

Анализ проблемы антибиотикорезистентности в агропромышленном комплексе

*Е. Н. ОЛСУФЬЕВА, В. С. ЯНКОВСКАЯ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»), Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева (РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева), Москва, Россия

Резюме

Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из основных глобальных угроз общественному здравоохранению и развитию. Проблема антибиотикорезистентности возникла в результате широкого и бесконтрольного применения противомикробных препаратов в медицине и сельском хозяйстве. Противомикробные препараты, включая антибиотики, широко применяются в современном сельском хозяйстве для лечения животных, птиц и других домашних животных, а также в пищевой промышленности. Уже в начале эпохи открытия антибиотиков было обнаружено снижение чувствительности бактерий к некоторым классам антибиотиков, которое впоследствии в ряде случаев трансформировалось в множественную лекарственную устойчивость. Резистентность микроорганизмов зависит от структуры антибиотика и связана с механизмом его антибактериальной активности. В обзоре рассмотрены свойства критически важных с точки зрения проблемы устойчивости различных групп антибиотиков, предназначенных для лечения, профилактики и стимулирования роста сельскохозяйственных животных. Обсуждены также возможности применения в ветеринарии методов, альтернативных антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотики; аграрно-промышленный комплекс (АПК); антибиотикорезистентность; механизмы резистентности

Для цитирования: Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности в агропромышленном комплексе. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (9–10): 108–132. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-108-132>. EDN: POUZCX.

Analysis of the Antibiotic Resistance Problem in the Agricultural Sector

*EVGENIA N. OLSUFYEVA¹, VALENTINA S. YANKOVSKAYA²

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

² Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

Abstract

Antimicrobial resistance is a major global threat to public health and development. The problem of antibiotic resistance arose as a result of widespread and uncontrolled use of antimicrobial drugs in medicine and agriculture. Antimicrobials, including antibiotics, are widely used in modern agriculture to treat animals, birds, and other domestic animals, as well as in the food industry. A decrease in the sensitivity of bacteria to certain classes of antibiotics was discovered as early as the very beginning of the antibiotic discovery era, which subsequently, in some cases, transformed into multidrug resistance. The resistance of microorganisms depends on the structure of the antibiotic and is associated with the mechanism of its antibacterial activity. The review examines the properties of various groups of antibiotics that are critically important in terms of the resistance problem, intended for the treatment, prevention, and growth stimulation of farm animals. The possibilities of using methods alternative to antibiotic therapy in veterinary medicine were also discussed.

Keywords: antibiotics; agricultural-industrial complex (AIC); antibiotic resistance; resistance mechanisms

For citation: Olsufyeva E. N., Yankovskaya V. S. Analysis of the antibiotic resistance problem in the agricultural sector. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (9–10): 108–132. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-108-132>. EDN: POUZCX.

Введение

Применение антибиотиков в медицинской практике достаточно хорошо известно, в то время

как их использование в агропромышленном комплексе (АПК), как правило, знакомо лишь специалистам, связанным с этой отраслью. История

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: eolsufeva@list.ru



*Correspondence to:
E-mail: eolsufeva@list.ru



EDN: POUZCX

сельскохозяйственных антибиотиков началась с синтетических сульфаниламидов в 1935 г., когда компания Вауер выпустила на рынок пронтозил (сульфохинолин), первый эффективный препарат против грамположительных инфекций [1]. Помимо лечения и профилактики инфекций у животных, птицеводческая промышленность позже в 1940-х гг. обнаружила, что скормливание субтерапевтических доз определённых антибиотиков приводит к более быстрому росту животных. Таким образом была открыта дорога широкому применению антибиотиков в качестве кормовых добавок [2]. И к середине 1950-х гг. началось их использование в других областях производства продуктов питания в США, помимо животноводства, в таких областях, как растениеводство, коммерческие ульи и выращивание рыбы [3].

В настоящее время антибиотики широко используются в АПК в Евразийском Экономическом Союзе (ЕЭС), в который входит РФ, а также в развивающихся странах не только в ветеринарии для лечения животных и птицы, но и как кормовые добавки в качестве стимуляторов роста [4]. В настоящее время многие антибиотики применяются в растениеводстве и садоводстве для подавления и профилактики инфекционных заболеваний растений, а также в качестве инсектицидов [5]. Антибиотики пользуются спросом также в пищевой промышленности при консервировании продуктов для увеличения сроков хранения [6].

«Применение антибиотиков в сельском хозяйстве, как ожидается, увеличится за 20 лет на две трети: с 63,2 тыс. тонн в 2010 г. до 105,6 тыс. тонн в 2030 г.», — заявила глава Роспотребнадзора РФ А. Ю. Попова в интервью «Российской газете». Было отмечено, что около половины производимых в мире антибиотиков предназначены именно для сельского хозяйства [7]. Только в США примерно две трети тоннажа антибиотиков, предназначены для использования в сельскохозяйственной продукции, и, по прогнозам, их использование в мире будет увеличиваться [8].

Согласно недавнему моделированию, в период с 2010 по 2030 гг. мировое потребление противомикробных препаратов увеличится на 67%, с 63 000 тонн до 105 000 тонн. Для Бразилии, России, Индии, Китая и Южной Африки предполагаемый рост потребления противомикробных препаратов составит 99%, что в семь раз превышает прогнозируемый рост населения в этой группе стран [9].

В этой связи возникла очень серьёзная проблема — увеличение резистентности патогенных микроорганизмов, что повлекло за собой снижение эффективности противомикробной химиотерапии и увеличение смертности населения от бактериальных инфекций. По оценкам Всемирной Организации ООН (ВОЗ) устойчивость к про-

тивомикробным препаратам является одной из главных глобальных угроз общественному здравоохранению и развитию. По оценкам, она стала непосредственной причиной 1,27 млн смертей во всём мире в 2019 г. и способствовала 4,95 млн смертей [10], и смертность от этой причины может достичь 10 млн жизней в 2050 г. [11].

Поскольку антибиотики широко применяются в ветеринарии в качестве кормовых добавок, то не исключено их использование в хозяйстве в виде доступных концентратов культуральной жидкости, образующейся в процессе биосинтеза микроорганизмов, продуцирующих эти антибиотики. Однако все попытки ограничения использования антибиотиков в АПК упираются в рентабельность ведения производства и в снижение объёмов производства конечной продукции.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет устойчивость к антибиотикам как одну из трёх наиболее серьёзных угроз общественному здоровью XXI в. Выделены категории особо высоковирулентных, резистентных к определённым классам антибиотиков шести групп бактерий *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. («ESKAPE»). В 2017 г., уже основываясь на стратегических документах Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, WHO), к этому списку было добавлено ещё 12 крайне опасных штаммов бактерий: *Acinetobacter baumannii* (carbapenem-resistant), *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenem-resistant), *Enterobacteriaceae* (carbapenem-resistant, 3-е поколение cephalosporin-resistant), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* (vancomycin-resistant methicillin-resistant), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-non-susceptible), *Campylobacter species* (fluoroquinolone-resistant), *Haemophilus influenzae* (ampicillin-resistant), *Helicobacter pylori* (clarithromycin-resistant), *Neisseria gonorrhoeae* (3-е поколение cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant), *Salmonella enterica* (fluoroquinolone-resistant) [12]. Большую опасность представляет также образование биоплёнок, которые образуют многие клинически важные штаммы бактерий — *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, снижающее эффективность применяемых антибиотиков.

Патогенные микроорганизмы по степени опасности разделены на следующие группы.

Приоритет 1: КРИТИЧЕСКИЙ: устойчивые к карбапенемам *A. baumannii*, *Pseudomonas* spp. и устойчивые к карбапенемам и цефалоспорином 3-го поколения *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. и *Providencia* spp., *Morganella* spp.).

Приоритет 2: ВЫСОКИЙ: устойчивые к ванкомицину *Enterococcus faecium*, и к метициллину и ванкомицину со средним или высоким уровнем *S. aureus*, к кларитромицину *H. pylori*, к фторхинолонам и цефалоспорином 3-го поколения *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*.

Приоритет 3: СРЕДНИЙ: устойчивые к пенициллинонечувствительным *Streptococcus pneumoniae*, к ампициллину *Haemophilus influenzae*, и к фторхинолонам *Shigella* spp.

Большую опасность несёт также появление клонов грамотрицательных «супербактерий» *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* уже с широкой лекарственной устойчивостью к большинству антибиотиков (XDR) или полной (пан-) резистентностью ко всем классам антибиотиков (PDR). В мировом масштабе резистентные бактерии являются возбудителями порядка 15% случаев внутрибольничных инфекций и вызывают свыше 700 000 случаев смертей в год. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 г. смертность от заболеваний, вызванных резистентными бактериями, может достигнуть 10 млн человек в год.

2. Проблема антибиотикорезистентности в АПК

Проблема антибиотикорезистентности тесно связана с применением антибиотиков в современном АПК. Антибиотики используются для лечения и профилактики инфекционных заболеваний животных, в качестве кормовых добавок и в пищевой промышленности. Антибиотики применяются в ветеринарии для лечения животных с диагностированными заболеваниями, для контроля распространения заболевания в стаде или стае, профилактики заболеваний у здоровых животных при наличии вероятности контакта с больными животными.

Антибиотики в определённых количествах могут попадать в организм животных и человека и другими независимыми путями. Антимикробные препараты, применяемые для защиты растений, могут содержаться и в окружающей среде: в кормах, в почве или в воде. Многие антибиотики плохо метаболизируются в организме человека и животных, в результате чего от 25 до 75% потребляемых антибактериальных средств без изменений выводится из организма и также попадает вместе с водой в естественную среду. Кроме того, промышленное производство противомикробных средств обеспечивает существенную часть антропогенных антибиотиков, циркулирующих в биосфере [13].

В настоящее время невозможно отказаться от применения антибиотиков для лечения животных при острых воспалительных процессах, вызванных грамположительными и грамотрица-

тельными бактериями, а также различными паразитами. При этом приходится использовать антибиотиков, применяемые в медицине: бета-лактамы, амфениколы, тетрациклины, аминогликозиды, сульфамидные препараты и некоторые другие противомикробные средства.

Особые требования, ограничивающие применение антибиотиков, накладываются при лечении продуктивных сельскохозяйственных животных, например, коров в период лактации и т. д. С другой стороны, проблема в применении антибиотиков обостряется тем, что исключение их как стимуляторов роста, а также и резкое увеличение производства птицы без антибиотиков во всём мире приводит к увеличению заболеваемости у людей, особенно из-за роста кишечных воспалений и других патологий, например, субклинического клостридиального некротического энтерита [14].

Ежегодно в США через продукты инфицируется 48 млн человек, из которых 128 000 подлежат госпитализации, а 3000 случаев заканчиваются летальным исходом [15].

Особенно серьёзную проблему представляет собой риск контаминации антибиотиками молока и молочных продуктов [16]. Через молочные продукты также могут передаваться возбудители многих инфекционных заболеваний. Наиболее частой причиной содержания антибиотиков в молочных продуктах является переработка молока, полученного от животных, болеющих или болевших маститом. Недобросовестными фермерами может быть не выдержан период запрета на использование молока после окончания лечения животных.

В процессе производства или хранения продуктов питания происходит образование биоплёнок микроорганизмов, что напрямую связано с качеством и безопасностью выпускаемой пищевой продукции [17].

Образование многоклеточных биоплёнок, характерных для многих патогенных микроорганизмов, представляет собой особую опасность [18]. При этом устойчивость к антибиотикам таких микроорганизмов, включая штаммы бактерий группы ESKAPE, резко увеличивается [19].

В пищевой промышленности содержание антибиотиков является недопустимым негативным фактором. Во-первых, в соответствии с требованиями нормативной документации (Технические Регламенты Таможенного Союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ЕАЭС 040/2016 «О безопасности рыбы и рыбной продукции», ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции») не допускается содержание антибиотиков (в т. ч. содержание левомицетина, тетрациклиновой группы, стрептомицина и пеницилина не должны превышать предельно допустимых уровней). Несоблюдение

этого требования является основанием для отзыва из реализации продукции и её уничтожения, что для производителей крайне нежелательно. Во-вторых, антибиотики в сырье препятствуют развитию заквасочных культур при производстве целого ряда ферментированной продукции (кисломолочная продукция, сыры, квашенные овощи, продукция бродильных производств и др.), что приводит к убыткам производителей продуктов питания. В-третьих, обязательные для применения в пищевой промышленности принципы ХАССП предполагают необходимость анализа рисков попадания антибиотиков в продукцию и разработку мер по управлению и минимизации этих рисков [20].

Недавно была зафиксирована ещё одна опасность применения антибиотиков при вскармливании животных. Исследования показали, что чрезмерное использование противомикробных препаратов в животноводстве может привести к эволюции бактерий, более устойчивых к первой линии иммунного ответа человека. Было установлено, что свиньи и куры на фермах могут содержать большие резервуары перекрёстно-резистентных бактерий, способных способствовать будущим эпидемиям [21].

Таким образом, антибиотики, используемые в сельском хозяйстве, рассматриваются как важный фактор формирования и распространения антибиотикорезистентности и источник контаминации пищевой продукции [22].

Согласно классификации FDA (Food and Drug Administration — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, антибиотики делят на три класса в зависимости от возможности использования для лечения людей и животных:

- 1) используемые только у людей (не рекомендованы для лечения животных);
- 2) используемые у людей и животных (антибиотики этой группы применяются у животных только по терапевтическим показаниям и под присмотром ветеринара);
- 3) разработанные и разрешённые для использования только у животных.

Получение, свойства и применение антибиотиков первого класса и некоторых антибиотиков второго и третьего классов подробно рассмотрены в монографии [23].

В настоящем обзоре рассматриваются проблемы антибиотикорезистентности, относящиеся к пп. 2 и 3, которые используются в сельском хозяйстве во многих странах, включая РФ.

3. Специфика применения антибиотиков в АПК

Необходимость лечения воспалительных заболеваний, вызванных общими инфекциями как людей, так и животных, диктует применение ан-

тибиотиков. Но использование антибиотиков в сельском хозяйстве имеют свою специфику. К примеру, ряд инфекций, нередко встречающихся у животных, не распространяется на людей. При лечении людей есть возможность назначить препарат, предварительно проведя оценку его эффективности в отношении конкретной инфекции в лаборатории. В ветеринарной практике подавляющее большинство животноводческих ферм лишены такой возможности, и ветеринар вынужден эмпирически подбирать лекарство, ориентируясь на общие рекомендации. Это обстоятельство может приводить к неэффективности препаратов, что также увеличивает риски развития резистентности патогенных микроорганизмов. Применение антимикробных препаратов, специально предназначенных для нужд АПК, не снимают опасности распространения резистентности, поскольку антибиотики, входящие по химическому строению в одну группу, как правило, вызывают перекрёстную устойчивость у микроорганизмов, и они теряют чувствительность ко всей группе.

Требования к здоровью животных отличаются от таковых для людей. Антибиотические препараты для медицинского использования как правило обладают высокой степенью чистоты, в то время как для лечения животных и особенно для профилактики и стимулирования роста можно употреблять даже концентраты культуральной жидкости после выращивания в ней продуцента. Применение концентратов вместе с биомассой, содержащей антибиотики, обеспечивает значительное количество других полезных продуктов обмена веществ продуцента, в том числе витаминов, аминокислот, нуклеотидов и т. п.

Было отмечено, что из 41 антибиотика, разрешённого FDA для использования для сельскохозяйственных животных, 31 — отнесён к категории важных с медицинской точки зрения для использования человеком [24].

Опасность развития резистентности находится в зависимости от применения структуры применяемых антибиотиков, которые делятся на основные классы, которые представлены бета-лактамами, макролидами (азитромицин), аминогликозидами (гентамицин), фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин), пенициллинами, полипептидами и т. д. Их относят к антибиотикам двойного назначения (ветеринарные и медицинские). Однако, помимо перечисленных препаратов, благодаря дешевизне и доступности многие антибиотики, предназначенные для медицинских целей, могут бесконтрольно применяться в ветеринарии. В этом можно убедиться из данных, приведённых в табл. 1 [25, 26]. Антибиотики условно делят на две подгруппы в зависимости от риска развития устойчивости.

Таблица 1. Примеры антибиотиков, используемых для лечения животных и человека
Table 1. Examples of antibiotics used to treat animals and humans

Класс	Ветеринарные	Медицинские
Бета-лактамы*	Амоксициллин, ампициллин	Пенициллин G прокаин
Цефалоспорины**	Цефалексин	Цефтазидим, цефиксим, цефепим, цефоперазон, цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон, цефамицины
Полипептиды	Энрамицин	Бацитрацин
Аминогликозиды**	Гентамицин, неомицин, апрамицин [#] , дигидрострептомицин, канамицин, паромомицин, стрептомицин, фрамицетин	Гентамицин, амикацин, тобрамицин
Макролиды**	Эритромицин, азитромицин, тилозин [#] , тилмикозин [#] , тилвалозин [#] , тилдипирозин [#] , гамитромицин [#] , тулатромицин [#]	Эритромицин, азитромицин
Тетрациклины*	Тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин [#] , хлортетрациклин [#]	Тетрациклин, доксициклин
Стрептограмины*	Вирджиниамицин [#]	Синергид (квинпристин–далфопристин)
Плевромутилины	Тиамулин [#]	Ретапамулин
Фениколы	Флорфеникол [#] , тиамфеникол [#]	Хлорамфеникол
Фторхинолоны**	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, энрофлоксацин [#]	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин

Примечание. * — важный класс антибиотиков для развития резистентности; ** — критически важный класс антибиотиков для развития резистентности; [#] — критически важные для проблемы резистентности препараты, предназначенные для ветеринарии.

