

Обзор рисков контаминации антибиотиками молочной продукции

* Е. Н. ОЛСУФЬЕВА¹, В. С. ЯНКОВСКАЯ², Н. И. ДУНЧЕНКО²

¹ ФГБОУ «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, Москва, Россия

Overview of the Risks of Antibiotic Contamination of Dairy Products

*EVGENIA N. OLSUFYEVA¹, VALENTINA S. YANKOVSKAYA², NINA I. DUNCHENKO²

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

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

Резюме

Антибиотики широко применяются в животноводстве для лечения и в кормовых добавках как стимуляторы роста. Антибиотики иногда используются для консервирования продуктов и увеличения сроков хранения в пищевой промышленности. Для тех же целей часто можно встретить фальсификацию антибиотиками сельскохозяйственного сырья и готовой продукции. Через животных антибиотики могут попадать в пищу. Среди продуктов питания молоко и молочные продукты занимают важное место, особенно они необходимы для подрастающего поколения. В настоящее время антибиотики рассматриваются как серьёзный фактор контаминации пищевой продукции и источника формирования антибиотикорезистентности и пищевых аллергий. Мировая общественность обеспокоена проблемой, которая связана с неуклонным развитием устойчивости патогенных микроорганизмов к применяемым лекарственным препаратам. По экспертным оценкам, из-за резистентности патогенных микроорганизмов ежегодно в мире умирают около 700 тыс. человек. В результате проблема отрицательного воздействия антибиотиков на человека становится чрезвычайно важной. В разных странах, в ВОЗ, ВТО, ЕАЭС, в которые входит и РФ, принимаются нормативные документы и специальные законы, ограничивающие применение антибиотиков в аграрно-промышленном комплексе. Проблема изучения рисков контаминации антибиотиками пищевой и молочной продукции является актуальной задачей. Настоящий обзор посвящён оценке рисков контаминации антибиотиками молока и молочных продуктов. Будет рассмотрена группа антибиотиков, которые являются наиболее значимыми с точки зрения наибольшей опасности их присутствия в молочных продуктах для здоровья человека.

Ключевые слова: антибиотики; контаминация; антибиотикорезистентность; молоко; молочная промышленность; аграрно-промышленный комплекс; безопасность продуктов питания

Для цитирования: Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С., Дунченко Н. И. Обзор рисков контаминации антибиотиками молочной продукции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 7–8: 82–96. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96>.

Abstract

Antibiotics are widely used in animal husbandry for livestock treatment, as well as in feed additives, as growth promoters. Antibiotics are sometimes used to preserve food and extend shelf life in the food industry. One can often encounter the falsification of agricultural raw materials and finished products with antibiotics for the same purposes. Antibiotics can get into food through animals. Milk and dairy products occupy an important place among food products; they are especially necessary for the younger generation. Currently, antibiotics are considered a serious factor in the contamination of food products, as well as a source of antibiotic resistance and food allergies. The international community is concerned about the problem associated with the steady development of pathogenic microorganisms' resistance to the drugs currently in use. According to expert estimates, about 700 thousand people die every year globally due to the resistance of pathogenic microorganisms. As a result, the problem of negative impact of antibiotics on humans becomes crucial. Different countries, the WHO, the WTO, and the EAEU, which includes the Russian Federation, adopt regulations and special laws that limit the use of antibiotics in the agro-industrial complex. Therefore, the problem of studying the risks of contamination of food and dairy products with antibiotics is a pressing matter.

Keywords: antibiotics; contamination; antibiotic resistance; milk; dairy industry; agro-industrial complex; food safety

For citation: 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. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Б. Пироговская, 11, НИИНА, г. Москва, 119021. E-mail: eolsufeva@list.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: B. Pirogovskaya 11, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow. E-mail: eolsufeva@list.ru

Введение: основные проблемы использования антибиотиков в животноводстве

Молоко и продукты его переработки — одни из важнейших источников питания человека. Особенно они необходимы для развития подрастающего поколения. В Российской Федерации в связи с обеспечением продовольственной безопасности страны принят курс на увеличение объёмов, качества и экспортного потенциала производства сельскохозяйственной продукции. «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». Она отметила, что около половины производимых в мире антибиотиков используется именно в сельском хозяйстве [1]. Кроме того, на российский рынок в больших объёмах поступают продовольственные товары, в частности молочные продукты, из зарубежных стран, включая страны СНГ и ЕС.

В настоящее время выращивание сельскохозяйственных животных происходит в условиях уплотнённого содержания, которое увеличивает иммунную нагрузку на организм животного, что приводит к ухудшению его здоровья и к повышению случаев инфекционных заболеваний бактериальной, грибковой, паразитарной и вирусной этиологии [2]. Животные подвержены многим инфекционным заболеваниям, подвергаются травмированию, нередко им приходится оказывать хирургическую помощь. Поэтому в современном животноводстве применение антимикробных средств неизбежно.

Антибиотики в животноводческом комплексе используются в основном для трёх целей: лечения заболевших животных, профилактики для предотвращения заражения в стаде и в качестве добавки к кормам для ускорения роста с целью баланса полезных/вредных бактерий для улучшения питания [3].

Остаточные количества антибиотиков через дойных коров, подвергшихся лечению антибиотиками, могут переходить в молоко, а затем в молочные продукты. Кроме того, антибиотики в некоторых количествах могут попадать в организм животных и другими независимыми путями. Например, антибиотические вещества, применяемые для защиты растений, могут содержаться в окружающей среде: в кормах, в почве или в воде. Большинство антибиотиков плохо метаболизируется 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. Аналогично коммерческое

производство противомикробных средств обеспечивает значительную часть антропогенных антибиотиков, циркулирующих в биосфере [4].

А поскольку промышленное производство молока, сметаны, творога, сливочного масла и других видов молочной продукции не застраховано от наличия в готовой продукции остаточных примесей антимикробных и других токсичных для организма человека веществ, контроль над присутствием их в молоке-сырье и молочных продуктах имеет важное значение для здоровья людей.

Отрицательное воздействие контаминации антибиотиками молочной продукции

Потребитель низкокачественной или фальсифицированной продукции может быть инфицирован через продукты, которые он употребляет в пищу. Ежегодно в США таким путём инфицируются 48 млн человек, из которых 128 000 подлежат госпитализации, а 3000 случаев заканчиваются летальным исходом [5]. По данным ВОЗ, через молоко человеку могут передаваться возбудители 28 инфекционных заболеваний.

С целью уничтожения патогенной флоры, а также для увеличения сроков годности недобросовестные поставщики молочного сырья могут добавлять антибиотики непосредственно и в само молоко. Присутствие небольших количеств антибиотиков в молоке не снимает эту проблему, а скорее усугубляют её. Даже небольшие количества антибиотиков способны повлиять на процессы микробиологического сквашивания при получении кисломолочной продукции и сыров, и часто ухудшают их качество или вообще делают производство ферментированной продукции невозможным. Особенно это актуально в производстве сыров, поскольку антибиотики негативно влияют на развитие кислотности, и закваска не срабатывает [6]. В результате производители молочной продукции несут значительные финансовые потери [7]. Во избежание экономических потерь при приёме молока на перерабатывающем предприятии обязательно проводят оценку наличия веществ ингибирующих заквасочные культуры. Кроме того, даже при производстве молочных продуктов, в технологии которых не предусмотрено развитие заквасочных культур (питьевые молоко и сливки, мороженое, сгущенное молоко, сухое молоко, сладко-сливочное масло и др.) наличие антибиотиков рассматривается как показатель, указывающий на небезопасную продукцию, т. к. такая продукция может вызвать аллергические реакции у потребителей.

Как в России, так и за рубежом, вопросы разработки критериев оценки безопасности продук-

тов питания и контроль за их соблюдением находится в нормативно-правовом поле, сформированном государством. В частности, за содержание антибиотиков в продуктах питания выше предельно допустимых значений, предусмотрены штрафы и отзыв партии продукции.

Неизбежность применения антибиотиков в агропромышленном комплексе (АПК) и, в частности в молочном животноводстве, приводит к очень серьёзной проблеме — развитию резистентности патогенных микроорганизмов, которое влечёт за собой снижение эффективности противомикробной химиотерапии и увеличение смертности населения планеты от бактериальных инфекций. Не случайно ВОЗ назвала устойчивость к антибиотикам одной из трёх наиболее серьёзных угроз общественному здоровью XXI в. и выделила категории особо высоковирулентных, устойчивых к определённым классам антибиотиков штаммов шести групп бактерий, названной ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.) [8]

В 2017 г. ВОЗ к ним дополнило ещё шесть резистентных патогенов, распространение которых несёт глобальную угрозу человечеству [9]. Особенно тревожно появление клонов грамотрицательных «супербактерий» *Paeruginosa*, *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 смерти в год. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 г. смертность от заболеваний, вызванных резистентными бактериями, может достигнуть 10 млн человек в год.

Большую опасность представляют собой образование патогенными микроорганизмами биоплёнок. Биоплёнки — это многоклеточные сообщества, которые удерживаются вместе самопроизведённой внеклеточной матрицей. Способность образовывать биоплёнки — универсальный атрибут бактерий [10]. При этом резистентность к антибиотикам таких микроорганизмов только усугубляется. Биоплёнки часто образуются у штаммов бактерий группы ESKAPE [11]. Образование биоплёнок в продуктах пищевой промышленности, в частности молочной, является серьёзной проблемой. В результате попадания и (или) развития в продукте патогенных микроорганизмов существует опасность на всех стадиях производства и хранения, что напрямую связано с безопасностью и качеством выпускаемой пищевой продукции [12].

При выведении на российский рынок нового антибактериального препарата чувствительность к нему снижается в течение одного года. Так, например, за период с 2013 по 2016 гг. чувствительность к антимикробным препаратам группы тетрациклинов снизилась — от 52,1 до 67,3%. аминогликозидов — от 11,2 до 41,8%, фторхинолонов — на 27,0% [13]. Действие многих антимикробных препаратов связано с нарушением деятельности определённых биохимических процессов, в частности ферментов или органов, регулирующих их активность. Известно, что у некоторых людей бывают аллергические реакции на антибиотики, особенно пенициллиновой группы. Другой антибиотик — тетрациклин — вызывает необратимые изменения в костях продольного скелета и долговременное потемнение зубной эмали у детей, поэтому запрещён к лечению беременных и детей до 8 лет [14].

