



Продовольственная и  
сельскохозяйственная организация  
Объединенных Наций

# ДВИЖУЩИЕ ФАКТОРЫ, ДИНАМИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ





**ДВИЖУЩИЕ ФАКТОРЫ,  
ДИНАМИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ  
УСТОЙЧИВОСТИ К  
ПРОТИВОМИКРОБНЫМ  
ПРЕПАРАТАМ  
В ЖИВОТНОВОДСТВЕН**

**Авторы:**

Б.А. Уолл, А. Матеус, Л. Маршалл и Д.Ю. Пфейффер

**Соавторы:**

Дж. Луброт, Х.Дж. Ормел, П. Отто и А. Патриарки

**Обязательная ссылка:**

**Уолл, Б.А., Матеус, А., Маршалл, Л. и Пфейффер, Д.Ю.** 2025. *Движущие факторы, динамика и эпидемиология устойчивости к противомикробным препаратам в животноводстве*. Рим, ФАО. <https://doi.org/10.4060/i6209ru>

Используемые обозначения и представление материала в настоящем информационном продукте не означают выражения какого-либо мнения со стороны Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) относительно правового статуса или уровня развития той или иной страны, территории, города или района, или их принадлежности, или относительно делимитации их границ или рубежей. Упоминание конкретных компаний или продуктов определенных производителей, независимо от того, запатентованы они или нет, не означает, что ФАО одобряет или рекомендует их, отдавая им предпочтение перед другими компаниями или продуктами аналогичного характера, которые в тексте не упоминаются.

ISBN 978-92-5-139432-8

© ФАО, 2025



Некоторые права защищены. Настоящая работа предоставляется в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства – Некоммерческая – С сохранением условий 3.0 НПО» (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru>).

Согласно условиям данной лицензии настоящую работу можно копировать, распространять и адаптировать в некоммерческих целях при условии надлежащего указания авторства. При любом использовании данной работы не должно быть никаких указаний на то, что ФАО поддерживает какую-либо организацию, продукты или услуги. Использование логотипа ФАО не разрешено. В случае адаптации работы она должна быть лицензирована на условиях аналогичной или равнозначной лицензии Creative Commons. В случае перевода данной работы, вместе с обязательной ссылкой на источник, в него должна быть включена следующая оговорка: «Данный перевод не был выполнен Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций (ФАО). ФАО не несет ответственности за содержание или точность данного перевода. Достоверной редакцией является издание на [указать язык оригинала] языке».

Возникающие в связи с настоящей лицензией споры, которые не могут быть урегулированы по обоюдному согласию, должны разрешаться через посредничество и арбитражное разбирательство в соответствии с положениями Статьи 8 лицензии, если в ней не оговорено иное. Посредничество осуществляется в соответствии с «Правилами о посредничестве» Всемирной организации интеллектуальной собственности <http://www.wipo.int/amc/ru/mediation/rules/index.html>, а любое арбитражное разбирательство должно производиться в соответствии с «Арбитражным регламентом» Комиссии Организации Объединенных Наций по праву международной торговли (ЮНСИТРАЛ).

**Материалы третьих лиц.** Пользователи, желающие повторно использовать материал из данной работы, авторство которого принадлежит третьей стороне, например, таблицы, рисунки или изображения, отвечают за то, чтобы установить, требуется ли разрешение на такое повторное использование, а также за получение разрешения от правообладателя. Удовлетворение исков, поданных в результате нарушения прав в отношении той или иной составляющей части, авторские права на которую принадлежат третьей стороне, лежит исключительно на пользователе.

**Продажа, права и лицензирование.** Информационные продукты ФАО размещаются на веб-сайте ФАО ([www.fao.org/publications](http://www.fao.org/publications)); желающие приобрести информационные продукты ФАО могут обращаться по адресу: [publications-sales@fao.org](mailto:publications-sales@fao.org). По вопросам коммерческого использования следует обращаться по адресу: [www.fao.org/contact-us/licence-request](http://www.fao.org/contact-us/licence-request). За справками по вопросам прав и лицензирования следует обращаться по адресу: [copyright@fao.org](mailto:copyright@fao.org).

---

# СОДЕРЖАНИЕ

Выражение признательности	iv
Резюме	v
<b>Введение</b>	<b>1</b>
<b>Формирование устойчивости к противомикробным препаратам у бактерий</b>	<b>3</b>
Эволюция генов устойчивости	3
Типы устойчивости: природная или (и) приобретенная	6
Механизмы развития бактериальной устойчивости	8
<b>Значение животноводства в развитии устойчивости к противомикробным препаратам</b>	<b>11</b>
Движущие факторы развития УПП в животноводстве	12
Категории ППП в животноводстве в связи с развитием УПП	15
Развитие УПП и ППП в различных системах животноводства	31
<b>Механизмы распространения устойчивости к противомикробным препаратам между животными и людьми</b>	<b>38</b>
Локальные и глобальные механизмы распространения	38
Значение и влияние животноводства в отношении распространения устойчивости к противомикробным препаратам	45
Дальнейшее распространение устойчивости к противомикробным препаратам: можно ли его остановить?	51
<b>Рекомендации</b>	<b>54</b>
<b>Библиография</b>	<b>57</b>
<b>Приложение 1</b>	<b>73</b>
<b>Приложение 2</b>	<b>75</b>

---

# ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) выражает благодарность экспертам и рецензентам, которые поделились своими советами и опытом при подготовке данного технического документа ФАО, содержащего описание движущих факторов, динамики и эпидемиологии устойчивости к противомикробным препаратам в животноводстве.

В особенности ФАО хотела бы поблагодарить авторов Б.А. Уолла, А. Матеуса, Л. Маршалла и Д.Ю. Пфейффера и соавторов Х. Луброта, Х.Дж. Ормела, П. Отто и А. Патриарки.

ФАО также весьма признательна содержательной обратной связи, полученной от рецензентов Джона Херитеджа\* и Сары Кэхилл\*\*. Кроме того, ФАО благодарит многих коллег из

Междепартаментской рабочей группы ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам.

Авторы выражают благодарность Саре Бабо Мартинс, Катинке де Балог, Рунгтипу Чуанчуэну, Сэмюэлю Кариуки, Иддье Карунасагар, Роберту Онсаре, Хорхе Пинто Феррейре, Джонатану Раштону, Шаббиру Симджи, Дэвиду Спекснийдеру, Катарине Старк и Япу Вагенару за их вклад. Авторы также выражают признательность Карлосу Ф. Амабиле-Куэвасу, Питеру Коллиньону, Хорхе О. Эррекальде, Пилар Донадо-Годой, Марку Герсовицу, Кристине Греко, По-Рен Сюэ, Раманан Лакшми Нарайан, Джону Митчеллу, Джорджу Уильяму Отим-Нейпу, Ируке Н. Океке, Сон Раду, Майклу П. Райхелю, Энрике Перес Гутьерресу, Томасу Р. Шрайоку у Сатору Сузуки, Сиддхартхе Тхакур и Яну Ваартену за вынесенные ими рекомендации и замечания.

---

\* Научный сотрудник университета и старший преподаватель микробиологической школы по молекулярной и клеточной биологии Лидского университета Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии.

\*\* Специалист по безопасности пищевых продуктов, ФАО.

# РЕЗЮМЕ

В настоящее время признается, что повышение устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) у бактерий, поражающих людей и животных в последние десятилетия, в первую очередь обусловлено более активным применением противомикробных препаратов (ППП) для различных целей, в том числе с лечебной (терапевтической) или не терапевтической целью в животноводстве. Устойчивость к противомикробным препаратам является давним и естественным явлением у бактерий. Однако применение противомикробных препаратов – в области здравоохранения, сельского хозяйства и в промышленности – оказывает селективное давление, которое может больше благоприятствовать выживанию устойчивых штаммов (или генов), чем восприимчивых, что приводит к относительному увеличению числа устойчивых бактерий в микробном сообществе. Согласно наблюдениям, в странах, где применение определенных веществ (например, фторхинолонов) в животноводстве запрещено, среди популяций домашнего скота наблюдаются низкие уровни устойчивости к данным противомикробным препаратам. Скорость развития УПП в таких экосистемах, как кишечник человека или животного, вероятно, в значительной степени зависит от количества используемых противомикробных препаратов, а также от продолжительности и частоты их применения. Как известно, продолжительное применение противомикробных препаратов – стимуляторов роста в животноводстве

на субтерапевтическом уровне у больших групп домашнего скота способствует развитию устойчивости и в настоящий момент все еще является распространенной практикой во многих странах. В связи с тем, что существует взаимозависимость и взаимосвязанность эпидемиологических путей между людьми, животными и окружающей средой, определение относительной важности факторов, влияющих на возникновение и распространение УПП в животноводстве, является значительным вызовом и, вероятно, останется таковым в течение некоторого времени.

В системах интенсивного животноводства устойчивые бактерии могут легко распространяться между животными, и данная ситуация может усугубляться при ненадлежащем обеспечении биобезопасности. Некоторые исследования свидетельствуют о снижении уровня УПП на органических фермах, однако на органических свинофермах в Соединенных Штатах Америки даже при отсутствии применения противомикробных препаратов (ППП) обнаруживается высокий уровень распространенности штаммов *Campylobacter* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

В аквакультуре УПП может развиваться у кишечных бактерий водных организмов и рыб в результате лечения противомикробными препаратами или загрязнения водной среды отходами жизнедеятельности человека или животных. Информация о масштабах распространения и длительности сохранения остатков

---

противомикробных препаратов в водных системах неизвестна, а имеющиеся данные противоречивы. Кроме того, на настоящий момент отсутствуют международные руководящие принципы относительно максимально допустимых уровней остатков противомикробных препаратов в воде. Вода является важным средством распространения как остатков противомикробных препаратов, так и детерминант устойчивости, поскольку загрязненная вода может непосредственно потребляться людьми и домашним скотом и использоваться для орошения сельскохозяйственных культур.

Пищевые продукты, вероятно, в количественном отношении являются наиболее важным потенциальным путем передачи инфекции от домашнего скота к человеку, хотя отсутствует достаточно прямых доказательств, связывающих возникновение УПП у людей с потреблением пищевых продуктов. Теоретически существует риск широкого распространения УПП в связи со все более глобальным характером торговли продовольствием и путешествий людей. Это означает, что штаммы устойчивых бактерий могут быстро достичь те части мира, где они раньше отсутствовали. За последние годы сельскохозяйственные системы в таких странах с формирующейся рыночной экономикой, как Китай и Индия, претерпели радикальные изменения и стали более интенсивными для удовлетворения растущих внутренних и глобальных потребностей в животном белке. В результате чего, вероятно, усилится возникновение и распространение инфекционных заболеваний в данных системах, что, в свою очередь, приведет к расширению ППП и, следовательно, к росту устойчивости.

Если бы селекционное давление, возникающее в результате ППП у животных и человека, было устранено, это все равно не позволило бы полностью остановить появление и глобальное распространение УПП из-за способности генов УПП перемещаться между бактериями, хозяевами и окружающей средой, а также в результате возникновения спонтанных мутаций.

Однако попадание большого количества противомикробных препаратов или устойчивых бактерий в окружающую среду все еще считается важной контрольной точкой, в связи с этим применение мер, поощряющих рациональное применение противомикробных препаратов, вероятно, окажется чрезвычайно полезным с точки зрения сокращения масштабов возникновения и распространения УПП. Разработка в будущем противомикробных препаратов, которые будут быстро поддаваться биологическому разложению, может содействовать сокращению масштабов загрязнения окружающей среды, а фармакодинамические исследования в области животноводства могут быть использованы для обоснования оптимизации ППП. Улучшение санитарно-гигиенических условий и укрепление биобезопасности должны являться приоритетными задачами в рамках всех типов систем животноводства с тем, чтобы можно было снизить риски интродукции патогенов и генов устойчивости, а также их распространения в популяциях животных. Однако подробные, конкретные рекомендации для стран по переходу к более рациональному ППП в различных отраслях сельского хозяйства не рассматриваются в рамках данного документа.



Обеспечение более глубокого понимания эпидемиологии возникновения и распространения УПП в животноводстве обеспечит необходимую основу для принятия успешных стратегий смягчения последствий. Все еще существуют значительные пробелы в нашем понимании сложных механизмов, которые приводят к возникновению УПП у бактерий, и взаимодействий, которые происходят в микробных экосистемах и способствуют передаче устойчивости между бактериями. В настоящее время недостаточно данных, чтобы количественно определить, насколько важное значение имеет селекционное давление ППП для развития УПП у бактерий. Фактические данные о путях передачи УПП между продуктивными животными и человеком отсутствуют, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД).

Такие пути, вероятно, являются очень сложными и разнонаправленными, особенно в СНСД, тем не менее они все еще малоизучены. Однако остается мало сомнений в том, что наиболее значимым фактором возникновения УПП у людей

является ППП для лечения и профилактики заболеваний у людей. Очевидно, что ППП как у человека, так и у животных может способствовать загрязнению окружающей среды, однако трудно собрать достоверные данные, которые бы это подтверждали. В настоящем документе обсуждаются взаимосвязи между различными типами систем земледелия и ППП, а также развитием и распространением УПП, в том числе рассматриваются экстенсивные и органические системы, при этом по-прежнему наблюдается значительная нехватка знаний о роли, которую устойчивые сельскохозяйственные системы могут играть в борьбе с УПП. Очень важно, чтобы будущие исследования включали междисциплинарный подход (например, «Единое здоровье»), объединяющий сельскохозяйственные, медицинские, экологические и социальные науки и, в частности, признающий значительное влияние поведения человека. Набор конкретных рекомендаций по заполнению существующих пробелов в знаниях представлен в заключительном разделе данного технического документа.



# ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП)<sup>1</sup> как в медицине, так и в ветеринарии, достигла вызывающих тревогу уровней почти во всем мире и в настоящий момент признается в качестве возникающей значительной угрозы для общественного здравоохранения и продовольственной безопасности. В июне 2015 года Продовольственная и сельскохозяйственная Организация Объединенных Наций (ФАО) приняла резолюцию по УПП на конференции, которой она руководила. За этим последовало принятие аналогичных резолюций по УПП Всемирной организацией здоровья животных (ВОЗЖ) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в мае 2015 года<sup>2</sup>, и данная инициатива ознаменовала начало совместных усилий трех организаций по борьбе с УПП во всем мире. Настоящий технический документ был подготовлен по поручению ФАО и предназначен для информирования технической аудитории, включающей ученых, политиков и заинтересованные стороны (в том числе ветеринаров и медиков) в государствах-членах ФАО. Был проведен обзор доступной научной литературы, неофициальной литературы,

докладов и других источников фактических данных для того, чтобы оценить нынешний уровень знаний о взаимосвязи между животноводством и развитием и распространением УПП. Методология обзора подробно описана в приложении 1.

Чрезмерное использование противомикробных препаратов и их ненадлежащее применение почти во всем мире признается в качестве ключевых движущих факторов развития и распространения УПП (Aminov and Mackie, 2007, APUA, 2008, Aarestrup *et al.*, 2008, Acar and Moulin, 2012). Противомикробные препараты применяются у продуктивных животных с лечебной или не лечебной целью и играют ключевую роль в спасении жизней как людей, так и животных. В последнее десятилетие в глобальном масштабе наблюдается стремительный рост объемов продукции животноводства и постепенный переход к промышленным системам, в которых применение противомикробных препаратов (ППП) является неотъемлемой частью производства. Прогнозируется, что две трети от увеличения масштабов ППП будет приходиться на животноводство

<sup>1</sup> Термин устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) используется для обозначения способности любого микроорганизма (бактерий, вирусов, паразитов или грибов) противостоять воздействию одного или более противомикробных средств в клинически достижимых концентрациях, что обычно приводит к неэффективности лечения. На протяжении всего данного документа в понятие УПП включается устойчивость к противобактериальным, противовирусным и противопаразитарным средствам, но основное внимание уделяется бактериальной устойчивости к противобактериальным средствам.

<sup>2</sup> Подробная информация обо всех трех резолюциях по УПП теперь доступна в открытом доступе: Резолюция ФАО: <https://www.fao.org/3/mm736r/mm736r.pdf>  
Резолюция ВОЗЖ: <http://www.oie.int/en/about-us/key-texts/resolutions-and-recommendations/resolutions-adopted-by-the-oieinternational-committee/>  
Резолюция ВОЗ 2015 года: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68-REC1/A68\\_2015\\_REC1-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf)

(Van Voeckel *et al.*, 2015). Несмотря на то, что в последние годы в странах с высоким уровнем дохода значительно сократилось ППП у животных в целях стимулирования роста, профилактики и метафилактики (т.е. медикаментозное лечение смешанных групп здоровых и инфицированных животных с целью борьбы со вспышками заболеваний), имеющиеся данные указывают на то, что в странах с низким и средним уровнем дохода масштабы ППП у домашнего скота продолжают расширяться в течение последующих десятилетий в связи с растущим спросом в странах СНСД на животный белок (Van Voeckel *et al.*, 2015).

Следовательно, в этих странах и регионах, вероятно, произойдет соразмерный рост устойчивости к широко используемым противомикробным препаратам, что не является залогом успешного лечения инфекций как у людей, так и у животных. Это имеет особенно важное значение в отношении зоонозных патогенов, а также комменсальных бактерий, поскольку они могут выступать в качестве резервуаров для генов устойчивости в микробиоме кишечника и окружающей среде («резистомом») (ARUA, 2008). Следует отметить, что устойчивость к колистину, противомикробному средству, используемому в крайнем случае для лечения инфекций с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) у людей, недавно была выявлена у животных, в розничной мясной продукции и у людей

в Китае, а впоследствии была обнаружена в большинстве регионов мира (Skov and Monnet, 2016).

Несмотря на то, что проблема УПП имеет высокую значимость для общественного здравоохранения и ей уделяется внимание международного сообщества, все еще остаются сомнения относительно ряда важных вопросов, в особенности в том, что касается эпидемиологических взаимосвязей между ППП и продуктивными животными, возникновением УПП у продуктивных животных и воздействием УПП на человека через пищевые продукты. В данном техническом документе рассматривается эпидемиология возникновения УПП в результате ППП в животноводстве, а также риск ее распространения через сбыт продовольствия и через окружающую среду. Цель данного документа – охватить глобальную перспективу, однако имеются пробелы в данных относительно некоторых регионов мира, что означает, что часть представленной информации имеет европейский уклон. Первым делом дается техническое описание нынешнего уровня знаний относительно приобретения бактериями УПП, а также типов и механизмов устойчивости у бактерий. Далее обсуждается влияние животноводства на возникновение УПП у животных и человека. Затем следует обзор локальных и глобальных путей передачи УПП и того, какое влияние на них могут оказывать различные системы производства животноводческой продукции.

# ФОРМИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БАКТЕРИЙ

Устойчивость к противомикробным препаратам была впервые описана в 1940 году у *Bacillus coli* (ныне известной как *Escherichia coli*) Авраамом и Чейном (1940) незадолго до начала использования пенициллина для лечения инфекционных заболеваний у людей в том же году (Chain *et al.*, 1940) и вскоре после его открытия Флемингом (1929). Поскольку большинство противомикробных препаратов, пригодных для клинического использования, естественным образом продуцируются почвенными микроорганизмами, такие микроорганизмы являются источником многих генов устойчивости, которые в настоящее время обнаруживаются у важных с клинической точки зрения бактерий, как было продемонстрировано более 40 лет назад (Benveniste and Davies, 1973). Дальнейший филогенетический анализ позволил немного прояснить эволюционное происхождение устойчивости, показав, что бактерии развили гены УПП задолго до «эры антибиотиков» (Finley *et al.*, 2013, Aminov and Mackie, 2007, Wellington *et al.*, 2013, Martinez and Baquero, 2009), а также защитные механизмы против синтетических соединений (D'Costa *et al.*, 2011). Все больше фактов говорит о том, что УПП в самом деле является древней и естественной частью генома бактерий из окружающей среды (Bhullar *et al.*, 2012). Однако важно понимать, что УПП очень редко наблюдалась в клинических изолятах до открытия антибиотиков,

как продемонстрировано в ретроспективном анализе Хьюза и Датты (1983), который предоставляет убедительные доказательства центральной роли ППП в возникновении и распространении УПП, представляющей угрозу общественному здравоохранению.

## ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ

В природных экосистемах экспрессия генов УПП может являться механизмом защиты от бактерий-конкурентов, обладающих антимикробной активностью или образующих токсины в той же экологической нише, или механизмом самосохранения у бактерий, вырабатывающих антимикробные вещества (Martinez and Baquero, 2009, Courvalin, 2008).

Однако, поскольку о роли противомикробных веществ как в физиологии бактерий, так и в микроэкологии почти ничего неизвестно – существуют теории, варьирующиеся от регуляции мобилизации клеточного роста (Amábile-Cuevas, 1993, Davies and Davies, 2010) до передачи сигналов окружающей среде (Yim *et al.*, 2007), – о роли и эволюционном происхождении генов УПП остается только догадываться.

Было обнаружено, что бактерии, способные метаболизировать противомикробные вещества и использовать их в качестве источника

питательных веществ, проявляют множественную устойчивость (APUA, 2008). Вполне вероятно, что гены устойчивости и детерминанты этих бактерий могут передаваться другим видам бактерий, даже таксономически и генетически отдаленным (Aminov and Mackie, 2007). Многие гены устойчивости изначально использовались бактериями для поддержки важных метаболических процессов (Aminov and Mackie, 2007, Martinez and Vaquero, 2009, Martinez, 2008). Например, как было обнаружено, некоторые сигнализирующие молекулы, производимые бактериями из окружающей среды для коммуникации, обладают антимикробной активностью (Martinez, 2008, Martinez and Vaquero, 2009).

Ферменты бета-лактамазы, кодируемые плазмидами бактерий из окружающей среды, первоначально, возможно, были задействованы в синтезе пептидогликанов, а не в обеспечении устойчивости к бета-лактамам противомикробным препаратам (Martinez and Vaquero, 2009). Было выяснено, что бактерии из окружающей среды, обнаруживаемые в почве и воде, несут пул генов устойчивости («резистому»), который может являться резервуаром устойчивости у возбудителей заболеваний человека (Forsberg *et al.*, 2012, Lupo *et al.*, 2012, APUA, 2008).

Изменения окружающей среды, такие как те, что обусловлены деятельностью человека (например, применением противомикробных препаратов), рост численности населения, урбанизация, недостаточная очистка сточных вод и переработка отходов животноводства (Martinez, 2008), а также интенсификация сельского хозяйства и промышленности могут способствовать развитию устойчивости в популяциях бактерий (IFT, 2006, Li *et al.*,

2015). Недавно стало известно о передаче генов устойчивости между людьми, животными и окружающей средой в странах Латинской Америки с низким уровнем дохода (Pehrsson *et al.*, 2016). Расширение контактов между жителями населенных пунктов, продуктивными животными и дикими животными, как сообщается, является важным фактором передачи признаков устойчивости и бактерий тем видам, которые обычно не подвергаются естественному прямому селекционному давлению в результате противомикробной терапии (Cristobal-Azkarate *et al.*, 2014, Österblad *et al.*, 2001). Согласно результатам одного исследования, горизонтальный перенос генов (ГПГ) между окружающей средой фермерского хозяйства, пищевыми продуктами и кишечным микробиомом человека на более чем 75 процентов заключается в переносе генов устойчивости, но было обнаружено, что это также верно для эпизодов ГПГ через кожу и ротовую полость человека (Smillie *et al.*, 2011).

Горизонтальный перенос генов с наибольшей вероятностью происходил между филогенетически отличающимися бактериями из одной экологической ниши (например, микрофлоры кишечника человека). Горизонтальное перемещение генов может происходить между грамотрицательной, грамположительной микрофлорой и актинобактериями; аэробами и анаэробами; а также между непатогенными и патогенными для человека, животных или растений бактериями (Amábile-Cuevas and Chicurel, 1992). Например, бактерии, продуцирующие гликопептиды в окружающей среде, были идентифицированы как потенциальный источник генов, кодирующих устойчивость

к ванкомицину (гены *van*), к бактериям энтерококков, которые могут вызывать оппортунистические заболевания у людей (т.е. ванкомицин-резистентные энтерококки или ВРЭ) (Courvalin, 2008). Энтерококки могут приобретать, сохранять и передавать гены устойчивости другим энтерококкам и грамположительным бактериям через мобильные генетические элементы (например, транспозоны, плазмиды). В некоторых случаях мобильные генетические элементы могут составлять до 38 процентов генома энтерококка (Werner *et al.*, 2013). Кроме того, было отмечено, что энтерококки, населяющие организм животных, могут также колонизировать кишечник человека (Werner *et al.*, 2013).

Следовательно, распространение генов устойчивости может происходить клональным способом, путем вертикального распространения, а также путем горизонтального переноса через транспозоны и интегроны (внутриклеточной мобилизации генов) и в том числе через интегративные и конъюгативные элементы (ICES, такие как конъюгативные транспозоны) и плазмиды (Amábile-Cuevas, 2012, Courvalin, 2008).

Гены устойчивости, приобретенные путем горизонтального переноса и мутаций, могут обеспечивать бактериям эволюционное преимущество по сравнению с другими бактериями-конкурентами из той же экологической ниши, при условии, что устойчивость не приводит к негативному воздействию на физиологию бактерий, также известному как «издержки приспособленности» (Martinez and Baquero, 2009, Courvalin, 2008). Определенная популяция бактерий может утратить признаки устойчивости в отсутствие селекционного давления

со стороны противомикробных препаратов (Courvalin, 2008). Однако приобретенные гены устойчивости могут косвенно обеспечивать эволюционное преимущество бактериям даже при отсутствии селекционного давления (Aminov and Mackie, 2007). Бактерия также может подвергаться дальнейшим «компенсаторным мутациям», которые позволяют ей снизить издержки приспособленности приобретенных генов устойчивости (Aminov and Mackie, 2007, Bergstrom and Feldgarden, 2007, IFT, 2006).

Присутствие противомикробных препаратов в окружающей среде – как это наблюдается в больницах или на фермерских хозяйствах, на которых ведется интенсивное животноводство – было связано с выживаемостью штаммов с повышенной частотой мутаций (например, бактерий с фенотипами гипермутаторов) (Martinez and Baquero, 2009, Courvalin, 2008, Aminov and Mackie, 2007). Фенотипы гипермутаторов наблюдаются при хронических инфекциях у людей (Martinez and Baquero, 2009). Гуллберг и соавт. (2011) обнаружили, что очень низкие концентрации противомикробных препаратов могут повысить выживаемость генных мутаций в популяции бактерий. Генетически некоторые бактерии эволюционировали в диплоидные, что позволяет им проявлять как восприимчивость, так и устойчивость (Courvalin, 2008). Аналогичным образом, механизмы, которые ранее использовались для других целей (например, эффлюксные насосы в клеточных мембранах), могут быть адаптированы бактериями, например, наблюдаемыми у устойчивых штаммов *Escherichia coli*



(Webber and Piddock, 2003), для выживания в неблагоприятной среде, даже в присутствии полусинтетических или синтетических противомикробных препаратов, воздействию которых популяции бактерий ранее не подвергались (например, фторхинолонам) (Martinez and Baquero, 2009 Aminov and Mackie, 2007, Courvalin, 2008).

### ТИПЫ УСТОЙЧИВОСТИ: ПРИРОДНАЯ ИЛИ (И) ПРИБРЕТЕННАЯ

Бактерии могут обладать естественной устойчивостью к некоторым группам противомикробных препаратов или веществам (Prescott, 2008) (природная устойчивость) или могут приобретать устойчивость к противомикробным препаратам посредством разнообразных механизмов, таких как мутация (приобретенная устойчивость).

Краткое описание механизмов природной и приобретенной устойчивости дается в таблице 1 и описывается ниже.

#### Природная устойчивость

Природная устойчивость опосредована хромосомными генами (Alekhshun and Levy, 2007, Courvalin, 2008) и обычно связана с физиологическими или анатомическими характеристиками бактерий (IFT, 2006), следовательно, обычно этот признак является общим для всех организмов одного рода или вида (Courvalin, 2008). Распространенным примером является устойчивость к пенициллину G, проявляемая большинством грамотрицательных бактерий (Boerlin and White, 2013, SCENIHR, 2009), это обусловлено сложным строением клеточной стенки, характеризующейся наличием наружной мембраны, которая отсутствует у грамположительных бактерий (IFT, 2006).