Note. * — an important class of antibiotics for the development of resistance; ** — a critical class of antibiotics for the development of resistance; ^{***} — critically important drugs for the problem of resistance intended for veterinary use.

К первой подгруппе относят антибиотики двойного назначения, которые используются как в медицине, так и в ветеринарии. Они обозначены одной или двумя звёздочками в зависимости от степени важности для развития резистентности. С целью снижения риска развития резистентности для ветеринарии специально выделены представители разных классов антибиотиков, например, тилозин, энрофлоксацин, хлортетрациклин, вирджиниамицин, флорфеникол и др. (обозначены тремя звёздочками). Однако эти антибиотики близки по структуре или механизму действия к антибиотикам, предназначенным для медицинских целей (соответственно бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны, стрептограмины и др.). По этой причине крайне нежелательно применение в ветеринарии антибиотиков группы макролидов, аминогликозидов, цефалоспоринов и стрептограминов.

Важно отметить, что применение ветеринарных антибиотиков второй подгруппы — полипептидов, фениколов, а также плевромутилинов и некоторых других существенно не влияет на распространение резистентности.

Однако противомикробные препараты используются не только для лечения, но и для увеличения эффективности производства в разных отраслях сельского хозяйства: в животноводстве, птицеводстве, аквакультуре, а также в пищевой промышленности. Антибиотики, активные в отношении грамположительных бактерий, часто до-

бавляются в корм животным. Введение их в рацион позволяет существенно ускорить рост сельскохозяйственных животных за счёт влияния на баланс полезных/вредных бактерий в микробиоте и улучшения усвоения питательных веществ [27].

Как уже отмечено, антибиотики представляют опасность как потенциальные индукторы развития перекрёстной устойчивости бактерий, причём проблема снижения антибиотикорезистентности тесно связана со свойствами конкретных классов антибиотиков.

4. Характеристики антибиотиков критически важных для проблемы резистентности

Для АПК рекомендовано применение следующих антимикробных препаратов: ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий цефтиафура (бета-лактамы), мюномицина (фосфогликолипид), ингибиторы синтеза белка хлортетрациклин (тетрациклины), тилозин и его аналоги (макролиды), апрамицин и касугамицин (аминогликозиды), флорфеникол и тиамфеникол (фениколы), вирджиниамицин (пристинамицин), тиамулин и его аналоги (плевромутилины); ингибиторы синтеза ДНК энрофлоксацин (фторхинолон). В табл. 2 приведены основные группы антибиотиков, используемых в ветеринарии и медицине. Двумя

Таблица 2. Антибиотики, используемые в АПК
Table 2. Antibiotics used in the agro-industrial complex

Класс	Ветеринарные и медицинские	Применение
Ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий		
β -Лактамы	Амоксициллин, ампициллин,	Лечебно-профилактическое
Пенициллины	бензилпенициллин, клоксациллин	
β -Лактамы	Цефазолин, цефалексин, цефепирин,	Лечебно-профилактическое
Цефалоспорины	цефалоний*, цефкином*, цефтиофур*	
Фосфогликолипид	Моеномицин*	Лечебно-профилактическое, кормовая добавка
Гликопептид**	Авопарцин**	Кормовая добавка
Ингибиторы, нарушающие функции мембран		
Полипептиды	Энрамицин, бацитрацин, полимиксины Е (колистин)* и М*	Лечебно-профилактическое, кормовая добавка
Ингибиторы синтеза белка		
Аминогликозиды	Гентамицин, неомицин, стрептомицин, дигидрострептомицин, канамицин, паромомицин, фрамицетин, апрамицин*	Лечебно-профилактическое, кормовая добавка
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин (террамицин), хлортетрациклин*	Лечебно-профилактическое, кормовая добавка
Макролиды	Эритромицин, азитромицин, спирамицин, тилозин*, тилвалозин*, тилмикозин*, тилдипирозин*, гамитромицин*, тулатромицин*	Лечебно-профилактическое
Линкозамиды	Линкомицин, пирлимидин*	Лечебно-профилактическое
Стрептограмины	Вирджиниамицин*	Лечебно-профилактическое, кормовая добавка
Плевомутилины	Валнемулин*, тиамулин*	Лечебно-профилактическое
Фениколы	Тиамфеникол*, флорфеникол*	Лечебно-профилактическое
Ингибиторы синтеза ДНК		
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, марбофлоксацин, энрофлоксацин*, флумеквин*	Лечебно-профилактическое
Кумарины	Новобиоцин*	Лечебно-профилактическое
Хиноксалин 1,4-диоксиды**	Диоксидин, карбадокс**, олаквидокс**, меквиндокс, квиноцетон, циадокс**	Кормовая добавка

Примечание. * — ветеринарные; ** — запрещённые в большинстве стран.

Note. * — veterinary; ** — banned in most countries.

звёздочками отмечены антибиотики — по факту имеющиеся в продаже для использования в некоторых странах, несмотря на запрет в подавляющем большинстве стран. Рассмотрены также гликопептид авопарцин и хиноксалин 1,4-диоксиды, которые запрещены в большинстве стран.

В настоящем обзоре будут рассмотрены преимущественно антибиотики, созданные прежде всего для нужд АПК и представляющие собой опасность с точки зрения развития резистентности. Структуры и свойства препаратов медицинского назначения можно также найти в источниках [23, 28–30].

4.1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий

4.1.1. Бета-лактамы. Механизм действия бета-лактамов основан на их структурном сходстве с концевым -D-Ala-D-Ala-фрагментом растущего пептидогликана (PG) (рис. 1). В результате образования прочного комплекса антибиотика с мишенью нарушается синтез клеточной стенки бакте-

рий [30]. Бета-лактамы представляют собой наиболее важный класс антибиотиков как в медицине, так и в ветеринарии, и занимают более 65% мирового рынка антибиотиков. Группа бета-лактамов обладает широким спектром антибактериального действия и делится на 4 группы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Многие пенициллины и цефалоспорины широко применяются в медицине и не запрещены для лечения животных. Наиболее часто применяемые в ветеринарии бета-лактамы — это природные пенициллин G (бензилпенициллин) и пенициллин V (феноксиметилпенициллин), а также полусинтетические пенициллины — ампициллин, амоксициллин и клоксациллин. Однако их применение ограничено невысокой эффективностью из-за ингибирования β -лактамазами пенициллиназами — ферментами, инактивирующими эти антибиотики.

Цефалоспорины в отличие от пенициллинов более устойчивы к действию β -лактамаз пени-

циллиназ. Из полусинтетических цефалоспоринов в ветеринарии широко используется цефалоспориин 1-го поколения цефалоний (1), а также 4-го поколения — цефхином (2) и цефтиофур (3) (рис. 2) [31]. Цефалоспорины 1-го поколения обладают преимущественной активностью в отношении грамположительных бактерий — стафилококков и стрептококков, но не энтерококков. Цефалоспорины 4-го поколения ещё более активны, чем цефалоспорины 1-го поколения против грамположительных кокков (но не MRSA и энтерококков), а также грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и против *P. aeruginosa*. Многие другие бета-лактамы, включая монобактамы и карбапенемы, запрещены для использования в ветеринарии.

Наиболее распространённой формой резистентности бактерий к β -лактамам является способность бактерий превращать антибиотик в неактивную форму с помощью ферментов плазмидных и/или хромосомных бета-лактамаз (BL), которые расщепляют бета-лактамное кольцо. Поэтому часто бета-лактамы используются в сочетании с ингибиторами β -лактамаз, например, с клавулановой кислотой (4) (см. рис. 2). Она конкурентно связывается с мишенью и защищает антибиотик от инактивации, увеличивая эффективность антибиотика.

Цефалоний (Cefalonium) (1) (см. рис. 2) по сравнению с пенициллинами имеет более широкий спектр активности против грамположительных бактерий. Все цефалоспорины относительно стабильны к стафилококковой β -лактамазе, но устойчивость среди грамотрицательных бактерий носит неоднозначный характер. Продаётся цефалоний в виде суспензии под названием Cefpravin. Антибиотик широко используется для лечения мастита крупного рогатого скота, вызванного грамположительными бактериями [32].

Цефхином (Cefquinome) (2) (см. рис. 2) — используется в виде сульфата для инъекций. Препарат рекомендован для лечения инфекций у коров и свиней. Показан при мастите, респираторных заболеваниях крупного рогатого скота, транспортной лихорадке, зооэпидемических и других инфекциях [33]. Препарат продемонстрировал

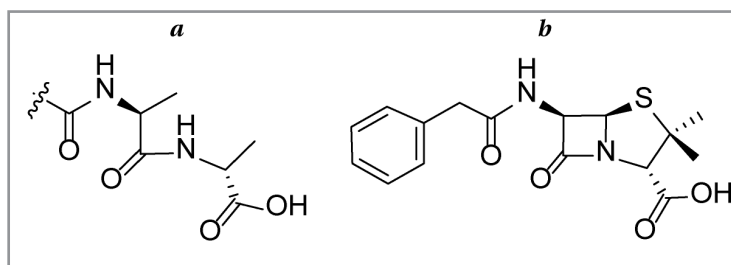


Рис. 1. Структура конечного фрагмента — D-Ala-D-Ala растущего пептидогликана (PG) (a); структура бензилпенициллина (пенициллина G) (b).

Fig. 1. Structure of the terminal fragment — D-Ala-D-Ala of the growing peptide glycan (PG). (a) Structure of benzylpenicillin (penicillin G) (b).

высокую активность в опытах на животных с искусственно вызванным маститом грамположительными бактериями *Streptococcus agalactiae* и *S. aureus* и грамотрицательными бактериями *Haemophilus parasuis* и *Klebsiella pneumoniae*.

Цефтиофур (Ceftiofur) (3) (см. рис. 2) широко используется в ветеринарии во всём мире для лечения респираторных заболеваний у овец, коз, крупного рогатого скота и лошадей. Структура цефтиофура представляет собой цвиттер-ион, поэтому она может существовать в разных водорастворимых солевых формах. Компания Upjohn в 1988 г. представила цефтиофур в ветеринарии как натриевую соль под названием Naxcel, а гидрохлоридная соль цефтиофура, как более стабильная форма, имеет название Excenel [34].

Широкий спектр антибактериальной активности цефхинома (2) и цефтиофура (3) обусловлена устойчивостью к инактивации β -лактамаз, вырабатываемых некоторыми бактериями, бла-

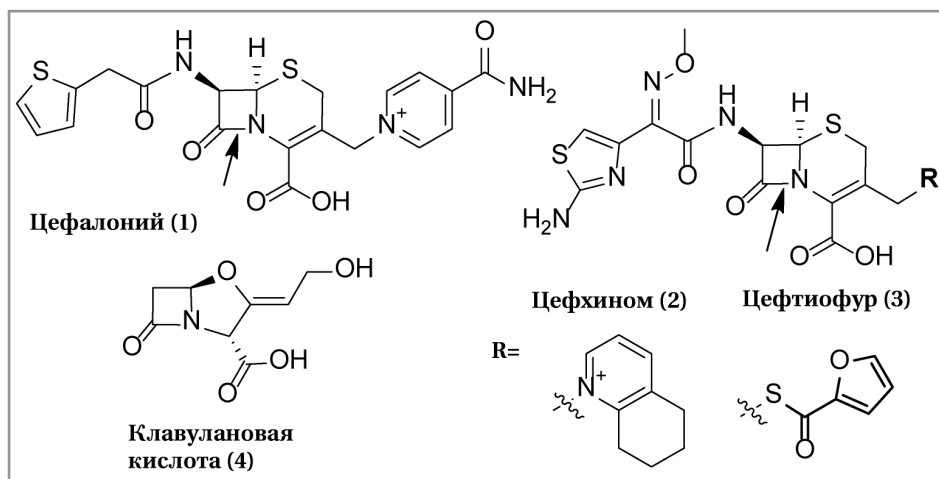


Рис. 2. Структуры бета-лактамов цефалония (1), цефхинома (2), цефтиофура (3) и клавулановой кислоты (4).

Примечание. Стрелкой показано место расщепления кольца β -лактамазами.

Fig. 2. Structures of β -lactams: cephalonium (1), cefquinome (2), ceftiofur (3), and clavulanic acid (4).

Note. The arrow shows the point of ring cleavage by β -lactamases.

годаря наличию объёмной иминометоксигруппы в боковом заместителе.

Однако имеются данные о резистентности ряда штаммов *E. coli* к цефтиофуру [35]. Также установлена низкая эффективность этого антибиотика при лечении сальмонеллёзных инфекций у бройлеров, которое способствует отбору штаммов *Salmonella heidelberg*, устойчивых к цефалоспорином [36].

Цефалоспорины обычно оказывают бактерицидное действие в концентрациях выше минимальной подавляющей концентрации (МПК), а бактерицидный синергизм обычно проявляется с аминогликозидами и рядом других агентов.

Следует отметить, что применение цефалоспориновых антибиотиков 4-го поколения в качестве препарата первого выбора не всегда оправдано. Например, было установлено, что МПК цефалоспорином 4-го поколения цефтриаксона (3) в отношении стафилококков оказалась выше, чем МПК тестируемых цефалоспоринов первого поколения, в частности цефалотиама (1) (см. рис. 2). Поэтому авторы не рекомендуют использовать 3 в качестве препарата первого выбора для терапии субклинического мастита крупного рогатого скота, вызванного стафилококками [37].

4.1.2. Гликопептиды. Авопарцин (Avoparcin, LL-AV 290) (5) (рис. 3) был выделен из культуры *Streptomyces candidus* NRRL3218 и относится к группе полициклических макролидов группы ванкомицина-тейкопланина [38].

Антибиотик высокоактивен в отношении грамположительных бактерий, включая стрептококки, метициллинорезистентные стафилококки и клостридии. Механизм действия антибиотика заключается в ингибировании биосинтеза клеточной стенки бактерий путём образования прочного комплекса с концевым пептидом — D-Ala-D-Ala растущего пептидогликана. Антибиотик является смесью двух близкородственных соединений (α - и β -авопарцинов), различающихся наличием атома хлора в структуре (см. рис. 3). Он (5) эффективен против широкого спектра грамположительных бактерий [39]. Этот антибиотик широко применялся в сельском хозяйстве многих стран в качестве кормовой добавки для стимулирования роста цыплят, индюшек, свиней и крупного рогатого скота, а также для профилактики энтерита у домашней птицы. Однако использование авопарцина в сельском хозяйстве явилось причиной появления и распространённости устойчивых к ванкоми-

цину штаммов энтерококков [40, 41]. В 1999 г. Европейский Союз (ЕС), а в 2000 г. Австралия, Китай и Тайвань запретили применение авопарцина в сельском хозяйстве. В РФ авопарцин также не применяется. Было констатировано, что после запрета наблюдалось снижение контаминации мясных продуктов ванкомицинорезистентными энтерококками в птицеводстве (от 18,8 до 9,6%), но не в продуктах из свинины (с 9,7 до 6,9%) [42]. Однако запрет на противомикробные препараты, способствующие росту, привёл к увеличению вспышек некротического энтерита и последующему увеличению использования терапевтических противомикробных препаратов [43]. В настоящее время авопарцин с добавлением абамектина под названием Avotan® Pour-On зарегистрирован в Намибии (Reg. No. V07/18.1.2/376 NS0) к использованию для борьбы с аскаридами и синими клещами у крупного рогатого скота [44].

4.2. Ингибиторы функции клеточных мембран

4.2.1. Полипептиды. Полипептиды образуют прочный межмолекулярный комплекс с липидами, нарушая целостность мембранных структур микроорганизмов и приводя их к гибели. Энрамицин, бацитрацин, эндурацидины А и В являются препаратами двойного назначения, в то время полимиксины Е (колистин) (6) и М (7) (рис. 4) в основном используются в АПК как лечебно-профилактическое средство и кормовая добавка. Близкий им по структуре полимиксин В разрешён в составе противомикробной мази и глазных капель.

Колистин (Полимиксин Е, Colistin, Polymyxin) (6) (см. рис. 4) относится к группе поли-

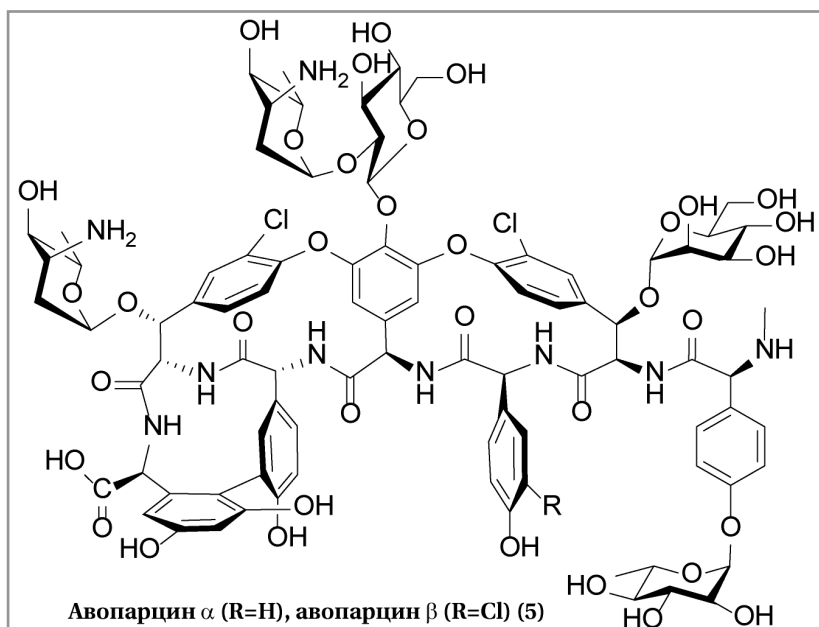


Рис. 3. Структура авопарцина (5).

