

Научная статья / *Original article*
УДК 636.5.033
DOI: 10.31208/2618-7353-2021-16-47-54

ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

PROBLEMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE MODERN WORLD

Людмила В. Хорошевская, доктор сельскохозяйственных наук
Алексей П. Хорошевский, кандидат ветеринарных наук
Марина И. Сложенкина, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН
Александр А. Мосолов, доктор биологических наук

Lyudmila V. Khoroshevskaya, doctor of agricultural sciences
Aleksey P. Khoroshevsky, candidate of veterinary sciences
Marina I. Slozhenkina, doctor of biological sciences, professor, correspondent member of RAS
Alexander A. Mosolov, doctor of biological sciences

Поволжский научно-исследовательский институт производства
и переработки мясомолочной продукции, Волгоград

*Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing
of Meat-and-Milk Production, Russia, Volgograd*

Контактное лицо: Сложенкина Марина Ивановна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 6; niimmp@mail.ru; тел.: 8 (8442) 39-10-48; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9542-5893>.

Формат цитирования: Хорошевская Л.В., Хорошевский А.П., Сложенкина М.И., Мосолов А.А. Проблемы антибиотикорезистентности в современном мире // Аграрно-пищевые инновации. 2021. Т. 16, № 4. С. 47-54. <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2021-16-47-54>.

Principal Contact: Marina I. Slozhenkina, Dr Biological Sci., Professor, Correspondent member of RAS, Director, Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production; 6, Rokossovsky street, Volgograd, 400131, Russian Federation; niimmp@mail.ru; tel.: +7 (8442) 39-10-48; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9542-5893>.

How to cite this article: Khoroshevskaya L.V., Khoroshevsky A.P., Slozhenkina M.I., Mosolov A.A. Problems of antibiotic resistance in the modern world. *Agrarian-and-food innovations*. 2021;16(4):47-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2021-16-47-54>.

Резюме

Цель. Изучение скорости распространения устойчивости болезнетворной микрофлоры к ряду антибактериальных препаратов, применяемых в лечебно-профилактической схеме на одной из действующих птицефабрик юга России, в зависимости от продолжительности периода использования.

Материалы и методы. Ветеринарно-профилактические мероприятия проводились согласно плану противоэпизоотических мероприятий. Для профилактической антибактериальной обработки цыплят-бройлеров использовались антибактериальные препараты: Энрофлоксацин

– первая профилактическая обработка цыплят методом выпойки в возрасте 1-5 дней, Колистин – вторая профилактическая обработка бройлера в возрасте 20-25 дней.

Результаты. Антибактериальные препараты Энрофлоксацин, Колистин, которые в первых двух турах показали свою хорошую эффективность в профилактике болезнетворной микрофлоры цыплят-бройлеров, в период использования в лечебно-профилактической схеме на испытуемых цыплятах-бройлерах третьего тура откорма потеряли свою эффективность из-за мутаций и приспособленности микробного фона к данному типу антибиотиков, что также отразилось и на сохранности поголовья и производственных показателях по итогам тура.

Заключение. Устойчивость болезнетворной микрофлоры, наиболее часто проявляющейся при откорме бройлеров в промышленном масштабе, при неоднократном применении одних и тех же антибактериальных препаратов вырабатывают приобретенную устойчивость в результате контакта микроорганизма с антимикробным средством за счет возникновения мутаций либо благодаря горизонтальному переносу генов устойчивости.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, альтернативные методы, инфекции, иммуносупрессия

Abstract

Aim. Study the rate of spread of resistance of pathogenic microflora to a number of antibacterial drugs used in the therapeutic and preventive scheme at one of the operating poultry farms in the south of Russia, depending on the duration of the period of use.

Materials and Methods. Veterinary and preventive measures were carried out according to the plan of antiepidemic measures. Antibacterial preparations were used for prophylactic antibacterial treatment of broiler chickens: Enrofloxacin – the first preventive treatment of chickens by drinking at the age of 1-5 days, Colistin – the second preventive treatment of broiler at the age of 20-25 days.

Results. Antibacterial drugs Enrofloxacin, Colistin, which in the first two rounds showed their good effectiveness in the prevention of pathogenic microflora of broiler chickens, during the period of use in the therapeutic and prophylactic scheme on the tested broiler chickens of the third round of fattening, lost their effectiveness due to mutations and the adaptability of the microbial background to this type of antibiotics, which also affected the safety of livestock and production indicators according to the results of the round.

