

Безопасность применения бруцеллезной иммунопотенцированной вакцины для выявления скрытых форм бруцеллеза у животных

Е.М.Тё, И.Х.Маматкулов

Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток, Ташкент, Республика Узбекистан

Работа посвящена разработке и использованию в практических условиях ветеринарии инновационного направления для борьбы с бруцеллезом, а именно: профилактики, диагностики скрытых форм заболевания, нейтрализации природного резервуара возбудителя, а также оздоровления племенного скота, что способствует его сохранению, увеличению его продуктивности и размножению. При этом ликвидируется возможность передачи этого заболевания людям от животных. Новизна исследования заключается в том, что изучаются молекулярно-генетическая структура микроба и его защитные свойства, чтобы предотвращать активизацию скрытой формы заболевания. На основании этого исследования была разработана лечебно-профилактическая вакцина и проведено доклиническое испытание на лабораторных животных.

Ключевые слова: адъювант, нуклеотидный комплекс, липополисахариды, клеточная стенка

Для цитирования: Тё Е.М., Маматкулов И.Х. Безопасность применения бруцеллезной иммунопотенцированной вакцины для выявления скрытых форм бруцеллеза у животных. Бактериология. 2021; 6(4): 39–43. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-4-39-43

Safety of brucellosis immunopotentiated vaccine administration to detect latent forms of brucellosis in animals

Е.М.Тюо, I.Kh.Mamatkulov

Tashkent Research Institute of Vaccines and Sera, Tashkent, Republic of Uzbekistan

The research deals with development and use in practical veterinary conditions of an innovative trend related to fighting against this disease, namely: prevention, diagnosis of latent forms of the disease, neutralization of the natural reservoir of virus as well as health improvement of pedigree livestock, which contributes to its preservation, increasing its productivity and reproduction. At the same time, possibility of the disease spread from animals to humans has been eliminated. The novelty of this research lies in the fact that molecular genetic structure of the microbe and its protective properties have been studied, thus preventing from activation of the disease latent form. Based on this study, a therapeutic and prophylactic vaccine has been developed. A preclinical testing of this vaccine has also been conducted on laboratory animals.

Key words: adjuvant, nucleotide complex, lipopolysaccharides, cell wall

For citation: Тюо Е.М., Маматкулов I.Kh. Safety of brucellosis immunopotentiated vaccine administration to detect latent forms of brucellosis in animals. Bacteriology. 2021; 6(4): 39–43. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2021-4-39-43

Бруцеллез является актуальной инфекцией для Республики Узбекистан. Основными направлениями борьбы с этим заболеванием являются: профилактика, диагностика скрытых форм заболевания, нейтрализация природных резервуара возбудителя, и, наконец, оздоровление племенного скота, что способствует его сохранению, увеличению его продуктивности и размножению [1]. Эти меры

способствуют предотвращению возможности передачи этого заболевания людям от животных, а также решают крупные экономические проблемы в животноводстве [4–6].

Целью настоящего исследования явилось изучение бруцеллезной иммунопотенцированной вакцины (БИВ) [2] для выявления скрытых форм бруцеллеза, оценка переносимости высоких доз и выявление наиболее чувствительных к

Для корреспонденции:

Маматкулов Ибрагим Хамидович, доктор медицинских наук, профессор, академик Туронской академии наук, заместитель директора по научной работе Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток

Адрес: 100084, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Чингиза Айтматова, 37
Телефон: (+998) 71 234-7767
E-mail: bibinor@list.ru

Статья поступила 07.10.2021 г., принята к печати 27.12.2021 г.

For correspondence:

Ibragim Kh. Mamatkulov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of Turon Academy of Sciences, Research Deputy Director of the Tashkent Research Institute of Vaccines and Sera

Address: 37, Chingiz Aytmatov str., Yunusabad District, Tashkent, 100084, Republic of Uzbekistan
Telephone: (+998) 71 234-7767
E-mail: bibinor@list.ru

The article was received 07.10.2021, accepted for publication 27.12.2021

Таблица 1. Температура тела кроликов после введения препарата БИВ

NN кроликов	Доза	Исходная t, °C	t после введения препарата, °C			
			1 ч	2 ч	3 ч	24 ч
1	1 мл/кг	39,05	38,6	38,6	38,85	39,65
2	1 мл/кг	38,95	39,45	39,45	39,3	39,2
3	1 мл/кг	39,1	39,45	39,5	39,4	39,2

изучаемому препарату органов и систем организма, характера и степени патологических изменений в них, а также исследование обратимости вызываемых повреждений у лабораторных животных.