Fig. 3. Structure of avoparcin (5).

миксинов и образуется в результате нерибосомного синтеза в процессе биосинтеза бактерии *Paenibacillus polymyxa* или *Bacillus colistinus*. Антибиотик состоит из циклического пептида и фрагмента линейного пептида, ацилированного жирной кислотой. Колистин — антибиотик резерва, используемый в качестве препарата выбора при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. К ним могут относиться такие бактерии, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Acinetobacter* spp.

Препарат выпускается в ингаляционной форме, известной как колистиметат натрия, а также в форме, которая наносится на кожу или принимается внутрь, известной как сульфат колистина, для местного применения или для применения внутрь. С 2017 г. отмечено появление устойчивости некоторых штаммов бактерий к колистину [45].

Так, колистин (6) остаётся одним из немногих средств, действующих на изоляты с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), связанной с экспрессией новой металло- β -лактамазы NDM-1, относящихся к «супербактериям» (superbugs) [46], поэтому в редких случаях его применяют и в медицине [47].

Полимиксин М (7) (polymyxin M) (см. рис. 4) продуцируется культурами *Paenibacillus kobensis* и *Bacillus polymyxa* [48]. Полимиксин М (7) используется для приёма внутрь для лечения кишечных и наружных инфекций животных. Выводится 7 из организма в неизменённом виде преимущественно с мочой.

Поскольку полимиксины способны также частично нарушать мембранные структуры теплокровных животных они достаточно токсичны для человека и теплокровных животных ввиду проявления нефро- и нейротоксичности.

Механизм резистентности заключается в изменении структуры мишени липида А [49]. Не исключено, что такое изменение мишени может быть вызвано передачей мутированной наследственности бактерии от других микроорганизмов. Например, в 2015 г. было сообщение об обнаружении в штамме продуценте антибиотика плазмиды, содержащей ген устойчивости *mcr-1* к колистину (6) [50].

Во многих странах, включая ЕС, Китай, Индию, колистин (6) запрещён к применению в ка-

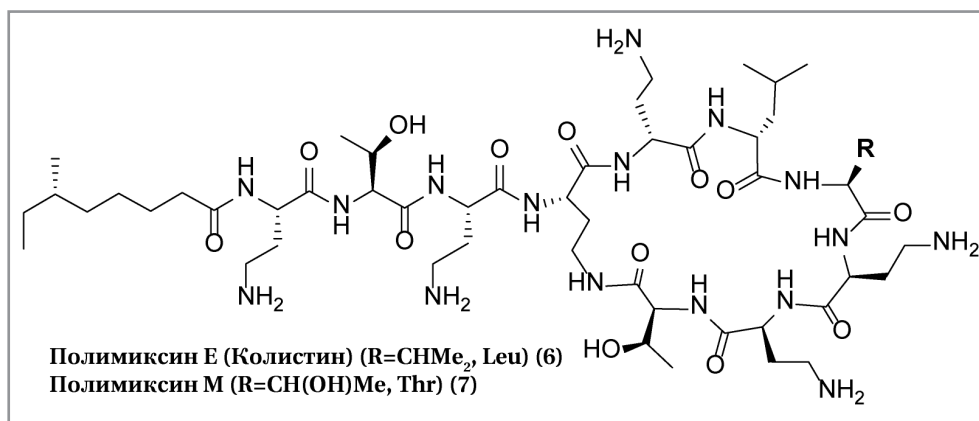


Рис. 4. Структуры полимиксина Е (колистина) (6) и полимиксина М (7).

Fig. 4. Structures of polymyxin E (colistin) (6) and polymyxin M (7).

честве кормовой добавки, но использование его в ветеринарии в качестве лечебного препарата по показаниям продолжается [51]. Следует также отметить, что близкий 6 и 7 по структуре антибиотик полимиксин В в комплексе с неомицином и бацитрацином (неоспорином) разрешён к применению в составе противомикробной мази при конъюнктивите и кератите.

4.3. Антибиотики, ингибирующие синтез белка

4.3.1. Аминогликозиды. После бета-лактамов наиважнейшей группой для борьбы с грамотрицательными бактериями являются антибиотики аминогликозидной группы: гентамицин, неомицин, стрептомицин, дигидрострептомицин, канамицин, спектиномицин, паромомицин, фрамицетин — препараты смешанного медицинского и сельскохозяйственного применения [52]. Аминогликозиды образуют связи с бактериальными рибосомами и нарушают биосинтез белков в клетках, вызывая разрыв потока генетической информации в клетке. Но место присоединения к рибосоме у каждого из них разное.

Аминогликозиды гигромицин В (8), касугамицин (9), апрамицин (10) (рис. 5) в настоящее время используются только в сельском хозяйстве.

Гигромицин В (Hygromycin) (см. рис. 5) (8) ингибирует синтез белка, препятствуя транслокации рибосом 70S и вызывая неправильное прочтение матриц мРНК. Антибиотик выделен из культуры лучистого гриба *Streptomyces hygroscopicus*.

Гигромицин В (8) классифицируется как псевдотрисахарид с необычным спироциклическим ортоэфирным фрагментом [53].

У гигромицина В имеется только один сайт связывания с рибосомой, он взаимодействует с h44 30S-субъединицей [54]. Антибиотик оказывает бактериостатическое действие на многие грамположительные и грамотрицательные бактерии *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, а также на дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* [55].

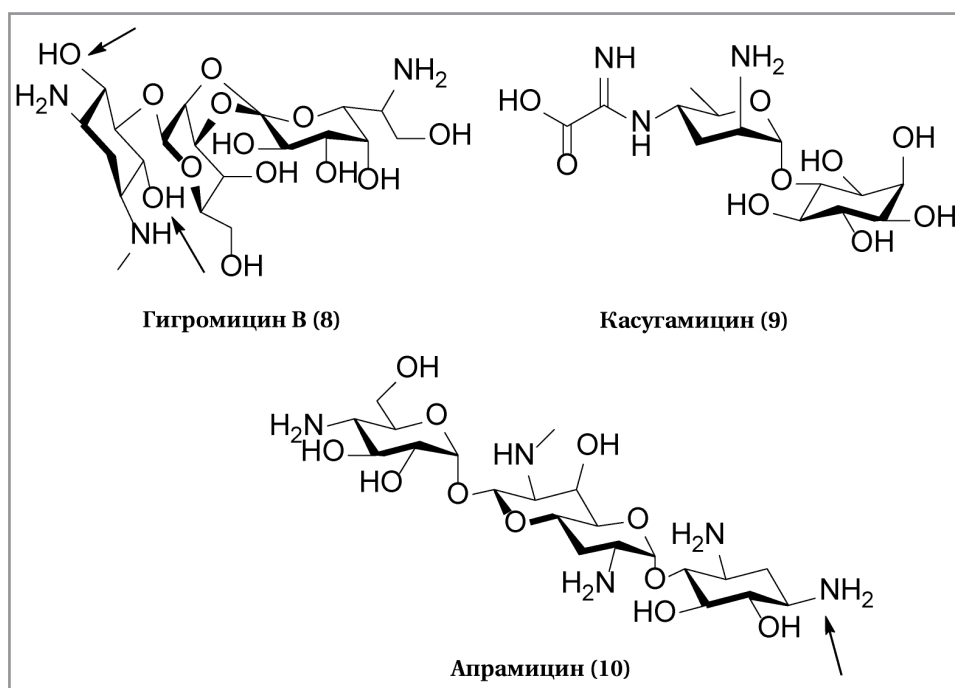


Рис. 5. Структура аминогликозидов гигромицина (8), касугамицина (9) и апрамицина (10).

Примечание. Стрелками показаны функциональные группы, подверженные модификации ферментами и вызывающие устойчивость бактерий к антибиотикам.

Fig. 5. Structure of aminoglycosides: hygromycin (8), kasugamycin (9), and apramycin (10).

Note. Arrows indicate functional groups that are subject to modification by enzymes and that cause bacterial resistance to antibiotics.

Антибиотик применяется как пероральный препарат, обладающий также выраженным антигельминтным действием при аскаридозе, трихоцефалёзе свиней, гетеракидозе кур [56]. Продаётся 8 под названием «Гигроветин», как добавка к комбикормам, которые скормливают свиньям и птице [57]. Гигромицин В (8) обладает уникальным способом ингибирования трансляции рибосомного синтеза белка, отличающегося от индуцируемого другими аминогликозидами.

Устойчивость микроорганизмов к 8 определяется аминоклитолфосфотрансферазой, которая модифицирует гигромицин В также, как и структурно родственные антибиотики аминогликозиды. Из *E. coli* была выделена плазмида, придающая устойчивость к 8 [58].

Антибиотик 8 также применяется в молекулярно-биологических исследованиях. Было установлено, что ген устойчивости, кодирующий киназу и инактивирующую 8, используется как селективный маркер для отбора трансформантов и в исследованиях растений [59].

Касугамицин (Kasugamycin, kasumin) (9) (см. рис. 5) был выделен из почвенного актиномицета *Streptomyces kasugaensis* в 1965 г. Антибиотик ингибирует синтез белка за счёт взаимодействия с аминоацил-тРНК, мРНК-30S и с рибосомальными комплексами мРНК-70S. Он обладает широким

спектром антимикробного действия, в основном в отношении грамотрицательных бактерий и грибов. К 9 чувствительны *Salmonella typhosa*, *Salmonella paratyphi* A, *K. pneumonia*, *Salmonella flexneri*, *Brucella melitensis*, а также бактерии рода *Pseudomonas*, в частности *P. tabaci* [60]. Особенно полезным свойством этого антибиотика является выраженное противогрибковое действие, которое используется для борьбы с болезнями риса, вызванными *Pyricularia oryzae*, а также некоторыми другими грибковыми заболеваниями сахарной свёклы, картофеля и томатов [61].

Касугамицин (9), в свою очередь, в значительной степени был заменён более современными препаратами, но остаётся важным в неко-

торых странах из-за своей низкой цены [62]. В России 9 применяется главным образом как пестицид под названием «Касумин 2Л». Обладает особой активностью по отношению к пирикулярнозу риса и пшеницы и разрушению корней овощей. Пользуется большой популярностью у фермеров [63].

Устойчивость к касугамицину сравнительно редко приобретается в результате мутаций рибосомных 16S/18S рРНК метилтрансферазами, которые метилирует соседние адениновые нуклеотиды. Эти два аденозина преобразуются в N⁶, N⁶-диметиладенозины ферментами у бактерий с помощью KsgA и, соответственно, Dim1p у дрожжей, снижая сродство антибиотика к мишени [64].

Апрамицин (Apramycin, Nebramycin factor 2) (10) (см. рис. 5) продуцируется актиномицетами *Streptomyces tenebrarius* и *Streptomyces cremeus* [65]. Структура апрамицина содержит необычный сахар диаминооктозу. Механизм антибактериального действия апрамицина (10) обусловлен подавлением синтеза белка микроорганизмов путём необратимого связывания с 30S-субъединицей рибосом. С 1998 г. апрамицин разрешён к применению в ветеринарии в ряде европейских стран. Антибиотик оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные и определённые грамположительные бактерии: *E. coli*, *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., *Strept-*

Staphylococcus spp., *Micrococcus* spp., *Proteus* spp. и некоторые виды *Mycoplasma* [66].

Антибиотик используют для лечения желудочно-кишечных и респираторных инфекционных заболеваний молодняка и взрослых животных, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к апрамицину и устойчивыми к другим препаратам (сальмонеллёз и колибактериоз телят, овец, свиней), а также лечения мастита свиней [67]. Высокая активность апрамицина объясняется тем, что он отличается по механизму действия от остальных аминогликозидов. Для него известна только перекрёстная устойчивость для гентамицинорезистентного штамма *E. coli*, которая может быть вызвана геном N-ацетилтрансферазы (aac(3)-IV), которая ацетирует аминогруппы антибиотика [68].

Этот антибиотик вызывает интерес с точки зрения возможности перевести его в разряд медицинских препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, в том числе и устойчивыми к другим аминогликозидным антибиотикам [69]. В настоящее время апрамицин (9) проходит фазу II клинических испытаний [70].

Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1 «О Правилах регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза» (Приложение № 4) апрамицин запрещён к применению для всех видов животных (в период лактации или яйценоскости) [71].

4.3.2. Тетрациклины. Тетрациклины относятся к антибиотикам широкого спектра действия и применяются как в медицинских целях (тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин (террамицин), так и в ветеринарной практике. Тетрациклины являются специфическими ингибиторами как EF-Tu-промотируемого, так и не-энзиматического связывания аминоацил-тРНК с А-участком бактериальной 70S рибосомы. Тетрациклины также подавляют кодон-зависимое связывание аминоацил-тРНК с изолированной 30S субъединицей бактериальной рибосомы.

Хлортетрациклин (Chlortetracycline, Ауреомицин, Биомицин) (11) (рис. 6) — первый из открытых тетрациклинов, который используется в животноводстве и аквакультуре в качестве лечебно-профилактического препарата и кормовой добавки. Антибиотик (11) выделен из культуры *Streptomyces aureofaciens*, он эффективен при различных инфекциях у животных, вызванных *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Clostridium* spp., *Pasteurella* spp., *Ornithobacterium* *hinotraceale* и некоторыми простейшими [72].

Распространённость резистентности к природным тетрациклинам довольно высокая. Важно



Рис. 6. Структура хлортетрациклина (11).

Примечание. Стрелками показаны функциональные группы, подверженные действию деструктаз.

Fig. 6. Structure of chlortetracycline (11).

Note. Arrows indicate functional groups susceptible to the action of destruktases.

учитывать, что резистентность микроорганизмов к одному препарату из группы тетрациклинов сопровождается перекрёстной устойчивостью к аналогам той же группы антибиотиков и антибиотикам других групп. У людей в европейских странах она составляет 66,9% для *E. coli* и видов *Klebsiella*, продуцирующих β -лактамазу расширенного спектра (ESBL) [73]. А для метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* обусловленных геном *mecA*, общий процент резистентности к тетрациклину составляет 63,6% [74].

Для тетрациклинов описано четыре типа резистентности, из которых наиболее важен выброс (эффлюкс) молекул антибиотика из клетки бактерии. Кроме того, антибиотики часто подвержены также действию деструктаз, в основном монооксигеназ, которые превращают антибиотик в неактивную форму, неспособную связываться с мишенью [75].

Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28 «О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств» содержания тетрациклинов (включая хлортетрациклин) в переработанной пищевой продукции животного происхождения не допускается [76].

В РФ для тетрациклинов содержания в пищевых продуктах также не допускается, поэтому использование этих антибиотиков в качестве кормовых добавок запрещено, а применение в ветеринарной практике осуществляется по рецептам (из Приказа Минсельхоза РФ № 776 от 02.11.2022) [77].

4.3.3. Макролиды. К макролидам двойного назначения относятся 14-членные эритромицин, олеандомицин, 15-членный азитромицин и 16-членный спирамицин, и сельскохозяйственного значения — природный 16-членный тилозин (12) и его полусинтетические аналоги тилвалозин (13) (рис. 7), тилмикозин (14), тилдипирозин (15) (рис. 8), а также 15-членные полусинтетические аналоги азитромицина — азалид тулатромицин (16) и изоазалид гамитромицин (17) (рис. 9). Макролиды ингибируют

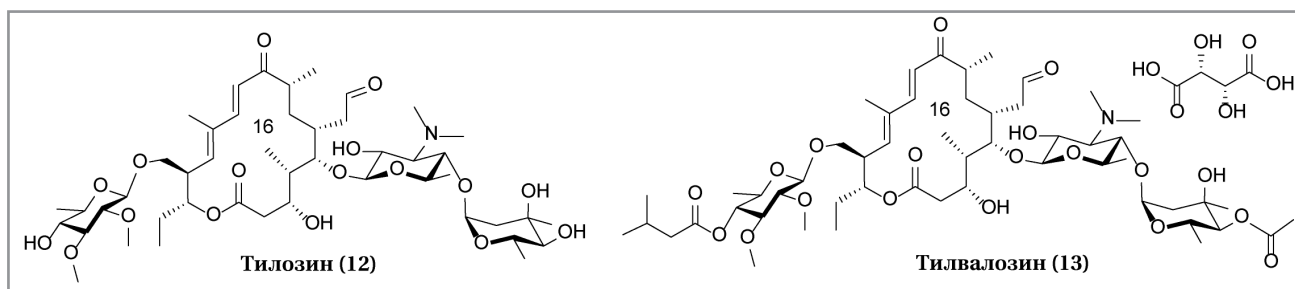


Рис. 7. Структуры тилозина (12) и тилвалозина тартрата (13).