Conclusion. The resistance of pathogenic microflora, most often manifested when fattening broilers on an industrial scale with more than one use of the same antibacterial drugs, develops acquired resistance as a result of contact of a microorganism with an antimicrobial agent due to the occurrence of mutations or due to horizontal transfer of resistance genes.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, alternative methods, infections, immunosuppression

Введение. Согласно многочисленным публикациям ряда авторов [3, 4, 6, 7, 8, 9, 10], в последнее десятилетие во всем мире обострилась проблема роста болезнетворных бактерий со множественной резистентностью к различным классам антибиотиков, которые используются не только в ветеринарии, но и секторе здравоохранения. С одной стороны, современная ветеринарная медицина не может обойтись без антибиотиков в борьбе с рядом серьезных заболеваний. С другой – возникающая у них резистентность к антибиотикам с большой долей вероятности распространится на людей и одновременно будет оказывать негативное влияние на здоровье самих животных и птицы, оставляя некоторые болезни без адекватного лечения. Использование для лечения животных антибиотиков, таких как полимиксины – до 70% от общего объема использованных в животноводстве антибиотиков и до 24% цефалоспоринов 3

и 4 поколения, которые считаются в здравоохранении резервными и применяются в данный момент в спасении жизней тяжело пораженных ковидной инфекцией людей, крайне негативно отражается не только на ветеринарном благополучии животных и птицы, но и приводит к человеческим потерям из-за приобретенной резистентности к ним через потребляемые продукты животноводческой и птицеводческой отрасли [8]. По данным ВОЗ, объем используемых в ветеринарии антибиотиков для продуктивных животных, птицы и аквакультуры более чем в два раза превышает объем лекарственных средств, применяемых в мировой медицине [6].

С 1 марта 2022 года вступит в силу большой блок новых ветеринарных правил, в том числе и по применению антибиотиков в отрасли животноводства и птицеводства. С 1 января 2022 года вступит в силу Федеральный закон № 179, который вводит новые правила регистрации кормовых добавок. Государственный контроль за использованием антибиотиков в кормах и лечебных схемах теперь будет вести Россельхознадзор.

В условиях России, обладающей большим объемом крупномасштабного промышленного бройлерного птицеводства, с ростом успехов генетики ежегодно уменьшаются сроки откорма бройлера, сроки санации производственных площадей между турами, что приводит к многочисленному пассажированию патогенных респираторных вирусов, секундарной микрофлоры, паразитических простейших, процветанию инфекций в бройлерных стадах, принося ощутимые производственные и финансовые потери. Поэтому в условиях интенсивного промышленного крупномасштабного птицеводства без антибиотиков полностью нельзя обойтись. Но их применение должно быть точечным, обоснованным и грамотным, с учетом данных предварительного исследования бактериологических смывов и патологического материала в бактериологическом отделе лаборатории на чувствительность болезнетворной инфекции к тому или иному антибиотику, предполагаемому к использованию в лечебно-профилактической схеме для птицы. Большинство из бактериальных препаратов плохо усваивается человеком и животными, в результате чего часть потребляемых антибактериальных средств без изменений выводится из организма с калом и мочой, попадая затем вместе с водой и пометом в естественные водоемы и на поля в качестве удобрения, что также приводит к заметному увеличению в почве бактерий, содержащих гены устойчивости, которые передаются бактериям, живущим на растениях, а затем с растительной пищей попадают в кишечник человека и захватываются кишечной микрофлорой [7, 9, 10]. Приведенное обоснование указывает на актуальность научных работ в области изучения антибиотикорезистентности болезнетворной микрофлоры, определения лечебно-профилактических схем с минимальным применением антибактериальных препаратов, разработки рациональных схем вакцинации против вирусных и бактериальных инфекций, определения возможности использования для лечения цыплят-бройлеров иммуномодулирующих препаратов для быстреего восстановления пораженных участков желудочно-кишечного тракта и иммунной системы в целом.