#### Приобретенная устойчивость

**Вертикальный перенос.** Хромосомные мутации происходят крайне редко (т.е. с частотой от  $10^{-7}$  to  $10^{-9}$ ), но очень важны для развития устойчивости у бактериальных клонов (Courvalin, 2008) (таблица 1). Мутации могут влиять как на целевые, так и на регуляторные гены

**ТАБЛИЦА 1.** Типы устойчивости, наблюдаемые у бактерий

	Природная устойчивость	Приобретенная устойчивость
<b>Определение</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Естественные характеристики</li> <li>• Видовая или родовая специфичность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Штамм, который вырабатывает устойчивость к противомикробному препарату, к которому он раньше был чувствительным</li> <li>• Присутствует только в некоторых штаммах вида или рода</li> </ul>
<b>Механизмы приобретения устойчивости</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Присущие бактериям структурные или функциональные характеристики, которые позволяют им проявлять устойчивость или быть невосприимчивыми к противомикробному средству или классу противомикробных препаратов</li> </ul>	<p>Вертикальная передача</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спонтанная генетическая мутация</li> <li>• Индуцированная генетическая мутация</li> </ul> <p>Горизонтальная генетическая мутация</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактериальная трансформация</li> <li>• Бактериальная трансдукция</li> <li>• Бактериальная конъюгация</li> </ul>

Источник: Boerlin and White, 2013.



(Courvalin, 2008). Целенаправленные мутации происходят в структурных генах, которые кодируют конкретные мишени действия противомикробных препаратов (Courvalin, 2008).

Точечные мутации чаще всего наблюдаются после введения противомикробного средства (Bergstrom and Feldgarden, 2007), как в случае с устойчивостью к хинолонам и макролидам у *Campylobacter* spp. (Aarestrup *et al.*, 2008, Moore *et al.*, 2006, Cambau and Guillard, 2012).

Регуляторные мутации обычно влияют на механизмы экспрессии генов, и их сложно предсказать, поскольку они могут происходить спонтанно (Courvalin, 2008). Неспецифические эффлюксные насосы, закодированные на хромосомном уровне и, следовательно, специфичные к роду, могут обеспечивать множественную лекарственную устойчивость к неблизким друг к другу противомикробным средствам (Courvalin, 2008, Demple and Amábile-Cuevas, 2003).

**Горизонтальный перенос.** Под «горизонтальным переносом генов» (ГПГ) понимается перенос генов из одной клетки в другую, независимо от процесса репродукции (таблица 1). ГПГ осуществляется посредством трех основных механизмов: (а) трансформации, поглощения свободной молекулы ДНК «компетентной» бактериальной клеткой; (б) трансдукции, переноса ДНК бактерий из одной бактериальной клетки в другую с помощью бактериофага (т.е. вируса); и (в) конъюгации, переноса ДНК от бактерии-донора к бактерии-реципиенту, требующего наличия физического контакта клеток и конъюгативных элементов (Amábile-Cuevas and Chicurel, 1992, Amábile-Cuevas, 2012).

ГПГ, вероятно, является наиболее значимым способом развития и распространения устойчивости в популяциях бактерий (Aarestrup *et al.*, 2008). Горизонтальное распространение устойчивости может возникать в результате переноса отдельных детерминант устойчивости или комбинаций генов, встроенных в мобильные структуры: генные кассеты, встроенные в интегроны, которые могут быть встроены в транспозоны, и транспозоны, которые могут быть интегрированы в плазмиды (Martinez and Vaquero, 2009, Amábile-Cuevas and Chicurel, 1992). Интеграция и транспозиция способствуют внутриклеточному перемещению генов посредством объединения нескольких детерминант устойчивости в единый генетический элемент, а также перестройки генов для изменения их экспрессии (Amábile-Cuevas, 2012, Mathew *et al.*, 2007, Levy and Marshall, 2004, Mazel, 2004). Первоначально интегроны были идентифицированы у грамотрицательных бактерий, но также были обнаружены и у грамположительных бактерий (Levy and Marshall, 2004). Интегроны класса 1 обычно ассоциируются с устойчивостью и обнаруживаются в изолятах, выделяемых от домашнего скота (Mathew *et al.*, 2007), присутствие интегронов класса 1 у *Escherichia coli* в значительной степени зависит от селекционного давления, обусловленного деятельностью человека (Díaz-Mejía *et al.*, 2008), что свидетельствует о том, что под воздействием противомикробных препаратов происходит отбор не только признаков УПП, но также и механизмов мобилизации. Транспозоны, в свою очередь, способствуют передаче генетического материала внутри одних и тех же или разных молекул ДНК или даже

между различными организмами в виде ICEs, как было описано выше (Martínez *et al.*, 2007). Плазмиды являются структурами ДНК, которые могут передаваться горизонтальным и/или вертикальным путем через бактериальные клоны (Martinez and Vaquero, 2009). Однако не все мобильные модульные элементы эффективно переносятся или экспрессируются между бактериями (Aarestrup *et al.*, 2008). Например, некоторые грамположительные бактерии не способны экспрессировать гены, переданные от грамотрицательных бактерий (Courvalin, 2008).

Объединение генов устойчивости в одном генетическом элементе способствует селекции на устойчивость к неблизким друг к другу препаратам, что приводит к формированию множественной лекарственной устойчивости, и даже, вероятно, к таким непротивомикробным соединениям, как ионы металлов и биоциды. Также сборка плазмидов обеспечивает приобретение устойчивости к нескольким неблизким друг к другу противомикробным препаратам в результате такого единичного события, как конъюгация. И наконец, гены устойчивости часто обнаруживаются наряду с признаками вирулентности в одном и том же генетическом элементе, что делает носителя такого элемента усиленным патогеном с множественной лекарственной устойчивостью (Amábile-Cuevas, 2003).

### Адаптивная устойчивость

Ряд регулируемых ответов на воздействие окружающей среды может привести к активации фенотипов УПП посредством активного эффлюкса и/или снижения проницаемости. Наиболее охарактеризованными из этих ответов

являются *marRAB*-регулон и *soxRS*-регулон.

Оба впервые были описаны у *Escherichia coli*, однако во многих грамотрицательных бактериях присутствуют эквивалентные системы (Dempfle and Amábile-Cuevas, 2003).

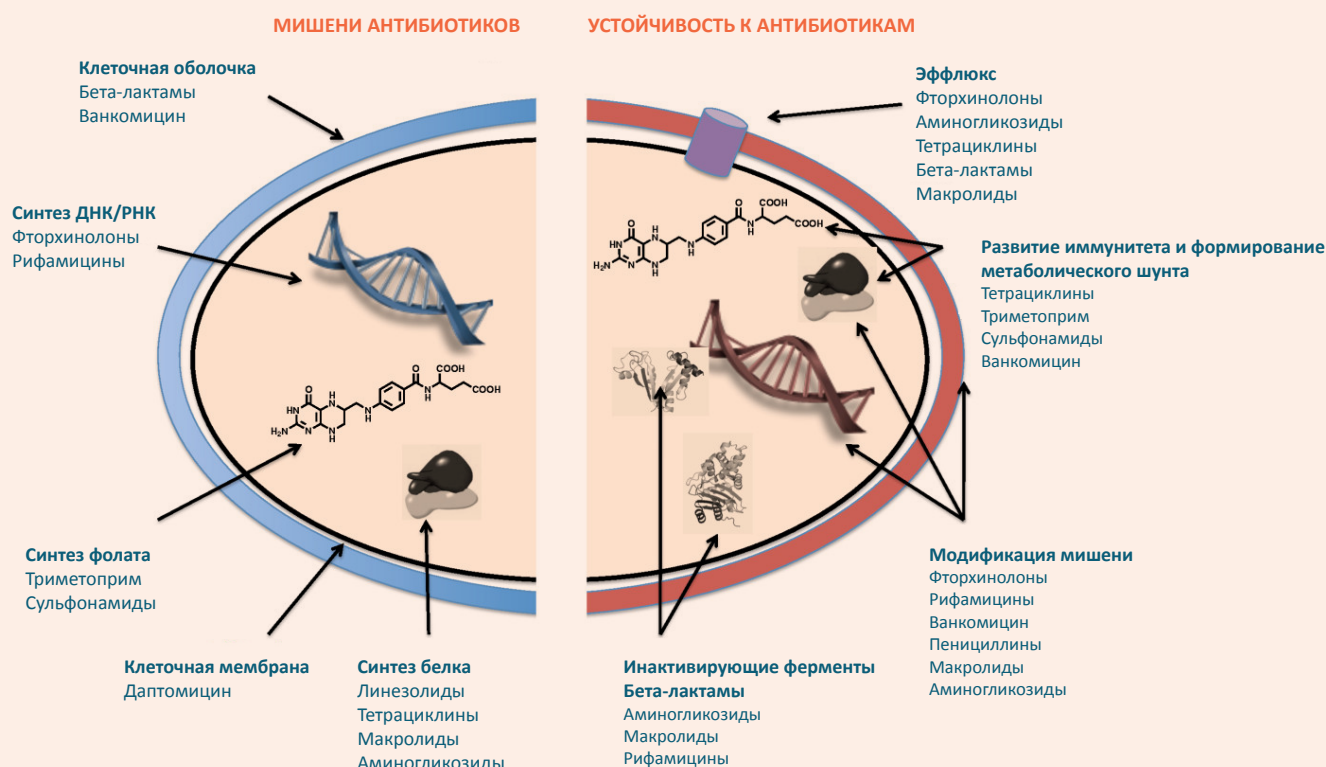
Активирующие агенты включают различные соединения, начиная от противомикробных препаратов и заканчивая непротивомикробными препаратами (например, феназопиридином) (Amábile-Cuevas and Arredondo-García, 2013) и гербицидами (например, глифосатом) (Kurenbach *et al.*, 2015). Устойчивость к противомикробным препаратам, приобретенная через эти механизмы, пропадает, когда исчезает раздражитель, и этим она отличается от природной устойчивости. Единичные мутации в регуляторных генах могут вызвать постоянную сверхэкспрессию всего регулона, следовательно, превратив мутант в фенотип с полной устойчивостью. Однако нет никаких свидетельств того, что такие мутации перемещаются горизонтально, в связи с чем данный тип приобретенной устойчивости ограничивается вертикальным наследованием.

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Существует ряд механизмов, которые делают бактериальную клетку устойчивой к одному или нескольким противомикробным препаратам.

Данные механизмы можно поделить на пять больших категорий: (1) снижение накопления противомикробного препарата внутри клетки за счет уменьшения проницаемости и/или активного эффлюкса противомикробного препарата из бактериальной клетки;

**РИСУНОК 1.** Мишени антибиотиков и механизмы реализации устойчивости



Источник: Wright, 2010.

(2) ферментативная модификация или разложение противомикробного препарата; (3) приобретение альтернативных метаболических путей вместо тех, что ингибируются противомикробным препаратом; (4) модификация или защита мишени противомикробного препарата; и (5) избыточное производство фермента мишени (van Hoek *et al.*, 2011). Клеточные мишени антибиотиков и механизмы реализации устойчивости бактерий к основным группам противомикробных препаратов показаны на рисунке 1. Краткое описание приобретенных механизмов устойчивости к различным группам противомикробных препаратов представлено в приложении 2.

### Множественная лекарственная устойчивость

Бактериальная клетка может достичь устойчивости ко многочисленным неблизким друг к другу противомикробным препаратам в результате единичной мутации. Такие мутации часто связаны со снижением накопления противомикробных препаратов в клетке за счет снижения проницаемости (например, уменьшения количества и/или размера поринов внешней мембраны (Omps) у грамотрицательных бактерий) и/или повышения эффлюкса через неспецифические насосы (например, AcrAB у энтеробактерий, Mex у *Pseudomonas spp.*).

**Другие биоциды и токсичные вещества**

Было обнаружено, что ряд генов, кодирующих устойчивость к непротивомикробным препаратам, связан с генами УПП в отдельных генетических элементах, что способствует совместной селекции. Например, гены устойчивости к ртути *mer* (кодирующие системы транспортировки, ферменты редуктазы и даже фермент лиазы для отделения ртути от ртутьорганических соединений) обычно обнаруживаются

наряду с генами УПП в грамотрицательном транспозоне *Tn21*, который также содержит интегрон и плазмиды, устойчивые к стафилококку. Аналогичным образом, гены *qac*, опосредующие посредством активного эффлюкса устойчивость к дезинфицирующим средствам на основе четвертичных аммониевых соединений, обычно используемым в больницах и сельском хозяйстве, обнаруживаются в консервативной области интегронов класса I (Liebert *et al.*, 1999).

# ЗНАЧЕНИЕ ЖИВОТНОВОДСТВА В РАЗВИТИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Существует значительный объем доказательств, подтверждающих мнение, что развитие устойчивости к противомикробным препаратам у бактерий, обитающих в популяциях домашнего скота, связано с возникновением УПП в популяциях бактерий, которые колонизируют и инфицируют организм человека (Singer *et al.*, 2003, ECDC/EFSA/EMA, 2015, O'Neill, 2015). Так, согласно недавно проведенному систематическому обзору, «значительная часть внекишечных инфекций человека, вызванных *Escherichia coli*, устойчивой к цефалоспорином расширенного спектра действия (ESCR-EC), происходит от продуктивных животных», и вероятным источником этих инфекций является домашняя птица (Lazarus *et al.*, 2015).

Несмотря на это, как показывают другие недавно проведенные исследования, по большей части УПП у бактерий в организме человека, по-видимому, развивается в результате ППП у людей, в то время как большинство устойчивых к противомикробным препаратам бактерий в организме домашнего скота, по-видимому, появляются в результате ППП у домашнего скота. Так, в результате филогенетического анализа и анализа полногеномной последовательности *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 у людей и домашнего скота в Шотландии, было выявлено большее разнообразие генов УПП у *S. Typhimurium* DT104 человека по

сравнению с генами, выделенными в местных популяциях домашнего скота. Подразумевается, что этому способствовали другие источники, помимо продуктов животного происхождения или домашнего скота (Mather *et al.*, 2013). Результаты исследований в отношении фенотипов популяций устойчивых к противомикробным препаратам бактерий позволили сделать аналогичные выводы (Mather *et al.*, 2012). Кроме того, недавно проведенный систематический обзор продемонстрировал, что показатели применения критически важных для медицины человека противомикробных препаратов (таких как фторхинолоны и цефалоспорины третьего и четвертого поколения) были выше у человека, чем у продуктивных животных после корректировки по биомассе (ECDC/EFSA/EMA, 2015). В большинстве случаев, как у животных, так и у людей, была обнаружена положительная связь между объемом применения противомикробных препаратов и распространенностью устойчивости в популяциях бактерий, подвергшихся их воздействию. Тем не менее, в научной литературе существует консенсус в отношении того, что пути распространения УПП между бактериальными популяциями у людей и продуктивных животных имеют два направления. Наиболее часто упоминаемый путь – через устойчивые к противомикробным препаратам и передающиеся в результате сбыта и потребления продовольствия бактерии

(и генетический материал), большинство которых колонизируют желудочно-кишечный тракт хозяина (Lazarus *et al.*, 2015).

Такие бактерии могут быть комменсальными у животных, но патогенными у людей, либо могут быть комменсальными у тех и других, но позже могут передавать устойчивость пищевым патогенам в кишечнике человека (Singer *et al.*, 2003). В целом, последствия таких перекрестных событий с точки зрения заболеваний человека, по-видимому, проявляются в форме вспышек (Mather *et al.*, 2013), хотя эта очевидная закономерность может быть результатом систематической погрешности вследствие наличия относительно большого количества исследований этого пути и фактических данных, полученных в ходе проводимых правительством расследований вспышек. Убедительных и прямых доказательств передачи УПП через пищевые продукты по-прежнему мало (Lazarus *et al.*, 2015). Так, в результате исследования, проведенного в Нидерландах, были выявлены повышенные уровни бактериальных изолятов, продуцирующих БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра), со сходными генами устойчивости, в мясе птицы и организме человека (Overvest *et al.*, 2011). Кроме того, имеются свидетельства наличия УПП не только в продуктах животного происхождения (Raufu *et al.*, 2014, Dipeolu and Alonge 2002, Muriuki *et al.*, 2001, Kariuki *et al.*, 2013, NARMS, 2013, ECDC/EFSA/EMA, 2015, Duong *et al.*, 2006, Thai *et al.*, 2012), но также и в овощах (de Vasconcelos Byrne *et al.*, 2016, Kim *et al.*, 2015, McGowan *et al.*, 2006). После того, как недавно была обнаружена устойчивость к колистину у патогенов пищевого происхождения у людей, домашнего скота, в мясе и овощах в разных

странах, был поднят вопрос о потенциальной роли глобальной торговли и путешествий по миру в трансграничном распространении генов устойчивости (Skov and Monnet, 2016, Doumith *et al.*, 2016, Liu *et al.*, 2016, Kluytmans–van den Bergh *et al.*, 2016, Zurfeh *et al.*, 2016).

Некоторые из задокументированных популяций устойчивых бактерий, которые имеют важное значение для здоровья человека, приведены в таблице 2. Этот перечень является неполным.

## ДВИЖУЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ УПП В ЖИВОТНОВОДСТВЕ

Устойчивость к противомикробным препаратам развивается главным образом в результате селекционного давления, оказываемого на восприимчивые микробы при применении противомикробных средств (Dione *et al.*, 2009, Glynn *et al.*, 2004, Grace *et al.*, 2008, Koningstein *et al.*, 2010), однако целый ряд других факторов также играют свою роль в возникновении и распространении устойчивости. В данном разделе особое внимание будет уделено факторам, способствующим развитию УПП в сельском хозяйстве.

Такие меры, как проведение вакцинации, ограничение смешивания животных, обеспечение надлежащей вентиляции и соблюдение температурного режима, обеспечение биобезопасности, надлежащего кормления и условий содержания, а также осуществления программ обеспечения качества, широко используются в современном животноводстве для снижения риска заноса и распространения инфекций в стадах. В то же время следует признать, что данные методы управления рисками как



**ТАБЛИЦА 2.** Источники устойчивости к противомикробным препаратам (бактерии и бактериальные гены) в животноводстве

Виды бактерий	Модель устойчивости к противомикробным препаратам	Инфекции, обычно наблюдаемые у людей	Источники заражения людей животного происхождения	Другие известные источники инфекции людей
<i>Campylobacter</i> spp.	Фторхинолоны	Кишечная инфекция (осложнения: <i>синдром Гийена-Барре</i> )	Продуктивные животные (домашняя птица)	Сырое непастеризованное молоко, вода
<i>Enterococcus</i> spp.	Аминогликозиды Ампициллин Ванкомицин		Продуктивные животные (домашняя птица)	
<i>Escherichia coli</i>	Хинолоны Сульфонамиды Триметоприм	Кишечная инфекция, ИМП, ГУС		
LA-MRSA			Продуктивные животные (свиньи, телята, коровы)	
<i>Salmonella</i> spp. (non-typhoidal)	Цефалоспорины Хинолоны Тетрациклины	Кишечная инфекция	Продуктивные животные (свиньи, коровы, домашняя птица)	

Расшифровка условных обозначений: ГУС – гемолитико-уремический синдром, СХ-МРЭС – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) у КРС, ИМП – инфекции мочевыводящих путей.

Источник: по материалам Furuu and Lowy (2006).

правило требуют значительных финансовых инвестиций, а также подготовки и повышения заинтересованности сотрудников. Однако, даже если эти меры будут приниматься надлежащим образом, остаточный риск возникновения заболеваний сохранится (Adelaide *et al.*, 2008, Cerniglia and Kotarski, 2005, Kariuki *et al.*, 2013). Вследствие чего противомикробные препараты обычно используются в животноводстве в нетерапевтических целях в качестве своего рода «страховки» в дополнение к другим мерам по снижению риска возникновения заболеваний у животных.

Устойчивость к тетрациклину, пенициллинам и сульфонамидам обычно наблюдается среди бактериальных изолятов от кур и свиней, и по имеющимся сообщениям, МЛУ у этих изолятов

значительно выше, чем у изолятов от крупного рогатого скота. Условия зачастую интенсивного содержания свиней и цыплят могут приводить к повышению потенциала появления заболеваний и, следовательно, расширению ППП для борьбы с субклиническими инфекциями (Duff and Galyeen, 2007). В некоторых неевропейских странах противомикробные препараты широко используются фермерами без ветеринарного надзора в связи с их относительно низкой стоимостью и доступностью для продажи без рецепта (Laxminarayan *et al.*, 2013).

В Кении тетрациклин составляет 55 процентов противомикробных препаратов, применяемых у продуктивных животных (Mitema *et al.*, 2001).

Согласно другому исследованию, проведенному Кариуки и соавт. (2013)

в Кении, наиболее часто используемым препаратом среди мелких птицеводов был окситетрациклин, среди других противомикробных препаратов были фторхинолоны (норфлоксацин и энрофлоксацин), эритромицин, сульфаниламиды и ко-тримоксазол. Противомикробные препараты были легко доступны и обычно приобретались без рецепта или у ассистентов-ветеринаров без обращения к ветеринару за консультацией. Было определено, что качество лекарственных средств является проблемой, поскольку примерно треть лекарств не прошла тесты на качество, проведенные Национальной лабораторией контроля качества. В результате данного исследования было выявлено, что общий уровень УПП среди протестированных патогенов и индикаторов был самым высоким среди изолятов домашней птицы, за которыми следовали изоляты свиней и крупного рогатого скота. Вероятно, данные показатели отражают более интенсивный характер птицеводства и более высокие уровни ППП.

Кишечные бактериальные изоляты, обнаруживаемые у продуктивных животных и в мясе, обычно проявляют устойчивость к ампициллину, тетрациклину, ко-тримоксазолу и стрептомицину. Диапазон типов наблюдаемой устойчивости был шире среди изолятов от домашней птицы и из куриного мяса, при этом отмечалось наличие дополнительной устойчивости к хинолонам и цефалоспорином третьего поколения, имеющим критически важное значение для медицины человека. Наблюдалась тенденция повышения распространенности УПП и МЛУ среди изолятов с коммерческих боен, на которые поставляются курицы со средних

и крупных коммерческих фермерских хозяйств. Устойчивость к тетрациклину была наиболее распространена в цепочках создания стоимости мясной продукции, начиная с мелких ферм, что коррелирует с тем, что фермеры обычно сообщали о его применении. Повышение уровня инфицирования и различия в моделях УПП наблюдались между изолятами от говяжьих туш с бойни и изолятами из говядины, поступающей в розничную торговлю, в некоторых цепочках поставок, что указывает на возможность инфицирования на более позднем этапе цепочки создания стоимости в этих условиях. Из данного исследования следует отметить, что показатели УПП у кишечной палочки, выделенной у детей в возрасте до пяти лет в амбулаторных клиниках в районах исследования цепочки создания стоимости мясной продукции, отражают широкое использование противомикробных препаратов в медицине человека, включая ампициллин, ко-тримоксазол, стрептомицин и амоксициллин-клавулановую кислоту, и более низкий уровень устойчивости к цефалоспорином третьего поколения и ципрофлоксацину. Это говорит о том, что контаминированное мясо может быть лишь одним из путей воздействия на человека. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшей работы по более точному определению таких путей и их относительной важности, а также потенциала для целенаправленного управления рисками. Тем не менее, продовольствие, вероятно, по-прежнему остается важным средством передачи устойчивых бактерий от животных к человеку. Дополнительные факторы, которые могут способствовать УПП, включают загрязнение окружающей среды выделяемыми



противомикробными препаратами или их метаболитами, остаточные концентрации противомикробных препаратов в съедобных тканях и прямую зоонозную передачу инфекций (Pruden and Arabi, 2011, Marshall and Levy, 2011, Padungtod *et al.*, 2006, Aarestrup, 2006, O'Neill, 2016).

Потеря эффективности противомикробных препаратов, используемых для лечения больных животных, отрицательно сказывается на производстве животноводческой продукции и средствах к существованию фермеров (Cerniglia and Kotarski, 2005). Дополнительным риском для всех, кто работает в производственно-распределительной цепочке мясной отрасли, является воздействие устойчивых бактерий.

Так, фермеры, работающие со скотом, свиньями и домашней птицей, с большей вероятностью могут заразиться метициллин-резистентным золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) (MR3C-398), чем другие люди в обществе (Garcia-Alvarez *et al.*, 2012, Lewis *et al.*, 2008).

## КАТЕГОРИИ ППП В ЖИВОТНОВОДСТВЕ В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ УПП

### Применение противомикробных препаратов

Широкое применение противомикробных препаратов считается основным фактором, способствующим развитию устойчивости в популяциях бактерий (APUA, 2008, Aarestrup *et al.*, 2008, Acar and Moulin, 2012). Применение противомикробных препаратов в сфере здравоохранения, сельского хозяйства, растениеводства, аквакультуры и промышленности влияет

на экспрессию, селекцию, сохранение и передачу признаков устойчивости в популяциях бактерий (Aminov and Mackie, 2007, Courvalin, 2008, Mathew *et al.*, 2007, PCIFAP, 2010). Чрезмерное и ненадлежащее применение противомикробных препаратов многими расцениваются в качестве двух из основных факторов, способствующих приобретению УПП, как прямым, так и косвенным путем, из-за селекционного давления, оказываемого на микробиом человека и животных (WHO, 2014a, Novo *et al.*, 2013, PHE, 2014), а также на бактерии окружающей среды (Martinez and Vaquero, 2009). Многие противомикробные средства, лицензированные для использования в ветеринарных целях, относятся к классам или группам противомикробных препаратов, регулярно применяемых у людей. В таблице 3 приводятся примеры противомикробных препаратов, лицензированных для применения у животных в ЕС.

Установлена связь применения цефалоспоринов третьего поколения (например, цефтиофура), которые считаются критически важными противомикробными препаратами для медицины человека (WHO, 2012), и селекции совместной устойчивости к таким различным противомикробным препаратам, как тетрациклин и хлорамфеникол, у кишечных бактерий *Escherichia coli* (Lowrance *et al.*, 2007). Эта связь наблюдается в больницах, фермерских хозяйствах, сточных водах и бытовых стоках, а также в кишечнике животных и людей, проходящих лечение (Martinez and Vaquero, 2009, APUA, 2008). Сохранение остатков противомикробных препаратов в кормах и отходах животноводства, загрязняющих почву и воду, также влияет на микробиомы водных

**ТАБЛИЦА 3.** Перечень классов противомикробных препаратов, лицензированных для применения в ветеринарии в ЕС, и основные показания к их применению

Класс противомикробных препаратов	Ветеринарное применение в ЕС	Основные показания	Риск для общественного здравоохранения	Опасность зоонозного заболевания	Вероятность переноса УПП
Аминогликозиды (например, гентомицин, неомицин)	Виды: КРС, овцы, козы, лошади, собаки и кошки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия</li> <li>Инфекции пищеварительной системы, дыхательных путей и мочевыводящих путей</li> </ul>	Требуется характеристика риска	Enterobacteriaceae <i>Enterococcus</i> spp.	Высокая
Цефалоспорины (3 и 4 поколения)	Виды: КРС, свиньи, лошади, собаки и кошки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия</li> <li>Инфекции дыхательных путей</li> <li>Мастит</li> </ul>	Высокий	Enterobacteriaceae	Высокая
(Фтор) хинолоны	Виды: КРС, свиньи, курицы, индюшки, кролики, собаки и кошки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия</li> <li>Инфекции (например, колибациллез)</li> </ul>	Высокий	<i>Campylobacter</i> spp. Enterobacteriaceae	Высокая
Макролиды (включая кетолиды)	Виды: КРС, овцы, свиньи и домашняя птица	<ul style="list-style-type: none"> <li>Микоплазмозная инфекция (у свиней и домашней птицы)</li> <li>Геморрагическое заболевание органов пищеварения и пролиферативная энтеропатия (илеит), вызываемая <i>Lawsonia intracellularis</i> (у свиней)</li> <li>Инфекции дыхательных путей (у КРС и овец)</li> <li>Абсцессы печени (у КРС)</li> </ul>	Низкий – ограниченный	<i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.	Высокая
Пенициллины (природно-чувствительны к бета-лактамазам)	Виды: КРС, овцы, домашняя птица, лошади, собаки и кошки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия</li> <li>Инфекции дыхательных путей</li> <li>Мастит</li> </ul>	Низкий или ограниченный	Нет четкой конкретики	Высокая
Пенициллины (чувствительные к бета-лактамазам расширенного спектра действий) Аминопенициллины	Виды: КРС, овцы, свиньи, домашняя птица и собаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пастереллез и колибациллез (у домашней птицы)</li> <li>Инфекции, вызванные <i>Streptococcus suis</i> (у свиней)</li> <li>Инфекции дыхательных путей (у КРС и свиней)</li> </ul>	Требуется дальнейшая характеристика риска	Enterobacteriaceae <i>Enterococcus</i> spp.	Высокая
Пенициллины (устойчивость к бета-лактамазам узкого спектра действий)	Виды: КРС и овцы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метрит</li> <li>Мастит</li> </ul>	Низкий или ограниченный	Неконкретно	Высокая
Пенициллины (бета-лактамаза расширенного спектра действий) – Коамоксиклав	Виды: КРС, свиньи, собаки и кошки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инфекции дыхательных путей</li> <li>Мастит</li> <li>Метрит</li> <li>Колибациллез (у КРС и свиней)</li> </ul>	Требуется дальнейшая характеристика риска	Enterobacteriaceae <i>Enterococcus</i> spp.	Высокая
Полимиксин (включая колистин или полимиксин E)	Виды: КРС, овцы, свиньи и домашняя птица	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия</li> <li>Колибациллез</li> <li>Инфекции мочевыводящих путей</li> <li>Инфекции органов пищеварения, вызываемые грамотрицательными бактериями</li> </ul>	В настоящее время проходит оценка	Enterobacteriaceae	Низкая*
Рифамицин (рифампицин)	Виды: КРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мастит</li> <li>Метрит</li> </ul>	Низкий или ограниченный	Неконкретно	Высокая
Тетрациклины	Виды: КРС, овцы, козы, свиньи, лошади и домашняя птица	<ul style="list-style-type: none"> <li>Респираторные заболевания</li> <li>Бактериальный энтерит</li> <li>Инфекции мочевыводящих путей</li> <li>Метрит</li> <li>Мастит</li> <li>Пиодерматит</li> <li>Кератоконъюнктивит (у КРС)</li> <li>Хламидиоз</li> <li>Коудриоз (инфекционный гидроперикардит)</li> <li>Анаплазмоз</li> <li>Актиномикоз</li> <li>Актинобациллез</li> <li>Эрлихиоз</li> <li>Устойчивые штаммы <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	Низкий или ограниченный	<i>Brucella</i> spp.	Высокая

\* Возможно, потребуется переоценка в свете новых свидетельств возникновения опосредованной плазмидами устойчивости к колистину у животных и человека (Catry et al., 2015, Skov et al., 2016).