Fig. 7. Structures of tylosin (12) and tylvalosin tartrate (13).

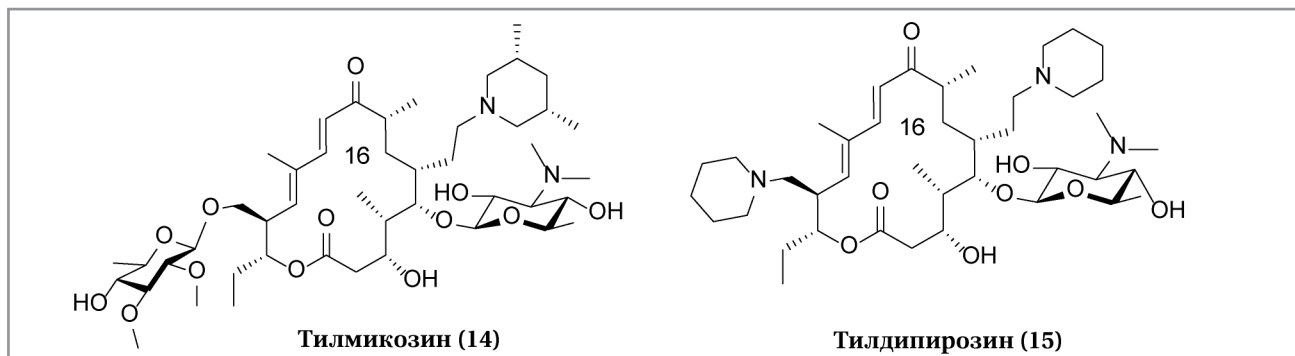


Рис. 8. Структуры тилмикозина (14) и тилдипиросина (15).

Fig. 8. Structures of tilmicosin (14) and tildipirosin (15).

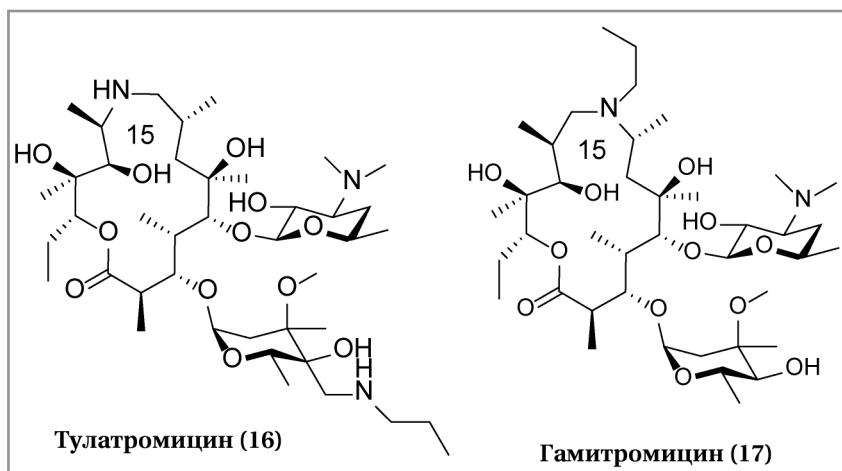


Рис. 9. Структуры тулатромицина (16) и гамитромицина (17).

Fig. 9. Structures of tulathromycin (16) and gamitromycin (17).

синтез белка путём связывания с частицей 23S РНК большой субъединицы 50S в области выходного туннеля, что приводит к его закупорке и гибели клетки [30].

Макролиды эффективны в отношении грамположительных кокков (например, *Streptococcus pneumoniae*) и некоторых грамотрицательных бактерий (например, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*), а также внутриклеточных возбудителей — микоплазм, хламидий, кампилобактерий и легионелл [78]. В отношении *E. coli* и *Salmonella* spp. они не активны. Кроме того, 16-членные макролиды,

не являются индукторами метилаз, которые ответственны за развитие резистентности у бактерий к другим макролидам. Поэтому они могут действовать на штаммы микроорганизмов, которые устойчивы к эритромицину.

Тилозин (Tilosin) (12) (см. рис. 7) — первый макролидный антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces fradiae* и одобренный для использования как ветеринарный препарат и в качестве стимулятора роста. Как биодобавка 12 одобрен в ЕС в 1970 г. [79]. Убой животных на мясо, которым давали 12, разрешается только после 8 сут после прекращения его введения. Мо-

локо от животных, получающих 12 запрещается использовать для пищевых целей до истечения 4 сут после последнего введения.

Антибиотик также применяется в аквакультуре [80]. Не рекомендуется его применение лошадям и кроликам [81]. Тилозин (12) обладает высокой антибактериальной активностью в отношении многих грамположительных бактерий, включающей стафилококки, стрептококки и коринебактерии [82]. В отношении грамотрицательных бактерий он имеет узкий спектр активности, ограниченный *Campylobacter coli* и не-

которыми спирохетами [83]. Для тилозина отмечено развитие резистентности у бактерий *Arcanobacterium pyogenes*, часто ответственных за гнойный мастит у коров [84].

Тилвалозин (Tylvalosin, Acetylisovaleryltylosin tartrate, AIVLOSIN, тиванин) (13) (см. рис. 7) — полусинтетический макролид последующего поколения с широким спектром активности тилозина, являясь его депо-формой. В настоящее время 13 в пероральной форме используется для борьбы с бактериальными инфекциями дыхательной и пищеварительной систем у свиней и птицы, вызванными патогенными микроорганизмами, такими как *Mycoplasma* sp., тилвалозин (13) как препарат под названием Aivlosin одобрен FDA в 2012 г. [85].

В отличие от тилозина (12), который мало эффективен при проникновении через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий, тилмикозин (14) тилдипирозин (15), а также тулатромицин (16) активны в отношении *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*, поэтому являются двумя основными этиологическими агентами респираторных заболеваний крупного рогатого скота [86].

Тилмикозин (Tilmicosin) (14) (рис. 8) — полусинтетический аналог тилозина, используется как лечебный препарат. Он имеет высокую активность в отношении многих грамположительных (стрептококки, стафилококки, коринебактерии) и грамотрицательных бактерий — *Ornithobacterium* spp., *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp., а также всех видов микоплазм. Водный раствор фосфата тилмикозина (14) одобрен FDA в 2005 г. в виде инъекций водного раствора для лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота и овец. Не рекомендуется применение тилмикозина свиньям и козам. В терапии микоплазмозов тилмикозин (14) не уступает по эффективности тилозину на примере полевых изолятов *Mycoplasma sinoviae* [87].

Однако за последние годы уже наметилась тенденция развития резистентности к 14 в отношении штаммов *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*, которая составила 39% и 29% от общего числа изученных изолятов [88].

Для тилмикозина (14) наряду с антибактериальной активностью было обнаружено мощное иммуномодулирующее действие, которое усиливает противовоспалительное действие [89].

Тилдипирозин (Tildipirosin (Zuprevo, Зупрево) (15) (см. рис. 8) — полусинтетический аналог тилозина, используемый для лечения бактериальных респираторных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней. Препарат Zuprevo разрешён FDA к применению в ветеринарии в 2014 г. [90, 91]. Тилдипирозин (15) дополнительно доказал свою эффективность против бактерий *Histophilus somni*, *Bordetella bronchiseptica*,

Actinobacillus pleuropneumoniae и *Haemophilus parasuis*, которые также могут быть связаны с респираторными заболеваниями животных. Из всех макролидов у 15 отмечено наибольшее время пребывания в плазме и тканях лёгких, поэтому он рекомендован в качестве лекарства первой линии для контроля респираторных заболеваний крупного рогатого скота из группы высокого риска [92]. К тилдипирозину (15) очень чувствительна бактерия *Glaesserella parasuis*, вызывающая болезнь Глессера у поросят. Однако, с другой стороны, уже есть данные о снижении чувствительности этой бактерии к 15. В частности, было установлено, что десять изолятов из 100 продемонстрировали устойчивость с МПК ≥ 8 и ≤ 16 мкг/мл [93].

Тулатромицин (Tulathromycin, Tulissin, Tulaven) (16) (рис. 9) 15-членный макролид азалид, полусинтетический аналог широко применяемого в медицине антибиотика азитромицина. Как инъекционный препарат 16 под торговым названием Драхсин или Tulissin рекомендован в качестве лекарств первой линии для контроля респираторных заболеваний крупного рогатого скота из группы высокого риска [94]. Одобрен препарат 16 в ЕС в 2003 г. для применения при лечении респираторных заболеваний свиней, вызванных инфекциями, обусловленными *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica* [95]. В настоящее время установлено, что применение тулатромицина достоверно связано с увеличением распространённости устойчивых к эритромицину изолятов *Enterococcus* spp. [96].

Гамитромицин (Gamithromycin, Zactran, ML-1709460) (17) (см. рис. 9) 15-членный макролид изоазалид — полусинтетический инъекционный препарат, одобренный FDA в 2011 г. для лечения респираторных заболеваний, вызванных бактериями у крупного рогатого скота, включая *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni* [97].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что все ветеринарные макролиды (12–17) являются достаточно эффективными лечебными средствами в борьбе с респираторными заболеваниями крупного рогатого скота и свиней, и особой разницы в применении полусинтетических производных последних поколений (14–17) в ветеринарной практике не выявлено [98, 99]. Однако появление резистентности практически у всех препаратов (14–17) в отношении некоторых штаммов, вызывающих инфекционные заболевания дыхательных путей у животных, делают их потенциально опасными в перспективе широкого применения макролидов в медицинской практике.

В частности, чаще всего встречается механизм посттранскрипционной модификации рибосо-

мальной рРНК 23S MLS-типа путём моно/диметилирования остатка аденина, которая опосредована Erm-метилтрансферазным ферментом (*erm*-ген). В этом случае происходит нарушение сродства антибиотика к рибосоме, и как результат макролиды не оказывают антибактериального действия. Такой тип резистентности вызывает перекрёстную устойчивость бактерий к 14- и 15-членным макролидам, хлорамфениколу и линкозамидам, но не вызывает перекрёстную устойчивость в случае 16-членных макролидов и клиндамицина. Обычно гены метилаз наследуются бактериальными клетками или передаются плазмидами [100].

4.3.4. Линкозамиды. Механизм противомикробной активности линкозамидов заключается в подавлении белкового синтеза на рибосоме. Они обратимо связываются с 50S субъединицей рибосомы и препятствуют образованию пептидных связей. Молекула антибиотика перекрывается с аминокислотной частью сайта связывания aa-тРНК рядом с пептидилтрансферазным центром (ПТЦ).

Пирлимицин (Pirlimycin, U-57930E) (18) (рис. 10) относится к группе линкозамидов и является полусинтетическим аналогом природного антибиотика линкомицина, родственному полусинтетическому клиндамицину.

Пирлимицин (18) применяется главным образом при мастите коров [101]. Линкомицин и клиндамицин применяются в медицине. Пирлимицин (18), вводимый перорально или подкожно, продемонстрировал активность, превосходящую активность клиндамицина при защите мышей, инфицированных *S. aureus*, *S. pyogenes* или *S. pneumoniae*. Пирлимицин был значительно более активен, чем клиндамицин, в отношении *Plasmodium berghei* [102].

Резистентность к линкозамидам развивается медленно, однако такие штаммы обладают аде-

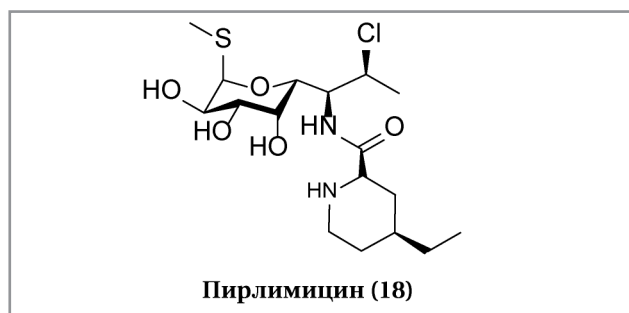


Рис. 10. Структура пирлимицина (18).

Fig. 10. Structure of pirlimycin (18).

нином A2058, расположенным в спирали h69 субъединицы 50S, что приводит к формированию у бактерий МЛУ-фенотипа, влияющим на позиционирование aa-тРНК в А-сайте рибосомы (резистентность к линкозамидам, макролидам и стрептограмину В).

Недавно, 4 августа 2023 г. пирлимицин (18) был обнаружен в сыром молоке в одном из фермерских хозяйств Амурской области. Фермеру предписано устранить все нарушения [103].

Вирджинеамицин (рис. 11) относится к группе стрептограминных антибиотиков и представляет собой комбинацию вирджиниамицина М1 (стрептограмин А или пристинамицина IIА) (19) и вирджиниамицина S1 (стрептограмин В) (20) (рис. 11). Связываясь с 50S-субъединицей стрептограмин ингибируют реакции транслокации и транспептидации. Вирджинеамицин стал одним из первых антибиотиков, нашедшим практическое применение, в частности, с 1960-х гг. широко использовался (и до сих пор востребован в некоторых странах) для стимуляции роста животных [104].

Двухкомпонентный вирджинеамицин вырабатывается культурой *Streptomyces virginiae* [105].

Резистентность к стрептограминам в результате мутации встречается редко.

Тем не менее, в литературе имеются примеры обнаружения высокого процента устойчивости к этому антибиотику. Так, например, устойчивость к вирджинеамицину у штаммов *Clostridium perfringens*, выделенных от кур с клиническими признаками некротического энтерита в Корею в 2010–2016 гг. составляет 82,1% [106]. Чаще всего наблюдается механизм посттранскрипционной модификации рибосомальной рРНК 23S путём метилирования остатка аденина. В таком случае происходит нарушение аффинности антибиотика к рибосоме, и в результате стрептограмин

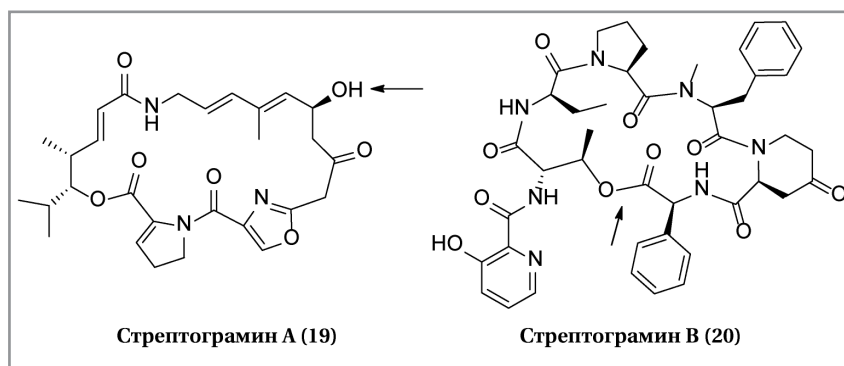


Рис. 11. Структура вирджиниамицинов М1 (19) и S1 (20) (соответственно, стрептограмин А и В).

Примечание. Стрелками показаны группы в структуре, подверженные модификации, приводящей к дезактивации антибиотика.

Fig. 11. Structure of virginiamycins M1 (19) and S1 (20) (streptogramins A and B, respectively).

Note. Arrows indicate groups in the structure that are subject to modification, leading to deactivation of the antibiotic.

не оказывают антибактериального действия. Этот тип устойчивости вызывает перекрёстную резистентность бактерий так же к 14- и 15-членным макролидам, хлорамфениколу и линкозамидам, но не в случае 16-членных макролидов и клиндамицина [30].

Были выделены бактериальные патогены, которые могут дезактивировать либо 1-й компонент (19), либо 2-й компонент (20) путём ферментативной модификации. Компонент 1 (Вирджиниамицин M1) (19) может подвергаться ацетилированию по единственной ОН-группе макроциклического каркаса. А компонент 2 (вирджиниамицин S1) (20) может дезактивироваться под действием вирджинеамицин-лиазы (VgB), которая расщепляет лактонное кольцо по сложноэфирной группе [107]. Ближайший аналог вирджинеамицина применяемый в клинике синергид, состоящий из родственных структур далфопристина и квинпристина, может вызывать резистентность разными путями, включая эффлюкс и метилирование 23S рРНК, а также с помощью примеров приведённых для вирджинеамицина. Синергид важен с точки зрения борьбы с устойчивыми к ванкомицину штаммами *S. aureus* (VRSA) и *Enterococcus* (VRE), распространённость которых в последние десятилетия увеличивается [108], поэтому применение вирджинеамицина в качестве кормовой добавки необходимо ограничивать.

4.3.6. Плевромутилины. Полусинтетические производные дитерпенового природного антибиотика плевромутилина нарушают синтез белка, специфически связываясь с 23S рРНК 50S субъединицы бактериальной рибосомы. Кристаллографические исследования показали, что эти антибиотики перекрывают сайты связывания А и Р для аа-тРНК в ПТИЦ, взаимодействия с нуклеиновыми основаниями А и Р-сайтов [30].

Плевромутилины тиамулин (21) и валнемулин (22) (рис. 12) применяются в животноводстве с 1975 г. По структуре родственны применяемым в клинике полусинтетическим антибиотикам той же группы ретапамулину и лефамулину. Антибиотики действуют на грамположительные бактерии, а также на инфекции, вызванные *Mycoplasma* spp.