В связи с вышеперечисленным, исследования путей контаминации антибиотиками молочных продуктов являются крайне актуальными и необходимыми для снижения рисков контаминации как для теории, так и для практики. На рис. 1 изображено дерево прослеживаемости содержания антибиотиков при производстве творожного продукта [15, 16].

Как видно из рис. 1, в конечный творожный продукт с фруктовым наполнителем антибиотик могут попасть непосредственно через молоко животных (основное сырьё), а также через ингредиенты растительного (переработанное растительное сырьё) и животного происхождения (желатин, сычужный фермент).

Основными причинами присутствия остатков антибиотиков в молоке может быть длительное их использование при лечении, например, мастита коров, а также чрезмерная дозировка и длительный клиренс лекарств, неспособность идентифицировать леченных животных, загрязнённое доильное оборудование.

Кроме того, лечение мастита или других инфекционных заболеваний у коров может быть неэффективно при использовании сравнительно дешёвых антибиотиков первых поколений. В этом случае ветеринар вынужден переходить на более современные и дорогостоящие лекарственные средства, но более действенные против устойчивых патогенов. Однако и к этим препаратам неизбежно в скором времени также может возникнуть резистентность. В результате образуется порочный круг, разорвать который крайне необходимо.

Резюмируя всё вышесказанное, можно сделать вывод о том, что контаминация антибиотиками пищевой продукции рассматривается как весьма вероятный и крайне негативный фактор, несущий экономические потери и способствующий формированию антибиотикорезистентности [17–20].

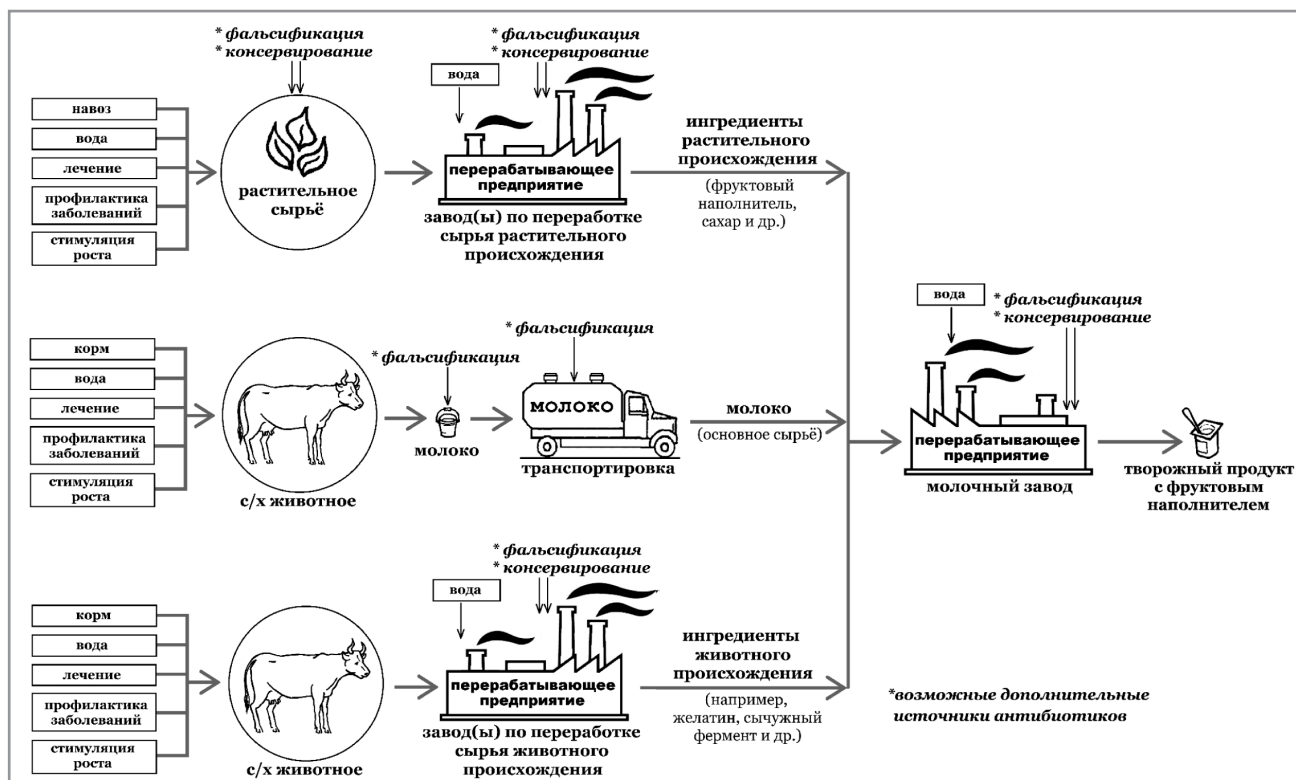


Рис. 1. Дерево прослеживаемости содержания антибиотиков при производстве творожного продукта.
Fig. 1. Traceability tree for antibiotic content in the production of a quark product.

Обзор основных классов антибиотиков как возможных контаминантов молока

Негативное действие антибиотика на организм человека зависит от его физико-химических и биологических свойств и остаточной концентрации в продуктах питания. На рис. 2 представлены основные представители природных антимикробных препаратов как потенциальных примесей молока и молочных продуктов, которые являются обязательными показателями контроля при подтверждении качества и безопасности продукции (табл. 1).

Основными продуцентами подавляющего числа выпускаемых в промышленных масштабах антибиотиков и используемых сегодня в медицине и сельском хозяйстве, являются актиномицеты семейства Streptomycetaceae, грибы и бактерии [21]. Так продуктом вторичного метаболизма биосинтеза актиномицета *S. venezuelae* является антибиотик левомецетин, *S. aureofaciens* — тетрациклин и хлортетрациклин, *S. rimosus* — окситетрациклин и *S. griseus* — стрептомицин и гризин. Грибом *Penicillium chrysogenum* культивируется пенициллин (пенициллин G), а бактериями *Bacillus licheniformis* и *B. erevis* — бацитрацин.

Антибиотики, для которых контроль за содержанием в молоке и молочных продуктах является обязательным требованием (см. табл. 1), представляют собой разные классы природных органических соединений [22]. Помимо четырёх групп антибиотиков (левомецетин, пенициллин, тетрациклин и стрептомицин) нами включены также антибиотики гризин и бацитрацин, которые входят в состав наиболее часто употребляемых кормовых добавок.

Левомецетин. Левомецетин (хлорамфеникол, хлоромецетин) (см. рис. 2) относится к группе фениколов, обладает широким спектром антимикробного действия и применяется для лечения инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями (*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*), и крупных вирусов.

Левомецетин — синтетический антибиотик, идентичный природному антибиотику хлорамфениколу, продуцентом которого является актиномицет *S. venezuelae*, выделенный впервые сотрудниками компании Parke-Davis в 1947 г. [23]. В настоящее время левомецетин получают синтетически из 4-нитроацетофенона [24]. В порошке, а также в нейтральных и слабых растворах антибиотик устойчив, но при pH > 10 быстро инактивируется. Левомецетин применяют для лече-

Таблица 1. Антибиотики и допустимые уровни содержания (ДУС) в молоке и молочной продукции
Table 1. Antibiotics and their acceptable levels (ALs) in milk and dairy products

Наименование продукции	Допустимая концентрация антибиотика в молоке и молочных продуктах (мг/кг)					
	Левоми- цетин (хлорамфе- никол)	Пенициллин	Тетрацик- линовая группа	Стрепто- мицины	Гризин	Бацитрацин
Молоко и продукты переработки молока	Не допуска- ется <0,01 <0,0003**	Не допуска- ется <0,004	Не допуска- ется <0,01	Не допуска- ется <0,2	Не допуска- ется <0,5*	Не норми- руется 0,1**
Продукты детского питания***	Не допуска- ется <0,01 <0,0003**	Не допуска- ется <0,004	Не допуска- ется <0,01	Не допуска- ется <0,2	Не допуска- ется <0,5*	Не допуска- ется <0,02**
Кулинарные изделия из рыбы и нерыбных объектов промысла****; для детского питания	Не допуска- ется <0,01 <0,0003**	Не допуска- ется <0,01	Не допуска- ется <0,01	Не допуска- ется <0,2	Не норми- руется	Не допуска- ется

Примечание. * — [19]; ** — [20]; *** — с использованием молочного, мясного и рыбного сырья, а также мяса птицы; **** — для продукта с молочным компонентом.

Note. * — [19]; ** — [20]; *** — with the use of dairy, meat, and fish raw materials, as well as poultry meat; **** — for products with a dairy component.