Материалы и методы. Научно-практический опыт проводился в учебно-научном центре Волгоградского государственного технического университета в условиях ГНУ НИИММП (НВЦ «Новые биотехнологии, г. Волгоград) и на одной из действующих птицефабрик юга России в трех одновременно загруженных суточным молодняком корпусах напольного содержания с начальным поголовьем бройлера 32500 голов в каждом корпусе в течение трех туров. Содержание цыплят-бройлеров соответствовало всем зоогигиеническим и ветеринарно-санитарным требованиям. Ветеринарно-профилактические мероприятия проводились согласно плану противоэпизоотических мероприятий. Для профилактической антибактериальной обработки цыплят-бройлеров использовались антибактериальные

препараты: Энрофлоксацин – первая профилактическая обработка цыплят методом выпойки в возрасте 1-5 дней, Колистин – вторая профилактическая обработка бройлера в возрасте 20-25 дней. Перед каждым туром в аккредитованной бактериологической лаборатории холдинга по методу Н.И. Потатуркиной-Нестеровой, И.С. Немовой, М.Н. Артамоновой проводился бактериологический анализ отобранных образцов смывов с технологического оборудования на определение качества санации оборудования в период санитарной подготовки корпусов между турами откорма и анализ образцов патологического материала от трупов павших цыплят перед применением антибиотика в схеме на чувствительность выделенной патогенной микрофлоры к применяемому в лечебно-профилактической схеме антибиотику.

Результаты и обсуждение. Результаты бактериологических исследований по чувствительности болезнетворной микрофлоры *Escherichia coli*, *Staphococcus Aureus*, *Enter. Faecalis*, *Staph. Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* к применяемым антибиотикам по каждому их трех туров отражены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели уровня чувствительности выделенной патогенной микрофлоры к применяемому в лечебно-профилактической схеме антибиотику по результатам трех туров откорма подопытных цыплят-бройлеров (n=10)

Table 1. Indicators of the level of sensitivity of the isolated pathogenic microflora to the antibiotic used in the therapeutic and prophylactic scheme according to the results of three rounds of fattening of experimental broiler chickens (n = 10)

Антибиотик <i>Antibiotic</i>	Возбудитель <i>Causative agent</i>				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphilococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
I тур / round					
Энрофлоксацин <i>Enrofloxacin</i>	97%	95%	97%	100%	94%
Колистин <i>Colistin</i>	95%	95%	95%	96%	95%
II тур / round					
Энрофлоксацин <i>Enrofloxacin</i>	82%	84%	82%	81%	82%
Колистин <i>Colistin</i>	86%	87%	83%	84%	85%
III тур / round					
Энрофлоксацин <i>Enrofloxacin</i>	61%	75%	59%	58%	67%
Колистин <i>Colistin</i>	58%	71%	62%	49%	69%

Из данных таблицы видно, что многократное применение одного и того же антибактериального препарата в схеме профилактического лечения цыплят-бройлеров в условиях промышленного производства вызвал мощнейший эволюционный толчок, способствующий селекции и распространению бактерий с измененным геномом.

Это привело к тому, что антибактериальные препараты Энрофлоксацин, Колистин, которые в первых двух турах показали хорошую эффективность в профилактике болезнетворной микрофлоры цыплят-бройлеров, в период использования в лечебно-профилактической схеме на испытуемых цыплятах-бройлерах третьего тура откорма потеряли свою эффективность из-за мутаций и приспособленности микробного фона к

данному типу антибиотиков, что также отразилось и на сохранности поголовья и производственных показателях по итогам тура. Данные о сохранности бройлеров за период проведения опыта по корпусам и производственные показатели откорма по итогам трех туров представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты откорма испытуемых бройлеров по окончании опыта

Table 2. Results of fattening of the broilers tested at the end of the experiment

Группа <i>Group</i>	Возраст убоя, дни <i>Slaughter age, days</i>	Живая масса 1 гол. при убое, г <i>Live weight of 1 broiler at slaughter, g</i>	Среднесуточный прирост, г <i>Average daily gain, g</i>	Сохранность птицы, % <i>Viability poultry, %</i>	Выход 1 сорта мяса, % <i>Yield of meat of the 1st grade, %</i>	Конверсия корма, корм. ед. <i>Feed conversion, feed units</i>
I	37	2640	70,2	95	86	1,51
II	37	2570	68,4	94	78	1,55
III	37	2360	62,7	92	64	1,64

В процессе эволюции у бактерий выработаны многочисленные приспособительные механизмы, позволяющие быстро меняться и выживать в условиях самого жесткого отбора, будь он естественным или искусственным [5, 7, 10].