Тиамулин (Tiamulin) (21) обнаружил свою эффективность при лечении диареи свиней, вызванной или осложнённой *Treponema hyodysenteriae*, микоплазматического артрита, а также хронических респираторных заболеваний у домашних птиц, обусловленных *Mycoplasma gallisepticum* [109].

Валнемулин (Valnemulin) (22) используется для профилактики или лечения диареи свиней,

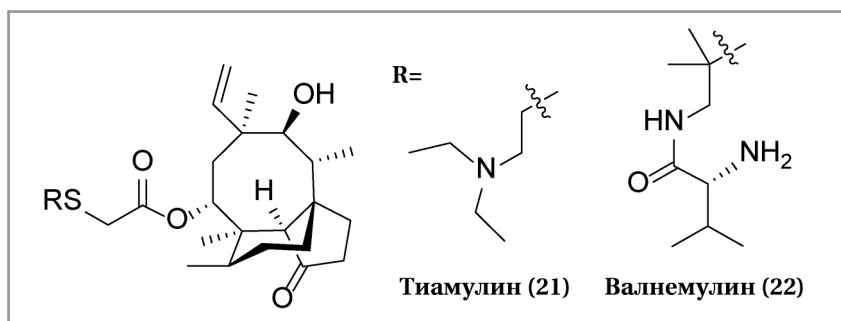


Рис. 12. Структуры плевромутилинов тиамулина (21) и валнемулина (22).
Fig. 12. Structures of the pleuromutilins tiamulin (21) and valnemulin (22).

илеита, колита и пневмонии, а также энтероколита кроликов [110]. Резистентность к плевромутилинам встречается редко. Важно отметить, что для них отмечена низкая перекрёстная устойчивость с антибиотиками, имеющими аналогичный спектр антимикробного действия в отношении многих бактерий, включая *S. pyogenes*, *S. aureus* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Однако недавно для тиамулина установлена перекрёстная резистентность у бактерии *Thermus thermophilus* к тилозину и эритромицину. Вероятно, это связано с мутациями в рибосомном белке L3, а также в самой 23S рРНК, что приводит к более высокой изменчивости области ПТИЦ и соответственно способности преодолевать ингибирование его тиамулином [111].

4.3.7. Фениколы. Фениколы (амфениколы) способны преимущественно взаимодействовать с пептидилтрансферазным центром (ПТИЦ) 50S субъединицы рибосомы, ограничивая синтез бактериального белка у грамположительных/отрицательных бактерий. Это антибиотики системного действия, активные против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет, хламидий.

Тиамфеникол (23) и флорфеникол (24) (рис. 13) — синтетические аналоги природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина), применяемого в клинике с ограничениями из-за сравнительно высокой токсичности.

Тиамфеникол (Thiamphenicol) (23) имеет аналогичный хлорамфениколу спектр активности, но он от 2,5 до 5 раз более активен. Тиамфеникол (23) используется во многих странах в качестве ветеринарного антибиотика, а также в Китае, Марокко и Италии — для лечения людей. Тиамфеникол — мощный антибиотик против инвазивных пневмококков по сравнению с бета-лактамами. Активность тиамфеникола превосходит активность цефотаксима, цефтриаксона и имипенема в отношении штаммов с высоким уровнем устойчивости к пенициллину. По отношению к MRSA тиамфеникол уступает только гликопептидам, но ингибируют штаммы золотистого

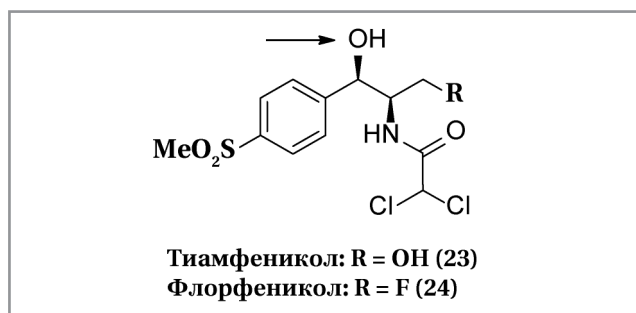


Рис. 13. Структуры тиамфеникола (23) и флорфеникола (24).

Примечание. Стрелкой обозначена функциональная группа, модификация которой приводит к инактивации антибиотика ацетилтрансферазами или оксидазами.

Fig. 13. Structures of thiamphenicol (23) and florfenicol (24).
Note. The arrow indicates the functional group, modification of which leads to inactivation of the antibiotic by acetyltransferases or oxidases.

стафилококка со средним уровнем устойчивости к ванкомицину (VISA) [112].

Флорфеникол (Florfenicol, Nuflor) (24) является фторированным синтетическим аналогом тиамфеникола и используется в ветеринарии [113]. В США флорфеникол (24) в настоящее время разрешён для лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота, вызванных микроорганизмами *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Histophilus somni*, а также для лечения межпальцевой флегмоны крупного рогатого скота (гниль стопы, острый межпальцевой некробациллез, инфекционный пододерматит), вызванных *Fusobacterium necrophorum* и *Bacteroides melaninogenicus*. Флорфеникол (24) широко применяется в аквакультуре для лечения и увеличения продуктивности [114].

Флорфеникол (24) проявляет активность в отношении хлорамфеникол–тиамфеникол-резистентных штаммов *Shigella dysenteriae* и резистентного штамма вируса *H. influenzae* [115]. Устойчивость к фениколам у микроорганизмов развивается сравнительно медленно [116] и обусловлена в основном инактивацией антибиотика ацетилтрансферазой, ацетилирующей гидроксильные группы антибиотика. Моноацетилированные производные не способны связываться с 50S-рибосомальной субъединицей и ингибировать прокариотическую пептидилтрансферазу.

Кроме того, гидроксильная группа фениколов может окисляться оксидазами до карбоксильной [117]. Из известных на сегодняшний день генов устойчивости к хлорамфениколу лишь небольшое число также вызывает устойчивость к флорфениколу [118].

Фениколы не метаболизируются у крупного рогатого скота, домашней птицы, овец или людей, а выводятся преимущественно из организма в неизменённом виде. Важно отметить, что

остатки хлорамфеникола и тиамфеникола по-прежнему широко обнаруживаются в сточных водах, почве, отложениях, поверхностных водах и даже в некоторых импортируемых продуктах питания в концентрациях от наногаммов до миллиграммов на литр/килограмм, особенно это отмечается в Китае [119].

В качестве профилактики снижения опасности распространения резистентности среди микроорганизмов в окружающей среде предлагается использование компостирования отходов жизнедеятельности животных, выращенных с использованием фениколов. Было показано, что компостирование навоза свиней, содержащего остаточные количества 23 или 24 может снижать уровень генов антибиотикорезистентности и мобильных генетических элементов в микроорганизмах [120].

4.4. Ингибиторы синтеза ДНК

Большую группу ингибиторов топоизомераз II (гираз) составляют синтетические гетероциклические производные налидиксовой кислоты, включая фторхинолоны, а также производное кумарина — новобиоцин.

4.4.1. Фторхинолоны и кумарины. Фторхинолоны и кумарины относятся к классу гетероциклических соединений и являются ингибиторами синтеза ДНК. Связываясь с ДНК-гиразами GyrA и, соответственно GyrB, они останавливают процесс репликации в клетке микроорганизма. Фторхинолоны являются наиболее успешным классом синтетических антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром противомикробной активности. Эти препараты активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая некоторые штаммы, резистентные к другим антибиотикам. Из списка наиболее часто применяемых фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, марбофлоксацин, только препарат 2-го поколения энрофлоксацин (рис. 14) рекомендован как ветеринарный препарат для лечения лёгочных заболеваний. Выпускается под названием Байтрил.

Энрофлоксацин (Enrofloxacin) (рис. 14) проявляет высокую антибактериальную активность против различных грамположительных бактерий и грамотрицательных бактерий, особенно в отношении бактерии *Mycoplasma*. В частности, 25 активен в отношении многих штаммов *Staphylococcus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, применяется в виде соли мезилата [117].

Антибиотик используется в ветеринарии только как лечебный препарат и показывает эффективность против широкого спектра патогенных бактерий, вызывающих различные инфекционные заболевания дыхательных путей, пищеварительного тракта, при сальмонеллёзе, мочеполовой инфекции, септицемии. Биодоступность при пероральном при-

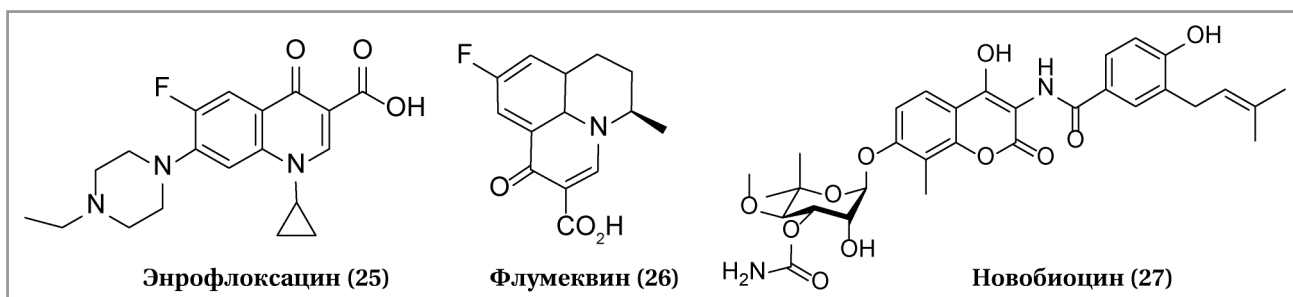


Рис. 14. Структуры энрофлоксацина (25), флумеквина (26) и новобиоцина (27).

Fig. 14. Structures of enrofloxacin (25), flumequine (26), and novobiocin (27).

менении 25 достигает порядка 80%. В организме теплокровных животных он подвергается частичному деэтилированию ферментом CYP450 в активный метаболит ципрофлоксацин [121].

Развитие резистентности при использовании энрофлоксацина (25) представляет угрозу. В частности, бактерия *Pseudomonas aeruginosa*, устойчива к действию антибиотика. В сентябре 2005 г. FDA отозвало разрешение на использование Байтрила для обработки домашней птицы, поскольку была установлена устойчивость к фторхинолону штаммов бактерии *Campylobacter*, патогена человека.

Флумеквин (Flumequine, R-802, Apuron) (26) (см. рис. 14) относится к синтетическим фторхинолонам первого поколения. Он проявил активность при лечении мочеполовых инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями: *E. coli*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. [122, 123]. Флумеквин — один из наиболее эффективных препаратов против *Actinobacillus pleuropneumoniae* — грамотрицательного, факультативного анаэробного, респираторного патогена, обнаруженного у свиней. Впервые об этом было сообщено в 1957 г. и официально объявлено, что он является возбудителем плевропневмонии свиней [124]. Однако из-за побочных эффектов этот препарат был исключён из препаратов медицинского профиля, но нашёл применение в ветеринарной практике для лечения кишечных инфекций (всех инфекций кишечного тракта) крупного рогатого скота, свиней, кур и рыб, но лишь в ограниченном числе стран. Однако флумеквин до сих пор используется в животноводстве в Нидерландах, Бельгии, Греции, Франции, Чили.

Несмотря на большое значение для терапии человека, хинолоны до сих пор используются в Чили при разведении лосося (флумеквин) [125]. Под названием Флубактин (Flubactin) в виде 10 или 20% порошка или раствора применяется перорально (добавлением к воде или корму) для лечения всех видов животных и птиц. Также антибиотик иногда используется при инфекциях мочевыводящих путей (ветеринарных и человеческих).

Флумеквин ингибирует работу фермента ДНК-полимеразы (ДНК-гиразы). Широкое использование флумеквина привело к появлению резистентных к хинолонам изолятов *Aeromonas salmonicida*. Были обнаружены мутации *gyrA* в устойчивых к хинолонам изолятах этого штамма бактерии [126]. Устойчивость к фторхинолонам у изолятов *E. coli* от домашнего скота в Европе остаётся высокой, хотя в Европе ограничено использование фторхинолонов у животных.

Также и в других странах, например в Иране, исследования показали, что из 206 образцов фекальных изолятов бройлерных цыплят *E. coli* имели высокую резистентность к флумеквину. По данным фенотипического анализа, наиболее преобладающими мутации были в генах ДНК-гиразы *qnrS* и *qnrB*, кодирующих устойчивость к хинолонам [127].

Новобиоцин (Novobiocin) (альбамицин, катомицин, биотексин) (27) (см. рис. 14) представляет собой природный аминокумариновый антибиотик, который вырабатывается актиномицетами *Streptomyces spheroides* и *Streptomyces niveus* [128]. Старое название у него стрептоницин и не следует путать с сидерофорным антибиотиком альбомуцином. Преимущественно 27 используется как ветеринарный препарат. Основное применение новобиоцина (27) в ветеринарии — местное лечение мастита, вызванного *S. aureus*, у дойных коров. Препарат комбинируется с прокаин-пенициллином G при лечении инфекций, вызванных бактериями *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, особенно в терапии сухостойных коров [27].

Новобиоцин показал хорошие результаты в лечении экспериментальных животных, заражённых как чувствительными, так и высокорезистентными пневмококками [129].

Бактерии *Staphylococcus xylosus* и *Staphylococcus sciuri*, выделенные от животных, устойчивы к новобиоцину. Многие виды микоплазм умеренно чувствительны.

Хромосомная резистентность довольно легко развивается *in vitro* и обнаруживалась во время лечения инфекций, вызванных *S. aureus* [130].

Природная резистентность к новобиоцину у *Staphylococcus saprophyticus* связана с экспрессией устойчивой к новобиоцину формы белка-мишени препарата (GyrB) [131].

4.4.2. **Хиноксалин 1,4-диоксиды** — класс синтетических противомикробных препаратов с широким спектром антибактериального действия. Механизм действия хиноксалинов 1,4-диоксидов обусловлен способностью препаратов вызывать глубокие структурные изменения в цитоплазме микроорганизмов и нарушать синтез бактериальной ДНК, что влечёт за собой их гибель [132]. Соединения этого класса нашли применение в качестве кормовых добавок (карбадокс, олаквидокс, меквиндокс, квинцетон, циадокс) (рис. 15, табл. 3), но некоторые из них используются в медицинской практике в качестве антибактериальных препаратов (хиноксидин и диоксидин). 1,4-Диоксиды активны в отношении многих патогенных микроорганизмов, в том числе *E. coli*, *Salmonella* spp., *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *Brachyspira hyodysenteriae* и др. [133].

Карбадокс (28) (Carbadox) применяется для стимуляции роста, а также для профилактики и контроля дизентерии и бактериального энтерита у свиней, вызванных *Serpulina hyodysenteriae* и *Salmonella* spp. Антибиотик более активен в анаэробных, чем аэробных условиях, он высокоактивен в отношении клостридий, *Brachyspira hyodysenteriae* и аэробных бактерий в анаэробных условиях [130].

Олаквиндокс (Olaquinox) (29) используется для стимуляции роста свиней. Препарат улучшает работу желудочно-кишечного тракта животных, подавляя патогенную грамположительную и грамотрицательную микрофлору.

Оба антибиотика применяются также для профилактики дизентерии свиней, которая обусловлена грамотрицательной спирохетой *Brachyspira hyodysenteriae* [27].

Меквиндокс (Mequinox) (30) обладает высокой антибактериальной активностью в отноше-

нии грамотрицательных бактерий, в частности неспороносной бактерией *Salmonella*, и широко используется в Китае как кормовая добавка для животных и в качестве ветеринарного препарата от дизентерии и белой диареи свиней.

Квинцетон (Quinceton) (31) эффективен против *B. hyodysenteriae* и *Salmonella* spp., кишечной палочки и других грамотрицательных бацилл. Квинцетон одобрен как стимулятор роста животных в Китае [134] и с 2003 г. используется в качестве средства для стимуляции роста свиней, птицы и аквакультуры.

Циадокс (Ciadox) (32) обнаруживает антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus hyicus*, *Pasteurella multocida* и *E. coli*, а также даёт хороший эффект как стимулятор роста на цыплят-бройлеров и свиней. Циадокс (32) обладает широким антибактериальным спектром, низкой токсичностью и высокой безопасностью, поэтому он может служить потенциальной заменой карбадокса и олаквиндокса [133].

Поскольку метаболиты карбадокса (28) и олаквиндокса (29) обладают канцерогенными свойствами, их содержание в мясе и жире животных требует тщательного мониторинга.

Карбадокс (28) запрещён в Канаде, Австралии и ЕС из-за опасений канцерогенности и генотоксичности, но разрешён в США. Тем не менее, 28

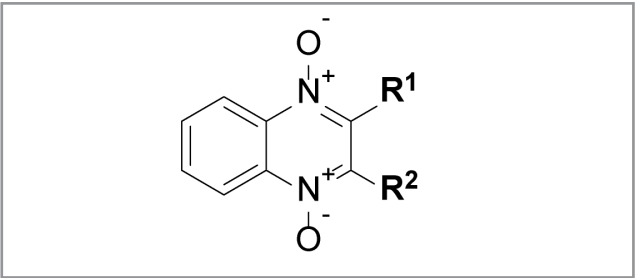


Рис. 15. Структура производных хиноксалин-1,4-диоксидинов (к табл. 3).