Источник: по материалам ЕМА, 2014.

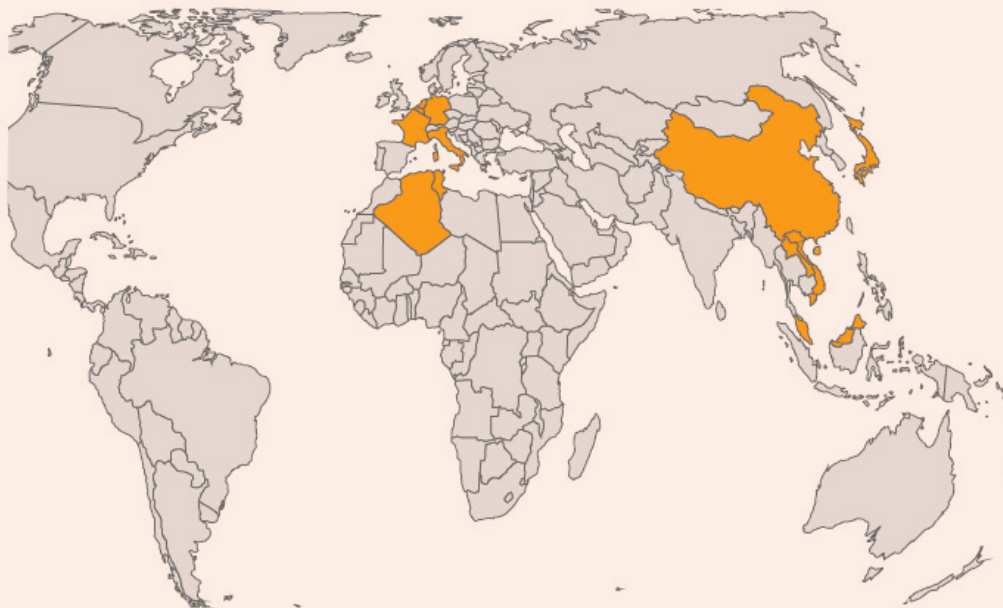
организмов и окружающей среды (You and Silbergeld, 2014). Колистин (полимиксин E) используется в ветеринарии на протяжении нескольких десятилетий и применяется у различных видов продуктивных животных (например, свиней, домашней птицы, овец, коз, телят и взрослого КРС), а также у выращиваемой рыбы. Показания к применению варьируются от желудочно-кишечных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, до местного лечения мастита, колистин часто добавляют в корм и воду в системах интенсивной терапии не только в лечебных целях, но и в профилактических и метафилактических целях у групп животных (Catry *et al.*, 2015, ЕМА, 2015). Колистин также сейчас применяется для лечения у людей инфекций, вызываемых карбапенем-устойчивыми грамотрицательными бактериями с МЛУ, в сочетании с тигециклином, в связи с чем колистин был реклассифицирован ВОЗ в качестве особо важного противомикробного препарата (Catry *et al.*, 2015, ЕМА, 2015, WHO, 2012). Недавнее обнаружение приобретенной устойчивости к колистину у пищевых патогенов в организме животных, в пищевых продуктах и в организме людей (в результате инфицирования), наблюдаемое в нескольких странах, представляет собой серьезную и насущную проблему в области общественного здравоохранения (рисунки 2 и 3) (Skov and Monnet, 2016). В настоящее время рекомендуется, чтобы колистин в ветеринарии использовался только в целях лечения (Catry *et al.*, 2015, ЕМА, 2015).

Однако на сегодняшний день имеется ограниченный объем данных относительно масштабов и моделей применения противомикробных препаратов у продуктивных животных, особенно в СНСД.

Всего несколько стран Европы (например, Нидерланды, Дания, Швеция) в настоящее время проводят комплексный надзор за УПП и ППП у людей, животных и в продуктах животного происхождения. На европейском уровне в рамках программы ESVAC (Европейского надзора за применением противомикробных препаратов в ветеринарии) проводится оценка продаж противомикробных препаратов в различных странах Европы с корректировкой на биомассу популяций домашнего скота (ESVAC, 2015). В недавно проведенном исследовании Ван Буккеля и соавт. (2015) для оценки масштабов применения противомикробных препаратов у продуктивных животных на глобальном уровне были использованы статистические модели, основанные на данных из 32 стран (рисунок 4).

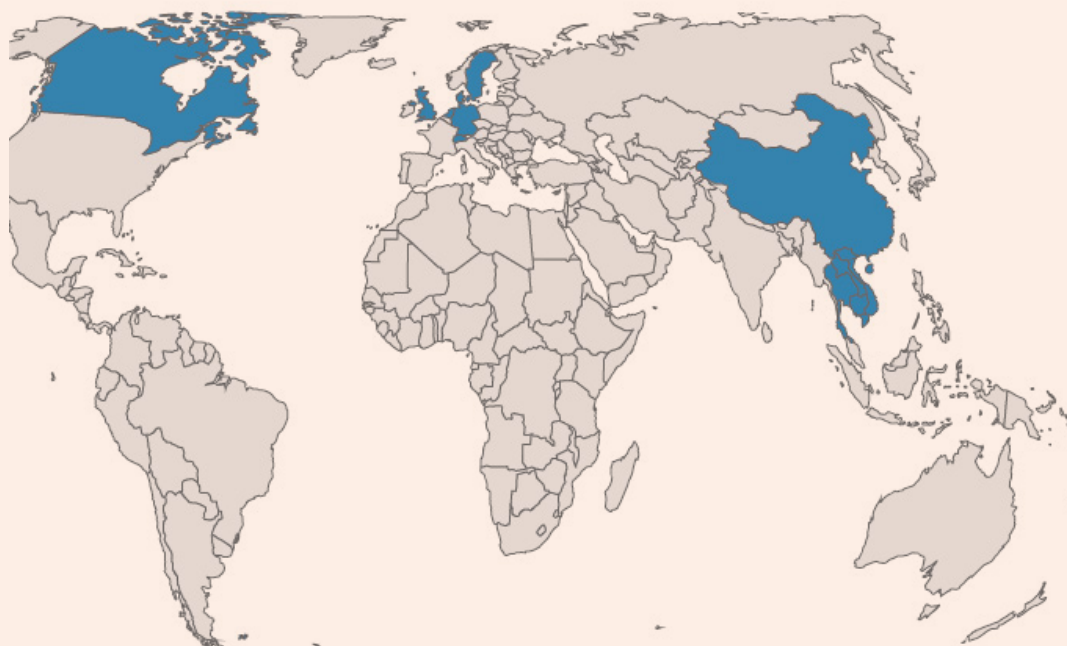
Возникновение устойчивых к противомикробным препаратам штаммов зависит от нескольких факторов, связанных с самими противомикробными препаратами (например, количеством, дозой, частотой и длительностью селекционного давления) и с организмом (например, присутствие генов, придающих устойчивость к определенному веществу, и преимущество, обеспечиваемое их экспрессией для выживания бактерий) (McEwen, 2006). В результате применения противомикробных препаратов может запуститься процесс экспрессии генов, что приведет к развитию генов устойчивости у бактерий (Courvalin, 2008, Lambert, 2012) или будет содействовать возникновению мутаций (Martínez *et al.*, 2007). Данный вид селекционного давления является важным фактором распространения детерминант устойчивости (Courvalin, 2008). Такие разные противомикробные препараты, как фторхинолоны и бета-лактамы, могут даже

**РИСУНОК 2.** Географическое распределение выявленной устойчивости к колистину (ген *mcr-1*) у продуктивных животных по состоянию на март 2016 года



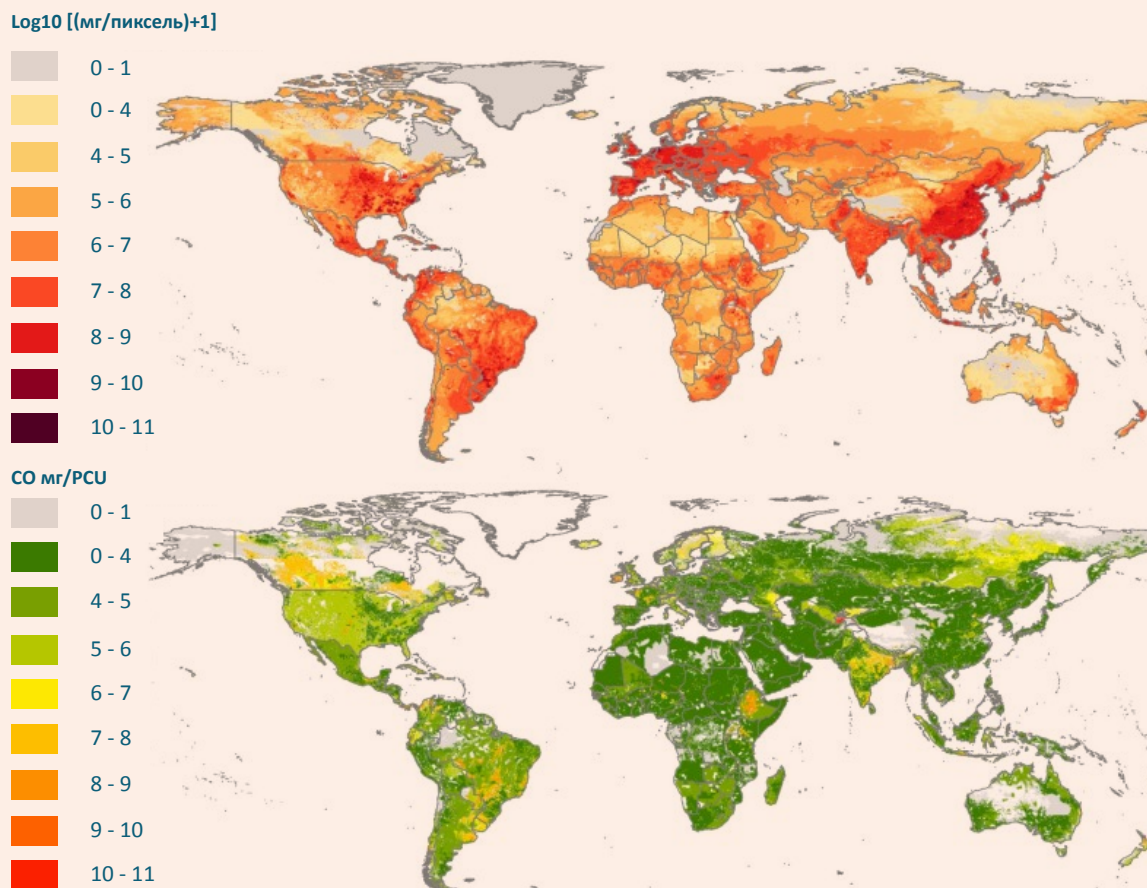
Источник: Skov and Monnet, 2016.

**РИСУНОК 3.** Географическое распределение выявленной устойчивости к колистину (ген *mcr-1*) у человека по состоянию на март 2016 года



Источник: Skov and Monnet, 2016.

**РИСУНОК 4.** Расчетные показатели применения противомикробных препаратов у продуктивных животных на глобальном уровне в миллиграммах на пиксель 10 км<sup>2</sup> (верхняя карта) и среднее значение стандартного отклонения (CO) расчетного показателя в миллиграммах на PCU (поправочный коэффициент, применяемый к популяции), техническая единица измерения, которая служит показателем размера популяции животных (нижняя карта)



Источник: Van Boeckel *et al.*, 2015.

способствовать меж- и внутриклеточной мобилизации генов устойчивости (Amábile-Cuevas, 2012). Продолжительное воздействие противомикробных препаратов сопряжено с приобретением множественной лекарственной устойчивости у кишечных бактерий как человека, так и животных (Levy and Marshall, 2004), а также в аквакультуре (Nonaka *et al.*, 2007). Применение комбинаций противомикробных препаратов может привести к селекции МЛУ у бактериальных штаммов (Martinez and Vaquero, 2009). Применение пероральных

системных противомикробных препаратов у групп животных является обычной практикой в традиционных фермерских хозяйствах, особенно в отношении свиней (Burow *et al.*, 2014) и домашней птицы (Arata, 2009).

Вследствие вышеуказанного, как на комменсальные, так и на патогенные бактерии кишечной флоры оказывается селекционное давление, что способствует обмену генетическим материалом (Courvalin, 2008, Burow *et al.*, 2014). Противомикробные препараты у моногастрических видов (домашней птицы



и свиней) применяются в значительно большем количестве, чем у других продуктивных животных.

Они, как правило, содержатся в интенсивных производственных системах и очень плотно размещаются в помещениях, поэтому являются уязвимыми для инфекционных заболеваний (McEwan and Fedorka-Cray, 2002, O'Neill, 2016). В системах производства моногастричных животных дозировка, частота и продолжительность противомикробной терапии, вероятно, будут высокими. Поскольку, по оценкам, от 75 до 90 процентов противомикробных препаратов, используемых в животноводстве, выводятся из организма животных с мочой, в основном в неметаболизированном виде (Marshall and Levy, 2011), концентрация остатков противомикробных препаратов в окружающей среде этих фермерских хозяйств, вероятно, будет высокой. Это важнейший фактор риска возникновения УПП.

ППП также влияет на конкуренцию за питательные вещества между популяциями бактерий в экосистемах посредством уничтожения восприимчивых бактерий (Aarestrup *et al.*, 2008). В последней имитационной модели, разработанной Волковой и соавт. (2013), на опосредованную плазмидами устойчивость к цефтиофуру у *Escherichia coli* у домашнего скота повлияло сокращение числа чувствительных бактерий в кишечном микробиоме. Применение противомикробных препаратов также, по-видимому, снижает инфицирующую дозу, необходимую устойчивым патогенам для того, чтобы вызвать инфекцию, создавая серьезный риск для хозяев, колонизированных этими бактериями или подвергшихся их воздействию (da Costa *et al.*, 2013). Несмотря на то, что

имеются свидетельства возникновения устойчивости у кишечных комменсальных бактерий (например, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*) у продуктивных животных и в пищевых продуктах животного происхождения (Chantziaras *et al.*, 2014), в настоящее время имеется мало данных о роли этих бактерий в качестве потенциальных источников генов устойчивости для патогенов людей и животных (Courvalin, 2008).

Имитационные исследования, проведенные Волковой и соавт. (2012), показали, что можно ожидать выживания устойчивых комменсальных бактерий в период между применением противомикробных препаратов у домашнего скота. Однако сохранение устойчивости будет зависеть от биологических и экологических факторов, специфичных для бактерий и плазмид, а также от распространенности устойчивых бактерий в организме хозяина и в окружающей среде (da Costa *et al.*, 2013).

Те же самые проблемы обсуждаются в отношении людей, переносящих устойчивые штаммы и проходящие терапию противомикробными препаратами (da Costa *et al.*, 2013, PHE, 2014). В *Escherichia coli*, перенос детерминант устойчивости между бактериями в основном связан с селекционным давлением, оказываемым ППП (da Costa *et al.*, 2013). Бета-лактамы применяются в связи с повышением уровней штамма МРЗС 398, выделяемого от домашнего скота, благодаря механизму совместной селекции (ECDC/EFSA/EMA, 2009).

Цефалоспорины третьего поколения применяются у домашнего скота в связи с продукцией и распространением БЛРС у грамотрицательных бактерий, что несет значительный риск для общественного

**ТАБЛИЦА 4.** Группы противомикробных препаратов, которые в настоящее время не лицензированы для применения в ветеринарии в ЕС

Класс противомикробных препаратов	Опасность зоонозного заболевания	Класс противомикробных препаратов
Карбапенемы и другие пены	Enterobacteriaceae	Высокий
Цефтаролин и цефтобиол (например, фосфомицин)	МРЗС	Низкий
Гликопептиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>• МРЗС</li> </ul>	Высокий
Глицилглицины	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacteriaceae</li> <li>• МРЗС</li> </ul>	Низкий
Липопептиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>• МРЗС</li> </ul>	Низкий
Монобактамы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacteriaceae</li> </ul>	Высокий
Оксазолидиноны	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i> spp.</li> <li>• МРЗС</li> </ul>	Высокий
Пенициллины (карбокспенициллины и уреидопенициллины, включая комбинации ингибиторов бета-лактамаз)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacteriaceae</li> <li>• <i>Enterococcus</i> spp.</li> </ul>	Высокий
Риминофеназины	Нет четкой конкретики	Низкий
Сульфоны	Нет четкой конкретики	Низкий
Препараты, используемые исключительно для лечения туберкулеза или других микобактериальных заболеваний	Нет четкой конкретики	Высокий

Источник: по материалам ЕМА, 2014.

здравоохранения (Aarestrup *et al.*, 2008). Спорадическая изоляция карбапенем-устойчивых грамотрицательных бактерий от домашнего скота тоже воспринимается в качестве серьезного риска для общественного здравоохранения, поскольку карбапенемы считаются бета-лактамами противомикробными препаратами, «применяемыми в крайнем случае» для лечения опасных для жизни инфекций у людей. На сегодняшний день карбапенемы не применяются у продуктивных животных и в основном используются в больничных условиях (рисунок 4). Тем не менее, можно говорить о риске развития совместной устойчивости в результате применения других противомикробных препаратов в сельском хозяйстве или горизонтального переноса от патогенов человека (EFSA, 2013). Перенос генов устойчивости внутри бактериальной

клетки может быть спровоцирован ППП, что наблюдалось с макролидами у энтеробактерий. Эритромицин способствует транспозиции эритромицин-устойчивых генов от неконъюгативной к конъюгативной плазмиде, которая может затем обрести мобильность между бактериями (Courvalin, 2008). С другой стороны, в странах, где использование определенных препаратов (например, фторхинолонов) в животноводстве не рекомендуется, у зоонозных пищевых патогенов наблюдаются низкие уровни устойчивости к этим противомикробным препаратам или ее отсутствие (Aarestrup *et al.*, 2008).

Противомикробные препараты в низких дозировках (например, остаточные уровни препаратов, сублетальные или субтерапевтические дозы препаратов) также являются факторами, способствующими формированию устойчивости, поскольку

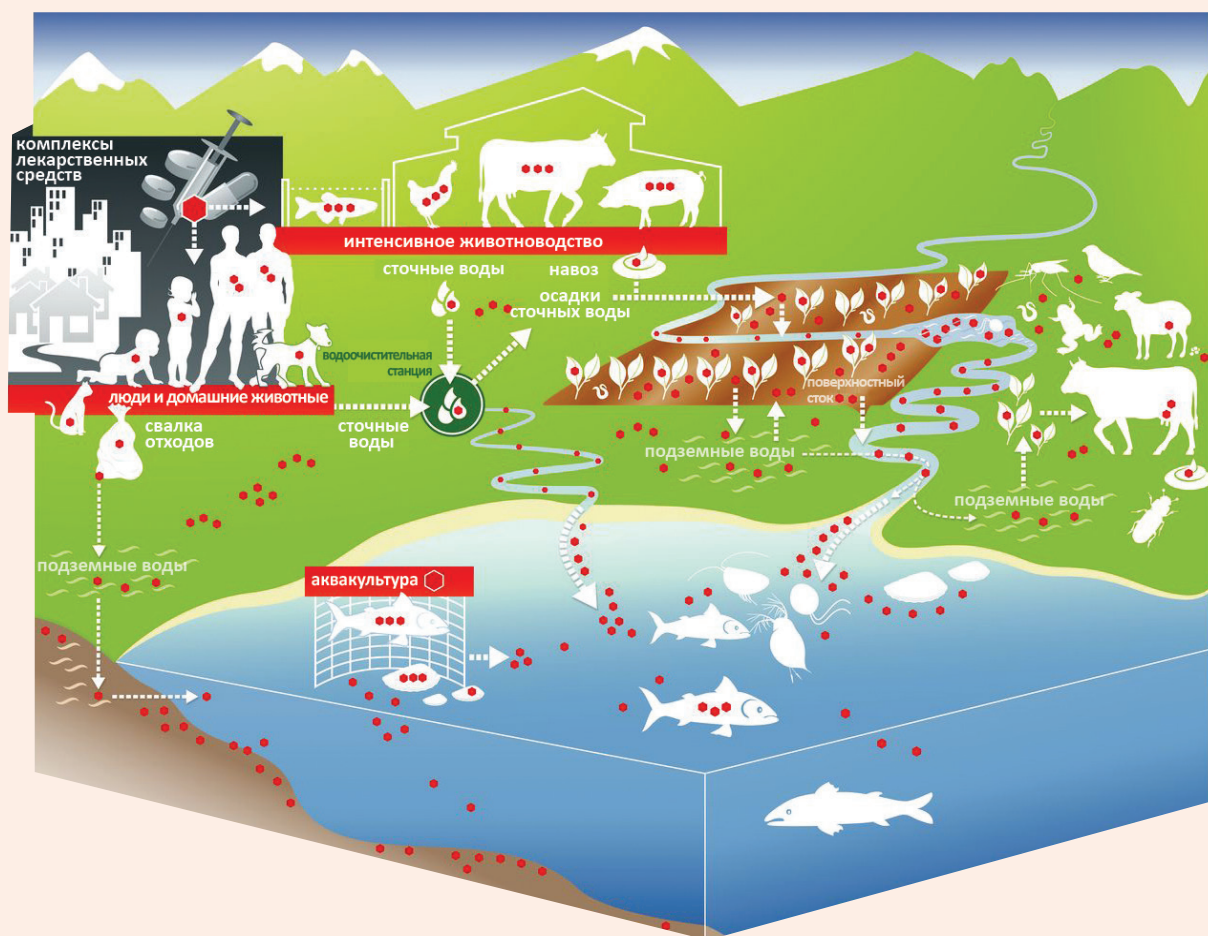
они способствуют возникновению генетического и фенотипического разнообразия у подверженных воздействию бактерий (Andersson and Hughes, 2014, You and Silbergeld, 2014, Martinez, 2008), и это при том, что они с меньшей вероятностью могут вызывать гибель устойчивых бактерий – что приводит к систематической ошибке отбора, – чем противомикробные препараты, назначаемые в более высоких дозах. Кроме того, как оказывается, применение сублетальных доз препаратов содействует повышению экспрессии генов, развитию вирулентности и образованию биопленок, которые также служат косвенной причиной формирования устойчивости из-за непосредственной близости бактерий, что может содействовать горизонтальному переносу мобильных детерминант устойчивости (Andersson and Hughes, 2014, Lupo *et al.*, 2012).

Почвенные (Mathew *et al.*, 2007, Forsberg *et al.*, 2012) и водные (Lupo *et al.*, 2012) бактерии определяются как резервуары генов устойчивости и подвергаются воздействию остатков противомикробных препаратов, полученных в результате использования человеком, в промышленности и сельском хозяйстве (Forsberg *et al.*, 2012) (рисунок 5). Сохранение устойчивых бактерий и генов устойчивости в среде фермерского хозяйства и в лечебном корме обусловлено приобретением устойчивости у бактерий энтерококков, выделенных от домашнего скота и домашней птицы, и на сегодняшний день является серьезной проблемой в области общественного здравоохранения (da Costa *et al.*, 2013, You and Silbergeld, 2014, IFT, 2006, Acar and Moulin, 2012). Наличие остатков противомикробных препаратов,

полученных в результате антропогенного, промышленного и сельскохозяйственного использования препаратов в водной и наземной средах, также способствует оказанию селекционного давления на бактерии окружающей среды (Lupo *et al.*, 2012, Forsberg *et al.*, 2012, You and Silbergeld, 2014), а также на комменсальные и патогенные бактерии, заселяющие микробиом кишечника сельскохозяйственных животных (You and Silbergeld, 2014). Необходимо отметить, что противомикробные препараты различаются по тому, насколько эффективно они перерабатываются в кишечнике животных (и, следовательно, по объему выделяемых остатков) (Kemper, 2008), а также по тому, как долго их остатки сохраняют биодоступную форму в окружающей среде (например, как быстро они адсорбируются почвой) (Kumar *et al.*, 2005, Kemper, 2008). В связи с вышесказанным различные противомикробные препараты представляют разные уровни риска для общественного здравоохранения (ААМ, 2009). Так, сульфонамиды слабо адсорбируются почвой, сохраняя, таким образом, биодоступную форму в окружающей среде на протяжении сравнительно долгого периода времени (Wegst-Uhrich *et al.*, 2014). Скорость выведения зависит от типа противомикробного препарата, способа его применения, вида животного, подвергающегося лечению, и периода, прошедшего со времени назначения препарата. Скорость выведения тетрациклинов и сульфонамидов, например, может варьироваться от 40 до 90 процентов (Kemper, 2008). На сегодняшний день не хватает данных о концентрациях противомикробных препаратов в почве,



**РИСУНОК 5.** Применение противомикробных препаратов у человека, животных и в сельском хозяйстве и, как следствие, рассеивание остатков противомикробных препаратов в водной и наземной средах (обозначено красными точками)



Источник: Van Boeckel *et al.*, 2015.

навозе и поверхностных водах, возможно, вследствие применения недостаточно чувствительных аналитических методов (Thanner *et al.*, 2016). Важно отметить, что противомикробные препараты, зависящие от концентрации, такие как фторхинолоны и аминогликозиды, с большей вероятностью быстро окажут селекционное давление на бактерии в почве или воде до их разведения, по сравнению с противомикробными препаратами, зависящими от длительности терапии

(такими как макролиды и бета-лактамы), которые должны применяться в неизменно высоких концентрациях для того, чтобы оказывать влияние на жизнеспособность бактерий (Amábile-Cuevas, 2016).

Увеличение распространенности организмов с МЛУ содействует развитию совместной устойчивости, а, следовательно, требует отказа от применения противомикробных препаратов для достижения необходимого уровня снижения распространенности

устойчивости. Однако число устойчивых бактерий может быть снижено только, если их численность будет превышена численностью чувствительных бактерий в среде, где отсутствуют противомикробные препараты и в которой лишь небольшое число индивидуумов было подвержено воздействию противомикробных препаратов, или в присутствии ограниченной «плотности селекции» (Levy and Marshall, 2004). Обычно этого не происходит в условиях высокой плотности селекции, таких как больницы и обычные фермы, на которых ведется интенсивное животноводство (Levy and Marshall, 2004, PNE, 2014).

#### **Противомикробные препараты – стимуляторы роста**

Воздействие на бактерии субтерапевтических концентраций противомикробных препаратов, вероятно, играет важную роль в развитии УПП (Andersson and Hughes, 2014). Было обнаружено, что применение противомикробных препаратов – стимуляторов роста в качестве кормовых добавок у интенсивно выращиваемых животных способствует изменению кишечного микробиома обрабатываемых животных и передаче устойчивости внутри микробиома животных и окружающей среды (You and Silbergeld, 2014). Противомикробные препараты – стимуляторы роста вводятся в субтерапевтических дозах группам животных с питьевой водой или кормом в течение длительного времени для повышения темпов роста (Wielinga *et al.*, 2014, Capita and Alonso-Calleja, 2013, Castanon, 2007). Противомикробные препараты – стимуляторы роста продаются и применяются во многих странах без назначения и надзора ветеринара

(Laxminarayan *et al.*, 2013). Однако по-прежнему имеются противоречивые данные относительно того, является ли улучшение продуктивности животных благодаря использованию противомикробных препаратов – стимуляторов роста значительным, и механизм, стоящий за любым таким эффектом, остается по большей части неизученным (Lee *et al.*, 2012).