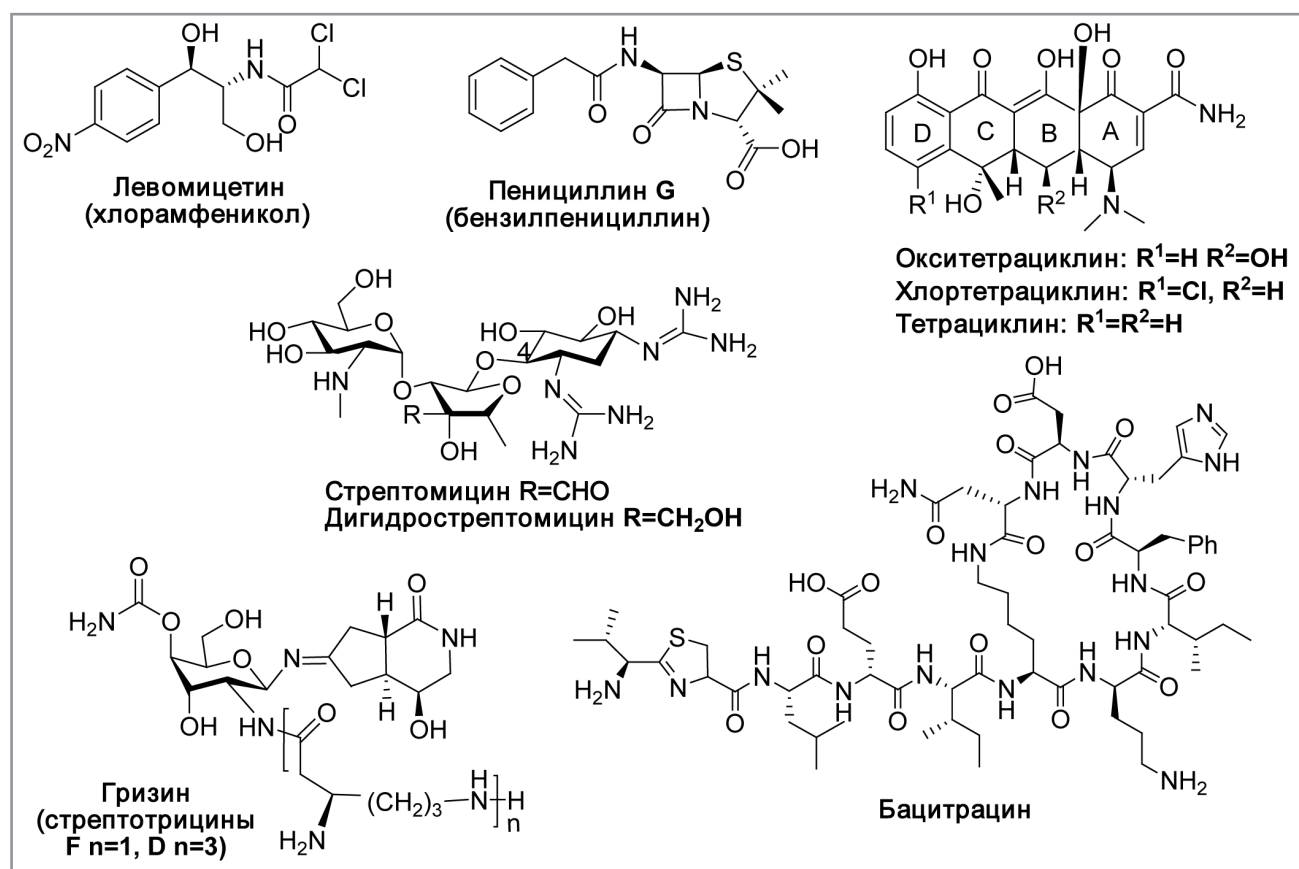


Рис. 2. Структуры природных антибиотиков, необходимых для учета остаточных количеств в молоке и молочных продуктах (к табл. 1).

Fig. 2. Structures of natural antibiotics needed to account for residues in milk and dairy products (to Table 1).

ния сальмонеллёза, колибактериоза, туляремии, гастроэнтерита, бронхопневмонии, менингита и др. в виде инъекций или перорально.

Кроме того, левомицетин применяется наружно, входит в состав мазей синтомицин и ле-

вомеколь. Мазь синтомицина представляет собой линимент с содержанием антибиотика 10%. Природный антибиотик левомицетин по структуре является индивидуальным стереоизомером — ([D-трео-1-(n-нитрофенил)-2-дихлорацетила-

мино-1,3-пропандиолом, а смесь D-(-)- и L-(+)-трео-изомеров, полученная синтетически, известная под названием синтомицина, применяется наружно.

Левомиколь содержит 7,5% левомицетина и 40% метилурацила (иммуностимулирующий компонент), который способствует быстрой регенерации тканей. Левомиколь препятствуют гнойному содержимому мешать заживлению раны. Левомиколь назначают при воспалительных процессах гнойного характера, а синтомицин накладывают на раны без содержания гнойных выделений [25].

Левомецитин — бактериостатический антибиотик, который ингибирует пептидный синтез, связываясь с пептидил-трансферазным центром 4V7T рибосомной субчастицы 50S. Блокирование синтеза пептидов приводит к гибели бактерии [26]. Антибиотик токсичен при применении внутрь, устойчивость к левомицетину у микроорганизмов развивается сравнительно медленно [27]. Важным свойством антибиотика является активность в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину и стрептомицину.

Пенициллин. Пенициллин (пенициллин G, бензилпенициллин) (см. рис. 2) — природный антибиотик, обладающий широким антимикробным действием. Является первым эффективным лекарством против многих тяжёлых заболеваний, в частности, гангрены, а также инфекций, вызываемых стафилококками и стрептококками.

Является первым антибиотиком, внедрённым в медицину, выделен сначала в виде экстракта в 1929 г. А. Флемингом из гриба *Penicillium chrysogenum* [28]. Практический потенциал пенициллина был раскрыт Г. Флори и Э. Чейном, которые выделили чистый антибиотик и показали его высокую антибактериальную активность в лечении животных и человека [29, 30].

Пенициллин относится к группе бета-лактамов антибиотиков. Это дипептид, сформированный из остатков валина и цистеина, в котором аминокислотная группа ацилирована фенилуксусной кислотой. Механизм антибактериального эффекта пенициллина связан с нарушением работы ферментов, участвующих в построении пептидогликана клеточной стенки бактерий. Эти ферменты ещё называют РВР-белками (penicillin binding proteins). Блокирование синтеза пептидогликана приводит к лизису клетки и её гибели.

Пенициллин оказывает сильное бактерицидное действие в отношении грамположительных микробов, но не активен в отношении грамотрицательных бактерий. Соль пенициллина натрия применяют в ветеринарии при заболеваниях сибирской язвы, некробактериозе, пневмониях, маститах, эндометритах, раневого и послеродового сепсиса, отите, септицемиях, флегмонах, инфекциях мочеполовых путей, актиномикозе, а

также при бактериальных осложнениях вирусных инфекций, сопровождающихся поражением дыхательной системы [31].

Водорастворимые соли пенициллина — калиевая, натриевая, новокаиновая — используется в виде внутримышечных инъекций. Для приёма внутрь пенициллин не пригоден, т. к. разрушается в желудочно-кишечном тракте. К пенициллину быстро развивается резистентность, поскольку бактерии содержат фермент бета-лактамазу, превращающая его в неактивную форму.

Тетрациклины. Антибиотики тетрациклиновой группы (хлортетрациклин, окситетрациклин и тетрациклин) (см. рис. 2) обладают широким спектром антибактериального действия. Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Применяются для лечения инфекционных осложнений при желудочно-кишечных заболеваниях, хирургических вмешательствах, лечения мастита у коров и для профилактики инфекционных заболеваний в качестве кормовой добавки.

Первый представитель тетрациклиновых антибиотиков — хлортетрациклин (ауреомиксин) был открыт в 1948 г. Б. Дуггаром. В 1953 г. группа Р. Б. Вудворда и Ф. А. Хохштейна описали химическую структуру другого представителя тетрациклинов — окситетрациклина (террамицина), получение которого микробиологическим методом было запатентовано ранее фирмой Pfizer. В 1952 г. в СССР был выделен антибиотик биомиксин, оказавшийся идентичным ауреомиксину, который использовался в медицине при лечении инфекционных заболеваний различной этиологии. В настоящее время хлортетрациклин применяется только в животноводстве с лечебно-профилактической целью. Он эффективен для лечения диспепсии, дизентерии, пастереллёза, сальмонеллёза и других желудочно-кишечных заболеваний крупного рогатого скота.

Окситетрациклин (oxytetracycline, террамицин) (рис. 2) получен из культуры *Streptomyces rimosus* в 1950 г. [32]. В 1952 г. восстановительным деалогенированием окситетрациклина синтезирован тетрациклин, а в 1953 г. тетрациклин был выделен как природный продукт из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens* [33].

Основу химической структуры тетрациклинов составляет изоксантидиловый скелет, к которому присоединены несколько кетонных и гидроксильных групп. Антибиотики различаются между собой по структуре присутствием различных заместителей в кольцах В и С. Механизм действия тетрациклинов заключается в обратимом связывании с рибосомальной субъединицей 30S (4V9A) и в блокировании входа аминоацил-тРНК в А-сайт, что приводит к нарушению синтеза пептидов. Тетрациклины применяют в форме гидро-

хлоридов, поскольку у них лучше, чем в нативной форме, растворимость в воде.

Активность в отношении грамположительных бактерий в ряду хлортетрациклин–тетрациклин–окситетрациклин в большинстве случаев уменьшается. Однако многие штаммы грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Aerobacter*, *Pseudomonas* spp., и др.) несколько более чувствительны к тетрациклину, чем к хлортетрациклину [34]. Из трёх тетрациклинов окситетрациклин является наиболее активным амёбоцидным агентом. В обычно применяемых дозах тетрациклины малотоксичны, действуют бактериостатически.

Тетрациклины выпускаются в форме таблеток (или гранул) и мазей. Гидрохлорид окситетрациклина можно также использовать в виде растворов для внутримышечных инъекций.

Наиболее характерным побочным эффектом всех препаратов тетрациклиновой группы является способность связываться с кальцием в сложные нерастворимые соли, которые накапливаются в костной ткани и эмали зубов. Резистентность к тетрациклинам широко распространена у бактерий.

Стрептомицин. Стрептомицин (см. рис. 2) — исторически второй антибиотик после пенициллина и первый из группы аминогликозидов, выделен З. Ваксманом в 1944 г. [35]. Он образуется актиномицетом *Streptomyces griseus*, активен в отношении большого спектра грамположительных и особенно грамотрицательных бактерий, сыграл важную роль в борьбе с туберкулёзом и чумой.

Стрептомицин относится к группе аминогликозидов, которые ещё называют аминоциклитолами. Молекула стрептомицина состоит из аминоклиптола N,N'-бис(аминоиминометил)-D-стрептамина (2-DOS), к которому присоединён в положении 4 дисахарид. Антибиотик, как правило, содержит примесь близкого по свойствам дигидрострептомицина, который отличается от стрептомицина наличием в дисахариде гидроксиметильной группы вместо альдегидной.