Материалы и методы

Испытания проводились в Институте иммунологии РФ, Всероссийском научно-исследовательском институте экспериментальной ветеринарии. Работа по изучению пирогенности, острой и хронической токсичности и эмбриотоксичности препарата перепроверена в Ташкентском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток Агентства по развитию фармацевтической отрасли Министерства здравоохранения Республики Узбекистан [3]. Полученные результаты не отличались от результатов, полученных ранее, по степени достоверности.

Исследования выполнены на белых мышях, морских свинках, крысах популяции Вистар, кроликах породы шиншилла. Проводилось изучение не только общетоксического действия

препарата, но и исследование специфических видов токсичности, таких как мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, гонадотоксичность и иммунотоксичность.

В опыте использовали 100 белых беспородных мышей массой не менее 20–22 г, из которых сформировали 9 групп по 10 голов: 9 подопытных и 1 контрольная. 9 опытным группам препарат БИВ вводили через рот в желудок с помощью шприца с иглой, у которой конец оканчивается оливой, в дозах по лекарственной форме 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4 мл на мышь. После введения препарата проводили наблюдения в течение 7 дней.

Острую токсичность изучали также при подкожном введении препарата БИВ мышам. В опыте использовали 80 белых беспородных мышей массой 20–22 г, из которых сформировали 8 групп по 10 голов: 7 подопытных и 1 контрольная. 7 группам препарат БИВ вводили подкожно, в дозах по лекарственной форме 0,10; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 мл на мышь. После этого в первом опыте на крысах сравнивали раздражающее действие при подкожном введении. Для более наглядного результата лекарственное средство вводили в дозе, превышающей расчетную терапевтическую в 5 раз.

После усыпления и убоя крыс их вскрывали через 1, 5, 10, 15 и 20 суток. В результате за весь период исследования ни у одной крысы не выявили изменений в органах, тканях, а также в точках введения препарата и в областях, прилегающих к ним, при подкожном введении. Гиперемия и отечность тканей во все дни исследования отсутствовали. Проводилось также изучение пирогенности препарата БИВ на 3 кроликах породы шиншилла массой 2,5 кг.

Таблица 2. Результаты изучения острой токсичности препарата БИВ при введении в желудок мышей (n = 10)

№	Доза по лекарственной форме		Количество мышей			Время гибели, мин	% гибели	Клиническая картина
	мг/кг	мг/мышь	всего	выжило	пало			
1	500	10	10	10	0	–	–	Отклонений от показателей физиологической нормы не отметили
2	750	15	10	9	1	60	10	У 9 мышей отклонений от показателей физиологической нормы не отмечали, одна мышь пала в течение 60 мин
3	1000	20	10	8	2	50–70	20	У всех мышей небольшая вялость, сонливость, у 2 мышей более сильное угнетение и падёж через 50–70 мин
4	1250	25	10	6	4	45	40	У всех мышей угнетение, влажность шерстного покрова через 30 мин. У 6 мышей восстановились активные движения, а 4 мыши пали
5	1500	30	10	5	5	40–60	50	У всех мышей угнетение, влажность шерстного покрова. У 4 мышей судороги, активная фаза у всех мышей, затем 5 мышей были вялыми, а 5 погибли через 40–60 мин. Через 6 ч оставшиеся мыши не имели отклонений от нормы
6	1750	35	10	3	7	30–40	70	Угнетение всех мышей, повышенная влажность шерстного покрова, учащенное дыхание, активность через 20 мин, судороги, угнетение и падёж, начиная с 30 мин
7	2000	40	10	2	8	10–20	80	Резкое подпрыгивание через 10 мин пяти мышей, через 5 минут опять резкое подпрыгивание, затем угнетение и падёж через 10 мин
8	2500	45	10	1	9	20	90	Учащенное дыхание, влажность шерстного покрова, через 5 мин активные движения, тусклые глаза, угнетение с последующей гибелью. 1 мышь выжила
9	3000	50	10	0	10	15	100	Учащенное дыхание, влажность шерстного покрова, через 5 мин активные движения, судороги, тусклые глаза, угнетение с последующей гибелью
10	Контроль		10	10	0	–	–	Отклонений от показателей физиологической нормы не отмечали

БИВ по степени воздействия на организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.00776).