Важно отметить, что воздействие противомикробных препаратов – стимуляторов роста на продуктивность может составлять всего один процент или менее, если также будет обеспечено улучшение питания, соблюдение гигиенических норм и правил и забота о здоровье стада (Laxminarayan, 2015). Однако такие важные изменения не всегда просто реализовать, особенно в СНСД, где имеются ограниченные ресурсы. В результате введения запрета в Европе в 2006 году на применение противомикробных препаратов – стимуляторов роста (European Commission, 2005) в Дании снизились уровни ванкомицин-резистентных энтерококков (ВРЭ), которые ранее наблюдались у домашней птицы (Singer *et al.*, 2003). Ванкомицин не был лицензирован для применения у домашней птицы, но устойчивость развилась в результате использования авопарцина (также гликопептида) в качестве противомикробного препарата – стимулятора роста в птицеводстве (Singer *et al.*, 2003, Wielinga *et al.*, 2014). Даже несмотря на то, что применение субтерапевтических доз препаратов обуславливает развитие противомикробной устойчивости, противомикробные препараты – стимуляторы роста продолжают использоваться во многих

странах, не входящих в состав ЕС, в интенсивном животноводстве, хотя масштабы такого применения в настоящее время неизвестны (Singer *et al.*, 2003, Capita and Alonso-Calleja, 2013, Castanon, 2007). Недавно в Соединенных Штатах Америки были предприняты шаги по сокращению объемов их использования (BVA, 2012).

В корма для животных добавляются другие непротивомикробные соединения, которые могут, в свою очередь, влиять на микроорганизмы. Так, начиная с 1990 года в ЕС в качестве добавки в корма используется сепиолит. Он замедляет прохождение пищи по желудочно-кишечному тракту, способствуя лучшему усвоению питательных веществ. Сепиолит не является противомикробным препаратом и не оказывает никакого противомикробного воздействия, однако он содействует горизонтальному переносу R-плазмид между бактериями, который может усугубиться при одновременном присутствии противомикробных препаратов – стимуляторов роста (Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2013). Это лишь один из примеров очень сложных и непредсказуемых взаимодействий, ставших возможными благодаря использованию противомикробных препаратов.

### Профилактика

Данный термин обозначает введение противомикробного препарата восприимчивым, но здоровым животным для предотвращения возникновения инфекционного заболевания.

Распространенным примером является инфильтрация молочных желез молочного скота такими противомикробными препаратами, как пенициллины, цефалоспорины или другие лактамы, после

прекращения лактации (Landers *et al.*, 2012, Capita and Alonso-Calleja, 2013). Такое ППП, вероятно, будет иметь эффект, аналогичный эффекту от применения стимуляторов роста, однако при соблюдении терапевтических доз препаратов существует меньшая вероятность развития устойчивости в популяциях бактерий, подвергшихся их воздействию.

Тем не менее, дело может обстоять по-другому в том случае, когда препарат для группы животных вводится в воду и корм (например, для свиней, домашней птицы), в связи с тем, что отдельные животные могут потреблять различное количество воды и корма, а также может варьироваться количество животных, подвергающихся воздействию препарата. Необходимо отметить, что – в особенности в странах, где отсутствуют надлежащие цепочки производства и хранения противомикробных препаратов (в связи с проблемами, связанными с экологией и инфраструктурой) – противомикробные препараты могут быть подвержены разложению в результате окислительно-восстановительных реакций, гидролиза, биodeградации или фотodeградации (Osei Sekyere, 2014). В таком случае эти противомикробные препараты могут обладать пониженной концентрацией и бактерицидной активностью при использовании, что обеспечивает выживание подвергшихся воздействию бактерий и выработку устойчивости (Osei Sekyere, 2014).

Помимо использования в животноводстве, противомикробные препараты из группы тетрациклинов применяются в Соединенных Штатах Америки с 1950 годов у колоний медоносных пчел для контроля инфекций,

вызываемых *Melissococcus pluton* и *Paenibacillus larvae*. Большое разнообразие *tet* генов, кодирующих либо эффлюксные насосы, либо защиту рибосом, было обнаружено в микробиоме медоносных пчел США, и только в исключительных случаях у пчел из стран, где тетрациклины не используются (Tian *et al.*, 2012).

### Метафилактика

Определяется как введение противомикробного препарата в терапевтических дозах всем животным в группе, в которой у некоторых особей выявлена инфекция. Метафилактика представляет собой как лечение тех животных, которые в настоящее время инфицированы, так и профилактическую меру против инфекции у тех животных, которые здоровы, но столкнулись с риском заражения. Распространенным примером является введение окситетрациклина в системы снабжения стаи водой для лечения и профилактики микоплазмозных инфекций у домашней птицы. Количество животных, подвергшихся метафилактике, часто велико: в птицеводстве, лечебная вода и корм могут использоваться для лечения более 30 000 птиц в одной стае. Кроме того, даже при использовании точной дозировки – например, когда противомикробные препараты назначаются всем членам стаи в форме инъекций, – в результате такого широкого ППП неизбежно увеличивается риск развития устойчивости в связи с повышением вероятности столкновения бактерий, обладающих природной устойчивостью, с противомикробным препаратом и их потенциальной селекции в пораженном микробиоме.

### Применение в терапевтических целях

Лечение активной бактериальной инфекции у одного животного или группы животных путем введения противомикробных препаратов. Принимая во внимание, что даже однократная доза противомикробного препарата, введенная одному животному, может способствовать развитию УПП в популяциях бактерий, заселяющих организм этого животного, повторное и продолжительное применение противомикробных препаратов, например, для лечения рецидивирующих инфекций, увеличивает этот риск (Usui *et al.*, 2014, Harada and Asai, 2010). Часто по экономическим соображениям противомикробные препараты широкого спектра применяются у домашнего скота до или без подтверждения диагноза (например, перед проведением любого тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам). Было показано, что назначение свиньям таких макролидных противомикробных препаратов, как эритромицина, независимо от способа их введения, способствует развитию устойчивости у штаммов *Campylobacter* spp. (Harada and Asai, 2010). Систематическое лечение должно продолжаться именно столько, чтобы обеспечить ликвидацию инфекции у пораженного животного или популяции животных, поскольку это может привести к дальнейшему оказанию селекционного давления на кишечный микробиом (EMA, 2015). Определение правильной дозировки имеет очень важное значение по указанным выше причинам. Кроме того, рекомендуемые производителями в кратких характеристиках препаратов (КХП) дозы противомикробных средств, которые являются лицензированными

для применения в ветеринарии на протяжении уже многих лет, могут не всегда быть надлежащими, поскольку они, возможно, не были рассчитаны в соответствии с обновленными принципами фармакокинетики и фармакодинамики или, возможно, при этом не учитывалась эволюция чувствительности к противомикробным препаратам в популяциях бактерий (EMA, 2015).

Важно отметить, что, когда в терапевтических, метафилактических, либо профилактических целях противомикробные препараты вводятся в корм или воду, в которых содержание лекарственных средств практически невозможно регулировать, становится сложно обеспечить и определить точное количество полученных отдельными животными препаратов (особенно в отношении больных животных в группе, содержащейся в помещении, и/или для которых, *по желанию*, используется свободная система кормления и поения), и может получиться неоптимальная дозировка, что будет способствовать повышению риска развития УПП.

### **Применение биоцидов**

Существуют вещества, которые за счет своего химического или биологического воздействия препятствуют жизнедеятельности широкого спектра микроорганизмов (SCENIHR, 2009, IFT, 2006).

Они широко используются не только в сельском хозяйстве – также они часто применяются в системах здравоохранения и самим населением. Их применение может способствовать развитию УПП в результате проявления перекрестной устойчивости, совместной устойчивости и механизмов клонального дрейфа и посредством

активации SOS-ответа у бактерии, ведущего к восстановлению и интеграции ДНК, некоторые из которых могут включать гены устойчивости (Capita and Alonso-Calleja, 2013, Davin-Regli and Pagès, 2012). Применение биоцидов в агропромышленности можно поделить на две широкие категории: а) консерванты для биокормов и б) дезинфицирующие и антисептические средства. В пищевой промышленности биоциды могут также использоваться в качестве пищевых консервантов или обеззараживающих средств. В качестве примеров можно привести сульфиты, молочную кислоту, трехосновной фосфат натрия или подкисленный хлорат натрия. Такие соединения подавляют рост микроорганизмов в или на пищевых продуктах и продукции (Capita and Alonso-Calleja, 2013).

Начиная с 1950-х годов сообщается о снижении восприимчивости и устойчивости бактериальных популяций к биоцидам (Davin-Regli and Pagès, 2012). Плазмиды, транспозоны и интегроны часто несут гены, придающие устойчивость биоцидам (например, дезинфицирующим и антисептическим средствам), а также тяжелым металлам, обеспечивая эволюционное преимущество устойчивым бактериям даже в отсутствие давления, оказываемого противомикробными препаратами (Martinez and Baquero, 2009, Acar and Moulin, 2012). Механизмы устойчивости аналогичны для биоцидов и противомикробных средств: селекционное давление от применения биоцидов – в производстве пищевых продуктов, на промышленных объектах, в сельскохозяйственных угодьях и медицинских учреждениях – может привести к перекрестной или совместной



селекции на УПП (Davin-Regli and Pagès, 2012, SCENIHR, 2009). Биоциды и противомикробные средства могут иметь общие участки-мишени (SCENIHR, 2009) и быть расположены близко друг к другу в мобильных элементах (например, плаزمидах), что приводит к развитию совместной устойчивости (Levy and Marshall, 2004). Эффлюксные насосы, кодируемые на хромосомном уровне, участвуют в формировании устойчивости как к противомикробным препаратам, так и к биоцидам (например, четвертичному аммонiu), ввиду своего неспецифического механизма (Cambau and Guillard, 2012). Развитие устойчивости к биоцидам связано со стрессовыми реакциями бактерий, особенно в присутствии сублетальных доз, но также и в присутствии других стресс-факторов в окружающей среде (например, осмотического и окислительного давления, pH, доступности питательных веществ) (IFT, 2006). Несоблюдение рекомендуемых правил разведения, приготовления и хранения биоцидов может объяснять повышение толерантности к этим продуктам в низких и сублетальных концентрациях и изменения в фенотипической экспрессии (например, проницаемость мембраны, изменение заряда мембраны, эффлюксные насосы, образование биопленки) подверженных воздействию популяций бактерий (Davin-Regli and Pagès, 2012, SCENIHR, 2009). В настоящее время имеется мало данных, касающихся масштабов использования биоцидов, наличия остатков в окружающей среде и устойчивости к воздействиям окружающей среды (SCENIHR, 2009). Несмотря на то, что оценка рисков развития УПП в результате воздействия биоцидов является в настоящее время обязательным

требованием для регистрации и лицензирования данных веществ в европейских странах (Anon., 2012), по-прежнему имеется мало информации о корреляции между биоцидами и устойчивостью к противомикробным препаратам (Oggioni *et al.*, 2015).

Четвертичные аммониевые соединения или этанол, например, используются для уничтожения или ингибирования микроорганизмов в животноводстве, а также на предприятиях по производству и переработке пищевых продуктов. В недавнем исследовании у штаммов *Listeria monocytogenes* и *Salmonella enterica* было выявлено снижение восприимчивости к диоксиду хлора и пероксикислотам при воздействии в течение продолжительного периода возрастающих концентраций этих химических веществ. Кроме того, устойчивость этих видов бактерий к различным противомикробным препаратам также повысилась после воздействия дезинфицирующих средств. Предварительное воздействие кислотных дезинфицирующих средств также приводило к увеличению процента бактерий *L. monocytogenes*, выживающих при последующей обработке кислотой (SCENIHR, 2009).

Несмотря на наличие нескольких исследований, которые свидетельствуют о роли биоцидов в развитии УПП, существуют исключения, когда наблюдались лишь слабые или умеренные корреляции между фенотипической устойчивостью к биоцидам и УПП у некоторых бактерий, таких как *Staphylococcus aureus* (Oggioni *et al.*, 2015). В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований для оценки воздействия биоцидов на патогены, имеющие важное

значение с точки зрения здравоохранения. Поскольку такие вещества используются повсеместно и в больших количествах вдоль всей продовольственной цепочки, можно предположить, что их сравнительное воздействие на возникновение УПП в сельском хозяйстве и пищевой промышленности может быть значительным. Тем не менее, чтобы провести дальнейшую количественную оценку воздействия применения биоцидов на развитие УПП в рамках и за пределами агропромышленности, необходимо осуществлять дальнейший надзор на местах за использованием биоцидов и исследование потенциальных причинно-следственных связей (Fraise, 2002). Также важно отметить, что биоциды очень широко применяются во многих отраслях промышленности, и необходимо сопоставить бремя заболеваний человека и домашних животных в отсутствие их применения с любыми потенциальными выгодами от их использования в сокращенном объеме.

#### **Консерванты для комбикормов**

Использование таких консервантов, как лимонная кислота и бензоат натрия, позволяет обеспечивать защиту комбикормов от порчи, возникающей под влиянием микроорганизмов. Когда такие органические кислоты попадают с пищей в организм продуктивных животных, может провоцироваться селекционное давление на кишечные бактерии (SCENIHR, 2009). Более того, эти консерванты часто добавляются в большом количестве в такие корма, как силос, и эта тенденция наблюдается на глобальном уровне. Если этот силос хранить таким образом, что выделяемая из него жидкость

может загрязнять окружающую среду, появляется вероятность повышения селекционного давления на бактерии в окружающей среде.

#### **Тяжелые металлы**

Тяжелые металлы могут использоваться в сельском хозяйстве в составе кормовых добавок для скота, и в одном исследовании в Китае они были обнаружены в навозе со свинофермы (Zhu *et al.*, 2013). Возникновение и распространение УПП у бактерий окружающей среды в результате совместной селекции связывают с тяжелыми металлами.

Присутствие тяжелых металлов также увязывают со снижением восприимчивости бактериальных популяций в почве (Aminov and Mackie, 2007) и комменсальных бактерий (например, энтерококков) (Werner *et al.*, 2013) к противомикробным препаратам. Тяжелые металлы могут появляться в почве в результате горнодобывающей и промышленной деятельности, а также сельскохозяйственной и медицинской деятельности (например, ртуть в стоматологической амальгаме) (Aminov and Mackie, 2007). Противомикробные препараты – стимуляторы роста, которые используются в производстве животноводческой продукции, могут также содержать тяжелые металлы в виде микропримесей (например, медь, цинк) или в составе медикаментов (например, мышьяк в кокцидиостатиках) (You and Silbergeld, 2014). Данные металлы могут способствовать совместной селекции УПП не только в кишечном микробиоме, но и в окружающей среде в результате своего присутствия в отходах жизнедеятельности животных (You and Silbergeld, 2014).

Комменсальные и патогенные микроорганизмы в кишечном микробиоме животных также могут подвергаться воздействию тяжелых металлов через загрязненный корм (например, ртуть в рыбной муке) (Defra, 2014, You and Silbergeld, 2014).

#### **Другие потенциальные источники развития и сохранения устойчивости**

Одна из гипотез заключается в том, что гены стресса и устойчивости в бактериальном геноме расположены близко друг к другу, что должно способствовать их совместной экспрессии в стрессовых условиях, даже в отсутствие ППП (Mathew *et al.*, 2007). Стрессовые факторы, которые связывают с развитием и передачей устойчивости, включают экстремальные температуры и изменение осмотического давления и pH, способные повлиять на целостность ДНК и выживание бактерий (Aarestrup *et al.*, 2008). Недостаточный уровень биоразнообразия в экосистемах – зачастую в результате антропогенной деятельности – также, как кажется, способствует возникновению детерминант устойчивости и устойчивых бактерий (da Costa *et al.*, 2013).

Передача устойчивых бактериальных клонов хозяевам (т.е. людям и животным) зависит от возраста и состояния здоровья хозяина, а также частоты контактов между хозяином и окружающей средой и/или между людьми и животными (Martinez and Vaquero, 2009, Mathew *et al.*, 2007). Такие факторы стресса у хозяев, как отъем молодняка, описываются, как факторы, влияющие на распространенность УПП, поскольку они могут воздействовать на среду в кишечнике либо путем усиления поглощения бактериями генов устойчивости, либо посредством содействия

выживанию устойчивых штаммов (Mathew *et al.*, 2007). И, наконец, ряд стрессовых условий в пределах городской черты, особенно в СНСД, увязывают с селекцией или сохранением генов устойчивости в потенциально патогенных бактериях (Rosas *et al.*, 2011).

Настолько явно не связанные с противомикробными препаратами условия, как загрязнение воздуха, могут способствовать развитию устойчивости к противомикробным препаратам у бактерий, находящихся в воздухе (Jiménez-Arribas *et al.*, 2001).

#### **Другие риски от применения противомикробных препаратов в сельском хозяйстве, помимо селекции УПП**

Применение любых противомикробных препаратов влечет за собой риск селекции и распространения УПП. В настоящий момент отсутствуют надлежащие модели оценки риска для изучения воздействия ППП в сельском хозяйстве, по одной простой причине, что имеется слабое представление о сложных процессах, которые приводят к развитию и распространению УПП. Многие такие механизмы, как, например, мутации и горизонтальный перенос между бактериями с низкой степенью родства, происходят очень редко, часто настолько, что их становится невозможно обнаружить. Однако, поскольку популяции бактерий огромны и многие из них до сих пор неизвестны (нам удалось культивировать менее десяти процентов видов микробиома человека и менее одного процента почвенного микробиома), большинство из этих явлений, которые являются очень редкими на уровне отдельных организмов, должно быть, часто происходят на уровне популяции.



Кроме того, существуют другие непредсказуемые последствия ППП в животноводстве. Допустимые, в соответствии с требованиями законодательства, уровни окситетрациклина и эритромицина в мясе после их использования у продуктивных животных могут нарушить процесс ферментации колбас, поскольку они способны подавлять микробные закваски, но могут способствовать росту патогенов, таких как *S. typhimurium* и *Escherichia coli* O157:H7 (Kjeldgaard *et al.*, 2012).

Вышесказанное свидетельствует о том, что применение противомикробных препаратов у продуктивных животных может привести неожиданными путями к вспышкам, связанным с пищевыми продуктами.

## РАЗВИТИЕ УПП И ППП В РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМАХ ЖИВОТНОВОДСТВА

### Аквакультура

Противомикробные препараты широко используются в аквакультуре в целях лечения, метафилактики и профилактики. УПП в аквакультуре может возникать в результате прямого воздействия противомикробных препаратов, применяемых для групповой терапии рыб, или сброса жидких отходов от домашнего скота и людей с содержанием устойчивых бактерий, генов устойчивости и остатков противомикробных препаратов. Вследствие этого будет оказано селекционное давление на кишечный микробиом рыб и другие бактерии в водной среде (FAO/OIE/WHO, 2006).

На сегодняшний день информация об объемах и сохранении остатков

противомикробных препаратов в этих производственных системах отсутствует, но они, скорее всего, в значительном количестве растворены в окружающей среде.

Остатки противомикробных препаратов могут присутствовать в донных отложениях в связи с постоянным кормлением рыб лечебными кормами и их групповым лечением противомикробными препаратами (Muziasari *et al.*, 2014). Стоит отметить, что ни одно противомикробное средство никогда не разрабатывалось исключительно для лечения рыб или моллюсков, отчасти из-за сложного и дорогостоящего процесса регистрации противомикробных препаратов (Scarano *et al.*, 2014, Rodgers and Furones, 2009). По этой причине в аквакультуре активно используются те вещества, которые являются лицензированными для лечения и профилактики инфекционных заболеваний людей и домашнего скота.

Они включают широко распространенные лекарственные препараты (Capita and Alonso-Calleja, 2013, FAO/OIE/WHO, 2006), в том числе вещества, которые сейчас считаются критически важными для медицины человека (таблица 5).

Детерминанты устойчивости к таким широко используемым противомикробным препаратам, как фторхинолоны, тетрациклины и флорфеникол, были обнаружены у водных бактерий, некоторые из которых являются также патогенными для человека, как, например, *Escherichia coli* (Miranda *et al.*, 2013). Гены устойчивости и бактерии, устойчивые к сульфонидам и триметоприму, также были выделены из донных отложений на аквакультурных фермах в Балтийском море и сохранялись в окружающей среде не менее шести лет,

**ТАБЛИЦА 5.** Противомикробные средства и классы противомикробных препаратов, применяемые в аквакультуре, и их важность для медицины человека

Группа противомикробных препаратов	Противомикробное средство	Способ применения	Важность противомикробного препарата для медицины человека
<b>Аминопенициллины</b>	Амоксициллин	Перорально	Критически важный
	Ампициллин	Перорально	Критически важный
<b>Амфениколы</b>	Хлорамфеникол**	Перорально/погружение в лекарственный раствор/ инъекция	Особо важный
	Флорфеникол*	Перорально	Особо важный
<b>Макролиды</b>	Эритромицин	Перорально/погружение в лекарственный раствор/ инъекция	Критически важный
<b>Аминогликозиды</b>	Стрептомицин	Погружение в лекарственный раствор	Критически важный
	Неомицин	Погружение в лекарственный раствор	Критически важный
<b>Нитрофураны</b>	Фуразолидон	Перорально/погружение в лекарственный раствор	Важный
	Нитрофурантоин**	Перорально	Важный
<b>Фторхинолоны</b>	Оксолиновая кислота	Перорально	Критически важный
	Энрофлоксацин*	Перорально/погружение в лекарственный раствор	Критически важный
	Флюмеквин	Перорально	Критически важный
<b>Тетрациклины</b>	Окситетрациклин	Перорально/погружение в лекарственный раствор /инъекция	Особо важный
	Хлортетрациклин	Перорально/ погружение в лекарственный раствор/ инъекция	Особо важный
	Тетрациклин	Перорально/ погружение в лекарственный раствор/ инъекция	Особо важный
<b>Сульфонамиды</b>	Сульфонамиды	Перорально	Особо важный

\* Лицензирован только для использования в ветеринарии.

\*\* Запрещен к использованию в коммерческой аквакультуре в большинстве стран-экспортеров рыбы с 2002 года.

**Критически важными** для медицины человека являются те противомикробные препараты, которые соответствуют как критерию 1, так и критерию 2 (см. ниже).

**Особо важными** являются те противомикробные препараты, которые соответствуют либо критерию 1, либо критерию 2.

**Важными** являются те противомикробные препараты, которые не соответствуют ни критерию 1, ни критерию 2.

Критерий 1. Противомикробное средство, которое является единственным методом лечения серьезных заболеваний человека или одним из тех, к которым имеется ограниченный доступ.

Критерий 2. Противомикробное средство, используемое для лечения либо а) зоонозных и сапронозных инфекций, либо б) заболеваний человека, вызванных организмами, которые могут приобретать гены устойчивости из зоонозных и сапронозных источников (WHO 2012).

однако не имелось никаких доказательств их распространения в ближайшие акватории (Muziasari *et al.*, 2014).

При этом такие донные отложения могут выступать в качестве резервуаров генов устойчивости и бактерий на местных рыбоводческих хозяйствах и у людей вследствие сбыва продовольствия (FAO/OIE/WHO, 2006). Большинство морских бактерий пока не поддаются культивированию (Suzuki *et al.*, 2013),

поэтому возможно, хотя это только предположительно, что в водной среде могут существовать еще не обнаруженные резервуары устойчивости.

#### Наземные интенсивные системы

Интенсификация производства животноводческой продукции (т.е. содержание большого количества животных в условиях высокой плотности и, как правило, в закрытом помещении)

сопровождается применением противомикробных препаратов для профилактики инфекционных заболеваний, часто на протяжении продолжительного периода времени и у больших популяций животных. Применение противомикробных препаратов с целью профилактики и метафилактики на различных этапах производства животноводческой продукции также оказывает воздействие на развитие устойчивости (Salyers, 2001).

В Польше сообщалось о высоких уровнях устойчивости изолятов *E. coli* от поросят. В противоположность этому, у свиноматок в том же исследовании было обнаружено преобладание изолятов *E. coli* с чувствительными фенотипами и генотипами (Mazurek *et al.*, 2013). Это было связано с профилактическим применением противомикробных препаратов у молодняка для предотвращения и сдерживания распространения респираторных и желудочно-кишечных инфекционных заболеваний (Mazurek *et al.*, 2013).

Животные, выращиваемые для интенсивного производства, также, как правило, имеют менее изменчивый микробиом и аналогичную восприимчивость к колонизации определенными видами бактерий (Schokker *et al.*, 2014). Вышеуказанное вкуче с тесным содержанием животных в таких системах может способствовать увеличению численности любой(-ых) популяции(-й) устойчивых бактерий, в результате чего могут быть вытеснены другие популяции бактерий. Опять же, частично из-за вышеперечисленных факторов, интенсивная система, при плохом обеспечении биобезопасности и здоровья стада, может подвергаться высокому риску колонизации патогенными штаммами бактерий (Zhu *et al.*, 2013).

Если плохое состояние здоровья животных в таких ситуациях также потребует более широкого применения противомикробных препаратов, это, вероятно, будет способствовать развитию УПП (FAO, 2013b). Учитывая постоянно растущий спрос на животноводческие продукты, ожидается дальнейшее расширение интенсивного производства в будущем. Однако можно предположить, что в условиях интенсивных систем с высоким уровнем биобезопасности может, на самом деле, снизиться потребность в ППП и, таким образом, сократится риск развития УПП. В интенсивных фермерских хозяйствах также, может, будет возможность принятия практических мер по предотвращению передачи УПП в систему и из нее. Однако, поскольку авторы практически не нашли подтверждений данных теорий в литературе, необходимо проведение дальнейших исследований.

Важно отметить, что, хотя можно выдвигать гипотезы о влиянии методов ведения сельского хозяйства на возникновение УПП у продуктивных животных, необходимо учитывать биологические факторы в связи с потенциальной передачей устойчивости популяциям бактерий у человека. Систематический обзор, проведенный Лазарусом и соавт. (2015), показал, что домашняя птица, по-видимому, является более вероятным источником заражения доли людей инфекциями, вызванными кишечной палочкой, устойчивой к цефалоспорином расширенного спектра действия, чем другие продуктивные животные (Lazarus *et al.*, 2015).

Геномные данные «продемонстрировали, что внекишечная *E. coli*, патогенная для человека, и *E. coli*, патогенная для птиц,

имеют общие многочисленные факторы вирулентности» (Johnson *et al.*, 2007), и «устойчивые штаммы, способные инфицировать птиц, также с большей вероятностью обладают клеточными механизмами, необходимыми для инфицирования людей» (Lazarus *et al.*, 2015). Эти данные являются актуальными с точки зрения здравоохранения, поскольку доля продуктов птицеводства, потребляемых в настоящее время во всем мире, превышает долю любого другого источника белка и, по прогнозам, будет продолжать расти (под влиянием как увеличения глобального спроса, так и повышения эффективности конверсии корма для домашней птицы, показатель которой превосходит показатель в отношении других видов домашних животных) (FAO, 2013a).

#### Наземные экстенсивные системы

В экстенсивных системах животноводства, обычно характеризующихся как низкочастотные и малопродуктивные (в противоположность интенсивным системам), потенциально может требоваться меньший объем используемых противомикробных препаратов и, как следствие, автоматически будут более низкие показатели развития УПП.

Однако, по сравнению с интенсивными системами, в экстенсивных системах для получения такого же объема производства необходимо большее количество животных. Одним из примеров являются мелкие молочные предприятия Индии (FAO, 2013b). В экстенсивных системах с большим количеством животных на свободном выгуле могут отмечаться высокие показатели передачи комменсальных и патогенных бактерий и

подверженность воздействию множества видов бактерий (в том числе видов из окружающей среды, например, почвенных бактерий), которые могут быть не столь распространены в интенсивных системах (FAO, 2013b). Данные факторы могут способствовать образованию и передаче генетического материала, связанного с УПП, и устойчивых популяций бактерий.

#### Органические системы

Органические производственные системы в разных странах могут различаться по допустимому уровню терапии противомикробными препаратами. В Европе существуют ограничения по возможному количеству курсов терапии и продолжительности периодов выведения (Anon., 2007). Применение противомикробных препаратов в целях профилактики и метафилактики запрещено. Поощряется выбор альтернативных планов лечения, и применение противомикробных препаратов разрешается только в случае необходимости.

Использование вакцин для профилактики заболеваний разрешается и поощряется (Anon., 2007, Mazurek *et al.*, 2013). Недавние исследования, в которых сравнивались уровни УПП у скота, выращенного в органических системах производства, по сравнению с традиционными системами производства, показали более высокие концентрации у последних (Mazurek *et al.*, 2013, Cui *et al.*, 2005, Holtcamp, 2011). Мазурек и соавт. (2013) сообщили о том, что в Польше устойчивые изоляты *E. coli* в основном наблюдались у коров, содержащихся в хлевах на традиционных фермах, чем у коров, у которых был доступ к пастбищу и которые выращивались органическими методами, при меньшем

воздействию противомикробных препаратов (Mazurek *et al.*, 2013). В результате другого исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки, бактерия *Campylobacter* spp. с МЛУ была обнаружена как на фермах, где не применялись противомикробные препараты, так и на традиционных фермах. Скорее всего, это было обусловлено наличием природных резервуаров, которые могли быть источниками генов устойчивости и устойчивых бактерий (Quintana-Hayashi and Thakur, 2012).