Особенностью строения стрептомицинов является наличие двух гуанидиногрупп, присоединённых к аминоклиптолу в положениях 1 и 3. Стрептомицин останавливает синтез пептидов на рибосоме, связываясь с мишенью 1FJG субъединицы 30S, ингибируя стадии декодирования и транслокации [26]. Стрептомицин и его соли с кислотами хорошо растворимы в воде. Соль сульфата стрептомицина применяют в виде внутримышечных инъекций и внутрь (с целью воздействия на кишечную флору). Антибиотик обладает нефро- и ототоксичностью. В процессе лечения у возбудителя достаточно быстро развивается резистентность.

Гризин. Гризин (гриземин, нурсеотрицин, стрептотрицин) обладает широким спектром дей-

ствия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, некоторых фитопатогенных грибов и дрожжей. Гризин относится к группе стрептотрицинов. Ранее было показано, что токсичность не позволила использовать стрептотрицины как противомикробные агенты для лечения человека. Он применяется как кормовая добавка в животноводстве под названием кормогризин. Антибиотик эффективен при амёбной дизентерии в применяемых дозах обладает низкой токсичностью [36]. Гризин (см. рис. 2) — смесь природных антибиотиков группы стрептотрицинов с преимущественным содержанием стрептотрицинов D и F. Антибиотики этой группы построены из остатков: аминокислоты β -L-лизина, стрептолидина и одного аминоксахара α -D-гулозамина (карбамоилглюкозамина). Продуцируется культурой *Actinimycetes griseus*.

Стрептотрицин F — первый член семейства стрептотрициновых антибиотиков, был открыт З. А. Ваксманом и Х. Б. Вудроффом в 1942 г. из культуральной жидкости *Streptomyces lavendulae* [37]. Описано также выделение стрептотрицина D из культуры *Streptomyces griseus* [38]. Стрептотрицины блокируют стадию транслокации при элонгации в синтезе пептидов на рибосоме [39].

Изучение ВЭЖХ показало, что во всех пробах гризина, кормогризина и нурсеотрицина доминируют компоненты F и D стрептотрицина, составляющие в сумме 70–90% стрептотрицинового комплекса, причём в нурсеотрицине превалирует стрептотрицин F (56%), а в гризине — стрептотрицин D (51%), в то время как в кормогризине содержание компонентов D и F примерно одинаково [40].

Нурсеотрицин широко использовался в качестве ростового стимулятора в свиноводстве в ГДР с 1981–1988 гг. Менее чем через год после введения нурсеотрицина у свиней, плазмидная резистентность к стрептотрицину по-видимому возникла в штамме *E.coli*, выделенного от свиней, получивших нурсеотрицин [41].

Считается, что поскольку стрептотрицины в медицине не используются, их применение не может способствовать снижению терапевтического действия лекарственных препаратов других классов [42]. В настоящее время в странах Евросоюза гризин не применяется.

Бацитрацин. Бацитрацин (см. рис. 2) продуцируется бактерией *Bacillus licheniformis*. Антибиотик активен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *Clostridium* spp., вызывающих у животных диарею. Особенно чувствительны к бацитрацину кокковые инфекции *S.pyogenes* и *S.aureus*. В медицинской практике применяется как наружное средство при лечении поверхностных кожных инфекций, вызванных этими бактериями. Антибиотик практически не действует на грамотрицательные микроорга-

низмы и не изменяет чувствительность грам-отрицательных кишечных микроорганизмов к другим противомикробным лекарственным средствам. Парентеральное использование бацитрацина в качестве лекарственного препарата в медицинской практике ограничено высокой нефротоксичностью и аллергенностью.

Бацитрацин — природный антибиотик, который относится к группе полипептидов. Он состоит из циклического гомополипептида, к которому через α -аминогруппу остатка лизина присоединён линейный пептид, ацилированный 2-((S)-1-амино-2-метилпропил)-4,5-дигидротиазол-4-карбоксикислотой. Антибиотик выделен из штамма *Bacillus subtilis* в 1943 г. [43]. Бацитрацин останавливает синтез клеточной стенки бактерий, ингибируя мембранно-связанный фермент фосфатазу, ответственный за гидролиз бактопренолпирофосфата (C55) до бактопренолфосфата, необходимого для построения пептидогликана [44]. Бацитрацин активен в виде комплекса с ионом двухвалентного металла, например с Zn^{2+} .

Бацитрацин, как и гризин, применяется в основном как кормовая добавка для увеличения продуктивности стада. Причём в корма сельскохозяйственных животных разрешается добавлять эти антибиотики, вырабатываемые промышленным способом. С этой целью выпускают следующие препараты антибиотиков, стандартизируемые по активному веществу: бацитрацин (бацилихин-10, бацилихин-20 и бацилихин-30), гризин (кормогризин-5, кормогризин-10, кормогризин 40) [45].

Среди применяемых антибиотиков пенициллин обладает наиболее высокой антигенной активностью. Аллергическая реакция на пенициллин свойственна 1–5% людей. В отличие от пенициллина хлорамфеникол, тетрациклин и стрептомицин более токсичны. Наиболее опасное осложнение применения хлорамфеникола — необратимая апластическая анемия. Характерным побочным эффектом всех препаратов тетрациклиновой группы, благодаря наличию в молекуле гидроксильных и кетогрупп, является способность связываться с кальцием в сложные нерастворимые соли, которые накапливаются в костной ткани и эмали зубов. Тетрациклины проникают через плацентарный барьер и обладают тератогенным эффектом, поэтому они особенно опасны для беременных и детей ранее 8-го года жизни. Тетрациклин вызывает изменение состава крови, повреждение паренхимы печени и токсикоз нервной системы. Стрептомицин оказывает токсичное действие на центральную и периферическую нервную систему.

Исследования влияния режимов технологических процессов на стабильность антибиотиков показали, что в большинстве случаев при производстве продуктов питания наблюдается лишь небольшое разрушение антибиотиков, содержа-

щихся в исходном сырье. Так, при производстве молочных продуктов, в зависимости от применяемых режимов тепловой обработки, пенициллин разрушается не более чем на 20%, тетрациклин — на 26%, стрептомицин — на 22% и левомицетин — на 14% [46]. Сбраживание молока незначительно снижает содержание этих антибиотиков (в среднем — до 90,4% от их исходного количества).

Отрицательное действие различных антибиотиков на микробиоту человека или животных проявляется в разной степени в изменении её состава. Изменения метаболизма хозяина, вызванные антибиотиками, ингибируют эффективность лекарств и изменяют иммунные функции [47].

Установлено также, что ряд антибактериальных препаратов, применяемых при терапии сочетанной вирусной (клещевой энцефалит или боллериоз) и бактериальной инфекций (туберкулёз, пневмонии и др.), способны вызывать иммунодепрессию, утяжеление течения острой и активацию персистентной инфекции. Среди антибактериальных препаратов сильными активаторами персистентной инфекции являются тетрациклин и стрептомицин [48].

Подводя итог можно заключить, что антибиотики обладают различным токсическим, аллергическим или иммунным действием, а также влиянием на развитие резистентности патогенных микроорганизмов. Также необходимо учитывать специфичность в чувствительности различных микроорганизмов к действию одного и того же антибиотика при подборе производственно-ценных культур в составе заквасок для молочных продуктов. Следовательно, во избежание отрицательных эффектов побочного действия применение антибиотиков в животноводстве, растениеводстве, в пищевой промышленности должно быть под строгим контролем соответствующих органов.

Контроль содержания антибиотиков в молоке и молочной продукции

В обществе формируется понимание взаимосвязи неоправданно высокого содержания антибиотиков в продуктах питания и состояния здоровья, а также формирования резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам [49, 50].

В СССР применение антибиотиков в ветеринарии, животноводстве, растениеводстве и в пищевой промышленности развивалось и контролировалось отраслевыми институтами ВАСХНИЛ и Министерства пищевой промышленности СССР [51].

В настоящее время в разных странах, входящих в ВОЗ, ВТО, ЕАЭС, в т. ч. РФ, принимаются нормативные документы и специальные законы, ограничивающие применение антибиотиков в АПК.

В целях обеспечения безопасности производимой продукции, в т.ч. и по содержанию антибиотиков, предприятия разрабатывают и внедряют на практике системы обеспечения безопасности на базе принципов HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points — анализ опасности и критические контрольные точки). Эта концепция базируется на выявлении опасных факторов (в т. ч. и содержание антибиотиков), анализе путей их контаминации, учёта возможности снижения опасного фактора и разработки мер по эффективному контролю и управлению им с последующим документированием. С 2015 г. в России наличие элементов системы HACCP на перерабатывающих предприятиях пищевой отрасли и всех участников цепочки производства сырья и готовой продукции является обязательным требованием. В частности, изучение путей контаминации опасных соединений, в т. ч. антибиотиков, является обязательным элементом разработки элементов системы HACCP [52]. Для оценки и прогнозирования изменения содержания антибиотиков в процессе производства продуктов питания применяется новый научный подход, заключающийся в квалиметрии рисков, включающий в себя прослеживаемость содержания контаминант, матричные диаграммы, корреляционные зависимости и методологию оценки и управления рисками превышения содержания контаминант предельно допустимых значений [53]. Разработаны и утверждены методики определения концентраций антибиотиков в молоке и молочных продуктах.

В РФ содержание левомецетина, пенициллина, тетрациклинов, стрептомицина, гризина и бацитрацина (структуры см. на рис. 2) в молоке и молочных продуктах регламентировано. В табл. 1 приведены допустимые уровни содержания (ДУС) потенциально опасных антибиотиков в молоке и молочной продукции, включая для детей раннего возраста [54].

Данные, приведённые в табл. 1, соответствуют нормативам о ДУС в молоке и молочных продуктах, отраженных в Кодексе Алиментариус [20]. Необходимо отметить, что нежелательное побочное действие на организм человека рассмотренных выше антибиотиков, используемых в медицине, как правило, коррелируют с их содержанием, допустимым в молоке и молочных продуктах. Так, на использование левомецетина, как наиболее токсичном из рассмотренных антибиотиков, наложен запрет в Евросоюзе и на таможенной территории Евразийского экономического союза (ЕЭК, в который входит РФ) [55] значение $ДУС < 0,0003$ мг/кг (ЕЭК, 2018) [56]. В более ранних документах концентрация левомецетина в молоке и молочных продуктах не допускалась при более высоких концентрациях: $ДУС < 0,01$ [55]. Пенициллин, хотя и относится к наименее токсич-

ным антибиотикам, имеет ограничения: $ДУС < 0,004$ мг/кг, однако эти ограничения и не такие строгие, как для левомецетина.