Таблица 3. Результаты изучения острой токсичности препарата БИВ при введении в желудок крыс (n = 10)

№	Доза по лекарственной форме		Количество крыс			Время гибели, мин	% гибели	Клиническая картина
	мг/кг	мг/крысу	всего	выжило	пало			
1	500	10	10	10	0	0	0	Отклонений от показателей физиологической нормы не отметили
2	1000	20	10	9	1	70–90	10	1 крыса погибла через 70–90 мин. Через 6 ч оставшиеся крысы не имели отклонений от нормы
3	1500	30	10	7	3	60–90	30	У всех крыс угнетение, влажность шерстного покрова. У 3 крыс судороги, активная фаза у всех крыс, 3 погибли через 60–90 мин. Через 6 ч оставшиеся крысы не имели отклонений от нормы
4	2000	40	10	5	5	30–40	50	Резкое подпрыгивание через 15 мин пяти крыс, через 10 мин опять резкое подпрыгивание, затем угнетение и падёж через 10 мин
5	2500	45	10	2	8	15–20	80	Учащенное дыхание, влажность шерстного покрова, через 5–10 мин активные движения, судороги, тусклые глаза, угнетение с последующей гибелью 8 крыс
6	3000	50	10	0	10	15	100	Учащенное дыхание, влажность шерстного покрова, через 5 мин активные движения, судороги, тусклые глаза, угнетение с последующей гибелью
7	Контроль		10	10	0	–	–	Отклонений от показателей физиологической нормы не отметили

Таблица 4. Результаты изучения острой токсичности препарата БИВ при подкожном введении мышам (n = 10)

№	Доза по лекарственной форме		Количество мышей			Время гибели, мин	% гибели	Клиническая картина
	мг/кг	мг/мышь	всего	выжило	пало			
1	500	10	10	10	0	–	–	Отклонений от показателей физиологической нормы не отметили
2	750	15	10	9	1	90	10	У 9 мышей отклонений от показателей физиологической нормы не отмечали, одна мышь пала в течение 90 мин
3	1000	20	10	7	3	60–70	30	У всех мышей небольшая вялость, сонливость, у 3 мышей более сильное угнетение и падеж через 60–70 мин
4	1250	25	10	5	5	40–60	50	У всех мышей угнетение, влажность шерстного покрова через 30 мин. У 5 мышей восстановились активные движения, а 5 мышей пали
5	1500	30	10	3	7	30–60	70	У всех мышей угнетение, влажность шерстного покрова. У 3 мышей судороги, активная фаза у всех мышей, затем 3 мыши были вялыми, а 7 погибли через 30–60 мин. Через 6 ч оставшиеся мыши не имели отклонений от нормы
6	1750	35	10	1	9	20	90	Угнетение всех мышей, повышенная влажность шерстного покрова, учащенное дыхание, активность через 15 мин, судороги, угнетение и падёж, начиная с 20 мин
7	2000	40	10	10	10	5–10	100	Резкое подпрыгивание через 10 мин, учащенное дыхание, затем угнетение и падёж через 5–10 мин
10	Контроль		10	10	0	–	–	Отклонений от показателей физиологической нормы не отмечали

Результаты и обсуждение

Из приведенной табл. 1 видно, что препарат БИВ пирогенным эффектом не обладает.

Результаты изучения острой токсичности препарата БИВ на мышах и крысах при различных способах введения приведены ниже (табл. 2–4). Из представленных данных следует, что в зависимости от дозы препарата клиническая картина была разной. Общим является угнетение, вялость животных, у некоторых судороги, учащенное дыхание, тремор, возбуждение, сопровождающееся подпрыгиванием через 10–20 мин с последующим угнетением, тусклость глаз у погибающих особей.