Однако авторы предполагают, что в плохо управляемой органической системе стремление снизить ППП может обернуться тем, что противомикробные препараты будут вводиться в дозах ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК), что приведет к повышению селекционного давления на бактерии и формированию у них устойчивости и/или рецидиву инфекций или последующей экстенсивной передаче, требующей повторного лечения одного или нескольких животных и провоцирующей селекционное давление, приводящее к развитию УПП.

Кроме того, в органических системах, где животноводство интегрировано с экстенсивной моделью ведения сельского хозяйства и/или системой свободного выпаса животных или выгульной системой содержания, доступ к генам УПП или популяциям бактерий через почвенные бактерии и жидкие отходы может привести к тому, что домашний скот, выращиваемый органическими/ экстенсивными методами, будет больше предрасположен к переносу УПП, чем животные, выращиваемые в системе традиционного животноводства или в помещениях. Наглядной иллюстрацией этого является одно исследование,

проведенное на свиньях, в ходе которого впервые в Соединенных Штатах Америки было зафиксировано выделение устойчивой к ципрофлоксацину *Campylobacter coli* (Gebreyes *et al.*, 2005). По данной тематике необходимо провести дополнительные сравнительные исследования, хотя можно предположить, что благодаря обеспечению высокого уровня биобезопасности и хорошего здоровья стада, а также выбору органических систем животноводства и выращиванию животных в помещениях предположительно можно вызвать и поддерживать относительно меньший уровень УПП, чем при других условиях. Несмотря на это, следует отметить, что в результате обработки органического комбикорма и пищевых продуктов, предназначенных для потребления человеком в пищу, биоцидами можно, вероятно, вызвать УПП в продовольственной цепочке. В связи с этим следует избегать неизбирательного применения биоцидов (Davín-Regli and Pagès, 2012, Fernández Fuentes *et al.*, 2014).

#### **Факторы риска развития УПП в сельском хозяйстве на национальном и международном уровнях**

Важно отметить тот факт, что масштабы и модели ППП в сельском хозяйстве и других отраслях промышленности значительно варьируются между странами и внутри стран из-за влияния различных факторов. Среди них можно отметить следующие и не только:

- законодательные рамки и управление;
- финансовый статус и стабильность;
- объем международного импорта и экспорта;
- людские ресурсы: численность населения, образование и опыт;



- культура;
- структура и организация различных систем сельскохозяйственного производства, используемых в стране.

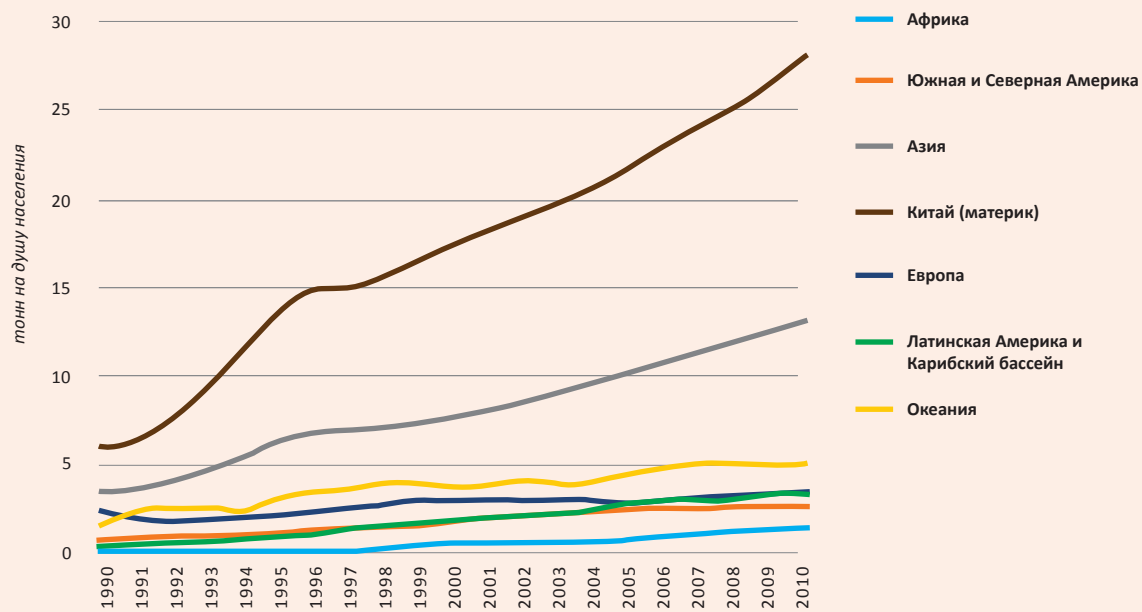
Во многих странах, в особенности в СНСД, в последние годы произошли значительные изменения в системах сельскохозяйственного производства, обусловленные как ростом спроса на местном уровне, так и наличием новых и формирующихся торговых возможностей (НБФ, 2014, Rushton, 2010, FAO, 2013a, FAO, 2013b, Otte *et al.*, 2007). В результате роста численности населения мира и повышения благосостояния стран с развивающейся экономикой, например, Китая и Индии (O'Neill, 2001), повысился спрос на белок животного происхождения и был активизирован процесс развития глобальных производственно-сбытовых цепочек (Otte *et al.*, 2007). Так, появление новых экспортных возможностей для стран Африки южнее Сахары (USDA, 2014) привело к увеличению объемов производства и интенсификации сельскохозяйственных систем в регионе, и согласно последним данным, последнее десятилетие ежегодный рост общего объема производства зерновых составляет 2,5 процента, общий объем производства мяса увеличился вдвое за последние 20 лет, и производство яиц и молока также растет быстрыми и устойчивыми ежегодными темпами (ФАОСТАТ, 2014). В этом веке объем глобального производства продукции птицеводства растет примерно на три процента в год и, похоже, продолжит расти по мере изменения рационов питания и моделей потребления в мире (FAO, 2013a). За последние 20 лет производство рыбы

в аквакультуре выросло с 13 процентов от общего объема мировых поставок рыбы в 1990 году до 40 процентов в 2010 году (FAO, 2013a). Рост отрасли аквакультуры оказался наиболее значительным в Азии, особенно в Китае, а также в Латинской Америке и Африке, как показано на рисунке 6. Аквакультура является быстро развивающейся отраслью сельскохозяйственного сектора во многих СНСД, и бесконтрольное применение противомикробных препаратов представляет серьезный риск развития и распространения УПП на местном и глобальном уровнях – второе в результате международной торговли (Heuer *et al.*, 2009). Однако негативное воздействие остатков ПП в морепродуктах в международной торговле привело к совершенствованию практики и сертификации аквакультуры национальными регулирующими органами и международными сертификационными агентствами.

Изменения в сельскохозяйственных системах в результате интенсификации производства включают изменение численности поголовья скота/количества выращиваемой рыбы, типа и количества используемых кормов, методов разведения и плотности поголовья животных. Все эти факторы могут сказываться на динамике заболеваний (Otte *et al.*, 2007), что, в свою очередь, может привести к изменениям в ППП. Степень воздействия на ППП зависит от отношения практикующих ветеринаров и фермеров к использованию противомикробных препаратов в конкретных законодательных и управленческих рамках, а также от альтернативных методов максимизации продуктивности животных.



**РИСУНОК 6.** Производство рыбы в аквакультуре в разбивке по регионам



Источник: по материалам FAO, 2013а.

# МЕХАНИЗМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ МЕЖДУ ЖИВОТНЫМИ И ЛЮДЬМИ

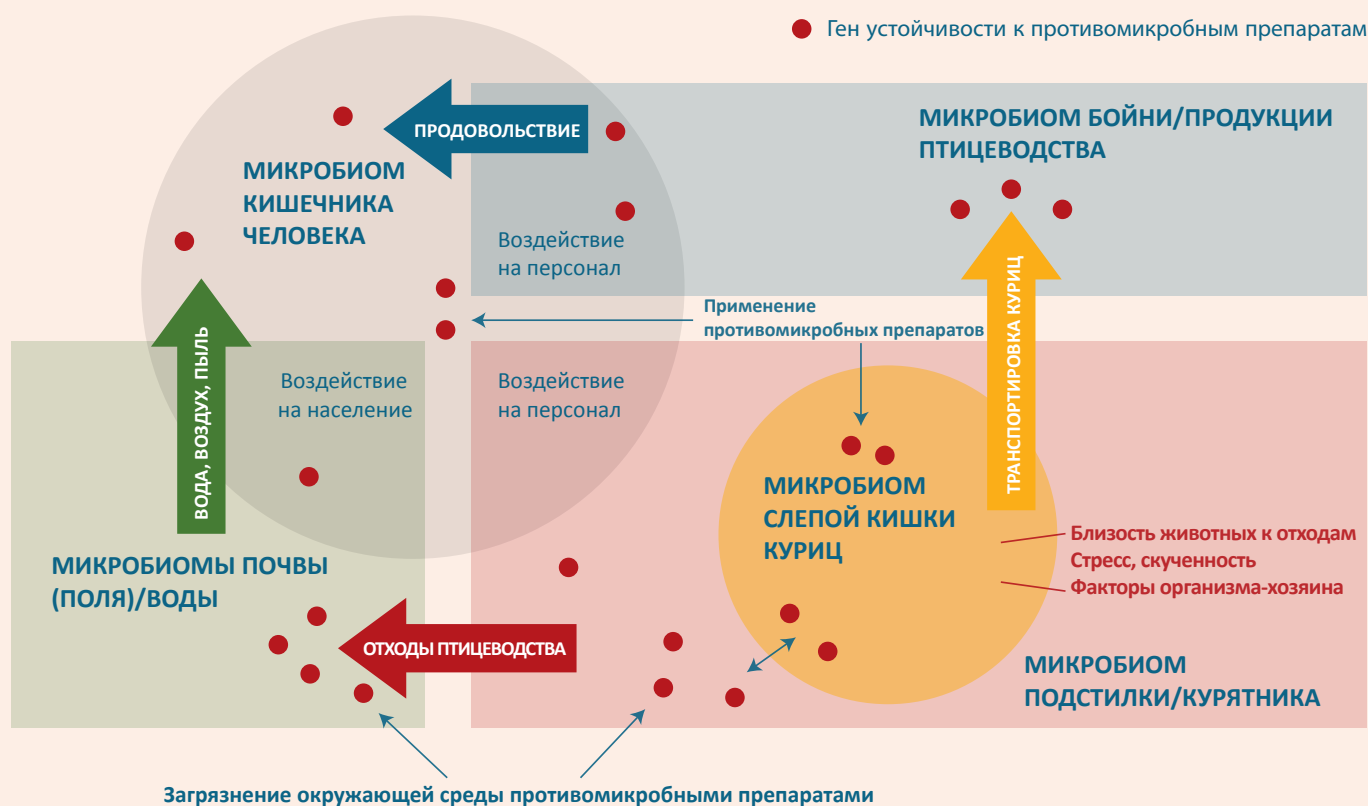
## ЛОКАЛЬНЫЕ И ГЛОБАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Как патогенные, так и непатогенные устойчивые бактерии могут передаваться от домашнего скота людям в результате потребления ими пищи или прямого контакта с животными или отходами от них в окружающей среде (Marshall and Levy, 2011). Фомиты (неодушевленные предметы передачи возбудителя инфекции) могут также играть важную роль в местном и более широком распространении устойчивых бактерий. В Дании было подробно изучено распространение от фермы к ферме *Salmonella enterica serovar typhimurium* DT204 с МЛУ, и было определено, что совместное использование сельскохозяйственного оборудования (например, техники) является значимым путем передачи (Aarestrup, 2006). Любой механизм, способствующий распространению бактерий, потенциально может содействовать переносу устойчивых бактерий. Устойчивость может также приобретаться в результате обмена генетическими элементами между бактериями из одного или разных штаммов и видов, и такой перенос может осуществляться в любой среде, в которой устойчивые бактерии могут смешиваться с популяцией восприимчивых бактерий, например, в кишечнике человека

или животных, навозной жиже на сельскохозяйственных землях и в водной среде (Woolridge, 2012, Aarestrup, 2006, Vaquero *et al.*, 2008). Пример структуры, в которой гены устойчивости могут распространяться из систем птицеводства к человеку, показан на рисунке 7. Если устойчивость развивается у бактерий окружающей среды, то у животных или человека могут возникать проблемы со здоровьем, когда такие бактерии заражают воду, продовольственные культуры или комбикорма, в результате чего создаются условия для смешения бактерий с комменсальными или патогенными видами в кишечнике животных или человека (Aarestrup, 2006, Finley *et al.*, 2013, Marti *et al.*, 2013).

## Опасные пути распространения УПП через окружающую среду

Многие противомикробные препараты, применяемые в животноводстве, вводятся перорально, в связи с чем остатки противомикробных препаратов, которые выводятся с фекалиями животных, могут потенциально оказывать селекционное давление на популяции бактерий в почве или воде (Woolridge, 2012, AAM, 2009), как показано на рисунке 5. Однако имеется мало свидетельств того, насколько важную роль этот механизм играет в передаче устойчивости (Hong *et al.*, 2011,

**РИСУНОК 7.** Концептуальная структура распространения генов УПП в системе птицеводства

Источник: Davis *et al.*, 2011.

McEwen, 2006, Novo *et al.*, 2013, Woolhouse *et al.* 2015), и различные противомикробные препараты по-разному воздействуют на окружающую среду (Kumar *et al.*, 2005, Kemper, 2008, ААМ, 2009). Следует учесть, что остатки противомикробных препаратов, появившиеся после лечения людей или при производстве лекарственных средств, также могут оказывать селекционное давление на бактерии окружающей среды (Igbinosa *et al.*, 2011, Baquero *et al.*, 2008, Finley *et al.*, 2013, Wellington *et al.*, 2013, Novo *et al.*, 2013). Действительно, было обнаружено, что жидкие отходы от фармацевтической промышленности содержат крайне высокие концентрации

остатков противомикробных препаратов, о чем ранее сообщалось в таких странах с крупной фармацевтической промышленностью, как Индия (Larsson *et al.*, 2007, Sim *et al.*, 2011, Mutiyar and Mittal, 2014, O'Neill, 2015).

Вода, в том числе та, что проходит обработку для потребления человеком, является важным средством распространения УПП. Вода не только непосредственно потребляется людьми и животными, но и используется для полива культур, которые затем потребляются людьми или используются в качестве корма для животных (Finley *et al.*, 2013) (рисунок 5). Через воду повсюду могут распространяться

остатки противомикробных препаратов, устойчивые бактерии и гены устойчивости со стоком природных водных объектов или в результате такого антропогенного воздействия, как орошение. Это вызывает значительную озабоченность в СНСД, где, как было доказано, вода является основным путем передачи людям патогенных бактерий (Wellington *et al.*, 2013).

Использование воды для рекреационных целей также обуславливает воздействие бактерий, устойчивых к противомикробным препаратам (Leonard *et al.*, 2015).

Недавно было выяснено, что остатки противомикробных препаратов, гены устойчивости и устойчивые бактерии могут распространяться от откормочной площадки для КРС на некоторое расстояние через взвешенные в воздухе твердые частицы в полусасушливых районах Соединенных Штатов Америки (McEachran *et al.*, 2015). В этих районах наблюдается вымывание почв, образование пыли и сильные ветра. В связи с этим, сообщества, живущие рядом, подвергаются воздействию остатков противомикробных препаратов, бактерий, устойчивых к противомикробным препаратам, и генов устойчивости непосредственно при вдыхании зараженной пыли или в результате осаждения твердых частиц на кожу, пищевые продукты или воду (McEachran *et al.*, 2015).

В различных средах значение животноводческих источников остатков противомикробных препаратов и генов УПП по сравнению с антропогенными источниками отличается, и общий вклад отходов животноводства в такие пути передачи инфекции в окружающей среде все еще остается неизвестным (ААМ, 2009, Wellington *et al.*, 2013,

Marti *et al.*, 2013). В имеющихся знаниях существуют значительные пробелы, частично в связи с тем, что такие экологические объекты, как текущие водные пути, тяжело поддаются изучению ввиду их динамичной природы или процесса растворения в воде (Woolridge, 2012). Из-за наличия в окружающей среде антропогенных источников заражения трудно оценить вклад животноводства в распространение УПП в окружающей среде. По итогам ряда исследований в разных регионах была выявлена связь между присутствием устойчивости в окружающей среде и загрязнением отходами от домашнего скота или аквакультуры (жидкими отходами, сточными водами или навозом), однако в отношении существования таких путей передачи скорее строятся предположения, чем предоставляются доказательства (Woolridge, 2012, Binh *et al.*, 2007, Acar and Moulin, 2006, Zhao *et al.*, 2010, Hong *et al.*, 2011, Heuer *et al.*, 2002, Heuer and Smalla, 2007, Quintana-Hayashi and Thakur, 2012, Li *et al.*, 2012).

Согласно недавнему обзору, проведенному Луби и соавт. (2016), подавляющее большинство бактерий окружающей среды невозможно культивировать с использованием имеющихся методов. Однако новые молекулярные методы могут помочь восполнить эти пробелы в знаниях. Метагеномика (изучение генетического материала, получаемого из микробных сообществ) и полногеномное секвенирование (ПГС) – новые методы, с помощью которых можно получить подробную характеристику микробиом окружающей среды и, следовательно, более глубокое понимание роли окружающей среды в качестве резервуара УПП

(Penders *et al.*, 2013, Schmieder and Edwards, 2012). Гены устойчивости и другие объекты, представляющие интерес, такие как острова патогенности или транспозоны, могут идентифицироваться по результатам секвенирования и количественно оцениваться с использованием общедоступных онлайн-баз данных, таких как проект «Комплексной базы данных устойчивости к антибиотикам» (CARD) (McArthur *et al.*, 2013), хотя базы данных все еще не являются полностью заполненными (Luby *et al.*, 2016). Одним из преимуществ является то, что наличие генов УПП можно рассматривать в более широком контексте всего микробиома окружающей среды, – например, в результате анализа ГПГ можно получить информацию о том, как УПП могла попасть в окружающую среду (Luby *et al.* 2016). Метагеномика также направлена на оценку эффективности очистки сточных вод в плане удаления генов УПП (Yang *et al.*, 2014). Ряд стран с высоким уровнем дохода в настоящее время осваивают и разрабатывают методы метагеномики и ПГС для поддержки своих усилий по надзору, особенно в том, что касается мониторинга и обнаружения бактериальных штаммов, имеющих важное значение для общественного здравоохранения, а также носительства и разнообразия генов устойчивости у этих штаммов. ПГС позволяет получить характеристику генотипа полной устойчивости, а ПГС РНК позволяет исследовать экспрессию генов устойчивости в бактериальных изолятах (Chan, 2016). Все еще есть возможности для совершенствования методологий, а также потребность в развитии биоинформатики для объединения и анализа данных о последовательностях

генов (Clausen *et al.*, 2016). Молекулярные методы становятся все более доступными для регулярного использования в странах с высоким уровнем дохода, но их стоимость по-прежнему непомерно высока для большинства СНСД.

### Пути риска передачи УПП через сбыт продовольствия

Из-за трудностей, возникающих в связи со сбором данных о распространении бактерий в окружающей среде, главное внимание в исследованиях о передаче УПП от домашнего скота к человеку часто уделяется передаче инфекций с пищевыми продуктами (Woolridge, 2012). Несомненно, заражение мяса проще поддается изучению, поэтому предпочтение в определенной степени отдается исследованию этого пути передачи. Как результат, имеется значительный объем данных, описывающих сеть сбыта продовольствия как путь передачи и распространения инфекций от животных к человеку. В Кении было обнаружено, что изоляты *E. coli*, взятые из образцов говядины, поступивших в розничную торговлю, являются устойчивыми к ампициллину (31 процент), тетрациклину (20 процент), а также налидиксовой кислоте и цефтазидиму (4 процента), при этом 27 процентов обладают МЛУ (Kariuki *et al.*, 2013). В последнем отчете о заражении мяса, поступившего в розничную торговлю в Соединенных Штатах Америки, отмечается, что уровни устойчивости к цефалоспорином превышают уровни 2002 года, при этом сообщалось, что уровень УПП у *Salmonella* у курицы для розничной торговли составил 20 процентов (снижение по сравнению с 2009 годом – 38 процентов и 2012 годом – 28 процентов)

(NARMS, 2013). *Salmonella* с МЛУ была обнаружена во всех розничных поставках мяса, хотя доля изолятов с МЛУ снизилась между 2011 и 2013 годом. Устойчивость к цефтриаксону у изолятов *E. coli*, взятых от курицы для розничной торговли, увеличилась с 8 процентов в 2002 году до 13 процентов в 2011 году.

Любая пища, зараженная устойчивыми бактериями, обеспечивает прямой путь для заселения ими организма человека (Hong *et al.*, 2011, Marti *et al.*, 2013). Капита и Алонсо-Кальеха (2013) утверждают, что в количественном выражении передача УПП через пищевые продукты, вероятно, является наиболее значимым известным путем передачи инфекций от домашнего скота к человеку (хотя следует признать, что передача через окружающую среду, которой люди постоянно подвергаются, все еще плохо изучена и пока не измерена количественно). Торговля пищевыми продуктами и перемещение людей могут иметь важную роль в распространении УПП как на местном, так и на глобальном уровне. В глобализованном мире люди и продукты перевозятся по всей планете за считанные дни, и бактерии, устойчивые к противомикробным препаратам, и гены устойчивости распространяются вместе с ними. Это было продемонстрировано в ряде исследований в отношении экспортируемой мясной, рыбной и молочной продукции (Ozawa *et al.*, 2002, Skov *et al.*, 2007, Wilson, 2003, Noor Uddin *et al.*, 2013, Zhao *et al.*, 2003, Warren *et al.*, 2008, Hong *et al.*, 2011). Ввиду повышения уровня доходов в странах с развивающейся экономикой, изменений в потребительском спросе и совершенствования транспортных технологий, скоропортящиеся продукты, в том числе продукты животного

происхождения, стало проще доставлять по всему миру, чем когда-либо ранее (Aarestrup, 2006). Как следствие, штаммы устойчивых бактерий могут быстро достигать те места, где они раньше редко встречались или где о их присутствии не было известно (Okeke *et al.*, 2005). Ожидается, что в будущем мировая торговля продовольственными товарами продолжит расти, как в плане объема, так и в плане географического охвата.

Несмотря на убедительные доказательства существования потенциально значимых путей риска передачи УПП через пищевые продукты, имеется очень мало прямых свидетельств наличия УПП в организме человека в результате потребления им пищевых продуктов. Частично это может быть обусловлено тем, что гигиенические процедуры во время обработки мяса могут являться крайне эффективными в плане удаления бактерий. Во время проведения исследования в отношении КРС из трех откормочных площадок для коров в Небраске Шмидт и соавт. (2015) обнаружили бактерию *E. coli*, устойчивую к цефалоспориному третьего поколения и триметоприму + сульфаметоксазолу в 100 процентах шкур и всего лишь в 0,5 процентах туш и 0 процентах мяса для розничной торговли от тех же животных. Согласно Виелингу и соавт. (2013), в Дании в 1990 годы обеспокоенность по поводу применения авопарцина в качестве противомикробного препарата – стимулятора роста возросла вследствие наличия определенных доказательств связи с устойчивостью к ванкомицину у людей. В больницах Европы ванкомицин применялся в небольших объемах, однако уровни устойчивости у людей были



высокими. Результаты исследований, в которых приняли участие вегетарианцы и мясоеды, показали, что у около 20 процентов мясоедов были обнаружены ванкомицин-резистентные энтерококки (ВРЭ), при этом у вегетарианцев их обнаружено не было. По-прежнему существуют значительные пробелы в знаниях по вопросу риска развития УПП у человека в результате потребления продуктов животного происхождения, и срочно требуется проведение дальнейших исследований.

Влияние низких концентраций остатков противомикробных препаратов на микробиом кишечника человека также еще предстоит изучить. Комитет Кодекса по остаткам ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах (CCRVDF) дает рекомендации в отношении предельно допустимой концентрации (ПДК) ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах. ПДК, согласно Кодексу, означает максимальную концентрацию остаточного количества препаратов, разрешенную законом или признанную допустимой как приемлемое его количество внутри или на поверхности пищевых продуктов. Этот показатель основывается на «типе и количестве остатка, который считается не представляющим никакой токсикологической опасности для здоровья человека, и который выражается в виде допустимого суточного потребления (ADI) [...] Он также учитывает и другие актуальные риски для здоровья населения и технологические аспекты производства пищевых продуктов [...] Более того, ПДК может быть уменьшена до уровня определения современными аналитическими методами и приведена в соответствие с рациональными методами

применения ветеринарных лекарственных препаратов». (Кодекс Алиментариус, 2015).

Результаты ряда исследований, проведенных в Африке, свидетельствуют о наличии неприемлемо высоких уровней остатков противомикробных препаратов в мясе домашней птицы (Dipeolu and Alonge 2002, Muriuki *et al.*, 2001). По данным одномоментного исследования в отношении свинины для розничной торговли в городских и пригородных районах Ханоя, во Вьетнаме, в 5,5 процентах всех образцов мяса из магазинов розничной продажи содержались остатки тетрациклина (Duong *et al.*, 2006). В Китае в 7,7 процентах пищевой продукции из водных ресурсов были обнаружены неприемлемо высокие для потребления человеком уровни остатков (Нао *et al.*, 2015). Последнее время появляются новые свидетельства того, что в результате наличия даже низких концентраций остатков противомикробных препаратов в пищевых продуктах могут потенциально измениться характеристики УПП бактерий в кишечнике человека. Тем не менее, это сложная и новая область исследований, и до сих пор существует мало исследований, посвященных этому важному вопросу (Cerniglia *et al.*, 2016). Количество остатков, доступных для бактерий в кишечнике человека, в значительной мере зависит от дозировки и степени связывания с содержимым кишечника, а также от метаболизма (Cerniglia *et al.*, 2016). Следует отметить, что при том, что есть международные руководящие принципы в отношении ПДК в пищевых продуктах (WHO, 2008, Codex Alimentarius, 2015b), нет руководящих принципов в отношении качества воды, касающихся наличия устойчивых бактерий или остатков противомикробных препаратов в пресной

воде, предназначенной для потребления человеком и животными или для полива сельскохозяйственных культур.

Внесение навоза под сельскохозяйственные культуры, предназначенные для потребления человеком, является вероятным путем распространения УПП от животных к человеку (Kumar *et al.*, 2015, Tang *et al.*, 2015). Однако Марти и соавт. (2013) обнаружили, что устойчивые бактерии на овощах, выращиваемых для потребления человеком, распространены повсеместно, независимо от системы земледелия или географического расположения, что, согласно предположениям, связано с естественным и давним присутствием УПП в почвенных бактериях. Кроме того, в результате внесения удобрений в почву распространённость устойчивых бактерий на овощах, продаваемых для потребления в пищу, не повысилась. Более высокие уровни были обнаружены, когда овощи были собраны с почвы, где все еще присутствовал навоз, что указывает на то, что период между внесением удобрений и сбором урожая может быть оптимизирован и является важной контрольной точкой.

