.-prakt. konf. molodykh uchennykh i specialistov Rospotrebнадзора* [Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene: Proceedings of the XIII All-Russian scientific and practical conference of young scientists and specialists of Rospotrebнадзора]. Ed. by A.Yu. Popova. Ekaterinburg: FBUN EMNC POZRPP Rospotrebнадзора, 2021:317–319. (In Russian)].
 16. Фрешни Р.Я. Культура животных клеток. *Практ. рук-во*. Пер. с англ. с 5-го англ. изд. Ю.Н. Хомякова, Т.И. Хомяковой. Бинном. *Лаборатория знаний*. 2018:691. [Freshni R.Ya. Kul'tura zhivotnykh kletok. Prakt. ruk-vo. [Animal Cell Culture. A Practical Guide]. Transl. from Engl. from the 5th English edition by Yu.N. Khomyakov, T.I. Khomyakova. Binom. *Laboratoriya znaniy*. 2018:691. (In Russian)].
 17. Butler S.M., Camilli A. Both chemotaxis and net motility greatly influence the infectivity of *Vibrio cholera*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004;101(14):5018–5023. DOI: 10.1073/pnas.0308052101.
 18. Chan B.K., Turner P.E., Kim S., Mojibian H.R., Eleftheriades J.A., Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evolution, medicine, and public health*. 2018;1:60–66. DOI: 10.1093/emph/eoy005.
 19. Charles R.C., Kelly M., Tam J.M., Akter A., Hosain M., Islam K., Biswas R., Kamruzzaman M., Chowdhury F., Khan A.I., Leung D.T., Weil A., LaRocque R.C., Bhuiyan T.R., Rahman A., Mayo-Smith L.M., Becker R.L., Vyas J.M., Faherty C.S., Nickerson K.P., Giffen S., Ritter A.S., Waldor M.K., Xu P., Kováč P., Calderwood S.B., Kauffman R.C., Wrammert J., Qadri F., Harris J.B., Ryan E.T. Humans surviving cholera develop antibodies against *Vibrio cholerae* O-Specific polysaccharide that inhibit pathogen motility. *mBio*. 2020;11(6):e02847-20. DOI: 10.1128/mBio.02847-20.
 20. Jasion V.S., Burnett B.P. Survival and digestibility of orally-administered immunoglobulin preparations containing IgG through the gastrointestinal tract in humans. *Nutr. J*. 2015;14:22. DOI: 10.1186/s12937-015-0010-7.
 21. Lee L., Samardzic K., Wallach M., Frumkin L.R., Mochly-Rosen D. Immunoglobulin Y for potential diagnostic and therapeutic applications in infectious diseases. *Front. Immunol*. 2021;12:696003. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696003.
 22. Liu Z., Miyashiro T., Tsou A., Hsiao A., Goulian M., Zhu J. Mucosal penetration primes *Vibrio cholerae* for host colonization by repressing quorum sensing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008;105(28):9769–9774. DOI: 10.1073/pnas.0802241105.
 23. Okada K., Roobhaisong A., Hamada S. Flagella-related gene mutations in *Vibrio cholerae* during extended cultivation in nutrient-limited media impair

- cell motility and prolong culturability. *mSystems*. 2023;8(5):e0010923. DOI: 10.1128/msystems.00109-23.
24. Onsea J., Soentjens P., Djebara S., Merabishvili M., Depypere M., Spriet I., Metsemakers W.J. Bacteriophage application for difficult-to-treat musculoskeletal infections: development of a standardized multidisciplinary treatment protocol. *Viruses*. 2019;11(10):891. DOI: 10.3390/v11100891.
25. Pant N., Marcotte H., Brüssow H., Svensson L., Hammarström L. Effective prophylaxis against rotavirus diarrhea using a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and antibodies. *BMC Microbiol.* 2007;7:86. DOI: 10.1186/1471-2180-7-86.
26. Rahman S., Van Nguyen S., Icatlo F.C. Jr., Umeda K., Kodama Y. Oral passive IgY-based immunotherapeutics: a novel solution for prevention and treatment of alimentary tract diseases. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013;9(5):1039–1048. DOI: 10.4161/hv.23383.
27. Reilly R.M., Domingo R. & Sandhu J. Oral Delivery of Antibodies. *Clin. Pharmacokinet.* 1997;32(4):313-323. DOI: 10.2165/00003088-199732040-00004.
28. Yen M., Cairns L.S., Camilli A. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nature communications*. 2017;8:14187. DOI: 10.1038/ncomms14187.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гаевская Наталья Евгеньевна, к.м.н., ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: gaevskaya_ne@antiplague.ru

Евдокимова Вероника Вячеславовна*, к.б.н., ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: evdokimova_vv@antiplague.ru

Алексеева Людмила Павловна, д.б.н., проф., ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: alekseeva_lp@antiplague.ru

Якушева Ольга Александровна, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: yakusheva_oa@antiplague.ru

Иванова Инна Александровна, к.б.н., ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Тюрина Анна Владимировна, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;

e-mail: turina_av@antiplague.ru

Natalia E. Gaevskaya, Cand. Sci. (Med.), Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: gaevskaya_ne@antiplague.ru

Veronika V. Evdokimova*, Cand. Sci. (Biol.), Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: evdokimova_vv@antiplague.ru

Ludmila P. Alekseeva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: alekseeva_lp@antiplague.ru

Olga A. Yakusheva, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: yakusheva_oa@antiplague.ru

Inna A. Ivanova, Cand. Sci. (Biol.), Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Anna V. Tyurina, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;

e-mail: turina_av@antiplague.ru

Погожова Марина Павловна, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора»;
e-mail: pogojova_mp@antiplague.ru

Marina P. Pogozhova, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: pogojova_mp@antiplague.ru

Овчинникова Мария Владимировна, к.б.н., ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора»;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Maria V. Ovchinnikova, Cand. Sci. (Biol.), Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Комиссаров Александр Владимирович, д.б.н., проф., ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора»;
e-mail: komissarov-9@yandex.ru

Alexander V. Komissarov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: komissarov-9@yandex.ru

Глазкова Екатерина Алексеевна, ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора»;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Ekaterina A. Glazkova, Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Гумаюнова Кристина Сергеевна, ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора»;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Kristina S. Gumayunova, Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Никифоров Алексей Константинович, д.б.н., проф., ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора»;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

Aleksey K. Nikiforov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing;
e-mail: rusrapi@microbe.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author