Результаты, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что после введения препарата в дозе 1/4 от ЛД₅₀ – 500 мг/кг – в

течение 3 дней гибель животных не наблюдали. При последующем введении препарата в дозе 1/3 от ЛД₅₀ – 666,7 мг/кг – в течение 6 дней пало 4 крысы. Оставшимся 16 крысам вводили препарат в течение 7 дней в дозе 1/2 от ЛД₅₀ – 1000 мг/кг, после чего пало еще 6 голов. Суммарная доза препарата, вызвавшая гибель 50% крыс, составила 12500,2 мг/кг. Коэффициент кумуляции определяли по формуле:

$$K_{\text{кум}} = \text{ЛД}_{50} \text{ хроническая} / \text{ЛД}_{50} \text{ острая} = 12500,2 / 2000 = 6,25,$$

где $K_{\text{кум}}$ – коэффициент кумуляции;

ЛД₅₀ хроническая – ЛД₅₀ для хронической формы;

ЛД₅₀ острая – ЛД₅₀ для острой формы.

Следовательно, коэффициент кумуляции составил 6,25, т.е. по общепринятой классификации по степени выраженности кумулятивных свойств препарат БИВ относится к 3-му классу малоопасных веществ.

Таблица 5. Результаты изучения кумулятивных свойств препарата БИВ на беспородных белых крысах при введении в желудок

Кол-во животных	Доза от ЛД ₅₀ , мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Кол-во дней введения	Кол-во погибших животных	Масса животных, $M \pm m$
20	1/4 (500)	1500	3	0	191,3 ± 4,8
20	1/3 (666,7)	4000,2	6	4	186,5 ± 7,3
16	1/2 (1000)	7000	7	6	189,4 ± 9,5

Таблица 6. Влияние препарата БИВ при введении в желудок в течение 14 дней на прирост массы тела крыс (n = 30)

Группа животных	Масса тела, г			
	Контроль	1/10 от ЛД ₅₀	1/20 от ЛД ₅₀	1/40 от ЛД ₅₀
0-я неделя	216 ± 11,2	216 ± 12,2	215 ± 13,2	218 ± 13,4
1-я неделя	232 ± 14,2	237 ± 16,4	238 ± 15,4	230 ± 14,2
2-я неделя	250 ± 13,6	256 ± 13,2	250 ± 16,4	250 ± 17,4

Таблица 7. Влияние препарат БИВ при введении в желудок в течение 14 дней на гематологические показатели крыс

Группы животных	Число животных	Гемоглобин, ммоль/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
Контроль	10	13,8 ± 0,9	6,8 ± 0,2	15,84 ± 0,8
1/10 от ЛД ₅₀	10	13,8 ± 0,9	6,8 ± 0,3	15,0 ± 1,2
1/20 от ЛД ₅₀	10	14,0 ± 0,3	6,7 ± 0,2	15,8 ± 0,7
1/40 от ЛД ₅₀	10	13,4 ± 1,2	6,6 ± 0,3	15,8 ± 0,6

Гематологические показатели периферической крови крыс, получавших препарат БИВ в течение 14 дней, не отличались от таковых у контрольной группы животных (табл. 7).

На основании проведенных исследований можно сделать нижеследующие выводы:

1) БИВ по степени воздействия на организм относится к 3-му классу малоопасных веществ: ЛД₅₀ при введении в желудок белым мышам составляет 1500 мг/кг массы животного, белым крысам – 2000 мг/кг, при однократном подкожном введении БИВ мышам ЛД₅₀ составила 1250 мг/кг;

2) БИВ не вызывает раздражающего действия на ткани в точке введения и прилегающих к ней областях при однократном внутримышечном и подкожном введении крысам в дозе, превышающей терапевтическую в 25 раз;

3) при ежедневном пероральном введении БИВ крысам в течение месяца установлено, что доза 1/20 от ЛД₅₀ (100 мг/кг) является пороговой, а доза 1/100 от ЛД₅₀ (20 мг/кг) – недействующей, не вызывающей токсического эффекта;

4) БИВ в дозах 0,2 мг/кг по абамектину и 10 мг/кг по рафоксаниду при подкожном введении крысам в течение 10 дней не вызывает признаков токсикоза, гибели животных, изменения в органах, тканях, точке введения и прилегающих к ней областях;