Для тетрациклиновой группы установлено ещё более высокое значение $ДУС < 0,01$ мг/кг, хотя оно ещё довольно значительное (см. также ссылку [50]). На долю молока на предмет содержания тетрациклинов среди изученных видов пищевых продуктов животного происхождения приходится 35% всех публикаций [57]. Ещё на порядок выше значения имеет $ДУС < 0,2$ и $< 0,5$ мг/кг для стрептомицина и гризина, соответственно. Для бацитрацина наибольшее ограничение введено для продуктов детского питания ($ДУС < 0,02$ мг/кг).

Нормативные документы, разрешённые к использованию в РФ, основаны на различных методах определения допустимых остаточных концентраций антибиотиков в молоке и молочных продуктах. Методы эти делятся на микробиологические, биохимические и физико-химические, которые в свою очередь имеют свои особенности, преимущества и недостатки.

Методы определения допустимых уровней содержания антибиотиков в молоке и молочных продуктах

Микробиологические методы. Согласно документу [58], в микробиологическом методе для определения левомецетина, тетрациклинов, пенициллина, стрептомицина и гризина используются стандартизированные тест-культуры вегетативных форм спорообразующих и неспорообразующих культур: *Bacillus subtilis*, вар. 6633; *B. subtilis*, вар. L2; *B. mycoides* 537; *Micrococcus luteus* ATCC 9341, обладающих высокой чувствительностью к антибиотикам. Культура *B. subtilis*, вар. 6633 пригодна для определения большинства антибиотиков, а для бацитрацина прежде всего рекомендована культура *M. luteus* ATCC 9341.

Сущность микробиологического метода заключается в сравнении зон задержки роста тест-культуры испытуемым препаратом и стандартом антибиотика. С помощью, например штамма *B. subtilis* L2, по диаметру зоны задержки роста вокруг бумажного диска, пропитанного экстрактом молока, также можно определить в субстрате наличие пенициллина, тетрациклина, стрептомицина и гризина [59]. Широко распространён также тест-микроб *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953, который применяется в тест-системе под названием Дельвотест-R (Нидерланды). Нижний предел чувствительности тест-системы Дельвотест-R к антибиотикам составляет в мг/кг: для левомецетина — 0,5, пенициллина — 0,002, тетрациклина — 0,01 и стрептомицина 0,04. Для

определения гризина рекомендована тест-культура *B.subtilis* 6633, чувствительность метода — 0,5 мг/л. Модифицированный автором микробиологический метод в сочетании с методом ВЭЖХ (см. ниже) позволяют определять содержание антибиотиков в диапазоне 0,01–100 мг/кг [60].

Биохимические методы. Наиболее распространённым методом является иммунологический метод, основанный на специфическом взаимодействии антигенов и антител [61]. Наиболее распространённым вариантом этого метода является иммуноферментный анализ (ИФА), который может использоваться для выявления проб с более низким содержанием антибиотиков, чем микробиологический.

При специфическом взаимодействии антигена и антигена (антибиотика) происходит изменение окраски испытуемого материала, что обозначает положительный или отрицательный результат. Окрашивание можно определить на специальной полоске визуально или с помощью измерительного прибора. Визуальная детекция используется в экспресс-методе, который может обнаруживать только одну или несколько групп антибиотиков. Имеются тесты на все четыре группы антибиотиков: левомицетина, пенициллина, тетрациклина и стрептомицина. Для более точного определения содержания антибиотиков в молоке применяют инструментальный анализ с помощью специальных наборов, измеряющих интенсивность окрашивания.

Разновидностью иммунологического метода является иммунофлуоресцентный метод, который основан на использовании в иммунологической реакции антител, меченных флуоресцентной меткой. Метод применяется для определения наличия остаточного содержания антибиотиков в молоке с применением иммунохимического биоанализатора. Содержание антибиотиков в исследуемом материале предусмотрено ГОСТ Р 59507-2021 (в мкг/кг): для левомицетина — 0,15–0,25, пенициллина — 2, окситетрациклина — 5–8, тетрациклина — 7–10, хлортетрациклина — 2–5 и стрептомицина — 50–100. Методы, перечисленные в этом национальном стандарте, не являются контрольными. В качестве контрольного метода применяют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектором.

Физико-химические методы. Методы ВЭЖХ и ВЭЖХ в сочетании с методами масс-спектрометрии относятся к физико-химическим методам. В первом варианте метод основан на экстракции антибиотиков из пробы продукта, очистке экстракта и определении антибиотиков в экстракте методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием [62]. В качестве сравнения используются образцы соответствующих антибио-

тиков. Диапазон измерений массовых долей антибиотиков для левомицетина (хлорамфеникола) составляет от 0,0001 до 1,0 мг/кг, для антибиотиков пенициллиновой и тетрациклиновой групп от 0,001 до 1,0 мг/кг, для стрептомицина от 0,005 до 1,0 мг/кг. Аналогично Международная Ассоциация Официальных Химиков-аналитиков (АОАС) рекомендует использовать ВЭЖХ с УФ-детектированием в качестве официального метода анализа остатков тетрациклина в пищевых продуктах животного происхождения, таких как коровье молоко [63].

В некоторых работах используется метод жидкостной хроматографии в сочетании с методом фракционной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) как метод, утверждённый для образцов молока и аккредитованный INMETRO (Laboratorio Nacional Agropescaário, 2012) [64]. Во втором варианте прибор ВЭЖХ может быть снабжен прибором масс-спектрометрии с высоким разрешением с использованием технологии Orbitrap (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс). Так, например, использование этого метода позволило обнаружить пенициллин прокаин в концентрации незначительно выше его ДУС (4 нг/мл) [65]. Помимо обычного метода ВЭЖХ в исключительных случаях используется метод Ультра-ВЭЖХ (УВЭЖХ), который за счёт улучшенной чувствительности и разрешения с помощью материала носителя колонки с меньшим размером частиц (<2 мкм) преодолевает ограничения обычного ВЭЖХ. Этот метод предложен для изучения остаточных количеств антибиотиков в молоке как наиболее точный из всех рассмотренных выше.

Большинство рекомендаций связано с необходимостью проведения обработки образца перед стадией очистки. Немногие методы способны обнаруживать остатки тетрациклина в продуктах животного происхождения пищевых продуктов без соответствующей обработки образцов. Это можно объяснить характером сложности пищевых систем. Хотя прямой анализ в реальном времени проведения масс-спектрометрии (Direct analysis in real time mass spectrometry, DART-MS) признан лучшей техникой среди известных, нельзя игнорировать тот факт, что отсутствие этапа разделения перед ионизацией во время применения метода может привести к очень выраженному подавлению сигнала и, следовательно, более низкой избирательности обнаружения. В этом смысле эффективность применения ограничена разрешением массовых чисел. Это является ключевым фактором, которое следует учитывать при выборе выполнения анализов с использованием DART-MS [57].

Метод жидкостной хроматографии (ЖХ) в сочетании с масс-спектрометрией. Методом ЖХ/МС/МС можно изучать изменение концентрации

остатков тетрациклинов (окситетрациклина, тетрациклина и хлортетрациклина) в процессе превращения загрязнённого антибиотиками молока в молочные продукты и влияние этапа снятия сливок и стадии пастеризации [66]. Метод tandemной масс-спектрометрии (МС/МС) предполагает фрагментацию молекулы вещества с использованием тройного квадруполя (в ячейке столкновений под действием ионных частиц). Молекулы тетрациклинов были неравномерно распределены между фракциями производных молока. Самые высокие концентрации были определены в твороге и сыре в диапазонах 0,320–0,48 мг/кг и 0,28–0,56 мг/кг, соответственно. Низкие уровни антибиотиков наблюдались в масле и сыворотке (0,012–0,041 мг/кг). Тетрациклины были обнаружены в простокваше (0,66–0,11 мг/кг), сливках (0,085–0,115 мкг/кг) и пахте (196–221 мкг/кг) на гораздо более высоких уровнях, чем в сливочном масле и сыворотке, но ниже, чем в твороге, молоке и сыре. Единственным недостатком этих тестов является длительное время тестирования.

Таким образом, в зависимости от поставленных задач и возможностей исследователей могут быть применены вышеперечисленные методы определения остаточных количеств антибиотиков в молоке и молочных продуктах.

Заключение

Проведённые исследования показывают множественную лекарственную устойчивость выделенных от животных микроорганизмов, которая является результатом излишне широкого применения антимикробных препаратов для лечения и профилактики бактериальных болезней животных. Применение антибиотиков как кормовых добавок для стимуляции роста и продуктивности животных также приводит к росту резистентности микроорганизмов, вызывающих болезни животных и людей. Наибольшую озабоченность вызывают риски контаминации антибиотиков в молоке и молочных продуктах, качество которых влияет на здоровье подрастающего поколения, т.е. на наше будущее. И тут возникает закономерный вопрос, как сохранить темпы производства без добавок антибиотиков, и какие рекомендации следует дать ветеринарам, если применение антибиотиков неизбежно?

В трёх регионах страны — Ленинградская и Белгородская области, Краснодарский край — запускается пилотная программа системы контроля антимикробных препаратов (СКАМП). В рамках программы используется оборудование, обеспечивающее для производителей бесплатную проверку проб мяса, яиц, молока более чем на 90 антибиотиков. Маркировка «Без антибиотиков» означает, что технология, организованная

на предприятиях обеспечивает выпуск качественной и безопасной продукции. Подразумевается также, что антибиотики не применяются для стимуляции роста и применяются только для лечения продуктивности животных.

Научные исследования показали, что используемые на практике технологические режимы производственных процессов не способны существенно снизить исходное содержание антибиотиков в сырье. Поэтому единственным способом обеспечения безопасности продуктов питания по содержанию в них остаточного количества антибиотиков является жёсткий входной приёмочный контроль закупаемого сырья, в т. ч. и путём разработки и применения высокочувствительных методик определения содержания антибиотиков.