Полученные нами данные подтверждаются многочисленными исследованиями различных авторов. Так, в своих исследованиях Токаева Б.Т., Кималякова Х.Х., Угушева Д.Х., Шихова Т.С. и др. [5, 6, 7] из 105 выделенных штаммов *S. aureus* отмечали высокий процент снижения устойчивости по отношению к эритромицину и карбенициллину.

По сути, с момента активного использования антибиотиков человек неожиданно для себя поставил широкомасштабный и планомерный эксперимент по отбору устойчивых бактерий. Следует особо подчеркнуть, что в результате этого в клинике произошел отбор не только генов устойчивости, но и особых систем, значительно ускоряющих приобретение новых генов устойчивости [7, 9, 10].

Заключение. Впервые в условиях промышленной технологии по откорму цыплят-бройлеров доказано, что устойчивость болезнетворной микрофлоры, наиболее часто проявляющейся при откорме бройлеров в промышленном масштабе при неоднократном применении одних и тех же антибактериальных препаратов, вырабатывают приобретенную устойчивость в результате контакта микроорганизма с антимикробным средством за счет возникновения мутаций либо благодаря горизонтальному переносу генов устойчивости. В настоящее время именно горизонтальный перенос различных генов резистентности является главной причиной быстрого возникновения множественной лекарственной устойчивости у бактерий [1, 2, 3, 4].

В сложившихся условиях ветеринарная наука должна разработать ряд альтернативных мер по профилактике бактериальных заболеваний птицы и правил использования антибиотиков в отрасли птицеводства.

По нашему мнению, к таким альтернативным способам должны относиться:

- применение рациональных и грамотных схем вакцинации поголовья птицы;
- применение пробиотиков, фитобиотиков, пребиотиков, бактериофагов в лечебно-профилактических схемах птицы;
- отказ от кормовых антибиотиков;

– ротация антибиотиков в случае необходимости их применения, основываясь на бактериологических исследованиях чувствительности выделенной патогенной микрофлоры к данному типу антибактериального препарата.

Благодарность: Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 21-16-00025, ГНУ НИИММП.

Acknowledgment: This research was carried out under a grant from the Russian Federation 21-16-00025 VRIMMP.

Список источников

1. Джавадов Э.Д. Диагностика и профилактика новых инфекционных болезней птиц // Farm animals. 2013. № 2. С. 69-75.
2. Кальницкая О.И. Ветеринарно-санитарный контроль остаточных количеств антибиотиков в сырье и продуктах животного происхождения: автореф. дис. ... доктора ветеринар. наук: 16.00.06 / Кальницкая Оксана Ивановна. Москва, 2008. 41 с.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 5. С. 341-355. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782>.
4. Новикова О.Б., Павлова М.А. Микрофлора, выделяемая в птицеводствах технологического направления и контроль бактериальных болезней птиц // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2018. № 3. С. 34-36.
5. Токаева Б.Т., Кималякова Х.Х., Угушева Д.Х., Шихова Т.С. Анализ чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам // Наука и здравоохранение. 2014. № 2. С. 92-94.
6. Щепеткина С.В. Организация системы контроля инфекционных болезней птиц, применения антимикробных препаратов и выпуска безопасной продукции птицеводства. СПб.: ФГБОУ ВО СПбГАВМ, 2018. 535 с.
7. Фриш М. Основные факты, которые необходимо знать о сокращении приема антибиотиков // Бизнес партнер. Сельское хозяйство России. 2021. 09 марта. С. 36-41.
8. Quadripartite alliance and shield against the development of super bacteria. URL: <https://www.fao.org/russian-federation/news/detail-events/en/c/1457355>.
9. Xiaoxv Yin, Li Liu, Xing Xu, Lei Huang, Ping Jing, Hui Li, Nan Jiang, Jing Wang, Zuxun Lu, Yanhong Gong, Nian Xiong, Changjun Li Evaluation of early antibiotics use in non-severe COVID-19 patients admitted with low risk of bacterial infection. Research Square. July 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39522/v1>.
10. Cantas L., Shah S.Q., Cavaco L.M., Manaia C.M., Walsh F., Popowska M., Garelick H., Bürgmann H., Sørum H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. Front Microbiol. 2013. № 4. Article 96. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00096>.

