

УДК: 619:657

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.77

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАМКАХ ВЕТЕРИНАРНОГО МОНИТОРИНГА

Прасолова О.В. * – к.в.н., ведущий научный сотрудник (0000-0001-8924-2273), **Крылова Е.В.** – к.б.н., ведущий научный сотрудник (ORCID 0000-0003-0080-0158), **Солтынская И.В.** – заведующий отделом (ORCID 0000-0002-6274-5265), **Путинцева А.В.** – научный сотрудник (ORCID 0000-0002-7552-4816), **Тимофеева И.А.** – научный сотрудник (ORCID 0000-0003-0275-0465), **Кирсанова Н.А.** – научный сотрудник (ORCID 0000-0002-1666-3058), **Осипова Ю.А.** – младший научный сотрудник (ORCID 0000-0001-5142-4821), **Иванова О.Е.** – к.в.н., заведующий отделением (ORCID 0000-0002-5030-4876), **Киш Л.К.** – к.в.н., директор (ORCID 0000-0002-3814-7134)

ФГБУ Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов («ВГНКИ»)

*o.prasolova@vgnki.ru

Ключевые слова: гены антибиотикорезистентности, идентификация, ветеринарный мониторинг

Keywords: antibiotic resistance genes, identification, veterinary monitoring

Поступила: 25.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

С помощью полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ) было исследовано 263 образца из окружающей среды, отобранных на объектах содержания животных и птицы, а также фекалий с целью определения генетических детерминант резистентности к пяти классам противомикробных препаратов, таких как тетрациклины (*tetA*, *tetO*, *tetM*) фторхинолоны (*qnrS*, *qnrB*) цефалоспорины, пенициллины (*CTX-M-1*, *CTX-M-9*, *CMY*), полимиксины (*mcr-1*). 95% образцов, протестированных на наличие AMP, показали наличие генов резистентности, связанных с устойчивостью по меньшей мере к двум классам этих антибиотиков широкого спектра действия. Уровень обнаружения маркеров резистентности к тетрациклинам и фторхинолонам было самым высоким. Выявление генетических маркеров резистентности к большинству противомикробных препаратов имеет следующий порядок возрастания: овца→лошадь→коза→ крупный рогатый скот→свинья→птица. Наши исследования коррелируют с тенденцией к тому, что противомикробные препараты используются в большей степени для лечения свиней и птицы, чем для крупного рогатого скота. В образцах из объектов внешней среды идентификация генетических детерминант резистентности была сопоставимой с выявлением в образцах от животных только в птичниках. В образцах фекалий гены резистентности выявляли в два-три раза чаще, чем в образцах из окружающей среды. Исследование показало, какие маркеры резистентности распространены в образцах от животных и окружающей среды, а относительное количество и частота обнаружения данных маркеров могут служить параметром оценки риска дальнейшего распространения антибиотикорезистентности.

ВВЕДЕНИЕ/INTRODUCTION

По данным Европейского центра профилактики и контроля болезней, источником и резервуаром большинства штаммов, вызывающих болезни людей на территории Евросоюза, являются продуктивные животные [1]. Передача микроорганизмов человеку происходит при непосредственном контакте с животными, через пищевые продукты и объекты внешней среды [2]. Интенсивность этой передачи, вероятно, может варьировать в зависимости от вида микроорганизма. Распространение генетических детерминант резистентности является другой потенциальной опасностью, добавляющей сложности данной проблеме [3-5]. Устойчивые штаммы микроорганизмов, контаминирующие пищевые продукты, являются резервуаром генов резистентности и могут передавать их представителям нормальной микрофлоры или другим патогенным бактериям при попадании в организм человека [6]. Воздействие на окружающую среду в свою очередь, в основном связано с неправильным обращением с экскрементами животных, что приводит к загрязнению поверхностных вод, грунтовых вод и почв питательными веществами, органическими веществами и тяжелыми металлами. [7].

Озабоченность вызывает растущая устойчивость микроорганизмов к фторхинолонам и цефалоспорином, так как эти две группы препаратов входят в составленный Всемирной организацией здравоохранения список антибиотиков, критически важных для медицины. В современных условиях глобализации экономики географические границы не препятствуют распространению резистентных к антибиотикам микроорганизмов, поэтому увеличение количества устойчивых штаммов, выделяемых от животных и из продукции животноводства, отмечается повсеместно, в том числе и в нашей стране. Следовательно, контроль за распространением резистентных штаммов

микроорганизмов требует комплексного подхода. Он должен включать мониторинг чувствительности и изучение механизмов резистентности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделяемых от животных, для разработки системы мероприятий по снижению резистентности как в масштабах отдельного хозяйства, так и на региональном уровне [8-10].