Основными правилами по предотвращению попадания остатков антибиотиков в сельскохозяйственное сырье и продукты питания в количествах, превышающие предельно допустимые нормы, являются:

- запрет на использование в качестве пищевого сырья животного происхождения, полученного от животных, подвергшихся воздействию натуральных и синтетических антибиотиков и других лекарственных средств для ветеринарного применения, введённых перед убоем до истечения сроков их выведения из организмов таких животных;

- запрет на использование в качестве пищевого сырья молока, полученного от животных, подвергшихся воздействию антибиотиков и других лекарственных средств для ветеринарного применения, до истечения сроков их выведения из организмов таких животных;

- мониторинг и контроль ветеринарного состояния на ферме;

- контроль сопроводительной документации на каждую партию сельскохозяйственного сырья животного происхождения, в т. ч. ветеринарного свидетельства;

- прослеживаемость сельскохозяйственного сырья и продуктов питания с использованием государственной информационной системы «Меркурий ХС»;

- приёмочный входной контроль сырья на перерабатывающем предприятии;

- периодический приёмочный контроль готовой продукции на содержание антибиотиков.

Раз в полгода необходимо проверять производство молочной продукции на содержание остаточных количеств указанных антибиотиков (левомецитин, пенициллин, тетрациклин и стрептомицин).

В мировой практике рекомендована классификация антибиотиков федерального правительства США (FDA), в которой они разделены на три группы в зависимости от возможности исполь-

Таблица 2. Основные группы антибиотиков, используемых для лечения человека и животных
Table 2. Major groups of antibiotics used to treat humans and animals

Класс	Ветеринарные*	Медицинские
Пенициллины** (бета-лактамы)	Амоксициллин	Пенициллин G (прокаин)
Макролиды***	Тилозин*, Азитромицин	Эритромицин, Азитромицин
Аминогликозиды***	Апрамицин*, Неомицин, Гентамицин	Гентамицин
Фторхинолоны***	Энрофлоксацин*, Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Офлоксацин	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Офлоксацин
Тетрациклины**	Хлортетрациклин*, Окситетрациклин	Доксициклин
Фениколы	Флорфеникол*, Тиамфеникол	Хлорамфеникол
Цефалоспорины*** (бета-лактамы)	Цефалексин	Цефтазидим, Цефексим
Полипептиды	Энрамицин*	Бацитрацин
Стрептограмины**	Вирджиниамицин*	Синергид (Квинпристин-далфопристин)
Плевромутилины***	Тиамулин*	Ретапамулин

Примечание. * — препараты, применяемые только в ветеринарии; ** — важный класс антибиотиков для развития резистентности; *** — критически важный класс антибиотиков для развития резистентности.

Note. * — drugs used only in veterinary medicine; ** — an important class of antibiotics for resistance development; *** — a critically important class of antibiotics for resistance development.

зования для лечения людей (медицинские) и животных (ветеринарные) (табл. 2) [67]:

1. Медицинские антибиотики для использования только у людей, они не рекомендованы для лечения животных.

2. Медицинские и ветеринарные антибиотики для использования у людей и животных, эта группа должна использоваться у животных только по терапевтическим показаниям и под присмотром ветеринара.

3. Ветеринарные антибиотики разработаны и разрешены для использования только у животных, поскольку животные восприимчивы к заболеваниям, которые не распространяются на людей и, кроме того, у них другие требования к здоровью, нежели у людей.

В лечении животных предлагаются антибиотики, которые с точки зрения развития резистентности микроорганизмов имеют наименьшую безопасность. В выборе антибиотиков, рекомендуемых для лечения животных, необходимо руководствоваться основными правилами: использовать антибиотики, рекомендуемые только как ветеринарные, желательно не имеющие аналогов среди препаратов, используемых в медицинских целях. Антибиотики разных классов по-разному влияют на развитие микроорганизмов. Рекомендовано не использовать те антибиотики, которые относятся к одному классу по химическому строению. Дело в том, что, как правило, из-за общего для всей группы механизма действия устойчивость бактерий к одному антибиотику, часто распространяется ко всему классу этих антибиотиков.

Исключительно к ветеринарным лекарственным препаратам относят антибиотики разных классов: тилозин (макролиды), апрамицин (аминогликозиды), энрофлоксацин (фторхинолоны), хлортетрациклин (тетрациклины), вирджиниамицин (стрептограмины), флорфеникол (амфе-

николы), энрамицин (полипептиды) и тиамулин (плевромутилины).

Но поскольку в ветеринарии применяются антибиотики тех же классов, что и в медицине, не рекомендованы к применению любые пенициллины, тетрациклины и стрептограмины, поскольку они важны с точки зрения опасности развития резистентности. И особенно не рекомендованы для использования антибиотики классов: макролидов, аминогликозидов, фторхинолонов, цефалоспоринов и плевромутилинов, которые критически важны из-за развития резистентности.

Председатель Правительства Д. А. Медведев 4 октября 2017 г. утвердил внесённую Минздравом России Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (утв. распоряжением Правительства РФ 25.09.2017 г. N 2045-р, далее — Стратегия) [68].

Определены три основных направления Стратегии: 1) снижение количества применяемых антибиотиков в животноводстве; 2) обучение врачей правильному их назначению; 3) ужесточение контроля над отпуском таких лекарств. Принятая Стратегия должна помочь решению проблемы антибиотикорезистентности в РФ.

Основные рекомендации сводятся к следующему.

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует фермерам и пищевой промышленности прекратить регулярное использование антибиотиков в целях стимулирования роста и профилактики болезней среди здоровых животных, использовать их только для лечения животных в случае крайне необходимости.

2. Антибиотики, используемые для животных, необходимо выбирать среди тех, которые, согласно классификации ВОЗ, являются «наименее важными» для здоровья людей и не входят в число

«высокоприоритетных критически важных» антибиотиков. Такие антибиотики часто являются препаратами последней линии или входят в число ограниченных препаратов, доступных для лечения тяжёлых бактериальных инфекций у людей.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи; данное исследование проведено при поддержке Минобрнауки России в рамках согла-

шения № 075-15-2020-905 от 16 ноября 2020 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Агротехнологии будущего».

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

Литература/References

1. Экономика, 19:00, 14 марта 2016. <https://www.interfax.ru/business/498421>. [Ekonomika, 19:00, 14 marta 2016. <https://www.interfax.ru/business/498421> (in Russian)]
2. Шенеткина С.В. Современные принципы антибиотикотерапии в ветеринарии в Материалах V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» СПб.: 2019; 230–232. [Shchetkina S.V. Sovremennye printsipy antibiotikoterapii v veterinarii v Materialakh V-go Mezhduнародного kongressa veterinarnykh farmakologov i toksikologov «Effektivnye i bezopasnye lekarstvennye sredstva v veterinarii» SPb.: 2019; 230–232. (in Russian)]
3. Симджи III, 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)]
4. Gottlieb D. The production and role of antibiotics in soil. J. Antibiot. 1976; 29 (10): 987–1000. doi:10.7164/antibiotics.29.987.
5. 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)]
6. В.Чупин. Московский Комсомолец. 26 ноября 2021. https://www.mk.ru/economics/2021/11/26/rossiyskie-syry-okazalis-nabity-antibiotikami.html?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop [V.Chupin. Moskovskiy Komsomolets. 26 noyabrya 2021. https://www.mk.ru/economics/2021/11/26/rossiyskie-syry-okazalis-nabity-antibiotikami.html?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop (in Russian)]
7. Гамаюнов В.М., Кольцов Д.Н. Экологическая безопасность производства молока и профилактика мастита у коров на молочном комплексе. Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». СПб.: 2019; 42–45. [https://spbguv.ru/wp-content/uploads/2019/05](https://spbguv.ru/wp-content/uploads/2019/05/Gamayunov_V.M.,Kol'tsov_D.N.Ekologicheskaya_bezopasnost'_proizvodstva_moloka_i_profilaktika_mastita_u_korov_na_molochnom_komplekse.Materialy_V-go_Mezhdunarodnogo_kongressa_veterinarnykh_farmakologov_i_toksikologov_«Effektivnye_i_bezopasnye_lekarstvennye_sredstva_v_veterinarii»_SPb.:_2019;_42–45._https://spbguv.ru/wp-content/uploads/2019/05) [Gamayunov V.M., Kol'tsov D.N. Ekologicheskaya bezopasnost' proizvodstva moloka i profilaktika mastita u korov na molochnom komplekse. Materialy V-go Mezhduнародного kongressa veterinarnykh farmakologov i toksikologov «Effektivnye i bezopasnye lekarstvennye sredstva v veterinarii». SPb.: 2019; 42–45. <https://spbguv.ru/wp-content/uploads/2019/05> (in Russian)]
8. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis., 2009; 48 (1): 1–12. doi: 10.1086/595011.
9. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discover, and development of new antibiotics. World Health Organization, 2017.
10. Lo'pez D., Vlamakis H., Kolter R. Biofilms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010; 2: 11. doi: 10.1101/cshperspect.a000398.
11. Parrino B., Schillaci D., Carnevale I., Giovannetti E., Diana P., Cirrincione G. et al. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. Eur J Med Chem. 2019; 1 (161): 154–178. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.036
12. Маневич Б.В., Кузина Ж.И., Харитонов Е.Б., Орлова Т.В. Борьба с биоплёнками на молочных предприятиях. Молочная промышленность. 2018; 12: 12–14. [Manevich B.V., Kuzina Zh.I., Kharitonova E.B., Orlova T.V. Bor'ba s bioplenkami na molochnykh predpriyatiyakh. Molochnaya Promyshlennost'. 2018; 12: 12–14. (in Russian)]
13. Шенеткина С.В. Организация системы контроля антимикробных препаратов в условиях сельскохозяйственного производства. Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. 2017; 4 (6): 15–20. [Shchetkina S.V. Organizatsiya sistemy kontrolya antimikrobnnykh preparatov v usloviyakh sel'skokhozyajstvennogo proizvodstva. Aktual'nye Voprosy Sel'skokhozyajstvennoy Biologii. 2017; 4 (6): 15–20. (in Russian)]
14. Practical Antimicrobial Therapeutics. 6. Pages 153–174 in Veterinary Medicine. Book. 11th Edition. Edited by: Kenneth PDC, Stanley WH,