References

1. Djavadov E.D. Diagnosis and prevention new infectious diseases of birds. *Farm animals*. 2013;(2):69-75. (In Russ.).
2. Kalnitskaya O.I. Veterinary and sanitary control of residual quantities of antibiotics in raw materials and products of animal origin. Dissertation abstract of the Dr Veterinary Sci. Moscow, 2008. 41 p. (In Russ.).
3. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in modern world. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2017;14(5):341-355. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782>.
4. Novikova O.B., Pavlova M.A. Allocated microflora in different poultry farms and various technological trends and control of bacterial diseases of birds. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii = Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2018;(3):34-36. (In Russ.).
5. Tokaeva B.T., Kimalyakova H.H., Ugusheva D.H., Shikhova T.S. Analysis of sensitiveness of yellow-green staphylococcus to the antibiotics. *Nauka i zdravoohranenie = Science and Healthcare*. 2014;(2):92-94. (In Russ.).
6. Shchetkina S.V. Organization of a system for the control of infectious diseases of birds, the use of antimicrobial drugs and the release of safe poultry products. St. Petersburg: FGBOU VO SPbGAVM; 2018. 535 p. (In Russ.).
7. Frisch M. Key facts to know about reducing antibiotic intake. *Biznes partner. Sel'skoe hozyajstvo Rossii = Business Partner. Agriculture of Russia*. 2021; March 09:36-41. (In Russ.).
8. Quadripartite alliance and shield against the development of super bacteria. URL: <https://www.fao.org/russian-federation/news/detail-events/en/c/1457355>.
9. Xiaoxv Yin, Li Liu, Xing Xu, Lei Huang, Ping Jing, Hui Li, Nan Jiang, Jing Wang, Zuxun Lu, Yanhong Gong, Nian Xiong, Changjun Li Evaluation of early antibiotics use in non-severe COVID-19 patients admitted with low risk of bacterial infection. *Research Square*. July 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39522/v1>.
10. Cantas L., Shah S.Q., Cavaco L.M., Manaia C.M., Walsh F., Popowska M., Garelick H., Bürgmann H., Sørum H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol*. 2013;(4):Article 96. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00096>.

Критерии авторства: Людмила В. Хорошевская, Алексей П. Хорошевский отвечали за постановку и проведение эксперимента, литературный обзор, обработку и интерпретирование полученных данных. Александр А. Мосолов, Марина И. Сложенкина – общее руководство, редакция материала. Авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут ответственность за плагиат и самоплагиат.

Author contributions: Lyudmila V. Khoroshevskaya, Alexey P. Khoroshevsky were responsible for setting up and conducting the experiment, literary review, processing and interpretation of the data obtained. Alexander A. Mosolov, Marina I. Slozhenkina – general guidance, editorial staff of the material. The authors participated equally in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism and self-plagiarism.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что никакого конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи не существует.

Conflict of interest. Authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Информация об авторах (за исключением контактного лица):

Хорошевская Людмила Викторовна – ведущий научный сотрудник отдела производства продукции животноводства, Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 6; khor.lv@yandex.ru; тел.: 8 (8442) 39-10-48.

Хорошевский Алексей Петрович – соискатель, Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 6; niimmp@mail.ru; тел.: 8 (8442) 39-10-48.

Мосолов Александр Анатольевич – главный научный сотрудник комплексной аналитической лаборатории, Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 6; niimmp@mail.ru; тел.: 8 (8442) 39-10-48; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4927-7065>.

Information about the authors (excluding the contact person):

Lyudmila V. Khoroshevskaya – Leading Researcher, Livestock Production Department, Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production; 6, Rokossovsky st., Volgograd, 400131, Russian Federation; khor.lv@yandex.ru; tel.: +7 (8442) 39-10-48.

Aleksey P. Khoroshevsky – Applicant, Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production; 6, Rokossovsky st., Volgograd, 400131, Russian Federation; niimmp@mail.ru; tel.: +7 (8442) 39-10-48.

Aleksandr A. Mosolov – Chief Researcher of the Complex Analytical Laboratory, Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat-and-Milk Production; 6, Rokossovsky st., Volgograd, 400131, Russian Federation; niimmp@mail.ru; tel.: +7 (8442) 39-10-48; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4927-7065>.

Статья поступила в редакцию / *The article was submitted*: 17.11.2021;
одобрена после рецензирования / *approved after reviewing*: 20.12.2021;
принята к публикации / *accepted for publication*: 23.12.2021