Целью данной работы является идентификация генов резистентности в рамках ветеринарного мониторинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ/ MATERIALS AND METHOD

В рамках проведенного исследования в период 2021-2022г было проанализировано на наличие генов резистентности 263 образца от клинически здоровых животных (помет, фекалии, смывы с вымени) и на объектах их содержания. Пробы были отобраны на животноводческих и птицеводческих комплексах в шести федеральных округах РФ: Северо-Кавказском, Дальневосточном, Сибирском, Северо-Западном, Приволжском, Уральском и Центральном (табл.1).

Для постановки ПЦР-РВ использовали собственные методики, разработанные для выявления 9 генов, связанных с 5 различными классами распространенных в ветеринарии антибиотиков, таких как тетрациклины (*tetA*, *tetO*, *tetM*) фторхинолоны (*qnrS*, *qnrB*) цефалоспорины, пенициллины (*CTX-M-1*, *CTX-M-9*, *CMY*), полимиксины (*mcr-1*). Присутствие этих генетических детерминант было дополнительно подтверждено секвенированием по Сенгеру.

Для выделения ДНК сорбционным методом использовали коммерческий набор реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Для амплификации ДНК использовали SynTaq ДНК-полимеразу (Синтол), 10x ПЦР-Буфер-Б (Синтол), реагент «MgCl₂» с концентрацией 25 ммоль/дм³(Синтол), смесь дНТФ 25мМ (Синтол), растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов, меченых флуоресцентными красителями. Постановку ПЦР-РВ осуществляли с

Таблица 1

Список образцов по регионам

Вид материала	Федеральный округ	Кол-во протестированных проб	Вид животного					
			КРС	лошадь	птица	свинья	овцы	козы
Материал от животных	Центральный	21	57%		33%	10%		
	Уральский	12				100%		
	Приволжский	75	40%	21%	25%			13%
	Северо-Западный	11	36%		64%			
	Сибирский	11			45%	55%		
	Дальневосточный	28	36%	29%			36%	
	Северо-Кавказский	20	30%		30%		40%	
итого		178	35%	13%	25%	11%	10%	6%
Образцы объектов внешней среды	Центральный	17	53%		47%			
	Приволжский	21	86%	5%	10%			
	Северо-Западный	3	33%		67%			
	Сибирский	3			100%			
	Дальневосточный	30	33%	33%			33%	
	Северо-Кавказский	11			73%		27%	
итого		85	45%	13%	27%		15%	

использованием амплификаторов Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) и Rotor-Gene 6000 (Corbet Research, Австралия).

Статистическая обработка цифрового материала была проведена с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ/ RESULTS AND DISCUSSION

Исследовано 178 образцов биоматериала от животных – КРС (n=62), птица (n=44), лошадь (n=24), свинья (n=20), овца (n=18) и коза (n=10). Образцы объектов внешней среды (n=85) отбирали на коровниках (n=38), птичниках (n=23), овчарнях (n=13) конюшнях (n=11) (рисунок 1).

Результаты показали наличие детерминант антимикробной резистентности к основным классам антибиотиков в полученных образцах ДНК.

95% образцов (n=249), протестированных на наличие генетических маркеров резистентности, показали наличие генов, связанных с устойчивостью по меньшей мере к двум классам этих антибиотиков широкого спектра действия.

Чаще всего выявляли: в 60% образцов – tetA (n=158), в 52% – tetM (n=138), 48% – tetO (n=127). Плазмидно-опосредованные гены устойчивости к

фторхинолонам: qnrB – обнаружен в 42% (n=111), а qnrS – в 35% (n=92) образцов. Маркеры устойчивости к цефалоспорином, пенициллинам и колистину выявляли реже: CTX-M-1 – в 22% (n=58), CTX-M-9 – в 13% (n=34), CMY – в 24% (n=63), mcr-1 – в 19% (n=50) образцов.

В материале от свиней, коз, птицы и КРС чаще всего идентифицировали целевые гены резистентности к тетрациклинам, более чем в 87%, 83%, 82% и 81% образцов фекалий, к фторхинолонам – в 75%, 100%, 82% и 81%, реже выявляли ген резистентности к колистину – в 15%, 0%, 50% и 15% образцов соответственно. В образцах от лошадей мы идентифицировали минимальное разнообразие генов резистентности, в отличие от образцов из конюшен, где превалировало выявление генов резистентности к пенициллинам, фторхинолонам и тетрациклинам. При исследовании материала от овец выявляли гены резистентности к пенициллинам, колистину, фторхинолонам и тетрациклинам, однако в образцах, отобранных в овчарнях, не выявили генов резистентности. (таблица 2).