- Grünberg HDW. Elsevier Ltd. 2017. DOI.org/10.1016/B978-0-7020-5246-0.00006-1
15. Янковская В.С. Конференция «Актуальные вопросы молочной промышленности, межотраслевые технологии и системы управления качеством»: сборник научных трудов. Ред. А.Г. Галстян. М.: Издательство и типография «Сад-издат», 2020; 645–651. [Yankovskaya V.S. Konferentsiya «Aktual'nye voprosy molochnoy promyshlennosti, mezhotraslevye tekhnologii i sistemy upravleniya kachestvom»: sbornik nauchnykh trudov. Red. A.G. Galstyan. M.: Izdatel'stvo i tipografiya «Sad-izdat», 2020; 645–651. (in Russian)]
16. Dunchenko N.I., Yankovskaya V.S., Voloshina E.S., Ginzburg M.A., Kupriy A.S. Designing the quality and ensuring food safety based on qualimetric forecasting. Food Science and Technology, 2022 (в печати).
17. Мунеева Л.П., Шелепова С.А. Антибиотики в сельском хозяйстве как фактор формирования антимикробной резистентности и источник контаминации пищевой продукции. Успехи медицинской микологии. 2019; XX: 6. Антимикотики и фунгициды: 441–446. [Muneeva L.P., Sheleva S.A. Antibiotiki v sel'skom khozyajstve kak faktor formirovaniya antimikrobnnoy rezistentnosti i istochnik kontaminatsii pishchevoy produktsii. Uspekhi Meditsinskoj Mikologii. 2019; XX: 6. Antimikotiki i fungitsidy: 441–446. (in Russian)]
18. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. Molecules. 2018; 23 (795). doi: 10.3390/molecules23040795.
19. Минздрав Республики Беларусь. Постановление от 18.01.2010 №9. О внесении дополнений и изменений в постановление от 9 июня 2009 г. № 63 <https://www.fao.org/faolex/results/details/ru/c/LEX-FAOC113033/> [Minzdrav Respubliki Belarus'. Postanovlenie ot 18.01.2010 №9. O vnesenii dopolnenij i izmenenij v postanovlenie ot 9 iyunya 2009 g. № 63 <https://www.fao.org/faolex/results/details/ru/c/LEX-FAOC113033/>]
20. Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) 13.02.2018 № 28 и Кодекс Алиментарис (Codex Alimentarius for residues of veterinary drugs in food CX/MRL 2-2018). <https://www.anses.fr/fr/system/files/report-ccrddf.pdf>. [Resheniya Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii (EEK) 13.02.2018 № 28 i Kodeks Alimentaris (Codex Alimentarius for residues of veterinary drugs in food CX/MRL 2-2018). <https://www.anses.fr/fr/system/files/report-ccrddf.pdf>. (in Russian)]
21. Hutchings I.M., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol. 2019; 51: 72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
22. Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Антибиотики и родственные соединения. Научное издание. М.: Лаборатория знаний, 2022; 511. [Shchekotikhin A.E., Olsufeva E.N., Yankovskaya V.S. Antibiotiki i rodstvennye soedineniya. Nauchnoe izdanie. Moscow: Laboratoriya Znaniy, 2022; 511. (in Russian)]
23. Ehrlich J., Bartz Q.R., Smith R.M., Joslyn D.A., Burkholder P.R. Chloromycetin, a new antibiotic from a soil Actinomycete. Science, 1947; 106 (2757): 417. doi: 10.1126/science.106.2757.417. (in Russian)]
24. Справочник химика. Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2003; 46 (5). Иваново, 353. http://ctj.isuct.ru/files/2003/v46_n05_2003_full.pdf [Spravochnik khimika. Izv. vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya. 2003; 46 (5). Ivanovo, 353. http://ctj.isuct.ru/files/2003/v46_n05_2003_full.pdf (in Russian)]
25. Справочник лекарственных средств «Видаль-Ветеринар» <https://www.vidal.ru/veterinar> [Spravochnik lekarstvennykh sredstv «Vidal'-Veterinar» <https://www.vidal.ru/veterinar>]
26. Walsh C., Wencewicz T.A. Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities. Washington, DC: ASM Press, 2016; 43.
27. Rossolini G.M., Arena E., Giani T. Sec. 7. Anti-infective Therapy. Chapter 138 Mechanisms of Antibacterial Resistance. 1181–1196. e1. January 2017. In book: Infectious Diseases. doi:10.1016/B978-0-7020-6285-8.00138-6.
28. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. infl uenzae. Br J Exp Pathol. 1929; 10 (3): 226–236. PMID: PMC2048009.
29. Chain E., Florey H.W., Adelaide M.B., Gardner A.D., Heatley N.G., Jennings M.A. et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. The Lancet. 1940; 236 (6104): 226–228.