Fig. 15. Structure of quinoxaline-1,4-dioxidine derivatives (refers to Table 3).

Таблица 3. Производные хиноксалин-1,4-диоксидинов
Table 3. Quinoxaline-1,4-dioxidine derivatives

Название	R ¹	R ²	Применение
Карбадокс (28)	H		Ветеринария и кормовая добавка
Олаквиндокс (29)	CH ₃		-/-
Меквиндокс (30)	CH ₃		-/-
Квинцетон (31)	CH ₃		-/-
Циадокс (32)	H		-/-

и 29 продолжают активно использовать в других странах, например, карбадокс в США, олаквиндокс в Австралии и Китае [135].

Карбадокс (Carbadox) (28) десятилетиями эффективно использовался большинством производителей свинины для поддержания здоровья животных при соблюдении 42-дневного периода отмены. По мнению Национального совета производителей свинины США (NPPC) [136], 42-дневный период отмены, вероятно, будет продлён до 60 дней или более, что обеспечит дополнительную защиту от остатков. FDA безуспешно пытается отменить распространённый препарат, используемый в свиноводстве, ссылаясь на риск развития рака у человека [137].

В РФ Приказом Минсельхоза России от 18.11.2021 N 771 в РФ вводится запрет на лечение препаратами карбадокс (28), олаквиндокс (29) и меквиндокс (30) [138].

Несмотря на запрет применения в Республике Беларусь, зарегистрированы лекарственные средства для животных, содержащие 28 и 29, поэтому остаточные количества этих препаратов и их токсичные метаболиты регистрируются мониторингом ВГНКИ в пробах ряда хозяйств РФ и РБ [139].

5. Альтернативные методы борьбы с антибиотикорезистентностью в АПК

В настоящее время предлагаются различные варианты стратегии преодоления устойчивости к антибиотикам, основанные на альтернативных подходах, некоторые из которых перечислены ниже.

Возможно использование генетически модифицированных бактерий, которые могут служить средством уничтожения патогенных бактерий. Так, модифицированная *E. coli* способна секретировать антимикробные пептиды в ответ на молекулы quorum-sensing, выделяемые *P. aeruginosa* [140]. Такие антимикробные пептиды способны разрушать биоплёнки, образованные *P. aeruginosa*, что позволяет предположить, что для борьбы с важными патогенами могут быть специально разработаны «бактерии-хищники».

Антимикробные пептиды, которые синтезируются на рибосоме и выступают ключевыми молекулярными факторами врождённого иммунитета животных, растений и грибов, а также выполняют защитную и коммуникативную функцию у бактерий, показали потенциал на уничтожение болезнетворных грибков и бактерий растений. Утверждается, что совместное применение антимикробных пептидов с традиционными антибиотиками не только усиливает общий эффект контроля, но и замедляет эволюцию устойчивости возбудителя к традиционным антибиотикам [141].

Перспективным направлением может быть поиск новых соединений, так называемых потенциаторов, восстанавливающих антибактериальную активность клинически важных антибиотиков, которые утратили эффективность вследствие антибиотикорезистентности. Типичным примером может служить клавулановая кислота для бета-лактамов. Удачным примером являются изофлавоны, выделенные из *Lupinus argenteus*, которые усиливают активность природного растительного антибиотика берберина и синтетического фторхинолинового антибиотика норфлоксацина. Изофлавоны увеличивают поглощение берберина клетками *S. aureus*, что указывает на то, что они могут ингибировать механизм МЛУ [142]. Таким образом *L. argenteus* содержит слабое антибактериальное средство, а также ингибиторы полирезистентного эффлюксного белка, которые повышают его эффективность.

Приходится констатировать, что предложенные методы в настоящее время находятся на стадии разработки и далеки от широкого практического применения.

Однако в настоящее время большую подмогу в ряде случаев в решении проблемы антибиотикорезистентности в АПК могут служить методы фаготерапии, вакцинации и иммунизации, которые применяются во всём мире и в РФ.

Бактериофаги действуют за счёт выработки лизисных ферментов, которые разрушают клетки бактерий. Ветеринарная фаготерапия осуществляется в комплексе с другими лечебными средствами, в том числе и с антибиотиками. Метод лечения и профилактики бактериофагами используется при сальмонеллёзах животных, колибактериозе телят и поросят, а также при стафилококковом мастите коров [143].

Однако, как самостоятельный вид лечения вирусными фагами имеет ограничения вследствие узкой специфичности и сложностей при поддержании стабильности антибактериальных свойств. Кроме того, образование антител против фагов может стать препятствием для успеха фаготерапии, особенно после повторного введения, поэтому часто используется коктейль из нескольких бактериофагов. Тем не менее, спрос на бактериофаговые препараты в РФ, особенно для наружного применения, за последние годы увеличивается [144].

Вакцины потенциально являются основным средством ограничения возникающей антибиотикорезистентности бактерий и имеют весомый потенциал для снижения использования антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве.

Иммунотерапия широко не применяется, нередко используется у непродуктивных животных — кошек и собак и ограниченно в сельскохозяйственной практике у лошадей [145].

Уже имеется немало примеров успешного применения вакцин для защиты сельскохозяйственных животных от бактериальных инфекций. Испытание вакцины против птичьего колибактериоза на цыплятах-бройлерах выявило значительные различия в потреблении антибиотиков между вакцинированным и контрольным стадами. Вакцинация против диареи у свиней (илеита), вызванной *Lawsonia intracellularis*, снизила потребление окситетрациклина при этом заболевании почти на 80%. В другом исследовании применение вакцины в стадах свиней, инфицированных *Actinobacillus pleuropneumonia* привела к значительному снижению в потреблении антибиотиков по сравнению с невакцинированными стадами [146].

Вакцинация и иммунизация имеют главным образом профилактическое значение. Кроме того, многие существующие вакцины и иммунные препараты применимы только к ограниченному числу инфекционных заболеваний животных и имеют ряд недостатков в отношении безопасности, эффективности и/или удобства использования. Это обстоятельство существенно ограничивает способность альтернативных методов заменить использование антибиотиков в случае тяжёлых инфекционных заболеваний животных.

Соотношение методов лечения инфекционных заболеваний скота разными методами представлен в виде рис. 16 [145]. Внешняя часть круга представляет все инфекционные заболевания у домашнего скота. Большая часть из них (а именно бактериальные инфекции) можно контролировать с помощью антибиотиков (большой кружок). Некоторые из них также могут контролироваться альтернативными методами, такими как вакцинация и невакцинные иммунные методы (малые пунктирные кружки).

Заключение

Как приостановить распространение резистентности?

Что предпринимается для этого и какие альтернативы могут заменить если не полностью, то хотя бы частично применение антибиотиков в частности с АПК?

Особо важную роль можно достигнуть управлением антибиотиками. С этой целью необходимо определить группы антибиотиков, применяемых в сельскохозяйственной практике. Антибиотики делятся на препараты, используемые: 1) в медицине и ветеринарии по показаниям (т. е. двойного назначения), 2) в ветеринарии как специально рекомендованные для лечения животных и 3) в качестве кормовых добавок.

Предлагается несколько вариантов снижения рисков антибиотикорезистентности в АПК.

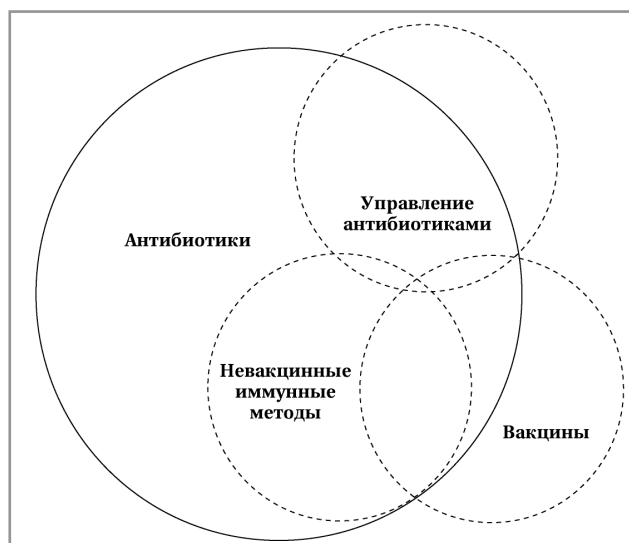


Рис. 16. Средства для борьбы с инфекционными болезнями животноводства.

Fig. 16. Means for combating infectious diseases of livestock.

Во-первых, ужесточить контроль за соблюдением инструкций по применению используемых в медицине лечебных препаратов строго по показаниям, не допуская огульного назначения антибиотиков широкого профиля.

Во-вторых, рекомендовано в первую очередь использовать антибиотики, специально предназначенные для животных, несмотря на то, что они имеют с медицинскими препаратами одинаковые механизмы действия, а следовательно и одинаковые механизмы резистентности.

В-третьих, предлагается не применять в качестве стимуляторов роста антибиотики тех классов, которые имеют двойное назначение или специально предназначены для лечения животных, а довольствоваться только той группой антибиотиков, которые имеют иные механизмы действия (например, ортосомидины авиламицин А и эвернимидин, ионофоры салиномицин, нарасин и моненсин, никкомицины и др.).

Использование таких «нейтральных» антибиотиков по крайней мере на данном этапе считается относительно безопасным. Однако и это решение проблемы антибиотикорезистентности не бесспорно, поскольку и к этим «нейтральным» антибиотикам со временем появляется устойчивость, обусловленная генами, ответственными за свойства (например, кодирующими эффлюкс), общими для многих микроорганизмов, в том числе и почвенных. Такие гены неизбежно со временем путём горизонтального переноса попадут и к болезнетворным бактериям, и безопасность применения «нейтральных» антибиотиков — это только вопрос времени.

Тем не менее за последние несколько лет достигнут значительный прогресс в улучшении

управления использованием антибиотиков в ветеринарии посредством регулирующего законодательства как в США, так и в Европейском Союзе, в том числе внедрение руководящих документов 209 и 213 FDA (США). В статье [147] даются разъяснения по поводу директивных документов, направленных на снижение рисков развития резистентности в США и ЕС.

В частности, в США запретили безрецептурную продажу фермерам важных с медицинской точки зрения противомикробных препаратов для человека. Также согласно новым правилам FDA, вступивших в силу 1 января 2017 г., запрещено использование антибиотиков в качестве кормовых добавок [148].

В странах ЕС на ряд антибиотиков наложены запреты на немедицинское применение, например, на нитрофураны, хлорамфеникол, метронидазол, авопарцин (Регламент комиссии по фармакологически активным веществам и их классификации относительно максимальных пределов остатков в пищевых продуктах животного происхождения. EU № 37/2010 от 22 декабря 2009 г.) [149].

Кроме того, в ЕС согласно постановлению 2019/6 антибиотики могут использоваться для профилактики только паразитарных и иммунных заболеваний, но их следует ограничивать отдельными или небольшими группами животных, у которых риск заболевания считается высоким. А постановление 2019/4 ЕС не позволяет использовать медицинские антибиотики как корм для профилактического применения. Закон ЕС об использовании медицинских антибиотиков в качестве ветеринарных лекарственных средств, продуктов и в лечебных кормах вступил в силу 28 января 2022 г. [147].

Важно отметить, что в Китае, Индии, в ряде стран Британского Содружества, в Азии и других странах Африки и Южной Америки осуществляются свои подходы к этой насущной проблеме и регулируются соответствующими законами, которые достаточно лояльны к использованию антибиотиков в сельском хозяйстве.

В РФ применение антибиотиков в ветеринарии по возможности ограничивается.

Проводится работа по снижению рисков контаминации антибиотиками пищевых продуктов и уменьшению вреда от применения антибиотиков в сельском хозяйстве. Выпущен приказ № 776 Минсельхоза от 02.11.2022 [16], согласно которому ветеринару на лечение животных требуется выписка рецепта на все препараты, содержащие антибиотики, включая специально предназначенные для животных [150].

Кроме того, в РФ недавно был принят закон, согласно которому запрещается отпускать и добавлять в корма животным противомикробные препараты (спектиномицин, новобиоцин, флорфеникол, бензилпенициллин и его соли, клотаксациллин и ряд других) без рецепта ветврача или специального требования (Федеральный закон от 30.12.2021 N 463-ФЗ) [151].

Такое требование по закону может выдать ветеринарная организация или сельхозпредприятие, где разводят животных. Кроме того, поправки запрещают приготовление кормов с противомикробными препаратами производителям без лицензии на фармацевтическую деятельность. Аналогичную лицензию по закону необходимо получать животноводам, которые применяют антибиотики как кормовую добавку непосредственно на ферме. Однако по сообщениям портала «Ветеринария и жизнь» Госдума отложила на 2 года (с 01.03.2023 г. по 01.03.2025 г.) вступление в силу нового порядка контроля за назначением и применением ветеринарных препаратов в животноводстве [152].

Разработка мероприятий по управлению рисками на пищевых предприятиях является одним из важных элементов обеспечения безопасности продукции, которую контролируют и государство, и партнёры [153]. В результате можно сделать вывод о том, что применение антибиотиков, рассмотренных в этом обзоре, принципиально не решает проблему антибиотикорезистентности в АПК. Однако в ближайшем будущем наибольшую пользу должно принести внедрение всё более ужесточающих мер по ограничению использования антибиотиков (хотя бы в качестве кормовых добавок), а также совершенствование альтернативных методов использования антибиотиков.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи. Данное исследование было проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работа выполнена без привлечения внешнего финансирования.

Участие авторов. Олсуфьева Е. Н. — анализ и интерпретация литературы, редактирование, финальное утверждение рукописи. Янковская В. С. — анализ и интерпретация литературы, написание текста.