#### **Различные возможности распространения**

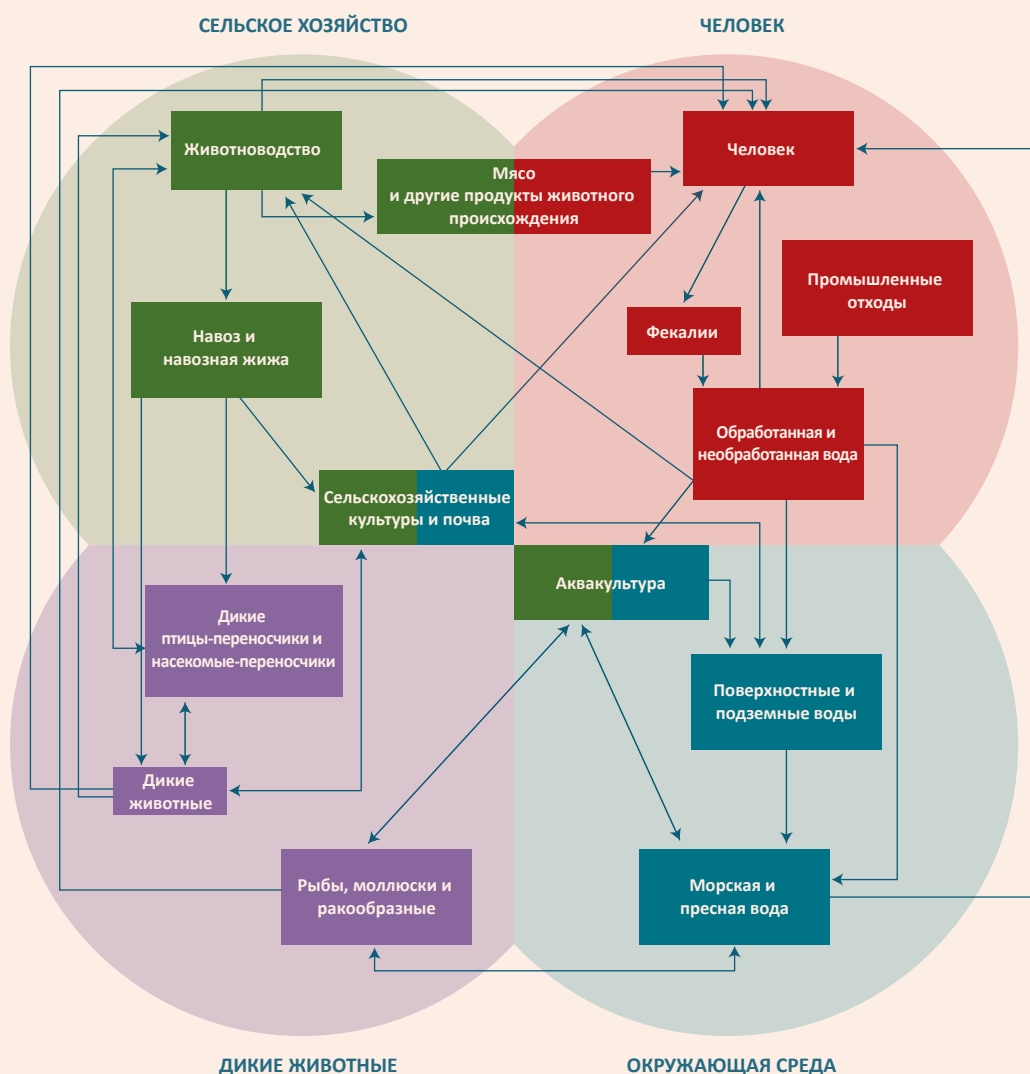
Пути распространения УПП через окружающую среду и пищевые продукты являются сложными и разнообразными. На рисунке 8 проиллюстрировано разнообразие взаимодействий между сельским хозяйством, человеком, окружающей средой и дикими животными, посредством которых потенциально может происходить распространение бактерий с УПП, генов устойчивости или остатков противомикробных препаратов.

Относительная важность каждого пути распространения с точки зрения риска не показана на рисунке 8 в связи с тем, что многие из них все еще являются неоднозначными, учитывая имеющиеся знания.

Подавляющее большинство случаев распространения УПП не контролируется и не изучается, поэтому о важности путей передачи и масштабах распространения практически ничего не известно. Так, недавно в пробах фекалий обезьян, тапиров и кошачьих в дикой природе на юге Мексики было обнаружено наличие устойчивости к синтетическим и полусинтетическим противомикробным препаратам, но информация об ее источнике(-ах) и путях передачи пока отсутствует (Cristobal-Azkarate *et al.*, 2014). В связи с тем, что 70 процентов возникающих зоонозных заболеваний берут свое начало в дикой природе (Jones *et al.*, 2008), наличие устойчивости к критически важным противомикробным препаратам у диких животных является серьезной проблемой в области здравоохранения.

Очевидно, что существуют разнообразные возможности для распространения УПП в окружающей среде, а также, вероятно, более простые пути проникновения риска передачи УПП через пищевые продукты. Необходимо отметить, что некоторые пути, показанные на рисунке 8, могут иметь место на глобальном, а также местном уровне, и многие пути могут иметь несколько направлений. Например, существуют пути распространения от человека к продуктивным животным и наоборот, в связи с чем создается сложная обратная связь.

**РИСУНОК 8.** Потенциальные пути передачи бактерий, устойчивых к противомикробным препаратам, генов устойчивости и остатков противомикробных препаратов на уровне взаимодействия сельского хозяйства, человека, окружающей среды и диких животных



Источник: по материалам Wellington *et al.*, 2013.

## ЗНАЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ ЖИВОТНОВОДСТВА В ОТНОШЕНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

### Международная торговля

Последние изменения глобальных моделей торговли сельскохозяйственной

продукцией оказали влияние на модели распространения бактерий и, следовательно, на распространение УПП по всему миру (Finley *et al.*, 2013, Aarestrup, 2006). Основные страны-экспортеры сталкиваются с риском расширения приобретения устойчивости из-за необходимости интенсифицировать сельское хозяйство для получения более высоких урожаев на

экспорт. С другой стороны, требования международной торговли потенциально могут способствовать более разумному использованию противомикробных препаратов в странах-экспортерах. Так, в ряде СНСД были введены в действие сертификаты добросовестной практики аквакультуры из-за случаев отбраковки импортной продукции на международных рынках в связи с обнаружением в них остатков противомикробных препаратов (FAO, 2012, FAO, 2011). Страны с развивающейся экономикой, которые быстро открывают новые важные рынки, становятся крупными импортерами сельскохозяйственной продукции и, вероятно, импортируют новые бактерии с генами устойчивости, отобранными для противомикробных препаратов, используемых в стране-экспортере.

Модели глобальной торговли меняются в связи с увеличением спроса и инвестиций в сельское хозяйство. Африканский континент в целом является нетто-импортером мясной и молочной продукции, а Латинская Америка является крупным экспортером мясной продукции, в основном из Бразилии. Азия в целом все еще значительно больше импортирует мясо и молоко, чем экспортирует, тем не менее Китай на сегодняшний день является основным экспортером мясной продукции и рыбы, и при этом также импортирует большой объем мясной, рыбной и молочной продукции. Таиланд и Вьетнам экспортируют значительное количество рыбы. Европа в целом является крупным импортером и экспортером животноводческой продукции, а Австралия и Новая Зеландия – нетто-экспортерами мясной, рыбной и молочной продукции (FAO, 2013а,

FAO, 2014). Страны с развивающейся экономикой – Бразилия, Российская Федерация, Индия, Китай и Южная Африка (БРИКС) – могут способствовать изменению моделей глобальной торговли. В странах с развивающейся экономикой, вероятно, произойдет расширение ППП для обеспечения производительности и хорошего здоровья животных, чтобы не отставать от быстрых темпов освоения новых глобальных рынков. Таким образом, существует возможность для дальнейшего распространения УПП по всему миру в плане как распространенности УПП, так и разнообразия генов устойчивости.

Помимо потенциального глобального распространения УПП через пищевые продукты, торговля живыми животными также осуществляется в международном масштабе для целей разведения и убоя, и это также может представлять собой важный путь передачи УПП. Количество животных, которые перемещаются по всему миру, может и не сравниться с огромными масштабами торговли пищевыми продуктами, однако живые животные переносят огромное количество бактерий в своем желудочно-кишечном тракте, где они постоянно перемешиваются, обмениваются генетическим материалом и выводятся из организма. В сравнении с количеством бактерий, обнаруживаемых на поверхности продаваемой мясной продукции, данный микробиом животных несет значительно более высокий риск заражения. Племенные животные, когда завозятся в страны-импортеры, как правило, оказываются там на вершине племенной пирамиды, и, таким образом, способны распространять УПП на большое число других ферм (Aarestrup, 2006). Несмотря на то, что племенные животные обычно подвергаются более

строгим проверкам состояния здоровья, чем живые животные, продаваемые на убой, неизвестно, включают ли такие проверки регулярное тестирование на УПП.

Торговля комбикормами также ведется по всему миру, и *Salmonella* spp. часто обнаруживается в импортируемых кормах, в особенности, когда они производятся в СНГ или содержат животные белки (Hsieh *et al.*, 2014, Aarestrup, 2006). Значительное количество воды с креветочных ферм перевозится вместе с креветками в замороженных блоках, которые транспортируются напрямую из ферм к международным потребителям. Эта вода может содержать остатки противомикробных препаратов и бактерии с УПП (Carvalho *et al.*, 2013, Reboucas *et al.*, 2011, Zhang *et al.*, 2011, Holmström *et al.*, 2003, Le and Munekage, 2004), которые могут затем контактировать с кухонными поверхностями, другими пищевыми продуктами и самими потребителями, что будет способствовать распространению бактерий и генов устойчивости.

Важно отметить, что законодательная среда в каждой стране – наряду с эффективностью работы каждого института для достижения повсеместного соблюдения требований – будет оказывать влияние на развитие и распространение УПП в странах-экспортерах и, следовательно, на риск международного распространения (FAO, 2014).

### **Влияние различных типов сельскохозяйственных систем на распространение УПП**

Тип сельскохозяйственной системы и базовая инфраструктура и услуги также влияют на риск передачи патогенов на уровне взаимодействия животных,

человека и окружающей среды на более низком местном уровне, и эти факторы существенно различаются в разных странах (FAO, 2013b).

Интенсивные производственные системы подразумевают частый, локализованный контакт между домашним скотом и людьми, вовлеченными в процесс производства или живущими в данном районе (Rushton, 2010), а также повышение риска передачи генов УПП и устойчивых бактерий между животными, человеком и окружающей средой (Van Boeckel *et al.*, 2015, Wardyn *et al.*, 2015). Интенсивные системы животноводства производят большое количество отходов, значительная часть которых утилизируется на близлежащих территориях, что может способствовать увеличению риска передачи генов УПП бактериям в окружающей среде и патогенным и комменсальным бактериям, живущим в организме диких животных (Otte *et al.*, 2007, Hong *et al.*, 2011).

Во многих крупномасштабных интенсивных системах осуществляется импорт кормов для животных и племенного скота на глобальном уровне (Rushton, 2010), в результате чего могут заноситься новые штаммы патогенных и непатогенных устойчивых бактерий, которые могут затем перемешиваться с существующими сообществами микробов в интенсивном фермерском хозяйстве. Эти устойчивые бактерии и гены устойчивости могут также распространяться на местном уровне с отходами животных из этих систем к работникам ферм, которые затем переносят их в свое сообщество (Wardyn *et al.*, 2015), и с навозом и навозной жижей в окружающую среду. В малообеспеченных районах многие работники ферм, на которых используются методы интенсивного

животноводства, сами являются мелкими фермерами, при этом домашняя птица, выращенная в интенсивных системах животноводства, как правило, продается на рынках живой птицы (Rushton, 2010). Как следствие, открываются возможности для распространения УПП из интенсивных систем в местные сообщества. В будущем, если в производственных системах по всему миру будет и далее наблюдаться тенденция к интенсификации, распространение УПП через окружающую среду может стать более значимым путем, чем представляется в настоящее время (Aarestrup, 2006). Продукция животноводства с интенсивных ферм и местные культуры, выращиваемые с использованием навоза животных с этих ферм, могут со всей вероятностью быть предназначены для экспорта или широкого распространения внутри страны.

В системах мелких фермерских хозяйств также есть присущие им пути риска распространения УПП, но иного характера. Противомикробные препараты в мелких фермерских хозяйствах, скорее всего, применяются в меньшем объеме, чем на более крупных фермах, где практикуются более интенсивные методы животноводства, при этом их использование также, вероятно, и меньше контролируется. Качество лекарств может быть не гарантировано, дозировки могут быть не оптимизированы, а в некоторых системах противомикробные препараты, скорее всего, используются без ветеринарного надзора (Katakweba *et al.*, 2012). В интенсивных фермерских хозяйствах вводимые ресурсы и выпускаемая продукция тщательно контролируются таким образом, чтобы максимизировать прибыль, и избегаются практически все лишние траты. Стоимость лечения противомикробными препаратами

компенсируется улучшением здоровья и повышением темпов роста животных. В системах мелких фермерских хозяйств противомикробные препараты могут использоваться менее эффективно (Suriyasathaporn *et al.*, 2012), что может привести тому, что из организма животных в окружающую среду будет выводиться больше остатков противомикробных препаратов. Использование лекарственных средств в меньших дозировках или ненадлежащим образом может способствовать селекции устойчивых бактерий в кишечнике животных, в результате чего повысится содержание устойчивых бактерий в отходах животноводства. В системах мелких фермерских хозяйств животные обычно находятся в частом и тесном контакте с людьми и дикими животными и, как правило, могут свободно перемещаться и пастись среди животных с соседних ферм или рядом с домами, где живут люди. Следовательно, УПП может распространяться между фермами и от домашнего скота к человеку. Дикие животные, пасущиеся на общей земле для выпаса скота, могут подвергаться повышенному риску заражения устойчивыми бактериями через фекалии животных. Если в этих системах устойчивые бактерии передаются человеку, они могут быстро распространяться и становиться эндемичными на уровне местного сообщества. Риск передачи УПП через пищевые продукты, произведенные в системах мелких фермерских хозяйств СНСД, является высоким, поскольку животные могут забиваться и разделываться за пределами боен и без какого-либо официального контроля в области безопасности пищевой продукции. Однако мясо и другие продукты животного происхождения, как правило,



потребляются на месте, часто самими владельцами домашнего скота, так что распространение УПП может оставаться ограниченным в рамках местных сообществ. Некоторые мелкие фермеры могут продавать продукцию на местных рынках, что создает потенциал для более широкого распространения УПП. В условиях ненадлежащего контроля биобезопасности на рынках торговли живыми животными в СНСД бактерии и, следовательно, УПП могут легко передаваться в рыночной среде между животными и людьми (Cardona *et al.*, 2009). В системах мелких фермерских хозяйств глобальная биомасса животных, вероятно, составляет меньшее количество, чем в интенсивных системах, и, следовательно, объемы выделяемых остатков антимикробных препаратов и устойчивых бактерий также, вероятно, будут ниже, а это означает, что, возможно, в целом из этих систем происходит меньшая передача УПП в окружающую среду. Однако системы мелких фермерских хозяйств многочисленны и распространены повсеместно во всех странах и большинстве экологических зон и, следовательно, создают потенциал для распространения устойчивых бактерий в различных средах. В агроэкологических системах, где окружающая среда, вероятно, традиционно подвергалась низкому воздействию УПП, возможность передачи УПП в окружающую среду вызывает особую озабоченность.

Фермы среднего размера представляют другой набор путей проникновения риска. Как правило, такие хозяйства относятся к малому бизнесу или являются семейными предприятиями и вносят значительный вклад в обеспечение продовольственной безопасности на глобальном уровне. ППП на них, вероятно, отслеживается не таким

тщательным образом и регулируется менее строго, чем в интенсивных системах, и противомикробные препараты, следовательно, могут применяться под менее строгим контролем. Меры контроля биобезопасности, особенно на свиноводческих и птицеводческих фермах, вероятно, применяются гораздо менее строго, чем в интенсивных системах. Хотя в результате функционирования данных систем образуется гораздо меньше отходов, чем в интенсивных системах, их утилизация, скорее всего, регулируется менее строго, и, как следствие, навоз и навозная жижа могут утилизироваться ненадлежащим образом (например, в расположенные поблизости водотоки) или неправильно обрабатываться перед утилизацией. Фермы среднего размера с большей вероятностью, чем мелкие фермы, продают животноводческую продукцию на дальние расстояния, возможно, через маркетинговую и распределительную сеть, и могут экспортировать часть своей продукции на международный рынок. Ввиду того, что этим системам в силу их характеристик присущ риск развития УПП в сочетании с потенциалом ее широкого распространения, возникает озабоченность по поводу их способности содействовать распространению УПП.

В СНСД, вероятно, есть всего несколько объектов по переработке отходов или их нет вовсе. Аделово и соавт. (2014) поясняют, что в Нигерии в системе фермерского хозяйства отходы обычно утилизируются путем сброса, в результате чего местная окружающая среда и запасы пресной воды могут загрязняться устойчивыми бактериями и остатками противомикробных препаратов. Аналогичным образом, загрязнение окружающей среды

канализационными водами также может быть основным фактором распространения бактерий и генов УПП как среди людей, так и среди животных. Пути передачи УПП в таких системах могут быть сложными и многонаправленными и характеризоваться наличием петель обратной связи между человеком и животными.

Аквакультура в странах СНГ часто представляет собой интегрированную систему, в которой отходы домашних хозяйств и птицеводства используются в качестве корма для рыб (Suzuki and Noa, 2012). Следовательно, остатки противомикробных препаратов или устойчивые бактерии из животноводства непрерывно вводятся в водные системы и могут способствовать накоплению генов устойчивости в рыбоводческих хозяйствах, как это было обнаружено в Танзании и Пакистане (Shah *et al.*, 2012).

Искусственно выращенная рыба является важным в глобальном плане источником продовольствия, и в Китае, самом крупном в мире производителе искусственно выращиваемой рыбы, в результате индустриализации производства увеличиваются объемы применяемых противомикробных препаратов. Кроме того, из-за устойчивости к старым противомикробным препаратам, таким как тетрациклин, стали чаще применяться хинолоны, которые являются критически важными для медицины человека. В системах аквакультуры в Китае были обнаружены высокие уровни генов плазмид-опосредованной устойчивости к хинолонам, выше, чем в изолятах, взятых у свиней, домашней птицы и человека

(Jiang *et al.*, 2012). Селекционное давление, создаваемое большим количеством остатков противомикробных препаратов в воде, может привести к распространению устойчивости среди водных бактерий. Ново и соавт. (2013) обнаружили, что наличие остатков тетрациклина в городских сточных водах оказывало значительное влияние на распространенность устойчивости, хотя и не только к тетрациклину. Данный факт подчеркивает сложность механизмов передачи УПП в водной среде и пробелы в имеющихся о них знаниях. Музиасари и соавт. (2014) обнаружили несколько генов устойчивости в природных отложениях под рыбоводческими фермами в Балтийском море, где не оказывалось давление со стороны человека или сельскохозяйственных систем, что позволяет сделать вывод о том, что селекционное давление в данной среде было минимальным. О влиянии методов ведения аквакультуры на распространение устойчивости в водных системах пока мало что известно, однако сбор данных осложняется целым рядом факторов. Так, в результате исследований, проведенных в Китае и Египте, гены БЛРС были также обнаружены в системах аквакультуры, что было объяснено загрязнением этих систем канализационными стоками (Jiang *et al.*, 2012, Ishida *et al.*, 2010).

Необходимо узнать больше о воздействии применения противомикробных препаратов в различных типах сельскохозяйственных производственных систем на распространение УПП в окружающей среде (Rushton *et al.*, 2014), особенно не хватает данных из СНГ (Adelowo *et al.*, 2014).

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ: МОЖНО ЛИ ЕГО ОСТАНОВИТЬ?

Последствия последних колоссальных глобальных изменений в потреблении продовольствия, международной торговле, системах сельскохозяйственного производства и передвижениях людей с точки зрения распространения и циркуляции УПП пока почти неизвестны. Этот факт находит отражение в развитии и распространении в последнее время на международном уровне устойчивости к колистину у животных, в пищевых продуктах и у людей (рисунки 2 и 3). Если бы селекционное давление, создаваемое в результате применения противомикробных препаратов, было полностью устранено, не факт, что циркуляция УПП была бы остановлена. Согласно Салиерсу и соавт. (1997), данная проблема «легко появляется и тяжело преодолевается», поскольку устойчивость трудно устранить в связи со способностью элементов генетического переноса адаптироваться к новым хозяевам и средам (Aminov and Mackie, 2007). Как поясняют Остерблад и соавт. (2001), введение ограничений на ППП все еще несет большую пользу, поскольку уровень распространенности устойчивости, обнаруживаемый у диких животных, все еще является низким в тех местах, где противомикробные препараты традиционно редко использовались в сельском хозяйстве. Это указывает на то, что высвобождение генов УПП в окружающую среду может быть важным фактором принятия мер по контролю распространения УПП (Aminov and Mackie, 2007).

За остатками противомикробных препаратов не ведется такого же контроля, как за другими опасными веществами, в отношении которых, например, имеется Директива Европейского союза 2006/11/ЕС о загрязнении, вызываемом опасными веществами (European Commission, 2006). Таким образом, их концентрация в окружающей среде, скорее всего, может быть недооценена и нераспознана. Противомикробные препараты, как правило, состоят из крупных и сложных молекул, которые подвергаются биологическому разложению и ведут себя иначе, чем типичные химические вещества, обычно используемые в прогностических моделях экологической судьбы (Berkner *et al.*, 2014). Некоторые противомикробные препараты не подвергаются легкому биологическому разложению и могут сохраняться в высоких концентрациях на протяжении длительных периодов времени, поэтому разработка в будущем противомикробных препаратов, в большей степени поддающихся биологическому разложению, может содействовать снижению риска распространения и циркуляции УПП в окружающей среде (Wellington *et al.*, 2013).

Кроме того, требуется принять новые стратегии по улучшению качества воды (Lupo *et al.*, 2012). Было проведено значительное количество исследований в отношении усовершенствования очистки сточных вод в связи с наличием опасений по поводу оказания со стороны лекарственных препаратов, таких как контрацептивы или обезболивающие, нежелательного воздействия на диких животных. Повышение потенциала станций очистки сточных вод по удалению этих загрязнителей также позволит снизить концентрации в окружающей среде противомикробных препаратов

с аналогичным размером молекул, в особенности в водной среде. Швейцария является одной из стран, в которых уже были приняты данные стратегии (Berkner *et al.*, 2014).

Распространение УПП в окружающей среде все в большей степени признается в качестве критической контрольной точки, но до настоящего времени усилия по смягчению последствий распространения УПП в основном были сосредоточены в области сбыта пищевых продуктов в связи с наличием более значительной базы знаний о путях риска и тем фактом, что меры контроля легче применять в системах сбыта продуктов. Стратегии, сводящие к минимуму риск распространения опасных пищевых бактерий, такие как гигиенические меры во время убоя и переработки мяса, а также следование протоколам «Анализа рисков и критических контрольных точек» (ХАССП), помогают снизить такой риск (Schmidt *et al.*, 2015, WHO, 2014b).

Се и соавт. (2014) показали, что присутствие *Salmonella* spp. в кормах для животных может быть уменьшено путем осуществления мониторинга и выявления критических контрольных точек на этапах переработки, где меры контроля могут быть применены наиболее эффективно, порекомендовав стандартизированные процедуры контроля для переработчиков кормов для животных. К сожалению, нынешняя ситуация в странах с высоким уровнем ППП, наряду с нехваткой ресурсов и инфраструктуры для строгого соблюдения гигиены во время убоя и переработки мяса, создает значительные проблемы. Также было бы выгодно сократить масштабы транспортировки живых животных в целях разведения или полностью ее прекратить, поскольку вместо этого можно торговать

эмбрионами или спермой, тем самым избегая транспортировки большого количества бактерий в кишечнике животных (Aarestrup, 2006).

Учитывая ограниченность наших знаний о путях передачи УПП, варианты смягчения глобального распространения УПП включают контроль за ее появлением в различных средах и сведение к минимуму возможностей распространения УПП наиболее значимыми путями. Очевидно, что существует множество возможностей для распространения УПП в местном и глобальном масштабе, и по-прежнему существуют большие пробелы в знаниях о том, какие пути распространения УПП являются наиболее значимыми.

Осуществление стратегий смягчения последствий действительно представляется возможным и требует совместного подхода, основанного на интересах в области ведения сельского хозяйства, а также с точки зрения медицины и охраны окружающей среды.

(Wellington *et al.*, 2013). В проекте Глобального плана действий (ГПД) ВОЗ по борьбе с УПП обращается внимание на соблюдение надлежащих санитарно-гигиенических условий и принятие других методов профилактики инфекций для сдерживания первоначального возникновения и распространения УПП, которые важны для смягчения циркуляции УПП в сельском хозяйстве, среди людей и в окружающей среде (ВОЗ, 2014b). Кодекс Алиментариус по минимизации и сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам содержит рекомендации по ответственному и разумному использованию противомикробных препаратов у продуктивных животных.

Техническое руководство ФАО по сертификации продукции аквакультуры (FAO, 2011) обеспечивает странам основу для внедрения регулируемого и ответственного использования противомикробных препаратов в аквакультуре.

Поскольку домашний скот, люди и окружающая среда тесно взаимосвязаны, важно рассматривать возникновение и распространение УПП с точки зрения концепции «Единого здоровья», которая обеспечивает основу для междисциплинарного подхода к решению этой огромной проблемы (Finley *et al.*, 2013, Robinson *et al.*, 2016).

# РЕКОМЕНДАЦИИ

Наконец, мы представляем набор конкретных рекомендаций по устранению пробелов в знаниях, указанных в данном техническом документе:

- Необходимо изучить масштабы передачи генов устойчивости между бактериями в среде кишечника людей и животных, чтобы оценить в количественном выражении влияние ППП на популяции бактерий.
- Необходимо добиться более глубокого понимания динамики взаимодействий генов и микробов в пределах микробиоты, микробиом и различных масштабов микробных экосистем, а также передачи устойчивости внутри них. В этих целях необходимо будет использовать данные, полученные с помощью таких молекулярных методов, как метагеномики, и эпидемиологические данные из комплексного анализа. Ожидается, что базы данных с молекулярными последовательностями будут со временем совершенствоваться по мере расширения их использования, и необходимо будет развить методы биоинформатики, чтобы своевременно решать проблемы с данными, связанными с результатами новых разрабатываемых методов секвенирования.
- Гены устойчивости к противомикробным препаратам и интегративные и конъюгативные элементы (ICEs) могут перемещаться горизонтально между различными микробными экосистемами. Возможность точнее предсказать развитие и распространение устойчивости у бактериальных клонов в окружающей среде и на границе соприкосновения человека и сельского хозяйства позволит обосновать стратегии по оценке рисков и управлению. Для содействия в осуществлении оценки рисков и имитационных (модельных) исследований необходимо проводить молекулярное секвенирование и эпидемиологические исследования по изучению устойчивых бактерий и детерминант устойчивости.
- Для создания баз данных о генах устойчивости и мобильных элементах, кодирующих признаки устойчивости, необходимо применять стандартизированные подходы, также следует обеспечивать свободный обмен информацией, например, через проект ЕС под названием «COMPARE» (COMPARE, 2015).
- Для оценки взаимодействий противомикробных препаратов с популяциями микробов необходимо проводить исследования фармакодинамики и фармакокинетики, особенно, в контексте лечения инфекций, с целью повышения эффективности терапии и минимизации риска развития УПП. Необходимо проведение исследований, предусматривающих отбор проб до, во время и после системного воздействия противомикробных препаратов на домашний скот и водных животных. Также это необходимо осуществлять в отношении людей и сред, в которых вероятен контакт между бактериями окружающей среды, комменсальными и патогенными бактериями (например, сточных вод).



- Изменения в микробиоме кишечника человека в результате употребления им в пищу продуктов с низким содержанием остатков противомикробных препаратов можно изучать с применением подходов метагеномики и аналитической химии в сочетании с биоинформатикой. Это позволит усовершенствовать оценку рисков в отношении максимальных допустимых уровней остатков в пищевых продуктах.
- Приоритетной задачей является количественная оценка взаимосвязи между ППП на фермах и УПП у бактерий пищевого происхождения, а также связи между УПП у домашнего скота и частотой возникновения устойчивых инфекций у людей. В эту оценку должна входить информация о направлении и масштабах передачи детерминант устойчивости и устойчивых штаммов, происходящей между животными, людьми и окружающей средой. Существует насущная потребность в усовершенствовании сбора данных в этой области, в особенности в СНСД. Для усовершенствования сбора данных необходима надежная инфраструктура и потенциал – которых в текущее время не хватает во многих странах – для мониторинга и изучения ППП и УПП.
- В надзоре за УПП следует уделять больше внимания эпигенетике (применяя молекулярные методы и биоинформатику) для прослеживания источника происхождения. Необходимо проводить комплексный надзор за УПП и ППП у продуктивных животных и у людей. Кроме того, УПП следует также оценивать в пищевых продуктах как животного, так и неживотного происхождения. В рамках программ по надзору за детерминантами устойчивости и устойчивыми бактериями в окружающей среде виды диких животных нужно исследовать в качестве сентинельных видов (видов, которые тем или иным способом могли бы предупредить о надвигающейся опасности для здоровья). Необходимо проводить дальнейшие исследования для сбора данных о масштабах и разнообразии пула генов устойчивости в окружающей среде. Приоритетное внимание следует уделять разработке лабораторного потенциала и подготовке сотрудников ветеринарных служб и лабораторий в СНСД для осуществления новых методов молекулярного секвенирования с целью поддержки создания программ по надзору за УПП в СНСД.
- Оказание селекционного давления наблюдается даже при ответственном применении противомикробных препаратов, в соответствии с текущими рекомендациями и руководящими принципами. В связи с этим необходимо, чтобы риск УПП оценивался в контексте любого практического применения противомикробных препаратов, включая ППП в соответствии с законодательством и рекомендациями.
- Следует проводить регулярный мониторинг наличия в окружающей среде остатков противомикробных препаратов, а также других опасных веществ.
- Очистка воды является важной контрольной точкой для селекционного давления и воздействия на человека/ животных. Данный аспект необходимо включить во все стратегии по снижению риска развития УПП.
- К числу приоритетных задач следует отнести разработку противомикробных препаратов, обладающих высокой

степенью биологического разложения, с целью снижения риска загрязнения окружающей среды остатками противомикробных препаратов.