30. Ford B.J. Crisis point: the rise and fall of penicillin. *The Microscope J.* 2014; 62 (3); 123–135.
31. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. 2000–2007. НИИAX СГМА, с. 57. <https://microbius.ru/library/pod-red-l-s-strachunskogo-yu-b-belousova-s-n-kozlova-prakticheskoe-rukovodstvo-po-antiinfekcionnoy-himioterapii> [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoy himioterapii (in Russian)]
32. Finlay C., Hobby G.L., Pan S.Y., Regna P.P., Routien J.B., Seeley D.B. et al. Terramycin, a new antibiotic. *Science.* 1950; 111 (2874): 85. doi:10.1126/science.111.2874.85.
33. Boothe J.H., Morton J. II, Petisi J.P., Wilkinson R.G., Williams J.H. Tetracycline. *J Am Chem Soc.* 1953; 75 (18): 4621. doi: 10.1021/ja01114a535.
34. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001; 65 (2): 232–260. doi:10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.
35. The history of antibiotics: Parascandola J. (ed). A Symposium. Madison, Wisconsin: American Institute of the History of Pharmacy, 1980; 136.
36. Применение антибиотиков в ветеринарии и животноводстве. https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_biology/1790/Primenenie. [Primenenie antibiotikov v veterinarii i zhivotnovodstve. https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_biology/1790/Primenenie. (in Russian)]
37. Jonák J., Rychlík I., Streptotricin F Modes and mechanism of microbial growth inhibitors. antibiotics. Ed. Hahn F.E., Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, NY, Tokyo, VI, 1983; 238–247.
38. Патент на изобретение RU 2144292 C1, 2000. Способ получения препарата для борьбы с болезнями растений. [Patent na izobretenie RU 2144292 C1, 2000. Sposob polucheniya preparata dlya bor'by s boleznyami rastenij. (in Russian)]
39. Haupt I., Huberner R., Thrum H. Streptothricin F, An Inhibitor of protein synthesis with miscoding activity. *J Antibiot.* 1978; 31 (11): 1137–1142. doi: 10.7164/antibiotics.31.1137.
40. Викторов А.В., Плеваков Е.Н., Дриняев В.А. Новый метод ВЭЖХ для определения основных компонентов стрептотрицинового комплекса. Анализ нурсеотрицина, гризина и кормогризина. Антибиотики и химиотер. 2006; 51 (2): 8–12. [Viktorov A.V., Pleshakov E.N., Drinyayev V.A. Novy metod VEZhKh dlya opredeleniya osnovnykh komponentov streptotritsinovogo kompleksa. Analiz nurseotritsina, grizina i kormogrizina. *Antibiotiki i khimioter.* 2006; 51 (2): 8–12. (in Russian)]
41. Webb H.E. Illustrative example of probable transfer of resistance determinants from food-producing animals to humans: streptothricins, glycopeptides, and colistin. Annex 5. Summaries of the narrative literature reviews. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. WHO 2017; 59–60. ISBN 978-92-4-155013-0.
42. Кирюткин Г.В., Тимофеев Б.А., Созинов В.А. Справочник ветеринарных препаратов, химиотерапевтические препараты, Киров, 1997; 598. ISBN 5-88186-149-3. <http://antibiotest.ru/2017/01/17/grizin-kormovoj-antibiotik/> [Kirjyutkin G.V., Timofeev B.A., Sozinov V.A. Spravochnik veterinarnykh preparatov, khimioterapevticheskie preparaty, Kirov, 1997; 598. ISBN 5-88186-149-3. <http://antibiotest.ru/2017/01/17/grizin-kormovoj-antibiotik/> (in Russian)]
43. Sarkar P., Yarlagadda V., Ghosh C., Haldar J. A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. *Med Chem Comm.* 2017; 8 (3): 516–533. doi: 10.1039/c6md00585c.
44. Walsh C.T., Wencewicz T.A. Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities. Washington, DC: ASM Press, 2016; 49.
45. Отечественные ветеринарные препараты. <http://www.cnsnb.ru/AKDIL/0031/base/RB/000088.shtm>. [Otechestvennyye veterinarnyye preparaty. <http://www.cnsnb.ru/AKDIL/0031/base/RB/000088.shtm>. (in Russian)]
46. Kosikowski F.V., Jimenez-Flores R. Removal of penicillin G from contaminated milk by ultrafiltration. *J. Dairy Sci.* 1986; 68 (12): 3224–3233.
47. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., Mao N., Palsson B.O., Collins J.J. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell Host & Microbe.* 2017; 22: 757–765. doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.020.
48. Колясников Н.М., Маленко Г.В., Щербинина М.С., Ишмухаметов А.А., Погодина В.В. Выбор антибиотиков для терапии бактериальных инфекций при остром течении клещевого энцефалита. Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2020. с. 34–39. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (6–8 октября 2020 года). Сб. материалов. Ред. В.Г. Акимкин, М. Г. Творогова. Москва ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 2020; 256. ISBN 978-5-9900432-9-9. <https://www.crie.ru/images/science/materials-mdb2020.pdf> [Kolyasnikov N.M., Malenko G.V., Shcherbinina M.S., Ishmukhametov A.A., Pogodina V.V. Vybore antibiotikov dlya terapii bakterial'nykh infektsij pri ostrom techenii kleshchevogo entsefalita. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2020. s. 34–39. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem (6–8 oktyabrya 2020 goda). Sb. materialov. Red. V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moskva FBUN TsNII Epidemiologii Rosпотребнадзора 2020; 256. ISBN 978-5-9900432-9-9. <https://www.crie.ru/images/science/materials-mdb2020.pdf> (in Russian)]
49. Минаева Л.П., Шевелева С.А. Антибиотики в сельском хозяйстве как фактор формирования антимикробной резистентности и источник контаминации пищевой продукции. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 441–444. [Minaeva L.P., Sheveleva S.A. Antibiotiki v sel'skom khozyajstve kak faktor formirovaniya antimikrobnoy rezistentnosti i istochnik kontaminatsii pishchevoj produktsii. *Uspekhi Meditsinskoj Mikologii.* 2019; 20: 441–444. (in Russian)]
50. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules.* 2018; 23: 795. doi:10.3390/molecules23040795.
51. Левина Е.С. Организация исследований и производства отечественных антибиотиков в 1940–1950-х гг. Проблемы и их решение. Институт истории естествознания и техники им. С. И. Вавилова. Годичная научная конференция, 2003. М.: Диполь-Т, 2003; 54–62. [Levina E.S. Organizatsiya issledovaniy i proizvodstva otechestvennykh antibiotikov v 1940-1950-kh gg. Problemy i ikh reshenie. Institut istorii estestvoznaniya i tekhniki im. S.I. Vavilova. Godichnaya nauchnaya konferentsiya, 2003. M.: Dipol'-T, 2003; 54–62. (in Russian)]
52. Yankovskaya V.S., Dunchenko N.I., Voloshina E.S., Laftisheva I.A., Ginzburg M.A. Improving agricultural products risk management approaches based on risk quality and the HACCP Principles. III International Scientific and Practical Conference «Advanced technologies and system research in the cooperative sector of the economy», 2022 (в печати).
53. Янковская В.С., Дунченко Н.И., Волошина Е.С., Кулцова С.В., Маницкая Л.Н. Методология квалитетрии рисков как основа для обеспечения качества и безопасности продукции. Молочная промышленность. 2021; 11: 52–53. [Yankovskaya V.S., Dunchenko N.I., Voloshina E.S., Kuptsova S.V., Manitskaya L.N. Metodologiya kvalimetrii riskov kak osnova dlya obespecheniya kachestva i bezopasnosti produktsii. *Molochnaya Promyshlennost'*. 2021; 11: 52–53. (in Russian)]
54. Приложение N 4 к Техническому Регламенту Таможенного Союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» <https://docs.cntd.ru/document/499050562> и требования ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» <http://www.tsouz.ru/db/techreglam/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>. [Prilozhenie N 4 k Tekhnicheskomu Reglamentu Tamozhennogo Soyuza TR TS 033/2013 «O bezopasnosti moloka i molochnoy produktsii» <https://docs.cntd.ru/document/499050562> i trebovaniya TR TS 021/2011 «O bezopasnosti pishchevoj produktsii» <http://www.tsouz.ru/db/techreglam/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>. (in Russian)]
55. Перечень ветеринарных лекарственных средств, запрещённых для использования продуктивным животным на таможенной территории Евразийского экономического союза (Приложение № 2) к Распоряжению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 19 октября 2021 г. N 170. «О Правилах регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза» <https://www.alta.ru/tamdoc/21r00170/> [Perechen' veterinarnykh lekarstvennykh sredstv, zapreshchennykh dlya ispol'zovaniya produktivnym zhivotnym na tamozhennoy territorii Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza (Prilozhenie № 2) k Rasporyazheniyu Kollegii Evraziyskoj ekonomicheskoy komissii ot 19 oktyabrya 2021 g. N 170. «O Pravilakh regulirovaniya obrashcheniya veterinarnykh lekarstvennykh sredstv na tamozhennoy territorii Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza» <https://www.alta.ru/tamdoc/21r00170/> (in Russian)]
56. Из Регламента Европейского Союза от 22 декабря 2009 г. № 37/2010 по фармакологически активным веществам и их классификации относительно максимальных пределов остатков в пищевых продуктах животного происхождения утверждён список запрещённых веществ ветеринарного применения для продуктивных животных. <http://rshn-tver.ru/news/news-9666/>. (Приложение N 4 к техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) <https://docs.cntd.ru/document/499050562> [Iz Reglamenta Evropeyskogo Soyuza ot 22 dekabrya 2009 g. № 37/2010 po farmakologicheski aktivnym veshchestvam i ikh klassifikatsii otnositel'no maksimal'nykh predelov ostatkov v pishchevykh produktakh zhivotnogo proiskhozhdeniya utverzhden spisok zapreshchennykh veshchestv veterinarnogo primeneniya dlya produktivnykh zhivotnykh. <http://rshn-tver.ru/news/news-9666/>. (Prilozhenie N 4 k tekhnicheskomu reglamentu Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti moloka i molochnoy produktsii» (TR TS 033/2013) <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (in Russian)]
57. Pérez-Rodríguez M., Pellerano R.G., Pezza L., Pezza H.R. An overview of the main foodstuff sample preparation technologies for tetracycline residue determination. *Talanta.* 2018; 182: 1–21. doi: 10.1016/j.talanta.2018.01.058.
58. ГОСТ 31903-2012 <https://docs.cntd.ru/document/1200101976> [ГОСТ 31903-2012 <https://docs.cntd.ru/document/1200101976> (in Russian)]
59. Кальницкая О.И. Ветеринарно-санитарный контроль остаточных количеств антибиотиков в сырье и продуктах животного происхождения. Докторская диссертация. М.: 2008. <http://medical-diss.com/docreader/269032/a/#?page=1> [Kal'nitskaya O.I. Veterinarno-sanitarnyy kontrol' ostatocnykh kolichestv antibiotikov v syr'e i produktakh zhivotnogo proiskhozhdeniya. Doktorskaya dissertatsiya. Moscow: 2008. <http://medical-diss.com/docreader/269032/a/#?page=1> (in Russian)]
60. Статья 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. N 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». <https://docs.cntd.ru/doc->

- ument/1200101976 [Stat'ya 26 Federal'nogo zakona ot 29 iyunya 2015 g. N 162-FZ «O standartizatsii v Rossijskoj Federatsii». <https://docs.cntd.ru/document/1200101976> (in Russian)]
61. Национальный Стандарт Российской Федерации: молоко и молочное сырье. Определение наличия остаточного содержания антибиотиков и лекарственных веществ иммунологическими методами. ГОСТ Р 59507-2021 <https://docs.cntd.ru/document/1200179603> [Natsional'nyj Standart Rossijskoj Federatsii: moloko i molochnoe syr'e. Opredelenie nalichiya ostatocnogo soderzhaniya antibiotikov i lekarstvennykh veshchestv immunologicheskimi metodami. GOST R 59507-2021 <https://docs.cntd.ru/document/1200179603> (in Russian)]
 62. ГОСТ 33526-2015. Межгосударственный стандарт — молоко и продукты переработки молока. Методика определения содержания антибиотиков методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. 2016-07-01. <https://docs.cntd.ru/document/1200127446> [ГОСТ 33526-2015. Mezhhgosudarstvennyj standart — moloko i produkty pererabotki moloka. Metodika opredeleniya soderzhaniya antibiotikov metodom vysokoeffektivnoj zhidkostnoj khromatografii. 2016-07-01. <https://docs.cntd.ru/document/1200127446> (in Russian)]
 63. AOAC. Official Method 995.04, Multiple tetracycline residues in milk, Official Methods of Analysis of AOAC INTERNATIONAL, 19th ed., 2012. https://members.aoc.org/AOAC_Docs/OMA/OMA19Revisions.pdf.
 64. Valenca L.M., de Pavia J. do E., Barbosa S.B.P., Pinheiro I.O., Batista Á.M.V., da Silva M.J.F.B. et al. Evaluation of residues of β -lactam, sulfonamide, tetracycline, quinolone, fluoroquinolone e pyrimidine in raw milk. Food Sci Technol (Campinas). 2021; 41 (3): 603–606. doi: 10.1590/fst.23520.
 65. Izzo L., Rodríguez-Carrasco Y., Tolosa J., Graziani G., Gaspari A., Ritieni A. Target analysis and retrospective screening of mycotoxins and pharmacologically active substances in milk using an ultra-high-performance liquid chromatography/ high-resolution mass spectrometry approach. J Dairy Sci. 2020; 103: 1250–1260. doi: 10.3168/jds.2019-17277.
 66. Gajda A., Nowacka-Kozak E., Gblylik-Sikorska M., Posyniak A. Tetracycline antibiotics transfer from contaminated milk to dairy products and the effect of the skimming step and pasteurisation process on residue concentrations. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2018; 35 (1): 66–76. doi: 10.1080/19440049.2017.1397773.
 67. Sarkar D.J., Mukherjee L., Shakil N.A., Rana V.S., Kaushik P., Debnath S. Antibiotics in Agriculture: Use and Impact. Indian Journal of Ethnopharmacology (IJEPP) 2018; 4 (1): 4–19. <https://www.researchgate.net/publication/325010472>
 68. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>

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 — к. т. н., доцент кафедры управления качеством и товароведения продукции Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского государственного аграрного университета — 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

Дунченко Нина Ивановна — д. т. н., профессор, заведующий кафедрой управления качеством и товароведения продукции Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского государственного аграрного университета — МСХА им. К. А. Тимирязева (РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева). Москва Россия. ORCID:0000-0002-6158-9854. ResearcherID: A-4774-2016. eLIBRARY SPIN-код: 3871-5198; AuthorID: 315962. ScopusAuthor ID: 57209540079

About the authors

Eugenia N. Olsufyeva — D. Sc. in chemistry, Professor, 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 — Ph. D. in technical sciences, 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

Nina I. Dunchenko — D. Sc. in technical sciences, Professor, Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia. ORCID:0000-0002-6158-9854. Researcher ID: A-4774-2016. eLIBRARY SPIN: 3871-5198; AuthorID: 315962 ScopusAuthor ID: 57209540079