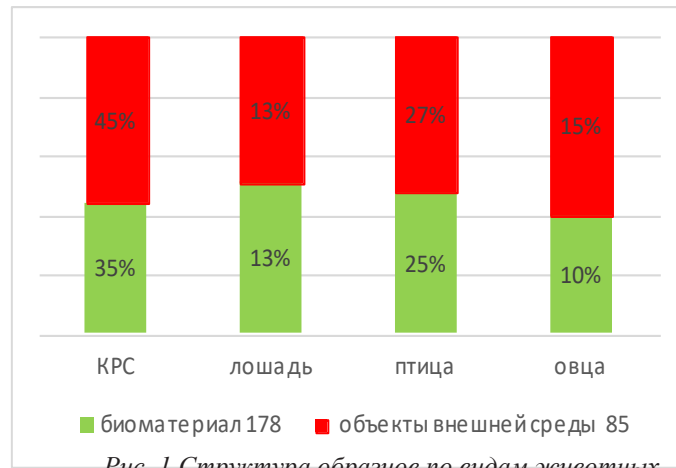


Рис. 1 Структура образцов по видам животных

Таблица 2
Идентификация генетических детерминант резистентности по видам образцов

Вид материала	Вид животного	Кол-во протестированных проб	MCR	CMY	CTX-M-1	CTX-M-9	qnrS	qnrB	tetA	tetO	tetM
			100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Материал от животных	КРС	62	15%	29%	24%	6%	23%	26%	81%	79%	84%
	свинья	20	15%	5%	60%	15%	80%	70%	90%	100%	70%
	овца	18	39%	44%	0	0	11%	17%	28%	0	11%
	коза	10	0	50%	90%	90%	100%	100%	90%	90%	70%
	лошадь	24	17%	0	4%	8%	13%	21%	21%	46%	13%
	птица	44	50%	32%	25%	5%	64%	80%	84%	75%	86%
Итого		178									
Образцы объектов внешней среды	коровник	38	3%	11%	16%	16%	16%	21%	32%	0	21%
	овчарня	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	конюшня	11	0	55%	0	0	45%	73%	91%	0	18%
	птичник	23	22%	26%	17%	30%	30%	52%	52%	22%	52%
Итого		85									
всего		263									

Выявление генетических детерминант к большинству противомикробных препаратов имеет следующий порядок возрастания: овца→лошадь→коза→ крупный рогатый скот→свинья→птица. Наши исследования коррелируют с данными, полученными ранее в Российской Федерации [11, 12] и при исследовании Воескел, 2015 с тенденцией к тому, что противомикробные препараты используются в большей степени для лечения свиней и птицы, чем для крупного рогатого скота. В целом, тетрациклины оставались наиболее используемыми противомикробными

препаратами в ветеринарии во всем мире (40,5% от общего количества) [13].

Высокое разнообразие генов антибиотикорезистентности в образцах предполагает, что может быть несколько источников резистентных бактерий или возможный обмен штаммами или поток генов между различными штаммами из-за переноса мобильных генетических элементами. [14].

Из 178 образцов, отобранных от животных, выявление генетических маркеров устойчивости к противомикробным препаратам имеет следующий порядок

возрастания: полимиксины → пенициллины → цефалоспорины → фторхинолоны → тетрациклины. Из 85 образцов внешней среды корреляция сопоставима с исследованиями образцов от животных, однако маркеров к цефалоспорином выявляли меньше, чем к пенициллинам. (рисунок 2).

Результаты показали обильное наличие детерминант антимикробной резистентности к основным классам антибиотиков в образцах фекальной ДНК. Исследование показало наличие генов резистентности в образцах от клинически здоровых животных и на объектах их содержания.

В образцах из объектов внешней среды идентификация генетических детерми-

нант резистентности была сопоставимой с выявлением в образцах от животных только в птичниках. Нами не обнаружено исследуемых генетических маркеров резистентности из образцов объектов окружающей среды только в образцах из овчарни (Дагестан – 3 образца). При анализе 8 образцов фекалий из того же хозяйства, обнаружен ген устойчивости к фторхинолонам *qnrS* у одного животного. В образцах фекалий гены резистентности выявляли в два-три раза чаще, чем в образцах из окружающей среды. Идентификация маркеров резистентности к фторхинолонам и тетрациклам была самой высокой.