- При оценке риска развития УПП нужно учитывать правильное и ненадлежащее применение биоцидов. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки воздействия биоцидов и тяжелых металлов на развитие УПП у бактерий. Требуется осуществление дальнейшего надзора на местах за использованием биоцидов и тяжелых металлов, а также исследование потенциальных причинно-следственных связей.
- Следует совершенствовать методы интенсивного животноводства путем определения наиболее эффективных систем с точки зрения минимизации загрязнения окружающей среды остатками противомикробных препаратов и устойчивыми патогенами с учетом местных условий и потребностей, а также обеспечивая устойчивость.
- С целью снижения воздействия (устойчивых) патогенов на человека во всех системах фермерского хозяйства

и продовольственных секторах, где это возможно, необходимо применять эпидемиологически и экономически эффективные методы гигиены.

Настоятельно рекомендуется применение протоколов ХАССП в тех средах, где пищевые продукты подвергаются обработке и подготовке к дальнейшему распространению.

- Применение подхода «Единое здоровье» имеет важное значение для повышения эффективности систем осуществления исследований, надзора, профилактики и контроля в области УПП. Согласованные ответные меры и руководящие принципы для расследования/отслеживания случаев ППП и УПП должны быть сформулированы с учетом интеграции систем и учреждений по охране здоровья животных и людей. Для применения подхода «Единое здоровье» необходимо достичь более глубокого междисциплинарного понимания продовольственных систем и факторов, стимулирующих поведение человека в рамках этих систем, а также факторов, влияющих на то, как общество распоряжается домашним скотом.

# БИБЛИОГРАФИЯ

- Кодекс Алиментариус.** 2005. Нормы и правила по минимизации и препятствию возникновения устойчивости к противомикробным препаратам (CAC/RCP 61-2005).
- Кодекс Алиментариус.** 2015. *Руководство по процедуре. Двадцать четвертое издание.* [Онлайн]. Доступно по адресу: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/roster/detail/en/c/284688/> [Дата обращения 16 февраля 2024 года].
- ФАОСТАТ.** 2014. Статистический отдел [Онлайн]. Доступно по адресу: <https://www.fao.org/faostat/ru/#home> [Дата обращения 24 декабря 2014 года].
- Аам, А. А. О. М.** 2009. *Antibiotic Resistance: An ecological perspective on an old problem.* Washington, DC: American Academy of Microbiology.
- Aarestrup, F.M.** 2006. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin,* Washington DC. ASM Press.
- Aarestrup, F.M., Wegener, H.C. & Collignon, P.** 2008. Resistance of Bacteria of the Food Chain: Epidemiology and Control Strategies. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 6: 733-750.
- Abraham, E.P. & Chain, E.** 1940. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 46(3713): 837-837.
- Acar, J. F. & Moulin, G.** 2006. Antimicrobial resistance at farm level. *Rev Sci Tech*, 25: 775-92.
- Adelaide, O.A., Bii, C. & Okemo, P.** 2008. Antibiotic resistance and virulence factors in *Escherichia coli* from broiler chicken slaughtered at Tigoni processing plant in Limuru, Kenya. *East Afr Med J*, 85: 597-606.
- Adelowo, O.O. Fagade, O.E. & Agero, Y.** 2014. Antibiotic resistance and resistance genes in *Escherichia coli* from poultry farms, southwest Nigeria. *J Infect Dev Ctries*, 8: 1103-12.
- Amábile-Cuevas, C.F.** 1993. *Origin, Evolution and Spread of Antibiotic Resistance Genes.* Austin, Texas. R. G. Landes Co.
- Amábile-Cuevas, C.** 2003. Gathering of Resistance Genes in Gram-Negative Bacteria: an Overview. Взято из: AMÁBILE-CUEVAS, C. (ed.) *Multiple Drug Resistant Bacteria.* Norfolk. Horizon Scientific Press.
- Amábile-Cuevas, C.F.** 2012. Antibiotic Resistance: From Darwin to Lederberg to Keynes. *Microbial Drug Resistance*, 19:73-87.
- Amábile-Cuevas, C.** 2016. *Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment.* EH Lieden, The Netherlands. CRC Press.
- Amábile-Cuevas, C. & Arredondo-García, J.** 2013. Nitrofurantoin, phenazopyridine, and the superoxide-response regulon soxRS of *Escherichia coli*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19: 1135-1140.
- Amábile-Cuevas, C.F. & Chicurel, M. E.** 1992. Bacterial plasmids and gene flux. *Cell*, 70: 189
- Amábile-Cuevas, C. & Arredondo-García, J.** 2013. Nitrofurantoin, phenazopyridine, and the superoxide-response regulon soxRS of *Escherichia coli*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19: 1135-1140.
- Aminov, R.I. & Mackie, R. I.** 2007. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*, 271: 147-61.
- Anadón, A.** 2006. The EU ban of antibiotics as feed additives (2006): alternatives and consumer safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29: 41-44.

- Andersson, D.I. & Hughes, D.** 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*, 12: 465-78.
- Anon.** 2007. Council Regulation (EC) No 834/2007 of 28 June 2007 on organic production and labelling of organic products and repealing Regulation (EEC) No 2092/91. *Взято из:* UNION, E. (ed.) 834/2007. Luxembourg: Official Journal of the European Union.
- Anon.** 2012. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. *Взято из:* PARLIAMENT, E. & COUNCIL, E. (eds.) 528/2012. Brussels: Official Journal of the European Union.
- Apata, D.** 2009. Antibiotic Resistance in Poultry. *International Journal of Poultry Science*, 8: 404-408.
- APUA.** 2008. AMROAR Scientific Meeting Report on Commensals as Reservoirs of Antibiotic Resistance. *Взято из:* ROAR (ed.). Boston: APUA.
- Baquero, F., Martínez, J.L. & Cantón, R.** 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19: 260-265.
- Benveniste, R. & Davies, J.** 1973. Aminoglycoside Antibiotic-Inactivating Enzymes in Actinomycetes Similar to Those Present in Clinical Isolates of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 70(8): 2276–2280.
- Bergstrom, C.T. & Feldgarden, M.** 2007. The Ecology and Evolution of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Взято из:* STEARNS, S. C. & KOELLA, J. C. (eds.) *Evolution in Health and Disease*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press.
- Berkner, S., Konradi, S. & Schonfeld, J.** 2014. Antibiotic resistance and the environment – there and back again: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Rep*, 15: 740-4.
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E. D., Johnston, M. D., Barton, H. A. & Wright, G. D.** 2012. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*, 7, e34953.
- Binh, C.T., Heuer, H., Gomes, N.C., Kotzerke, A., Fulle, M., Wilke, B.M., Schloter, M. & Smalla, K.** 2007. Short-term effects of amoxicillin on bacterial communities in manured soil. *FEMS Microbiol Ecol*, 62: 290-302.
- Boerlin, P. & White, D.G.** 2006. Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology. *Взято из:* GIGUERE, S., PRESCOTT, J. F., BAGGOT, J. D., WALKER, R. D. & DOWLING, P. M. (eds.) *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4 ed. Oxford. Blackwell Publishing.
- Burow E., Simoneit, C., Tenhagen, B.A. & Kasbohrer, A.** 2014. Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine *E. coli* – a systematic review. *Prev Vet Med*, 113: 364-75.
- Cabello, F.C.** 2006. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*, 8: 1137-44.
- Capita, R. & Alonso-Calleja, C.** 2013. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 53: 11-48.
- Cardona, C., Yee, K. & Carpenter, T.** 2009. Are live bird markets reservoirs of avian influenza? *Poult Sci*, 88: 856-9.
- Carvalho, F.C., Sousa, O.V., Carvalho, E.M., Hofer, E. & Vieira, R.H.** 2013. Antibiotic Resistance of *Salmonella* spp. isolated from Shrimp Farming Freshwater Environment in Northeast Region of Brazil. *J Pathog*, 2013, 685193.
- Castanon, J.I.R.** 2007. History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. 86. Доступно по адресу: <http://ps.oxfordjournals.org/content/86/11/2466.full.pdf>.

- Catry, B., Cavaleri, M., Baptiste, K., Grave, K., Grein, K., Holm, A., Jukes, H., Liebana, E., Lopez Navas, A., Mackay, D., Magiorakos, A.P., Moreno Romo, M.A., Moulin, G., Muñoz Madero, C., Matias Ferreira Pomba, M.C., Powell, M., Pyörälä, S., Rantala, M., Ružauskas, M., Sanders, P., Teale, C., Threlfall, E.J., Törneke, K., Van Duijkeren, E. & Torren Edo, J. 2015. Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *Int J Antimicrob Agents*. 46(3): 297-306.
- Cerniglia, C.E., Pineiro, S. A. & Kotarski, S. F. 2016. An update discussion on the current assessment of the safety of veterinary antimicrobial drug residues in food with regard to their impact on the human intestinal microbiome. *Drug Testing and Analysis*, 8 (5-6): 539–548.
- Cerniglia, C.E. & Kotarski, S. 2005. Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 3-20.
- Chambers, H.F. 1999. Penicillin-Binding Protein–Mediated Resistance in Pneumococci and Staphylococci. *J Infect Dis*. 179(2): 353-359.
- Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Ewing, J.O. & Sanders, A.G. 1940. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet*. 2: 226-228.
- Chan, K.G. 2016. Whole-genome sequencing in the prediction of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 14(7): 617-619.
- Chantziaras, I., Boyen, F., Callens, B. & Dewulf, J. 2014. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother*, 69: 827-34.
- Chee-Sanford, J.C., Aminov, R. I., Крaпac, I.J., Garrigues-Jeanjean, N., Mackie, R.I., 2001. Occurrence and Diversity of Tetracycline Resistance Genes in Lagoons and Groundwater Underlying Two Swine Production Facilities. *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 1494.
- Clausen, P.T.L.C., Zankari, E.A., Aarestrup, F.M. & Lund, O.L.E. 2016. Benchmarking of methods for identification of antimicrobial resistance genes in bacterial whole genome data. *J. Antimicrob. Chemother*. 71(7).
- Codex Alimentarius. 2015b. *Residues of Veterinary Drugs in Foods* [Онлайн]. Доступно по адресу: <https://www.codexalimentarius.org/standards/veterinary-drugs-mrls/en/> [По состоянию на 28 апреля 2015 года].
- Cogliani, C., Goossens, H. & Greko, C. 2011. Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe. *Microbe: Features*, 6: 274-279.
- Compare (2015) Project Plan. Available at: <http://www.compare-europe.eu/Project-organisation/Project-plan> [По состоянию на 7 июля 2016 года].
- Courvalin, P. 2008. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med*, 264: 4-16.
- Cristobal-Azkarate, J., Dunn, J.C., Day, J.M. & Amábile-Cuevas, C.F. 2014. Resistance to antibiotics of clinical relevance in the fecal microbiota of Mexican wildlife. *PLoS One*, 9, e107719.



- Cui, S., Ge, B., Zheng, J. & Meng, J.** 2005. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* spp. and *Salmonella* Serovars in Organic Chickens from Maryland Retail Stores. *Applied and Environmental Microbiology*, 71: 4108-4111.
- D'Costa, V.M., King, C. E., Kalan, I., Morar, M., Sung, W. W. L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G. B., Poinar, H.N. & Wright, G.D.** 2011. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477: 457-461.
- Da Costa, P.M., Loureiro, L. & Matos, A. J.** 2013. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: the interface between humans, animals and the environment. *Int J Environ Res Public Health*, 10: 278-94.
- Davies, J. & Davies, D.** 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 74: 417-33.
- Davin-Regli, A. & Pagès, J-M.** 2012. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 31: 89-104.
- Davis, M.F., Price, L.B., Meng-Hsin Liu, C. & Silbergeld, E.K.** 2011. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of anthropogenic ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. *Current Opinion in Microbiology*. 14(3): 244–250.
- De Vasconcelos Byrne, V., Hofer, E., Vallim, D.C., & de Castro Almeida, R.C.** 2016. Occurrence and antimicrobial resistance patterns of *Listeria monocytogenes* isolated from vegetables. *Braz J Microbiol.*, 47(2): 438–443.
- Defra.** 2014. *Antimicrobial Resistance (AMR) Systems Map – Overview of the factors influencing the development of AMR and the interactions between them.* In: DEFRA (ed.) 1 ed. London: DEFRA.
- Demple, B. & Amábile-Cuevas, C.** 2003. Multiple resistance mediated by individual genetic loci. In: AMÁBILE-CUEVAS, C. (ed.) *Multiple Drug Resistant Bacteria.* Norfolk. Horizon Scientific Press.
- Díaz-Mejía, J.J., Amábile-Cuevas, C.F., Rosas, I. & Souza, V.** 2008. An analysis of the evolutionary relationships of integron integrases, with emphasis on the prevalence of class 1 integrons in *Escherichia coli* isolates from clinical and environmental origins. *Microbiology*, 154: 94-102.
- Dione, M. M., Leven, M., Garin, B., Marcotty, T. & Geerts, S.** 2009. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Salmonella* Isolated from Broiler Farms, Chicken Carcasses, and Street-Vended Restaurants in Casamance, Senegal. *Journal of Food Protection*, 72: 2423-2427.
- Dipeolu, M. & Alonge, D.** 2002. Residues of streptomycin antibiotic in meat sold for human consumption in some states of SW Nigeria. *Arch Zootec*, 51: 477-80.
- Doumith, M., Godbole, G., Ashton, P., Larkin, I., Dallman, T., Day, M., Muller-Pebody, B., Ellington, M.J., De Pinna, E., Johnson, A.P., Hopkins, K.L. & Woodford, N.** 2016. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 71(7).
- Duff, G. C. & Galyean, M. L.** 2007. Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *J Anim Sci*, 85, 823-40.



- Duong, V. N., Paulsen, P., Suriyasathaporn, W., Smulders, F. J., Kyule, M. N., Baumann, M. P., Zessin, K. H. & Pham, H. N.** 2006. Preliminary analysis of tetracycline residues in marketed pork in Hanoi, Vietnam. *Ann N Y Acad Sci*, 1081: 534-42.
- ECDC/EFSA/EMEA.** 2009. Joint Scientific Report of ECDC, EFSA and EMEA on Meticillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Livestock, Companion Animals and Food. *EFSA Journal*, 7 (6).
- ECDC/EFSA/EMEA.** 2015. ECDC/EFSA/EMA First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA Journal*, 13: 114.
- ECDC/EFSA/EMEA.** 2009. Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA Journal*, 7.
- ECDC & EMEA.** 2009. The bacterial challenge : time to react – A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents - technical report. Доступно по адресу: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
- EMA.** 2014. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. Доступно по адресу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf)
- EMA.** 2015. CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020. EMA/CVMP/209189/2015, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Доступно по адресу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/11/WC500196645.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196645.pdf)
- ESVAC.** 2015. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (EMA/387934/2015).
- European Commission.** 2005. Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. Доступно по адресу: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32003R1831>
- European Commission.** 2006. Directive 2006/11/EC of the European Parliament and of the Council of 15 February 2006 on pollution caused by certain dangerous substances discharged into the aquatic environment of the community. Доступно по адресу: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:064:0052:0059:EN:PDF>
- FAO.** 2011. *Technical Guidelines on Aquaculture Certification* [Онлайн]. Rome. Доступно по адресу: <http://www.fao.org/docrep/015/i2296t/i2296t00.htm>
- FAO.** 2012. Improving biosecurity through prudent and responsible use of veterinary medicines in aquatic food production. *Fisheries and aquaculture technical paper*. Rome.
- FAO.** 2013a. *FAO Statistical Yearbook 2013: Feeding the World*. Rome.
- FAO.** 2013b. *World Livestock 2013 – Changing Disease Landscapes*. См: SLINGENBERGH, J. (ed.). Rome.
- FAO.** 2014. *REVIEW of the Literature on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria from Livestock in East, South and Southeast Asia*. Bangkok.

- FAO/OIE/WHO.** 2006. Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance. *Report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance.* Seoul, Republic of Korea.
- Fernández Fuentes, M.Á., Ortega Morente, E., Abriouel, H., Pérez Pulido, R. & Gálvez, A.** 2014. Antimicrobial resistance determinants in antibiotic and biocide-resistant gram-negative bacteria from organic foods. *Food Control*, 37: 9-14.
- Finley, R.L., Collignon, P., Larsson, D.G., Mcewen, S.A., Li, X. Z., Gaze, W.H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D.W. & Topp, E.** 2013. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clin Infect Dis*, 57: 704-10.
- Forsberg, K.J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E.M., Sommer, M. O. & Dantas, G.** 2012. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 337: 1107-11.
- Fleming, A.** 1929. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 10(3): 226-236.
- Fraiese, A.P.** 2002. Biocide abuse and antimicrobial resistance – a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49: 11-12.
- Furuya, E.Y. & Lowy, F. D.** 2006. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Micro*, 4: 36-45.
- Garcia-Alvarez, L., Dawson, S., Cookson, B. & Hawkey, P.** 2012. Working across the veterinary and human health sectors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67: 37-49.
- Gebreyes, W.A., Thakur, S. & Morrow, W.E.M.** 2005. *Campylobacter coli*: prevalence and antimicrobial resistance in antimicrobial-free (ABF) swine production systems. *J. Antimicrob. Chemother.* 56(4): 765-768.
- Glynn, M.K., Reddy, V., Hutwagner, L., Rabatsky-Ehr, T., Shiferaw, B., Vugia, D.J., Segler, S., Bender, J., Barrett, T. J., Angulo, F. J. & FTEIPF Working Group** 2004. Prior Antimicrobial Agent Use Increases the Risk of Sporadic Infections with Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium: A FoodNet Case-Control Study, 1996–1997. *Clinical Infectious Diseases*, 38: S227-S236
- Grace, D., Randolph, T., Diall, O. & Clausen, P.** 2008. Training farmers in rational drug-use improves their management of cattle trypanosomosis: A cluster-randomised trial in south Mali. *Preventative Veterinary Medicine*, 83: 83-97.
- Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilbäck, C., Sandegren, L., Hughes, D. & Andersson, D. I.** 2011. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLoS Pathogens*, 7, e1002158
- Hao, R., Zhao, R., Qiu, S., Wang, L. & Song, H.** 2015. Antibiotics crisis in China. *Science*, 348: 6239.
- Harada, K. & Asai, T.** 2010. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. *J Biomed Biotechnol*, 2010: 1-12.
- HBF.** 2014. Meat Atlas. In: Chemnitz, C. & Becheva, S. (eds.). Berlin, Germany.

- Heuer, H., Krogerrecklenfort, E., Wellington, E.M., Egan, S., Van Elsas, J.D., Van Overbeek, L., Collard, J.M., Guillaume, G., Karagouni, A.D., Nikolakopoulou, T.L. & Smalla, K.** 2002. Gentamicin Resistance Genes in environmental bacteria: prevalence and transfer. *FEMS Microbiol Ecol*, 42: 289-302.
- Heuer, H. & Smalla, K.** 2007. Manure and sulfadiazine synergistically increased bacterial antibiotic resistance in soil over at least two months. *Environ Microbiol*, 9: 657-66.
- Heuer, O.E., Kruse, H., Grave, K., Collignon, P., Karunasagar, I. & Angulo, F. J.** 2009. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis*, 49: 1248-53.
- Holmström, K., Gräslund, S., Wahlström, A., Pongshompoo, S., Bengtsson, B.E. & Kautsky, N.** 2003. Antibiotic use in shrimp farming and implications for environmental impacts and human health. *International Journal of Food Science & Technology*, 38: 255-266.
- Holtcamp, W.** 2011. Poultry Relief? Organic Farming May Reduce Drug Resistance. *Environmental Health Perspectives*, 119: a489-a489.
- Hong, P.Y., Yannarell, A. & Mackie, R.I.** 2011. The contribution of antibiotic residues and antibiotic resistance genes from livestock operations to antibiotic resistance in the environment and food chain. Wallingford: CABI.
- Hsieh, Y.C., Lee, K.M., Poole, T., Runyon, M., Jones, B. & Herrman, T. J.** 2014. Detection and Isolation of *Salmonella* spp. in Animal Feeds from 2007-2011. *International Journal of Regulatory Science*, 2.
- Hughes, V. M. & Datta, N.** 1983. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature*, 302: 725-726.
- IFT.** 2006. IFT Report - Antimicrobial Resistance - Implications for the Food System. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 5: 71-137.
- Igbinoza, E.O., Obi, L. C., Tom, M. & Okoh, A. I.** 2011. Detection of potential risk of wastewater effluents for transmission of antibiotic resistance from *Vibrio* species as a reservoir in a peri-urban community in South Africa. *Int J Environ Health Res*, 21: 402-14.
- Ishida, Y., Ahmed, A.M., Mahfouz, N. B., Kimura, T., El-Khodery, S.A., Moawad, A.A. & Shimamoto, T.** 2010. Molecular analysis of antimicrobial resistance in gram-negative bacteria isolated from fish farms in Egypt. *J Vet Med Sci*, 72: 727-34.
- Jiang, H.X., Tang, D., Liu, Y.H., Zhang, X.H., Zeng, Z.L., Xu, L. & Hawkey, P.M.** 2012. Prevalence and characteristics of beta-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from farmed fish in China. *J Antimicrob Chemother*, 67: 2350-3.
- Jiménez-Arribas, G., Léautaud, V. & Amábile-Cuevas, C. F.** 2001. Regulatory locus *soxRS* partially protects *Escherichia coli* against ozone. *FEMS Microbiology Letters*, 195: 175-177.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L. & Daszak, P.** 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451: 990-3.
- Kang'ethe, E.K., Aboge, G.O., Arimi, S. M., Kanja, L.W., Omere, A.O. & Mcdermott, J. J.** 2005. Investigation of the risk of consuming marketed milk with antimicrobial residues in Kenya. *Food Control*, 16: 349-355

- Kariuki, S., Onsare, R., Mwituria, J., Ng’etich, R., Nafula, C., Karimi, K., Karimi, P., Njeruh, F., Irungu, P. & Mitema, E.** 2013. FAO/WHO Project Report. Improving Food Safety in Meat Value Chains in Kenya. *Food Protection Trends*, 172-179.
- Katakweba, A.A.S., Mtambo, M.M.A., Olsen, J. E. & Muhairwa, A.P.** 2012. Awareness of human health risks associated with the use of antibiotics among livestock keepers and factors that contribute to selection of antibiotic resistance bacteria within livestock in Tanzania. *Livestock Research for Rural Development*, 24.
- Kemper, N.** 2008. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*, 8(1): 1-13.
- Kim, S.M., Oh, T. & Kim, H.J.** 2015. Antimicrobial resistance, molecular, and phenotypic diversity of *Escherichia coli* isolates from fresh vegetable products in Korea. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 58(5): 745-750.
- Kjeldgaard, J., Cohn, M.T., Casey, P. G., Hill, C. & Ingmer, H.** 2012. Residual Antibiotics Disrupt Meat Fermentation and Increase Risk of Infection. *mBio*, 3.
- Kluytmans–Van Den Bergh, M.F., Huizinga, P., Bonten, M.J., Bos, M., De Bruyne, K., Friedrich, A.W., Rossen, J.W., Savelkoul, P.H. & Kluytmans, J.A.** 2016. Presence of mcr-1-positive enterobacteriaceae in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Eurosurveillance*, 21(9).
- Koningstein, M., Simonsen, J., Helms, M. & Mølbak, K.** 2010. The interaction between prior antimicrobial drug exposure and resistance in human Salmonella infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65: 1819-1825.
- Kumar, K., Gupta, S.C., Chander, Y. & Singh, A.K.** 2005. Antibiotic Use in Agriculture and Its Impact on the Terrestrial Environment. *Advances in Agronomy*. 87: 1-54.
- Lambert, T.** 2012. Antibiotics that affect the ribosome. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 31: 57-64.
- Landers, T.F., Cohen, B., Wittum, T.E. & Larson, E.I.** 2012. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Rep.* 127(1): 4–22.
- Larsson, D.G.J., De Pedro, C. & Paxeus, N.** 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148: 751-755.
- Laxminarayan, R., Bhutta, Z., Duse, A., Jenkins, P., O’Brien, T., Okeke, I.N., Pablo-Mendez, A. & Klugman, K.P.** 2006. Drug resistance. См.: Jamison, D. T., Breman, J. G., Measham, A. R., Alleyne, G., Claeson, M., Evans, D. B., Jha, P., Mills, A. & Musgrove, P. (eds.) *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2 ed. Washington D. C. World Bank.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A.K., Wertheim, H.F., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G.L., Gould, I.M., Goossens, H., Greko, C., SO, A.D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A.Q., Qamar, F.N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z.A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G.D., Brown, E.D. & Cars, O.** 2013. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 13(12): 1057-98.
- Laxminarayan, R., Van Boeckel, T. & Teillant, A.** 2015. The economic costs of withdrawing antimicrobial growth promoters from the livestock sector, OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers, No. 78.

- Lazarus, B., Paterson, D. L., Mollinger, J. L. & Rogers, B. A.** 2015. Do Human Extraintestinal *Escherichia coli* Infections Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins Originate from Food-Producing Animals? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*, 60: 439-52.
- Le, T.X. & Munekage, Y.** 2004. Residues of selected antibiotics in water and mud from shrimp ponds in mangrove areas in Viet Nam. *Marine Pollution Bulletin*, 49: 922-929.
- Lee, K.W., Ho Hong, Y., Lee, S.H., Jang, S.I., Park, M.S., Bautista, D. A., Donald Ritter, G., Jeong, W., Jeoung, H.Y., An, D.J., Lillehoj, E.P. & Lillehoj, H. S.** 2012. Effects of anticoccidial and antibiotic growth promoter programs on broiler performance and immune status. *Research in Veterinary Science*, 93: 721-728.
- Leonard, A. F., Zhang, L., Balfour, A. J., Garside, R. & Gaze, W. H.** 2015. Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environ Int.*
- Levy, S.B. & Marshall, B.** 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 10S122-9.
- Lewis, H.C., Mølbak, K., Reese, C., Aarestrup, F. M., Selchau, M., Sørup, M. & Skov, R. L.** 2008. Pigs as Source of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 Infections in Humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases*, 14: 1383-1389.
- Li, J., Wang, T., Shao, B., Shen, J., Wang, S. & Wu, Y.** 2012. Plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic residues in wastewater and soil adjacent to swine feedlots: potential transfer to agricultural lands. *Environ Health Perspect*, 120: 1144-9.
- Liebert, C.A., Hall, R.M. & Summers, A.O.** 1999. Transposon Tn21, flagship of the floating genome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 63(3): 507-22.
- Literak, I., Dolejska, M., Janoszowska, D., Hrusakova, J., Meissner, W., Rzycka H., Bzoma, S. & Cizek, A.** 2010. Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Bacteria, Including Strains with Genes Encoding the Extended-Spectrum Beta-Lactamase and QnrS, in Waterbirds on the Baltic Sea Coast of Poland. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 24: 8126-8134.
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Guobao Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu, D., Ren, H., Chen, X. Luchao, L.V, He, D, Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H. & Shen, J.** 2016 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases.* 16(2): 161–168.
- Lowrance, T., Loneragan, G., Kunze, D., Platt, T., Ives, S., Scott, H., Norby, B., Echeverry, A. & Brashears, M.** 2007. Changes in Antimicrobial Susceptibility in a Population of *Escherichia coli* Isolated from Feedlot Cattle Administered Ceftiofur Crystalline-Free Acid. *AJVR*, 68: 501-508.
- Luby, E., Ibekwe, M., Zilles, J. & Pruden, A.** 2016. Molecular Methods for Assessment of Antibiotic Resistance in Agricultural Ecosystems: Prospects and Challenges. *Journal of Environmental Quality*, 45(2): 441-453.
- Lupo, A., Coyne, S. & Berendonk, T. U.** 2012. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Front Microbiol*, 3: 18.