5) по степени выраженности кумулятивных свойств БИВ относится к классу веществ со слабо выраженной кумуляцией. Коэффициент кумуляции равен 6,25;

6) результаты субхронического воздействия БИВ при пероральном ежедневном введении крысам в течение 14 дней

в дозах 0,4 мг/50 кг/день и 2 мг/кг/день показывают безвредность препарата и возможность его безопасного использования в ветеринарной практике для лечения сельскохозяйственных животных;

7) в хронических опытах (в течение 2 мес.) БИВ в дозе 0,01 и 0,001 от ЛД₅₀ не вызывает признаков токсикоза и гибели у крыс, не оказывает отрицательного влияния на прирост массы тела, гематологические, биохимические и урологические показатели животных. В дозе 0,01 от ЛД₅₀ БИВ в хроническом опыте у крыс вызывает незначительные изменения в гепатоцитах печени. В тканях других органов изменений не установлено. В дозе 0,001 от ЛД₅₀ изменений в органах не находили;

8) БИВ в терапевтической дозе не обладает алергизирующими, сенсибилизирующими, эмбриотоксическими, тератогенными и цитогенетическими свойствами.

Таким образом, изучение динамики и характера влияния БИВ на иммунологическую реактивность экспериментальных животных, проведенное на уровне оценки интегральных показателей гуморального и клеточного иммунитета, а также на уровне исследований функций иммунокомпетентных клеток, не выявило существенных сдвигов в функционировании иммунной системы. Отмеченные изменения носят транзиторный характер и являются, по-видимому, отражением течения вакцинального процесса.

Информация о финансировании

Бюджетное финансирование.

Financial support

Budget financing.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература

1. Рабочая программа по плану мероприятий по бруцеллезу на 2018–2020 гг. Тема: «Разработка и внедрение новых инновационных способов борьбы с бруцеллезом сельскохозяйственных животных в Узбекистане». Утверждена Джаббаровым ША, первым заместителем Государственного комитета ветеринарии Республики Узбекистан. 20 апреля 2018 г.
2. Тс 17249755-09:2018. Стандарт организации. Вакцина лечебно-профилактическая бруцеллезная молекулярная адьювантная. Технические условия. ООО «Bibinor», город Ташкент.
3. Отчет о результатах фармакологических и токсикологических исследований антигена БИВ (бруцеллезной иммунопотенцированной вакцины) для выявления скрытых форм бруцеллеза. Утвержден Маматкуловым АИ, директором СП ООО «Bibinor», 19 декабря 2019 г. и Ашуровым АА, директором ТашНИИВС.
4. Игнатов ПЕ. Диалоги о коварном бруцеллезе. М.: ВИЭВ; 2010, 103 с.
5. Игнатов ПЕ. Иммуитет и инфекция. Возможности управления. М.: Время; 2002, 352 с.
6. Animal Brucellosis. 1990; Ed.: Nielsen KH, Duncan JR; Boca Raton; CRC Press, 463 p.

References

1. Work Program for the Action Plan regarding Brucellosis for 2018–2020. Topic: “Development and Implementation of New Innovative Technology to Fight against Farm Animals Brucellosis in Uzbekistan”. Approved by Jabbarov ShA, First Deputy of the State Veterinary Committee of the Republic of Uzbekistan. April 20, 2018. (In Russian).
2. Ts 17249755-09: 2018. Corporate Standard. Therapeutic and Prophylactic Brucellosis Molecular Adjuvant Vaccine. Specification. LLC “Bibinor”, Tashkent. (In Russian).
3. Report on the Results of BIV Antigen Pharmacological and Toxicological Studies (Brucellosis Immunopotentiated Vaccine) to Detect Latent Forms of Brucellosis. Approved by Mamatkulov AI, Director of JV LLC “Bibinor”, on December 19, 2019; and Ashurov AA, Director of TashRIVS. (In Russian).

4. Ignatov PE. Dialogues about Insidious Brucellosis. Moscow, 2010. (In Russian).
5. Ignatov PE. Immunity and Infection. Management Capabilities. Moscow, 2002. (In Russian).
6. Animal Brucellosis. 1990; Ed.: Nielsen KH, Duncan JR; Boca Raton; CRC Press, 463 p.