Литература/References

- Kirchhelle C. Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1935–2017). Palgrave Commun. 2018; 4: 96–96. doi: doi.org/10.1057/s41599-018-0152-2.
- Castanon J. I. R. History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. Poultry Science. 2007; 86 (11): 2466–2471. doi: doi.org/10.3382/ps.2007-00249.
- Campbell W. C. History of the discovery of sulfaquinoxaline as a coccidiostat. J Parasitol. 2008; 94 (4): 934–945. doi: 10.1645/GE-1413.1.
- Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р. С. Антимикробные препараты. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (3): 186–190. [Simdzhii Sh., Dul R., Kozlov R. S. Antimikrobnnye preparaty. Ratsional'noe primeneniye antibiotikov v zhivotnovodstve i veterinarii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2016; 18 (3): 186–190. (in Russian)]
- McManus P. S., Stockwell V. O., Sundin G. W., Jones A. L. Antibiotic use in plant agriculture. Annu Rev Phytopathol. 2002; 40: 443–465. doi: 10.1146/annurev.phyto.40.120301.093927.
- Кузнецова Н. М., Валишев А. А. Антибиотики и консерванты, используемые в мясоперерабатывающей промышленности. Мясная индустрия. 2018; 2: 20–21. [Kuznetsova N. M., Valishev A. A. Antibiotiki i konservanty, ispol'zuemye v myasoperebatyvuyshej promyshlennosti. Myasnaya industriya. 2018; 2: 20–21. (in Russian)]
- Экономика, 19:00, 14 марта 2016. <https://www.interfax.ru/business/498421>. [Ekonomika, 19:00, 14 марта 2016. <https://www.interfax.ru/business/498421> (in Russian)]
- Patel S. J., Wellington M., Shah R. M., Ferreira M. J. Antibiotic Stewardship in Food-producing Animals: Challenges, Progress, and Opportunities. Clinical Therapeutics. 2020; 42 (9): 1649–1658. doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.07.004.
- Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., Teillant A., Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112 (18): 5649–5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112.
- WHO: Antimicrobial resistance 21 November 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- O'Neill J. Review on AMR. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014. <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v/items>.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discover, and development of new antibiotics. World Health Organization, 2017. <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.
- Gottlieb D. The production and role of antibiotics in soil. J Antibiot (Tokyo). 1976; 29 (10): 987–1000. doi: 10.7164/antibiotics.29.987.
- Morgan N. K. Managing gut health without reliance on antimicrobials in poultry. Anim Prod. Sci. 2017; 57: 2270–2279. doi: 10.1071/AN17288.
- Алексеев Н. Р., Шелепов И. А. Антибиотики и корма. Современный фермер. 2013; 4: 48–51. [Aleksseev N. R., Shelepov I. A. Antibiotiki i Korma. Sovremennyy Fermer. 2013; 4: 48–51. (in Russian)]
- Олсуфьева Е. Н., В. С. Янковская, Н. И. Дунченко. Обзор рисков контаминации антибиотиками молочной продукции. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67 (7–8): 82–96. doi: doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96. [Olsufyeva E. N., Yankovskaya V. S., Dunchenko N. I. Overview of the risks of antibiotic contamination of dairy products. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 7–8: 82–96. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96>. (in Russian)]
- Маневич Б. В., Кузина Ж. И., Харитонов Е. Б., Орлова Т. В. Борьба с биооплёнками на молочных предприятиях. Молочная Промышленность, 2018; 12: 12–14.
- Купцова С., Дунченко Н., Янковская В., Волошина Е., Гинзбург, Михайлова К. Анализ рисков в процессе производства рыбные консервы. Веб-конференция E3S 390, 02031 (2023) Агротехника-VIII 2023. Красноярск, 29–31 марта 2023. 2023; 02031. doi: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202339002031>. [Kuptsova S., Dunchenko N., Yankovskaya V., Ginzburg M., Mikhailova K. Risk analysis within the production process of fish preserves. E3S Web of Conferences: VIII International Conference on Advanced Agritechnologies, Environmental Engineering and Sustainable Development (AGRI-TECH-VIII 2023), Krasnoyarsk, 29–31 марта 2023 года. EDP Sciences: EDP Sciences, 2023; 02031. doi: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202339002031>. (in Russian)]
- Jangir P. K., Ogunlana L., Szili P., Czikkely M., Shaw L. P., Stevens E. J., Yu Y., Yang Q., Wang Y., Pál C., Walsh T. R., MacLean C. R. The evolution of colistin resistance increases bacterial resistance to host antimicrobial peptides and virulence. 2023; 12: e84395. doi: 10.7554/eLife.84395.
- Lo'pez D., Vlamakis H., Kolter R. Biofilms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010; 2: 1–11. doi: 10.1101/cshperspect.a000398.
- Parrino B., Schillaci D., Carnevale I., Giovannetti E., Diana P., Cirrincione G., Cascioferro S. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. Eur J Med Chem. 2019; 161: 154178. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.036.
- Дунченко Н. И., Шетинин М. П., Янковская В. С. Управление качеством продукции. Пищевая промышленность. СПб.: Лань, 2018; 244. [Dunchenko N. I., Shchetinin M. P., Yankovskaya V. S. Upravleniye kachestvom produktsii. Pishchevaya promyshlennost'. SPb.: Lan, 2018; 244. (in Russian)]
- Шекотихин А. Е., Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Антибиотики и родственные соединения. Научное издание. М.: Лаборатория знаний, 2022; 511. ISBN 978-5-93208-247-8 [Shchekotikhin A. E., Olsufyeva E. N., Yankovskaya V. S. Antibiotiki i rodstvvennye soedineniya. Nauchnoe izdanie. Moscow: Laboratoriya Znaniy, 2022; 511. ISBN 978-5-93208-247-8. (in Russian)]
- O'Neill J. Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste. The review on antimicrobial resistance. December 2015. <https://wellcomecollection.org/works/x88ast2u>.
- Sarkar D. J., Mukherjee I., Shakil N. A., Rana V. S., Kaushik P., Debnath S. Antibiotics in Agriculture: Use and Impact. Ind. J. Ethnophytopharmaceuticals (IJEPP). 2018; 4 (1): 4–19.
- Constable P., Hinchcliff K. W., Done S., Gruenberg W. Veterinary medicine. Practical antimicrobial therapeutics, 2017, 11th Edition, Saunders Ltd., 153–174. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-5246-0.00006-1B>.
- Butaye P., Devriese L. A., Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. Clin Microbiol Rev. 2003; 16 (2): 175–188. doi: 10.1128/CMR.16.2.175-188.2003.
- Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. М.: Издательство МГУ, 2004; 528. ISBN 5-02-033595-9. [Egorov N. S. Fundamentals of the doctrine of antibiotics. Moscow: MSU Publishing House, 2004; 528 (in Russian)]
- Fisher J. E., Mobashery S., Miller M. J. (eds.) Antibacterials. Volume II. Topic in Medicinal Chemistry. Springer, 2018; 228. ISBN-10: 3319708384; ISBN-13: 978-3319708386
- Walsh C. T., Wenczewicz T. A. Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities. ASM Press, Washington, 2016; 477. ISBN: 978-1-555-81930-9.
- Greenwood D. β -lactam antibiotics: cephalosporins. In book Antibiotic and Chemotherapy (9th ed.) 2010, 170–199. Chapter 13. Elsevier. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4064-1.00013-0>.
- Harada K., Irie S., Ohnishi M., Kataoka Y. Assessment of the usefulness of cefapirin and cefalonium disks for susceptibility testing of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis. Antibiotics. 2020; 9 (4): 197–204. doi: 10.3390/antibiotics9040197.
- Yang Q., Zhang C., Liu X., Zhang L., Yong K., Lv Q., Zhang Y., Chen L., Zhong P., Liu Y. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefquinome against *Streptococcus agalactiae* in a murine mastitis model. PLoS ONE. 2023; 18 (1): e0278306. doi: 10.1371/journal.pone.0278306.
- Hassan S. E., Altaf S., Ijaz M., Mohy-ud-din M. T. A Review on ceftiofur international journal of advanced scientific research and management. 2016; 1(8): 22–26. www.ijasrm.com. ISSN 2455-6378 22.
- Donaldson S. C., Straley B. A., Hegde N. V., Sawant A. A., DebRoy C., Jayarao B. M. Molecular Epidemiology of Ceftiofur-Resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. Appl Environ Microbiol. 2006; 72 (6): 3940–3948. doi: 10.1128/AEM.02770-05.
- Velazquez-Meza M. E., Galarde-López M., Carrillo-Quiróz B., Alpuche-Aranda C. M. Antimicrobial resistance: One Health approach. Vet World. 2022; 15 (3): 743–749. doi: 10.14202/vetworld.2022.743-749.
- Wente N., Zoche-Golob V., Behr M., Krömker V. Susceptibility to cephalosporins of bacteria causing intramammary infections in dairy cows with a high somatic cell count in Germany. Prev Vet Med. 2016; 1 (131): 146–151. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.06.010.
- McGahren W. J., Leese R. A., Barbatschi E., Morton G. O., Kuck N. A., El-lestad G. A. Components and degradation compounds of the avoparcin complex. J Antibiot (Tokyo). 1983; 36 (12): 1671–1682. doi: 10.7164/antibiotics.36.1671.
- Kunstmann M. P., Mitscher L. A., Porter J. N., Shay A. J., Darken M. A. LL-AV290, a new antibiotic. I. Fermentation, isolation, and characterization. Antimicrob Agents Chemother. 1968; 8: 242–245.
- Collignon P. J. Vancomycin-resistant enterococci and use of avoparcin in animal feed: is there a link? Med J Aust. 1999; 171 (3), 144–146. doi: 10.5694/j.1326-5377.1999.tb123568.x.
- Butler M. S., Hansford K. A., Blaskovich M. A. T., Halai R., Cooper M. A. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. J Antibiot (Tokyo). 2014; 67, 631–644. doi: 10.1038/ja.2014.111.
- Adiveter. https://www.adiveter.com/ftp_public/articulo1138.pdf.
- Abd El-Hack M. E., El-Saadony M. T., Elbestawy A. R., El-Shall N. A., Saad A. M., Salem H. M., El-Tahan A. M., Khafaga A. F., Taha A. E., AbuQamar S. F., El-Tarabily K. A. Necrotic enteritis in broiler chickens: disease characteristics and prevention using organic antibiotic alternatives — a comprehensive review. Poult Sci. 2022; 101: 101590. doi: 10.1016/j.psj.2021.101590.
- MSD Animal Health. <https://www.msd-animal-health.co.za/product-list/>.
- Biswas S., Brunel J.-M., Dubus J.-C., Reynaud-Gaubert M., Rolain J.-M. Colistin: an update of the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10 (8): 917–934. doi: 10.1586/eri.12.78.

46. El-Sayed Ahmed M. A. E., Zhong L. L., Shen C., Yang Y., Doi Y., Tian G. B. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 868–885. doi: 10.1080/22221751.2020.1754133.
47. Kumarasamy K. K., Toleman M. A., Walsh T. R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C. G., Irfan S., Krishnan P., Kumar A. V., Maharjan S., Mushtaq S., Noorie T., Paterson D. L., Pearson A., Perry C., Pike R., Rao B., Ray U., Sarma J. B., Sharma M., Sheridan E., Thirunarayan M. A., Turton J., Upadhyay S., Warner M., Welfare W., Livermore D. M., Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10 (9): 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
48. Martin N., Hu H., Moake M. M., Churey J. J., Whittall R., Worobo R. W., Vederas J. C. Isolation, structural characterization, and properties of maticin (polymyxin M), a cyclic peptide antibiotic produced by *Paenibacillus kobensis* M. *J Biol Chem.* 2003; 278(15): 13124–13132. doi: 10.1074/jbc.M212364200.
49. Hamel M., Rolain J.-M., Baron S. A. The History of colistin resistance mechanisms in bacteria: progress and challenges. *Microorganisms*; 2021; 9: 442–458. doi: 10.3390/microorganisms9020442.
50. Martin N. L., Hu H., Moake M. M., Churey J. J., Whittall R., Worobo R. W., Vederas J. C. Isolation, structural characterization, and properties of maticin (polymyxin M), a cyclic peptide antibiotic produced by *Paenibacillus kobensis* M. *J Biol Chem.* 2003; 278 (15): 13124–13132. doi: 10.1074/jbc.M212364200.
51. Kumar H., Chen B.-H., Kuca K., Nepovimova E., Kaushal A., Nagraik R., Bhatia S. K., Dhanjal D. S., Kumar V., Kumar A., Upadhyay N. K., Verma R., Kumar D. Understanding of colistin usage in food animals and available detection techniques: a review. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (10): 1892–1920. doi: 10.3390/ani10101892.
52. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211300044?index=1>.
53. Zhang J., Fan P.-H., Lin G.-M., W.-C. Chang, Liu H.-W. Recent progress in unusual carbohydrate-containing natural products biosynthesis in comprehensive natural products III (Third Edition): Chemistry and Biology. 2020; 2: 336–392. Elsevier. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14698-0>.
54. Borovinskaya M. A., Shoji S., Fredrick K., Cate J. H. D. Structural basis for hygromycin B inhibition of protein biosynthesis. *RNA*. 2008; 14: 1590–1599. doi: 10.1261/rna.1076908.
55. Abdulmunim Z., Jabba R. N., Al-Shaibani A. B. Studying the optimum conditions of hygromycin B production and detect their toxicity. *JUB-PAS*. 2018; 26 (2): 119–130. doi: <https://doi.org/10.29196/jub.v26i2.480>.
56. https://domestic_veterinary_drugs.academic.ru/200/ГИГПОМИЦИН_Б.
57. <http://www.cnsb.ru/AKDiL/0031/base/RG/000201.shtm>.
58. Rao R. N., Allen N. E., Hobbs J. N., Alborn W. E., Kirst H. A., Paschal J. W. Genetic and enzymatic basis of hygromycin B resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 24 (5): 689–695. doi: 10.1128/aac.24.5.689.
59. Pazuki A., Asghari J., Sohani M. M., Pessarakli M., Afkari F. Effects of some organic nitrogen sources and antibiotics on callus growth of indica rice cultivars. *J. Plant Nutr.* 2015, 38 (8): 1231–1240. doi: 10.1080/01904167.2014.983118.
60. Hamada M., Hashimoto T., Takahashi T., Yokoyama S., Miyake M., Takeuchi T., Okami Y., Umezawa H. Antimicrobial activity of kasugamycin. *J Antibiot. ser. A*; 1965; 18: 104–106. PMID: 14326081. <https://glavagronom.ru/substance/kasugamicin>.
61. Müller E., Ackermann P., Margot P. Fungicides, agricultural, 2. Individual Fungicides 2012; 16: 158–228. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. doi: https://doi.org/10.1002/14356007.o12_o06.
62. <http://weedcontrolproduct.ru/3-15-kasugamycin.html>.
63. Desai P. M., Rife J. P. The adenosine dimethyltransferase KsgA recognizes a specific conformational state of the 30S ribosomal subunit. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 449 (1–2): 57–63. doi: 10.1016/j.abb.2006.02.028.
64. Синягина О. П., Лапчинская О. А. Влияние антибиотической устойчивости на появление мутантов в культуре *Streptomyces Creteus subsp.*, продуцирующей аминогликозидный комплекс. Антибиотики. 1983; 28 (4): 262–265. [Sinyagina O. P., Lapchinskaya O. A. Effect of antibiotic resistance on the appearance of mutants in a culture of *Streptomyces Creteus subsp. tobramycin* producing an aminoglycoside complex. *Antibiotiki*. 1983; 28 (4): 262–265. PMID: 6859825 (in Russian)]
65. Ryden R., Moore B. J. The *in vitro* activity of apramycin, a new aminocyclitol antibiotic. *J Antimicrob Chemother.* 1977; 3 (6): 609–613. <https://vetorg.ru/catalog/item-299.html>
66. Jensen V. E., Jakobsen L., Emborg H.-D., Seyfarth A. M., Hammerum A. M. Correlation between apramycin and gentamicin use in pigs and an increasing reservoir of gentamicin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58 (1): 101–107. doi: 10.1093/jac/dkl201.
67. Juhas M., Widlake E., Teo J., Huseby D. L., Tyrrell J. M., Polikanov Y. S., Ercan O., Petersson A., Cao S., Aboklaish A. F., Rominski A., Crich D., Bottger E. C., Walsh T. R., Hughes D., Hobbie S. N. *In vitro* activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74 (4): 944–952. doi: 10.1093/jac/dky546.
68. Zhao C., Chirkova A., Rosenborg S., Villar R. P., Lindberg J., Hobbie S. N., Friberg L. E. Population pharmacokinetics of apramycin from first-in-human plasma and urine data to support prediction of efficacious dose. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (10): 2718–2728. doi: 10.1093/jac/dkac225. <https://www.alta.ru/tamdoc/22sr0001/>.
69. Мирошникова М. С. Тетрациклиновые антибиотики в животноводстве и ветеринарии. Шаг в науку. 2021; 2: 10–20. ISSN 2542-1069. [Miroshnikova M. S. Tetracyclinovyie antibiotiki v zhivotnovodstve i veterinarii. *Shag v Nauku*. 2021; 2: 10–20. ISSN 2542-1069. (in Russian)]
70. Javid A., Mesdaghinia A., Nasser S., Mahvi A. H., Alimohammadi M., Gharibi H. Assessment of tetracycline contamination in surface and groundwater resources proximal to animal farming houses in Tehran Iran. *J Environ Heal Sci Eng.* 2016; 14: 1–5. doi: 10.1186/s40201-016-0245-z.
71. Emaneini M., Bigverdi R., Kalantar D., Soroush S., Jabalameli F., Noorazar Khoshnab B., Asadolahi P., Taherikalani M. Distribution of genes encoding tetracycline resistance and aminoglycoside modifying enzymes in staphylococcus aureus strains isolated from a burn center. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013; 26 (2): 76–80. PMID: 24133400.
72. Markley J. L., Wenciewicz T. A. Tetracycline-inactivating enzymes. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1058–1079. doi: 10.3389/fmicb.2018.01058. <https://www.alta.ru/tamdoc/18kr0028/>.
73. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211300044>.
74. Baggot J. D., Giguere S. Principles of antimicrobial drug bioavailability and disposition. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 5th Edition. Giguere S., Prescott J. E., Dowling P. M. (eds.). John Wiley & Sons, Wiley-Blackwell, 2013; 41–77. doi: <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch4>.
75. Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K. L. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ.* 1999; 225 (1–2): 109–118. doi: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(98\)00337-4](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00337-4).
76. <https://amrls.umn.edu/antibiotics-veterinary-medicine#macrolides>.
77. Petropoulos A. D., Kouvella E. C., Dinos G. P., Kalpaxis D. L. Stepwise binding of tylosin and erythromycin to *Escherichia coli* ribosomes, characterized by kinetic and footprinting analysis. *J Biol Chem.* 2008; 283 (8): 4756–4765. doi: 10.1074/jbc.M708371200.
78. Corcoran J. W., Huber M. L. B., Huber F. M. Relationship of ribosomal binding and antibacterial properties of tylosin-type antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 1977; 30 (11): 1012–1014. doi: 10.7164/antibiotics.30.1012.
79. Jost H., Field A. C., Trinh H. T., Songer J. G., Billington S. J. Tylosin resistance in *Arcanobacterium pyogenes* is encoded by an erm x determinant B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47 (11): 3519–3524. doi: 10.1128/AAC.47.11.3519-3524.2003.
80. <https://www.federalregister.gov/documents/2012/09/10/2012-22194/new-animal-drugs-enrofloxacin-tylvalosin>.
81. Andersen N. M., Poehlsgaard J., Warrass R., Douthwaite S. Inhibition of protein synthesis on the ribosome by tildipirosin compared with other veterinary macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (11): 6033–6036. doi: 10.1128/AAC.01250-12.
82. Пломодьялов Д. Тилмикозин — макролидный антибиотик нового поколения. На стол ветеринарному врачу. Ветеринария. Животноводство России. Спецвыпуск. 2015; 20–21. [Plomod'yalov D. Tilmikozin — makrolidnyy antibiotik novogo pokoleniya. Na stol veterinarnomu vrachu. *Veterinariya. Zhivotnovodstvo Rossii. Spetsvypusk*. 2015; 20–21. (in Russian)]
83. Siteavu M. I., Drucea R. I., Pitoiu E., Ciobotaru-Pirvu E. Antimicrobial resistance of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, and *Pasteurella multocida* isolated from Romanian Swine Farms. *Microorganisms*. 2023; 11: 2410–2423. doi: 10.3390/microorganisms11102410.
84. Buret A. G. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can J Vet Res.* 2010; 74: 1–10. <https://www.fda.gov/media/88094/download>.
85. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Tildipirosin>.
86. Coetzee J. E., Magstadt D. R., Sidhu P. K., Follett L., Schuler A. M., Krull A. C., Cooper V. L., Engelken T. J., Kleinhenz M. D., O'Connor A. M. Association between antimicrobial drug class for treatment and retreatment of bovine respiratory disease (BRD) and frequency of resistant BRD pathogen isolation from veterinary diagnostic laboratory samples. *PLoS ONE*. 2019; 14 (12): e0219104. doi: 10.1371/journal.pone.0219104.
87. Peresb P. R., Prigolb S. R., Martinc C. B. G., Feronatodd C., Surinachd M. C., Kreutz L. C., Frandoloso R. Tildipirosin: An effective antibiotic against *Glaesserella parasuis* from an *in vitro* analysis. *Vet Anim Sci.* 2020; 10: 100136. doi: 10.1016/j.vas.2020.100136.
88. Coetzee J. E., Magstadt D. R., Sidhu P. K., Follett L., Schuler A. M., Krull A. C., Cooper V. L., Engelken T. J., Kleinhenz M. D., O'Connor A. M. Association between antimicrobial drug class for treatment and retreatment of bovine respiratory disease (BRD) and frequency of resistant BRD pathogen isolation from veterinary diagnostic laboratory samples. *PLoS ONE*. 2019; 14(12): e0219104. doi: 10.1371/journal.pone.0219104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219104>.