- Marti, R., Scott, A., Tien, Y. C., Murray, R., Sabourin, L., Zhang, Y. & Topp, E.** 2013. Impact of manure fertilization on the abundance of antibiotic-resistant bacteria and frequency of detection of antibiotic resistance genes in soil and on vegetables at harvest. *Appl Environ Microbiol*, 79: 5701-9.
- Marshall, B.M. & Levy, S.B.** Food animals and antimicrobials: impacts on human health. 2011 *Clinical Microbiology Reviews*. 24: 718–733.
- Martinez, J.L.** 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321: 365-7.
- Martinez, J.L. & Baquero, F.** 2009. Antibiotics and the Evolution of Antibiotic Resistance. Доступно по адресу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470015902.a0021782/full>
- Mather, A.E., Matthews, L., Mellor, D.J., Reeve, R., Denwood, M.J., Boerlin, P., Reid-Smith, R. J., Brown, D. J., Coia, J. E., Browning, L. M., Haydon, D.T. & Reid, S. W. J.** 2011. An ecological approach to assessing the epidemiology of antimicrobial resistance in animal and human populations. *Proceedings of the Royal Society B*. 279(1733): 1457-1664.
- Mather, A.E., Reid, S. W., Maskell, D.J., Parkhill, J., Fookes, M.C., Harris, S. R., Brown, D.J., Coia, J. E., Mulvey, M. R., Gilmour, M.W., Petrovska, L., De Pinna, E., Kuroda, M., Akiba, M., Izumiya, H., Connor, T.R., Suchard, M.A., Lemey, P., Mellor, D.J., Haydon, D. T. & Thomson, N.R.** 2013. Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* *Typhimurium* DT104 in different hosts. *Science*, 341: 1514-7.
- Mathew, A. G., Cissell, R. & Liamthong, S.** 2007. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog Dis*, 4: 115-33.
- Mazel, D.** 2004. Integrons and the Origin of Antibiotic Resistance Gene Cassettes. *ASM News*, 70: 520-525.
- Mazurek, J., Pusz, P., Bok, E., Stosik, M. & Baldy-Chudzik, K.** 2013. The Phenotypic and Genotypic Characteristics of Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* Populations Isolated from Farm Animals with Different Exposure to Antimicrobial Agents. *Polish Journal of Microbiology*, 62: 173-179.
- McArthur, A.G., Waglechner, N., Nizam, F., Yan, A., Azad, M.A., Baylay, A.J., Bhullar, K., Canova, M.J., De Pascale, G., Ejim, L., Kalan, L., King, A.M., Koteva, K., Morar, M., Mulvey, M.R., O'Brien, J.S., Pawlowski, A.C., Piddock, L.J.V., Spanogiannopoulos, P., Sutherland, A.D., Tang, I., Taylor, P.L., Thaker, M., Wang, W, Yan, M., Yu, T. & Wright, G.D.** 2013. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Antimicrob. Agents Chemother*. 57(7): 3348-3357.
- McDermott, P. F., Zhao, S., Wagner, D. D., Simjee, S., Walker, R. D. & White, D. G.** 2002. The food safety perspective of antibiotic resistance. *Anim Biotechnol*, 13: 71-84.
- McEachran, A. D., Blackwell, B.R., Hanson, J.D., Wooten, K.J., Mayer, G.D., Cox, S. B. & Smith, P. N.** 2015. Antibiotics, Bacteria, and Antibiotic Resistance Genes: Aerial Transport from Cattle Feed Yards via Particulate Matter. *Environ Health Perspect*, 123: 337-43.
- McEwen, S.A.** 2006. Antibiotic use in animal agriculture: what have we learned and where are we going? *Anim Biotechnol*, 17: 239-50.



- McEwen, S.A. & Fedorka-Cray, P. J.** 2002. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis*, 34 Suppl 3: S93-S106.
- McGowan, L.L., et al.** 2006 Prevalence and antimicrobial resistance of enterococci isolated from retail fruits, vegetables, and meats. *Journal of Food Protection*. 69(12): 2976-2982.
- Miranda, C.D., Tello, A. & Keen, P. L.** 2013. Mechanisms of antimicrobial resistance in finfish aquaculture environments. *Frontiers in Microbiology*, 4: 233.
- Mitema, E.S., Kikvi, G. M., Wegener, H. C. & Stohr, K.** 2001. An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24: 385-390.
- Muriuki, F.K., Ogara, W. O., Njeruh, F. M. & Mitema, E. S.** 2001. Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughter house in Kenya. *J Vet Sci*, 2: 97-101.
- Fernández Fuentes, M.Á., Ortega Morente, E., Abriouel, H., Pérez Pulido, R. & Gálvez, A.** 2014. Antimicrobial resistance determinants in antibiotic and biocide-resistant gram-negative bacteria from organic foods. *Food Control*, 37: 9-14.
- Muziasari, W.I., Managaki, S., Pärnänen, K., Karkman, A., Lyra, C., Tamminen, M., Suzuki, S. & Virta, M.** 2014. Sulphonamide and Trimethoprim Resistance Genes Persist in Sediments at Baltic Sea Aquaculture Farms but Are Not Detected in the Surrounding Environment. *PLoS ONE*, 9, e92702.
- Narms.** 2013. National Antimicrobial Resistance Monitoring System – 2013 Executive report.
- Nonaka, L., Ikeno, K. & Suzuki, S.** 2007. Distribution of Tetracycline Resistance Gene, *tet(M)*, in Gram-positive and Gram-negative Isolates from Sediment and Seawater at a Coastal Aquaculture Site in Japan. *Microbes Environ.*, 22: 355-364.
- Noor Uddin, G. M., Larsen, M.H., Guardabassi, L. & Dalsgaard, A.** 2013. Bacterial flora and antimicrobial resistance in raw frozen cultured seafood imported to Denmark. *J Food Prot*, 76: 490-9.
- Novo, A., Andre, S., Viana, P., Nunes, O.C. & Manaia, C. M.** 2013. Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. *Water Res*, 47, 1875-87.
- O'Neill, J.** 2001. Building Better Global Economic BRICs. *Goldman Sachs Economic Research Group*. Goldman Sachs.
- O'Neill, J.** 2015. Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste. The review on antimicrobial resistance. Доступно по адресу: <http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>
- O'Neill, J.** 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. Доступно по адресу: [http://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final\\_percent20paper\\_with\\_percent20cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final_percent20paper_with_percent20cover.pdf)
- Oggioni, M. R., Coelho, J.R., Furi, I., Knight, D.R., Viti, C., Orefici, G., Martinez, J.L., Freitas, A.T., Coque, T.M., Morrissey, I. & Biohypo Consortium.** 2015. Significant Differences Characterise the Correlation Coefficients between Biocide and Antibiotic Susceptibility Profiles in *Staphylococcus aureus*. *Current Pharmaceutical Design*, 21: 2054-2057.

- Okeke, I.N., Laxminarayan, R., Bhutta, Z.A., Duse, A. G., Jenkins, P., O'brien, T.F., Pablos-Mendez, A. & Klugman, K.P.** 2005. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *The Lancet Infectious Diseases*, 5: 481-493.
- Osei Sekyere, J.** 2014. Antibiotic Types and Handling Practices in Disease Management among Pig Farms in Ashanti Region, Ghana. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014: 8.
- Österblad, M., Norrdahl, K., Korpimäki, E. & Huovinen, P.** 2001. Antibiotic resistance: How wild are wild mammals? *Nature*, 409: 37.
- Otte, J., Roland-Holst, D., Pfeiffer, D., Soares-Magalhaes, R., Rushton, J., Graham, J. & Silbergeld, E.** 2007. Industrial Livestock Production and Global Health Risks. *PPLPI Research Report*. DFID.
- Overdeest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., Van Der Zwaluw, K., Huijsdens, X. & Kluytmans, J.** 2011. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 17: 1216-22.
- Ozawa, Y., Tanimoto, K., Nomura, T., Yoshinaga, M., Arakawa, Y. & Ike, Y.** 2002. Vancomycin-Resistant Enterococci in Humans and Imported Chickens in Japan. *Applied and Environmental Microbiology*, 68: 6457-6461.
- Padungtod, P., Kaneene, J.B., Hanson, R., Morita, Y. & Boonmar, S.** 2006. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food animals and humans in northern Thailand. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 47: 217-225.
- PCIFAP.** 2010. Antimicrobial Resistance and Human Health. См: SILBERGELD, E., PRICE, L. & GRAHAM, J. (eds.) 1 ed. Washington DC: Pew Commission on Industrial Farm Animal Production.
- Pei-Ying Hong, A.Y., Mackie, R.I.** 2011. The contribution of antibiotic residues and antibiotic resistance genes from livestock operations to antibiotic resistance and the environment and food chain. *Commonwealth Agricultural Bureau International (CABI)*.
- Pehrsson, E.C., Tsukayama, P., Patel, S., Mejía-Bautista, M., Sosa-Soto, G., Navarrete, K.M., Calderon, M., Cabrera, L., Hoyos-Arango, W., Bertoli, M.T., Berg, D.E., Gilman, R.H. & Dantas, G.** 2016. Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats. *Nature*, 533(7602): 212-6.
- Penders, J., Stobberingh, E.E., Savelkoul, P.h.m. & Wolfs, P.F.G.** 2013. The human microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance. *Front Microbiol.* 4(87).
- PHE.** 2014. New Report Reveals Increase in Use of Antibiotics Linked to Rising Levels of Antibiotic Resistance. *News Release*. London.
- Prescott, J.F.** 2008. Antimicrobial use in food and companion animals. *Anim Health Res Rev*, 9: 127-33.
- Quintana-Hayashi, M.P. & Thakur, S.** 2012. Longitudinal Study of the Persistence of Antimicrobial-Resistant *Campylobacter* Strains in Distinct Swine Production Systems on Farms, at Slaughter, and in the Environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 78: 2698-2705.

- Raufu, I. A., Fashae, K., Ameh, J. A., Ambali, A., Ogunsola, F. T., Coker, A. O. & Hendriksen, R. S.** 2014. Persistence of fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky from poultry and poultry sources in Nigeria. *J Infect Dev Ctries*, 8: 384-8.
- Reboucas, R. H., De Sousa, O. V., Lima, A. S., Vasconcelos, F. R., De Carvalho, P. B. & Vieira, R. H.** 2011. Antimicrobial resistance profile of *Vibrio* species isolated from marine shrimp farming environments (*Litopenaeus vannamei*) at Ceara, Brazil. *Environ Res*, 111: 21-4.
- Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., Hay, S. I., Jiwakanon, G. J., Kakkar, M., Kariuki, S., Laxminarayan, R., Lubroth, J., Magnusson, U., Thi Ngoc, P., Van Boeckel, T. P. & Woolhouse, M. E. J.** 2016. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 00: 1–4.
- Rodgers, C.J. & Furones, M.D.** 2009. Antimicrobial agents in aquaculture: practice, needs and issues in Rogers C. (ed.), Basurco B. (ed.). *The use of veterinary drugs and vaccines in Mediterranean aquaculture Zaragoza*, pp. 41-59.
- Rodríguez-Beltrán, J., Rodríguez-Rojas, A., Yubero, E. & Blázquez, J.** 2013. The Animal Food Supplement Sepiolite Promotes a Direct Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Plasmids between Bacterial Species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57: 2651-2653.
- Rosas, I., Amábile-Cuevas, C., Calva, E. & Osornio-Vargas, A.** 2011. Animal and Human Waste as Components of Urban Dust Pollution: Health Implications. In: NRIAGU, J. (ed.) *Encyclopedia of Environmental Health*, pp.75-82. Burlington, MA, Elsevier.
- Rushton, J.** 2010. Poultry sector development, highly pathogenic avian influenza and the smallholder production systems. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, 5.
- Rushton, J., Stärk, K. & Pinto Ferreira, J.** 2014. Antimicrobial resistance: the use of antimicrobials in the livestock sector. *OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers*.
- Salyers, A.A.** 2001. Agricultural Use of Antibiotics and Antibiotic Resistance in Human Pathogens: Is There A Link? *Reservoirs of Antibiotic Resistance Network*. Illinois: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (Tufts University).
- Salyers, A.A., Amábile-Cuevas, C. F., Salyers, A.A. & AmÁBile-Cuevas, C. F.** 1997. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41: 2321.
- Scarano, C., Spanu, C., Ziino, G., Pedonese, F., Dalmaso, A., Spanu, V, Virdis, S. & De Santis, E.P.L.** 2014. Antibiotic resistance of *Vibrio* species isolated from *Sparus aurata* reared in Italian mariculture. *New Microbiologica*, 37: 329-337.
- SCENIHR**, 2009. Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides. In: CONSUMERS, D.-G. F. H. (ed.). Brussels. European Commission.
- Schmidt, J.W., Agga, G. E., Bosilevac, J. M., Brichta-Harhay, D. M., Shackelford, S.D., Wang, R., Wheeler, T.L. & Arthur, T.M.** 2015. Occurrence of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* in the Beef Cattle Production and Processing Continuum. *Applied and Environmental Microbiology*. 81(2): 713-25.
- Schmieder, R. & Edwards, R.** 2012. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiology*. 7(1): 73-89.

- Schokker, D., Zhang, J., Zhang, L.-L., Vastenhouw, S.A., Heilig, H.G.H.J., Smidt, H., Rebel, J.M.J. & Smits, M.A.** 2014. Early-Life Environmental Variation Affects Intestinal Microbiota and Immune Development in New-Born Piglets. *PLoS ONE*, 9, e100040.
- Shah, S.Q., Colquhoun, D.J., Nikuli, H.L. & Sorum, H.** 2012. Prevalence of antibiotic resistance genes in the bacterial flora of integrated fish farming environments of Pakistan and Tanzania. *Environ Sci Technol*, 46: 8672-9.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E.S., Shin, S.K., Hwang, S.R. & Oh, J.E.** 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, 82: 179-186.
- Singer, R. S., Finch, R., Wegener, H. C., Bywater, R., Walters, J. & Lipsitch, M.** 2003. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 3: 47-51.
- Skov, M. N., Andersen, J. S., Aabo, S., Ethelberg, S., Aarestrup, F. M., Sørensen, A. H., Sørensen, G., Pedersen, K., Nordentoft, S., Olsen, K. E. P., Gerner-Smidt, P. & Baggesen, D. L.** 2007. Antimicrobial Drug Resistance of *Salmonella* Isolates from Meat and Humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases*, 13: 638-641.
- Skov, R.L. & Monnet, D.L.** 2016. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Eurosurveillance*, 21(9).
- Smillie, C.S., Smith, M.B., Friedman, J., Cordero, O.X., David, L.A. & Alm, E.j.** 2011. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature*. 480(7376): 241-4.
- Suriyasathaporn, W., Chupia, V., Sing-Lah, T., Wongsawan, K., Mektrirat, R. & Chaisri, W.** 2012. Increases of Antibiotic Resistance in Excessive Use of Antibiotics in Smallholder Dairy Farms in Northern Thailand. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 25: 1322-1328.
- Suzuki, S. & Hoa, P.T.P.** 2012. Distribution of Quinolones, Sulfonamides, Tetracyclines in Aquatic Environment and Antibiotic Resistance in Indochina. *Frontiers in Microbiology*, 3: 67.
- Suzuki, S., Ogo, M., Miller, T. W., Shimizu, A., Takada, H. & Siringan, M. A. T.** 2013. Who possesses drug resistance genes in the aquatic environment? Sulfamethoxazole (SMX) resistance genes among the bacterial community in water environment of Metro-Manila, Philippines. *Frontiers in Microbiology*, 4: 102.
- Tang, X., Lou, C., Wang, S., Lu, Y., Liu, M., Hashmi, M. Z., Liang, X., Li, Z., Liao, Y., Qin, W., Fan, F., Xu, J. & Brookes, P.C.** 2015. Effects of long-term manure applications on the occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in paddy soils: Evidence from four field experiments in south of China. *Soil Biology and Biochemistry*, 90: 179-187.
- Thai, T.H., Lan, N. T., Hirai, T. & Yamaguchi, R.** 2012. Antimicrobial resistance in *Salmonella* serovars isolated from meat shops at the markets in North Vietnam. *Foodborne Pathog Dis*, 9: 986-91.
- Thanner, S., Drissner, D. & Walsh, F.** 2016. Antimicrobial Resistance in Agriculture. *American Society for Microbiology*. 7(2).
- Tian, B., Fadhil, N.H., Powell, J.E., Kwong, W.K. & Moran, N.A.** 2012. Long-Term Exposure to Antibiotics Has Caused Accumulation of Resistance Determinants in the Gut Microbiota of Honeybees. *mBio*, 3, e00377-12.

- USDA.** 2014. Livestock and Poultry: World Markets and Trade. См: AGRICULTURE, U. D. O. (ed.) *Foreign Agricultural Service*.
- Usui, M., Uchida, I. & Tamura, Y.** 2014. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides. *Vet Rec*, 175, 430.
- Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T. P., Teillant, A. & Laxminarayan, R.** 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18): 5649–5654.
- Van Hoek, A. H. A. M., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Robert A.P. & Aarts, H.J.M.** 2011. Acquired Antibiotic Resistance Genes: An Overview. *Frontiers in Microbiology*, 2: 203
- Volkova, V.V., Lanzas, C., Lu, Z. & Grohn, Y. T.** 2012. Mathematical model of plasmid-mediated resistance to ceftiofur in commensal enteric *Escherichia coli* of cattle. *PLoS One*, 7, e36738.
- Volkova, V.V., Lu, Z., Lanzas, C., Scott, H. M. & Grohn, Y.T.** 2013. Modelling dynamics of plasmid-gene mediated antimicrobial resistance in enteric bacteria using stochastic differential equations. *Sci Rep*, 3: 2463.
- Wardyn, S.E., Forshey, B.M., Farina, S.A., Kates, A. E., Nair, R., Quick, M. K., Wu, J.Y., Hanson, B. M., O'Malley, S.M., Shows, H. W., Heywood, E. M., Beane Freeman, L.E., Lynch, C.F., Carrel M. & Smith, T.C.** 2015. Swine Farming is a Risk Factor for Infection with and High Prevalence of Carriage of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 61(1): 59-56.
- Warren, R. E., Ensor, V.M., O'Neill, P., Butler, V., Taylor, J., Nye, K., Harvey, M., Livermore, D.M., Woodford, N. & Hawkey, P. M.** 2008. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother*, 61: 504-8.
- Webb, V. & Davies, J.** 1993. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance genes? *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 37: 2379.
- Webber, M.A. & Piddock, L.J.V.** 2003. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51: 9–11.
- Wegst-Uhrich, S.R., Navarro, D.A.G., Zimmerman, I. & Aga, D.S.** 2014. Assessing antibiotic sorption in soil: a literature review and new case studies on sulfonamides and macrolides. *Chem Cent J*. 8(5).
- Wellington, E. M. H., Boxall, A. B. A., Cross, P., Feil, E. J., Gaze, W. H., Hawkey, P. M., Johnson-Rollings, A. S., Jones, D. L., Lee, N. M., Otten, W., Thomas, C. M. & Williams, A. P.** 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13: 155-165.
- Werner, G., Coque, T. M., Franz, C. M., Grohmann, E., Hegstad, K., Jensen, L., Van Schaik W. & Weaver, K.** 2013. Antibiotic resistant enterococci – tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol*, 303: 360-79.
- White, D.G., Zhao, S., Sudler, R., Ayers, S., Friedman, S., Chen, S., McDermott, P.F., McDermott, S., Wagner, D.D. & Meng, J.** 2001. The Isolation of Antibiotic-Resistant *Salmonella* from Retail Ground Meats. *The New England Journal of Medicine*. 345(16): 1147-1154.



- WHO.** 2008. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. chapter 8: maximum residue limits for pesticides and veterinary drugs.
- WHO.** 2012. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. Geneva. Switzerland.
- WHO.** 2014a. *Antimicrobial Resistance Global Report On Surveillance*. Geneva. Switzerland.
- WHO.** 2014b. *Draft Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva. Switzerland.
- Wielinga, P.R., Jensen, V. F., Aarestrup, F.M. & Schlundt, J.** 2014. Evidence-based policy for controlling antimicrobial resistance in the food chain in Denmark. *Food Control*, 40: 185-192.
- Wilson, I. G.** 2003. Antibiotic resistance of *Campylobacter* in raw retail chickens and imported chicken portions. *Epidemiology and Infection*, 131: 1181-1186.
- Woolridge, M.** 2012. Evidence for the circulation of antimicrobial-resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 31: 231-247.
- Wright, G.** 2010. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 8: 123.
- Yang, Y., Li, B., Zou, S., Fang, H.H.P. & Zhang, T.** 2014. Fate of antibiotic resistance genes in sewage treatment plant revealed by metagenomic approach. *Water Research*. 6: 97–106.
- Yim, G., Huimi Wang, H. & Davies FRS, J.** 2007. Antibiotics as signalling molecules. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362: 1195-1200.
- You, Y. & Silbergeld, E.K.** 2014. Learning from agriculture: understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. *Frontiers in Microbiology*, 5.
- Zhao, J., Chen, Z., Chen, S., Deng, Y., Liu, Y., Tian, W., Huang, X., Wu, C., Sun, Y., Sun Y., Zen Z. & Liu, J.H.** 2010. Prevalence and dissemination of oqxAB in *Escherichia coli* isolates from animals, farmworkers, and the environment. *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 4219-24.
- Zhao, S., Datta, A.R., Ayers, S., Friedman, S., Walker, R.D. & White, D.G.** 2003. Antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from imported foods. *Int J Food Microbiol*, 84: 87-92.
- Zhu, Y.G., Johnson, T. A., Su, J.Q., Qiao, M., Guo, G.X., Stedtfeld, R. D., Hashsham S.A. & Tiedje, J. M.** 2013. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110: 3435-40.
- Zurfuh, K., Poirel, L., Nordmann, P.M., Hächler, H. & Stephan, R.** 2016. Occurrence of the plasmid-borne mcr-1 colistin resistance gene in ESBL-producing Enterobacteriaceae in river water and imported vegetable samples in Switzerland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 60 (7).



# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## РЕГЛАМЕНТ КОНТРОЛЬНЫХ ПРОЦЕДУР

Предмет исследования: движущие факторы, динамика и эпидемиология устойчивости к противомикробным препаратам в животноводстве: критический обзор связи между применением противомикробных препаратов в животноводстве (включая аквакультуру) и развитием и распространением УПП у животных и человека.

### Обзор масштабов и последствий проблемы УПП в сельском хозяйстве (ППР):

- Популяция = люди, домашний скот и рыба или другие водные виды, связанные с животноводством и сбытом продовольствия.
- Проблема = взаимосвязь между методами ведения животноводства и развитием и распространением УПП, и наоборот.
- Результат = качественная и количественная категоризация роли методов животноводства в развитии и распространении УПП.

### Стратегия поиска и источники

Поскольку ввиду нехватки времени и источников не был проведен систематический обзор первоисточников, в стратегию поиска было включено выявление соответствующих обзоров, докладов и вторичной литературы на основе рекомендаций мировых экспертов в области УПП. Список справочных материалов в собранных статьях позволяет идентифицировать дополнительные источники по конкретным вопросам, где присутствовали пробелы (после первоначального обзора). Было признано

важным включить как можно более широкий спектр литературы и круг экспертов из самых разных учреждений и стран, чтобы свести к минимуму риск предвзятости при отборе литературы.

### Использованные источники:

- обзорные статьи (вторичная литература);
- доклады правительств, НПО и частных учреждений;
- первичные данные;
- серая литература;
- экспертные мнения, ниже указаны потенциальные соавторы.

### Было обращение к экспертам из:

- Австралийского национального университета Австралии;
- Гуэлфского университета Канады;
- Европейского агентства по лекарственным средствам Бельгии;
- Датского института пищевых и ветеринарных исследований Дании;
- Датского технического университета Дании;
- Копенгагенского университета Дании;
- Института Фридриха Леффлера (ИФЛ) Германии;
- Утрехтского университета Нидерландов;
- Кенийского медицинского исследовательского института (КМИИ) Кении;
- Фонда «Лузара» Мексики;
- Шведского национального ветеринарного института (SVA) Швеции;
- «SAFOSO AG» Швейцарии;
- Королевского ветеринарного коллежа Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии;

- Агентства по охране здоровья животных и растений Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии;
- Управления по ветеринарным лекарственным средствам Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии;
- Министерства сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки.

### Управление результатами поиска

Вся собранная литература была занесена в систему управления библиографической информацией EndNote.

### Критерии включения/исключения

- Имеет ли данный документ отношение к животноводству (которое определяется как выращивание животных, включая водные виды)?
- Имеет ли данный документ отношение к исследуемому вопросу?
- Опубликована ли данная статья, или она относится к работе, которая была выполнена в последние 15 лет?
- Доступен ли полный текст для ознакомления с ним?
- Доступен ли документ на английском языке?

### Просмотр результатов поиска

На основе критериев включения/исключения, один рецензент просмотрел название и аннотацию (или ее эквивалент) каждой статьи.

### Извлечение данных

Была составлена форма извлечения данных с использованием конкретных заголовков, соответствующих популяции, проблеме и результату (ППР), на основе

предмета исследования. Таким образом обеспечивается непрерывность и надежность извлечения данных между исследователями.

Один рецензент извлек данные из каждой статьи. Данные были сохранены в электронной таблице Microsoft Excel.

### Оценка качества данных

В отношении каждой статьи было рассмотрено и задокументировано следующее:

- а) Соответствует ли план исследования или подход к его проведению предмету исследования, в том числе:
  - является ли выбор показателя результата обоснованным и соответствующим предмету исследования;
  - присутствуют ли в анализе какие-либо статистические ошибки, которые могут сделать исследование недействительным;
  - является ли качество предоставляемых данных достаточно высоким для их включения в технический документ;
  - поддаются ли результаты исследования обобщению в рамках компетенции технического документа.
- б) Риск предвзятости при разработке/получении результатов исследования.

### Синтез данных

Затем результаты отдельных соответствующих требованиям и качественных исследований были собраны, сравнены, сопоставлены, объединены и обобщены. Эти результаты, вместе с соответствующими интерпретациями и выводами, полученными на основе нарративного и количественного синтеза, и в соответствии с задачами по обзору, легли в основу данного технического документа.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ниже представлено краткое описание механизмов устойчивости (van Hoek *et al.*, 2011):

#### Бета-лактамы

**Ферментативная инактивация:** на сегодняшний день известно около 1000 различных бета-лактамаз, некоторые из которых могут инактивировать всего несколько веществ, в то время как другие способны инактивировать также цефалоспорины третьего поколения (бета-лактамазы расширенного спектра или БЛРС) и ингибиторы бета-лактамаз (например, клавулановую кислоту). Бета-лактамазы широко распространены среди разных групп бактерий, они могут быть хромосомными или закодированными в плазмиде.

**Приобретение альтернативных путей:** поскольку бета-лактамазы ингибируют некоторые ферменты, ответственные за синтез стенок бактериальных клеток, (известные как пенициллин-связывающие белки или PBPs), приобретение ферментов-заменителей может обеспечить устойчивость клетки ко многим или всем бета-лактамам. Изменение PBPs приводит к формированию устойчивости к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, приобретенной в результате трансформации, либо путем накопления повторяющихся точечных мутаций, но также и путем рекомбинации между генами PBP родственных видов стрептококков (Chambers, 1999).

#### Аминогликозиды

##### Ферментативная инактивация:

сообщалось о существовании около 100 ацетил-, фосфорил- и нуклеотидил-трансферазах, которые модифицируют молекулы аминогликозидов, делая их неактивными. Большинство ферментов обладают узким спектром (например, ANT(2'')-I способен инактивировать только гентамицин, тобрамицин и канамицин). Тем не менее, бифункциональные фосфорил- и ацетил-трансферазы – обнаруживаемые в грамположительных кокках – могут инактивировать большинство аминогликозидов. Гены этих ферментов часто находятся в плазидах или транспозонах и могут быть мобилизованы как генные кассеты между интегронами.

**Модификация мишени:** недавно было сообщено о наличии у кишечных бактерий, *Pseudomonas* spp. и грамположительных кокков метилаз 16S рРНК, которые модифицируют рибосому, препятствуя связыванию аминогликозидов. Также рибосомные мутации способны сделать рибосомы нечувствительными к аминогликозидам.

#### Тетрациклины

**Активный эффлюкс:** около 30 генов тетрациклинов, например, *tet*(A, B, C, D, E, G, H, J, K), кодируют специфичный для тетрациклина эффлюксный насос, которым обладают как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии и который обычно кодируется транспозонами и интегронами.

**Защита мишени:** примерно десять генов, например, *tet*(M, O, Q, S, T), кодируют белки, которые взаимодействуют с рибосомами, защищая их от связывания с тетрациклинами. Помимо кишечных бактерий, гены *tet*, особенно *tet*(M), обычно обнаруживаются совместно с генами устойчивости к макролидам (см. ниже раздел про *макролиды*) в том же транспозоне у грамположительных кокков, а также их можно обнаружить у анаэробов.

### Макролиды

**Модификация мишени:** некоторые гены *erm* кодируют метилаз 23S рРНК, который модифицирует рибосому, препятствуя связыванию макролидов. Подобная модификация защищает рибосому от других химически неродственных противомикробных препаратов, таких как линкозамиды и стрептограмины.

Так называемый фенотип макролид-линкозамид-стрептограмин В служит наглядным примером перекрестной устойчивости. Гены *erm* часто локализованы на мобильных генетических элементах, *erm*(B) и *tet*(M) располагаются в Tn1545 – конъюгативном транспозоне стрептококков.

**Активный эффлюкс:** несколько генов *mef* кодируют эффлюксный насос, специфичный для макролидов, который снижает их внутриклеточную концентрацию. В отличие от генов *erm*, гены *mef* могут защищать только от макролидов, что дает фенотип M.

**Ферментативная инактивация:** гены *mph* опосредуют инактивацию макролидов, эти гены основно встречаются у грамотрицательных бактерий, что ограничивает их клиническое значение. Гены *vat*, которые также кодируют инактивацию ферментов, обнаружены у *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.