Информация о авторе:

Тё Евгений Михайлович, старший научный сотрудник лаборатории BSL-3 Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток
Адрес: 100084, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Чингиза Айтматова, 37
Телефон: (+998) 90 370-7675

Information about author:

Evgeniy M. Tyo, Senior Researcher of the BSL-3 Laboratory at the Tashkent Research Institute of Vaccines and Sera
Address: 37 Chingiz Aytmatov str., Yunusabad District, Tashkent, 100084, Republic of Uzbekistan
Phone: (+998) 90 370-7675

НОВОСТИ НАУКИ

Клеточный компонент, который превращает стафилококковые бактерии в смертельные

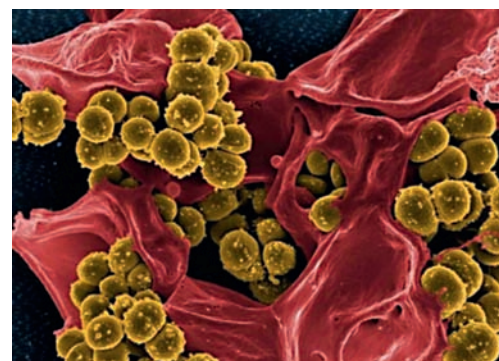
Бактерия *Staphylococcus epidermidis* – это обычно безвредный микроб, обнаруживаемый на коже и в носу людей. Тем не менее некоторые штаммы этого вида могут вызывать инфекции – в катетерах, искусственных суставах, сердечных клапанах и в кровотоке, – которые трудно лечить. Эти бактерии часто устойчивы к особенно эффективному антибиотику, метициллину, и относятся к числу микробов, которых больше всего боятся в больницах. Как эти обычно безобидные кожные микробы становятся смертельными патогенами, до сих пор неясно.

Ученые определили новый кластер генов, который позволяет более агрессивным бактериям создавать дополнительные структуры в своих клеточных стенках. Это морфологическое изменение позволяет стафилококкам легче прикрепляться к человеческим клеткам, образующим кровеносные сосуды, благодаря чему они могут сохраняться в кровотоке и становиться патогенами. Эти новые структуры клеточной стенки также могут способствовать распространению устойчивости к метициллину, передавая ее, например, от *S. epidermidis* к его более опасному родственнику *Staphylococcus aureus*.

Значительная часть клеточных стенок стафилококков, как и других грамположительных бактерий, состоит из тейхоевых кислот. Эти цепочечные полимеры покрывают поверхность бактерий. Их химическая структура различается в зависимости от вида. В ходе этого исследования определили, что многие патогенные штаммы *S. epidermidis* имеют дополнительный кластер генов, который содержит информацию для синтеза тейхоевых кислот стенки, которые на самом деле типичны для *S. aureus*.

Эксперименты показали, что бактерии *S. epidermidis*, содержащие только видоспецифические тейхоевые кислоты в стенках, не очень инвазивны, колонизируя поверхности кожи и слизистых оболочек. Если тейхоевые кислоты стенок для *S. aureus* также присутствуют, они не могут эффективно прикрепляться к этим поверхностям. Вместо этого они более успешно проникают в ткани своего человека-хозяина. В какой-то момент несколько клонов *S. epidermidis* унаследовали соответствующие гены от *S. aureus* и в результате стали угрожающими патогенами.

Разные структуры клеточной стенки обычно предотвращают перенос генов между *S. epidermidis* и *S. aureus*. Но в штаммах *S. epidermidis*, которые также могут продуцировать тейхоевые кислоты стенки *S. aureus*, этот тип переноса генов внешне становится возможным между разными видами. Это объясняет, как *S. epidermidis* может передавать устойчивость к метициллину еще более опасным – а затем и устойчивым к метициллину – *S. aureus*. Новые результаты являются важным шагом на пути к разработке более эффективных методов лечения или вакцинации против опасных патогенов, таких как *S. epidermidis* ST 23, который известен уже 15 лет и относится к группе HA-MRSE (метициллин-устойчивый *S. epidermidis*).



Du X, Larsen J, Li M, et al.

Staphylococcus epidermidis clones express *Staphylococcus aureus*-type wall teichoic acid to shift from a commensal to pathogen lifestyle.

Nat Microbiol. 2021;6:757-768. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00913-z>