95. Lewy K., Cernicchiaro N., Dixon A. L., Beyene T. J., Shane D., George L. A., Nagaraja T. G., White B. J., Sanderson M. W. Association between tulathromycin treatment for bovine respiratory disease and antimicrobial resistance profiles among gut commensals and foodborne bacterial pathogens isolated from feces of beef steers. *J Food Prot.* 2022; 85 (8): 1221–1231. doi: 10.4315/jfp-22-078.
96. New Animal Drugs; Gamithromycin. Federal Register. A Rule by the Food and Drug Administration on 09/19/2011. <https://www.federalregister.gov/documents/2011/09/19/2011-23874/new-animal-drugs-gamithromycin>.
97. Torres S., Thomson D. U., Bello N. M., Nosky B. J., Chris D. Reinhardt. Field study of the comparative efficacy of gamithromycin and tulathromycin for the control of undifferentiated bovine respiratory disease complex in beef feedlot calves at high risk of developing respiratory tract disease. *Am J Vet Res.* 2013; 74: 839–846. doi: 10.2460/ajvr.74.6.839.
98. Miller T. J., Hubbert M. E., Reinhardt C. D., Loest C. A., Schuwandt E. F., Thomson D. U. Comparison of tulathromycin, tilmicosin, and gamithromycin for metaphylactic treatment of high-risk calves for control of bovine respiratory disease. *The Bovine Practitioner.* 2016; 50 (2): 175–179. doi: <https://doi.org/10.21423/bovine-vol50no2p175-179>.
99. Алексанян Л. А., Верткин А. Л., Гуревич К. Г., Ищенко А. Л., Колобов С. В., Лобанова Е. Г., Пашков К. А., Попков С. А., Попкова А. М., Солдатенко И. В. В кн. Макролиды: Монография. Под ред. Попковой А. М., Верткин А. Л., Колобова С. В. М.: Диалог. МГУ. 2000; 108. ISBN 5-89209-494-504. Опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolzyovanie_makrolidov_pri_hirurgicheskikh_infekciyah_koghi_i_myagkih_tkanej/#ixzz8c0gMSP3q. [Aleksanyan L. A., Vertkin A. L., Gurevich K. G., Ishchenko A. L., Kolobov S. V., Lobanova E. G., Pashkov K. A., Popkov S. A., Popkova A. M., Soldatenko I. V. V kn. Makrolidy: Monografiya. Pod red. Popkovoy A. M., Vertkina A. L., Kolobova S. V. M.: Dialog. MGU. 2000; 108. ISBN 5-89209-494-504. Opublikovana na sayte RMZH (Russkiy meditsinskiy zhurnal): https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolzyovanie_makrolidov_pri_hirurgicheskikh_infekciyah_koghi_i_myagkih_tkanej/#ixzz8c0gMSP3q. (in Russian)]
100. Deluyker H. A., Van Oye S. N., Boucher J. F. Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin. treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J Dairy Sci.* 2005; 88: 604–614. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(05)72724-7.
101. Birkenmeyer R. D., Kroll S. J., Lewis C., Stern K. F., Zurenko G. E. Synthesis and antimicrobial activity of clindamycin analogues: pirlimycin, a potent antibacterial agent. *J Med Chem.* 1984; 27: 216–223. doi: 10.1021/jm00368a020.
102. <https://iz.ru/1554209/2023-08-04/antibiotik-obnaruzhili-v-syrom-moloke-v-amurskoj-oblasti>.
103. Barnhart C. E., Robertson J. C., Miller H. W. Virginiamycin, a new antibiotic, for growing swine. *J Anim Sci.* 1960; 19 (4): 1247.
104. LeFevre J. W., Glass T.E., Kolpak M. X., Kingston D. G. I., Chen P. N. Biosynthesis of antibiotics of the virginiamycin family. 2. Assignment of the ¹³C-NMR spectra of virginiamycin m1 and antibiotic A2315A. *J Nat Prod.* 1983; 46 (4): 475–480. doi: <https://doi.org/10.1021/np50028a008>.
105. Wei B., Cha S.-Y., Zhang J.-F., Shang K., Park H.-C., Kang J. W., Lee K.-J., Kang M., Jang H.-K. Antimicrobial susceptibility and association with toxin determinants in clostridium perfringens isolates from chickens. *Microorganisms.* 2020; 8: 1825–1836. doi: 10.3390/microorganisms811825.
106. Mukhtar T. A., Koteva K. P., Hughes D. W., Wright G. D. Vgb from *Staphylococcus aureus* inactivates streptogramin b antibiotics by an elimination mechanism not hydrolysis. *Biochemistry.* 2001; 40: 8877–8886. doi: 10.1021/bi0106787.
107. Delgado G., Neuhauser M. M., Bearden D. T., Danziger L. H. Quinupristin–dalfopristin: an overview. *Pharmacotherapy.* 2000; 20 (12): 1469–1485. doi: 10.1592/phco.20.19.1469.34858.
108. Burch D. G., Goodwin R. F. Use of tiamulin in a herd of pigs seriously affected with *Mycoplasma hyosynoviae* arthritis. *Vet Rec.* 1984; 115 (23): 594–595. doi: 10.1136/vr.115.23.594.
109. Jordan F. T. W., Forrester C. A., Ripley P., Burch D. G. S. *In vitro* and *in vivo* comparisons of valnemulin, tiamulin, tylosin, enrofloxacin, and lincomycin/spectinomycin against *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Diseases.* 1998; 42 (4): 738–45.
110. Killeavy E. E., Jogl G., Gregory S. T. Tiamulin-resistant mutants of the thermophilic bacterium *Thermus thermophilus*. *Antibiotics.* (Basel). 2020; 9: 313. doi: 10.3390/antibiotics9060313.
111. Marchese A., Debbia E. A., Tonoli E., Gualco L., Schito A. M. *In vitro* activity of thiamphenicol against multiresistant *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* Italy. *J Chemother.* 2002; 14 (6): 554–561. doi: 10.1179/joc.2002.14.6.554.
112. Syriopoulou V. P., Harding A. L., Goldmann D. A., Smith A. L. *In vitro* antibacterial activity of fluorinated analogs of chloramphenicol and thiamphenicol. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19 (2): 294–297. doi: 10.1128/AAC.19.2.294.
113. Gaunt P. S., Langston C., Wrzesinski C., Gao D., Adams P., Crouch L., Sweeney D., Endris R. Multidose pharmacokinetics of orally administered florfenicol in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *J Vet Pharmacol Ther.* 2012; 36 (5): 502–506. doi: 10.1111/j.1365-2885.2012.01426.x.
114. Marchese A., Debbia E. A., Tonoli E., Gualco L., Schito A. M. *In vitro* activity of thiamphenicol against multiresistant *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* Italy. *J Chemother.* 2002; 14 (6): 554–561. doi: 10.1179/joc.2002.14.6.554.
115. Rossolini G. M., Arena E., Giani T. Mechanisms of Antibacterial Resistance. Anti-infective Therapy. Section 7. Chapter 138. 2017; 1181–1196.e1. In book: . Eds. Cohen J., Powderly W. G., Opal S. M. Elsevier. doi: 10.1016/b978-0-7020-6285-8.00138-6.
116. Pei L.-L., Yang W.-Z., Fu J.-Y., Liu M.-X., Zhang T.-T., Li D.-B., Huang R.-Y., Zhang L., Peng G.-N., Shu G., Yuan Z.-X., Lin J.-C., Zhang W., Zhong Z.-J., Zhao L., Fu H.-L. Synthesis, characterization, and pharmacodynamics. study of enrofloxacin mesylate. drug design, development and therapy. 2020; 14: 715–730. doi: 10.2147/DDDT.S239307.
117. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev.* 2004; 28 (5): 519–542. doi: 10.1016/j.femsre.2004.04.001.
118. Huang F An Z., Moran M. J., Liu F Recognition of typical antibiotic residues in environmental media related to groundwater in China (2009–2019). *J Hazard Mater.* 2020; 399: 122813. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122813.
119. Ma W., Wang L., Xu X., Huo M., Zhou K., Mi K., Tian X., Cheng G., Huang L. Fate and exposure risk of florfenicol, thiamphenicol and antibiotic resistance genes during composting of swine manure. *Sci Total Environ.* 2022; 839: 156243. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156243.
120. Brown S. A. Fluoroquinolones in animal health. *J Vet Pharmacol Therap.* 1996; 19 (1): 1–14. doi: 10.1111/J.1365-2885.1996.TB00001.X.
121. Rohlfing S. R., Gerster J. F., Kvam D. C. Bioevaluation of the antibacterial flumequine for urinary tract use. 1976; 10 (1): 20–24. doi: 10.1128/aac.10.1.20.
122. Schena F P., Gesualdo L., Caracciolo G. A multicentre study of flumequine in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 21 (1): 101–106. doi: 10.1093/jac/21.1.101.
123. Потехин А. В., Ковалишин В. Ф. Антинобациллезная плевропневмония свиней: диагностика, профилактика и меры борьбы. Ветеринария Сегодня. 2014; (10): 9–22. [Potekhin A. V., Kovalishin V. F. Aktinobatsilleznyaya pleuropnevmoniya sviney: diagnostika, profilaktika i mery bor'by. Veterinariya Segodnya. 2014; (10): 9–22. (in Russian)]
124. Concha C., Miranda C. D., Hurtado L., Romero J. Characterization of mechanisms lowering susceptibility to flumequine among bacteria isolated from chilean salmonid farms. *Microorganisms.* 2019; 7: 698–713. doi: 10.3390/microorganisms7120698.
125. Oppegaard H., Sorum H. Gyra mutations in quinolone-resistant isolates of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; (10): 2460–2464. doi: 10.1128/aac.38.10.2460.
126. Pourhossein Z., Asadpour L., Habibollahi H., Shafighi S. T. Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from poultry chicks in northern Iran. *Gene Reports.* 2020; 21: 100926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100926>.
127. Steffensky M., Mühlenweg A., Wang Z.-X., Li S.-M., Heide L. Identification of the novobiocin biosynthetic gene cluster of *Streptomyces spheeroides* NCIB 11891. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 (5): 1214–1222. doi: 10.1128/aac.44.5.1214-1222.2000.
128. Rodríguez-Cerrato V., Del Prado G., Huelves L., Naves P., Ruiz V., García E., Ponte C., Soriano F. Comparative efficacy of novobiocin and amoxicillin in experimental sepsis caused by beta-lactam-susceptible and highly resistant pneumococci. 2010; 35 (6): 544–549. doi: 10.1016/j.jantimicag.2010.02.007.
129. Dowling P. M. Miscellaneous antimicrobials: ionophores, nitrofurans, nitroimidazoles, rifamycins, and others. Chapter 19. In Book: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th Ed. VetBooks. Wiley Blackwell. Eds. Prescott J. F., Dowling P. M., Giguère S., P. 328–333.
130. Vickers A. A., Chopra I., O'Neill A. J. Intrinsic novobiocin resistance in *Staphylococcus saprophyticus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (12): 4484–4485. doi: 10.1128/AAC.00708-07.
131. Cheng G., Sa W., Cao C., Guo L., Hao H., Liu Z., Wang X., Yuan Z. Quinoxaline 1,4-di-N-oxides: biological activities and mechanisms of actions. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 64–97. doi: 10.3389/fphar.2016.00064.
132. Zhao Y., Cheng G., Hao H., Pan Y., Liu Z., Dai M., Zhao Z. Y. *In vitro* antimicrobial activities of animal used quinoxaline 1,4-di-N-oxides against mycobacteria, mycoplasma and fungi. *BMC Veterinary Res.* 2016; 12: 186–198. doi: 10.1186/s12917-016-0812-7.
133. Li J. S., Zhao R. C., Lu R. H. Quincentone growth promoter in fat chickens. *Ind Vet J.* 2005; 82 (11): 1149–1151. https://www.vgnki.ru › analitic_material_2013.
134. <https://www.nationalhogfarmer.com/hog-health/pork-producers-oppose-fda-proposal-to-revoke-carbadox>, Sept. 18, 2020.
135. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401832/.
136. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401832/.
137. https://www.vgnki.ru › analitic_material_2013.
138. Hwang I. Y., Tan M. H., Koh E., Ho C. L., Poh C. L., Chang M. W. Reprogramming microbes to be pathogen-seeking killers. *ACS Synth Biol.* 2014; 3 (4): 228–237. doi: 10.1021/sb400077j.

140. Tang R., Tan H., Dai Y., Li L., Huang Y., Yao H., Cai Y., Yu G. Application of antimicrobial peptides in plant protection: making use of the overlooked merits. *Front Plant Sci.* 2023; 14: 1139539. doi: 10.3389/fpls.2023.1139539.
141. Morel C., Stermitz F. R., Tegos G., Lewis K. Isoflavones as potentiators of antibacterial activity. *J Agric Food Chem.* 2003; 51 (19): 5677–5679. doi: 10.1021/jf0302714.
142. Loponte R., Pagnini U., Iovane G., Pisanelli G. Phage therapy in veterinary medicine. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 421–441. doi: 10.3390/antibiotics10040421.
143. <https://roste.ru/news/bakteriofagi-medsina-budushchego/>.
144. Van Dijk A., Hedegaard C. J., Haagsman H. P., Heegaard P. M. H. The potential for immunoglobulins and host defense peptides (HDPs) to reduce the use of antibiotics in animal production. *Vet Res.* 2018; 49: 68–83. doi: 10.1186/s13567-018-0558-2.
145. Hoelzer K., Bielke L., Blake D. P., Cox E., Cutting S. M., Devriendt B., Erbacher-Vindel E., Goossens E., Karaca K., Lemiére S., Metzner M., Raicek M., Suricach M. C., Wong N. M., Gay C., Van Immerseel F. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. *Vet Res.* 2018; 49: 64–73. doi: 10.1186/s13567-018-0560-8.
146. Simjee S., Ippolito G. European regulations on prevention use of antimicrobials from January 2022. *Braz J Vet Med.* 2022; 44: e000822. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm000822.
147. <https://www.accessscience.com/content/briefing/aBR0125171>.
148. <https://www.fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/eu/37-2010.pdf>
149. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211300044?index=1>.
150. <https://kodeks.ru/news/read/v-korma-dlya-jivotnyh-zapreshcheno-dobavlyat-antibiotiki-bez-oformleniya-recepta-ili-trebovaniya>.
151. <https://direct.farm/post/zapret-na-dobavleniye-v-korma-antibiotikov-bez-retsepta-otlozhili-na-2-goda-19481>.
152. Dunchenko N. I., Voloshina E. S., Kuptsova S. V., Yankovskaya V. S., Mikhaylova K. V. A design of the quality control and safety mechanism for convenience meat products. *IOP Conf. Ser. Earth Environ Sci.* 2021; 640: 032008. doi: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/640/3/032008>.
153. Dunchenko N. I., Yankovskaya V. S., Voloshina E. S., Ginzburg M. A., Kupriy A. S. Quality designing and food safety provisioning based on qualimetric forecasting. *Food Science and Technology (Brazil).* 2022; 42: e112021. doi: <https://doi.org/10.1590/fst.112021>.

Поступила / Received 05.06.2024

Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Информация об авторах

Олсуфьева Евгения Николаевна — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник Лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»), Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2598-913X. Scopus Author ID: 35595443300. WOS Research ID: B-1230-2017. РИНЦ Ausr ID: 57864

Янковская Валентина Сергеевна — д. т. н., доцент кафедры управления качеством и товароведения продукции ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева (РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева)», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2801-380X. ResearcherID: AAR-2725-2021. eLIBRARY SPIN-код: 2926-6979. AuthorID: 562520. ScopusAuthor ID: 57195148578

About the authors

Evgenia N. Olsufyeva — D. Sc. in Chemistry, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2598-913X. Scopus Author ID: 35595443300. WOS Research ID: B-1230-2017. RSCI Ausr ID: 57864

Valentina S. Yankovskaya — D. Sc. in Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Quality Management and Commodity Science, Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2801-380X. ResearcherID: AAR-2725-2021. eLIBRARY SPIN: 2926-6979. AuthorID: 562520 ScopusAuthor ID: 57195148578