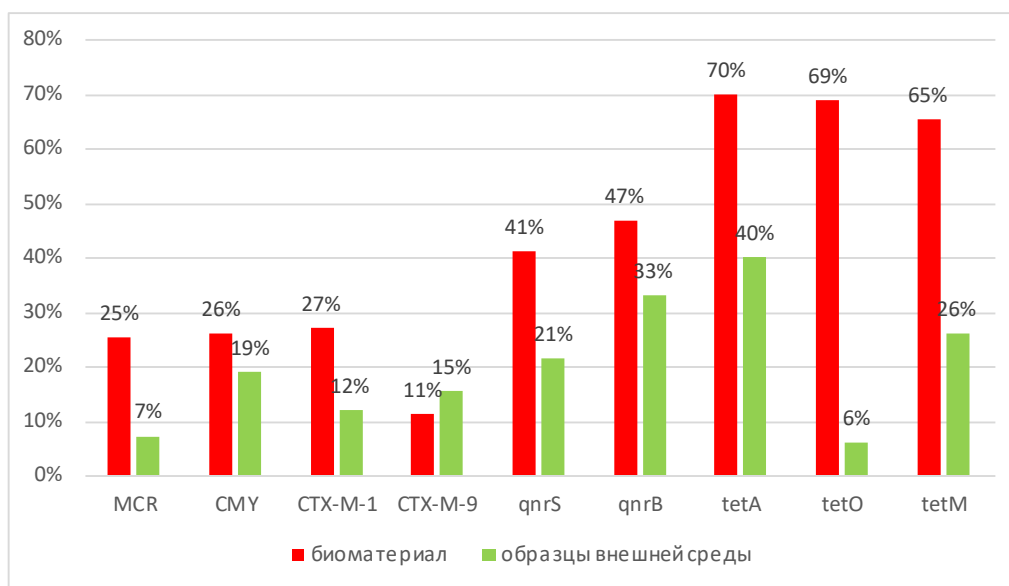


Рис. 2 Идентификация генетических детерминант резистентности в образцах

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Данное исследование является начальным этапом изучения состава резистомы образцов от клинически здоровых животных и объектов их содержания для понимания циркуляции генов резистентности. В таких ситуациях

использование ПЦР-РВ и секвенирования по Сэнгеру, может служить эффективным молекулярным инструментом изучения генетических маркеров резистентности.

Исследование позволило нам понять, какие маркеры резистентности, связан-

ные с различными классами антибиотиков, присутствуют в микробиоме образцов от клинически здоровых животных и объектах окружающей среды в животноводческих и птицеводческих хозяйствах. Относительное количество и частота встречаемости маркеров резистентности исследованных образцов будут служить параметрами для понимания и оценки риска потенциальной угрозы распространения резистентности.

Динамичность ситуации с распространением резистентности к антимикробным препаратам требует постоянного накопления новых сведений специалистами разного ведомственного подчинения с целью составления оптимального алгоритма действий для преодоления резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, в частности в отношении создания банка резистентных штаммов [15]. Осуществление комплексного ветеринарного мониторинга устойчивости к противомикробным препаратам на территории РФ, в том числе с использованием молекулярно-биологических методов, позволяет оценить возможность применения различных антибиотиков в хозяйствах разных субъектов РФ.

Исследование финансировалось Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору, научно-исследовательская работа (БН62 подтема 52) 1022040700237-0-4.3.1 ««Ветеринарный мониторинг резистентности бактерий к антимикробным средствам»».

IDENTIFICATION OF RESISTANCE GENES IN THE FRAMEWORK OF VETERINARY MONITORING

Prasolova O.V., Krylova E.V., Soltynskaya I.V., Putintseva A. V., Timofeeva I.A., Kirsanova N.A., Osipova Yu.A., Ivanova O.E., Kish L.K.

The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality

ABSTRACT

Real-time polymerase chain reaction

(PCR-PT) was used to examine 263 environmental samples from animal and poultry facilities, as well as faeces, to determine the genetic determinants of resistance to five classes of antimicrobials such as tetracyclines (*tetA*, *tetO*, *tetM*) fluoroquinolones (*qnrS*, *qnrB*) cephalosporins, penicillins (*CTX-M-1*, *CTX-M-9*, *CMY*), polymyxins (*mcr-1*). 95% of samples tested for AMR showed the presence of resistance genes associated with resistance to at least two classes of these broad-spectrum antibiotics. The level of detection of resistance markers to tetracyclines and fluoroquinolones was the highest. The detection of genetic markers of resistance to most antimicrobials has the following ascending order: sheep → horse → goat → cattle → pig → poultry. Our studies correlate with a trend towards more antimicrobial use in pigs and poultry than in cattle.

In samples from environmental objects, the identification of genetic determinants of resistance was comparable to the detection in samples from animals only in poultry houses. In faecal samples, resistance genes were detected two to three times more often than in environmental samples.

The study showed which resistance markers are common in the fecal microbiome and environmental samples, and the relative amount and frequency of detection of these markers can serve as a risk assessment parameter for the further spread of antibiotic resistance.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с точки зрения безопасности пищевых продуктов в Европе. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Режим доступа: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf;
2. de Carvalho FM, Valiatti TB, Santos FF, Silveira ACO, Guimarães APC, Gerber AL, Souza CO, Cassu Corsi D, Brasiliense DM, Castelo-Branco DSCM, Anzai EK, Bessa-Neto FO, Guedes GMM, de Souza GHA, Lemos LN, Ferraz LFC, Bahia MNM, Vaz MSM, da Silva RGB, Veiga R, Simionatto

- S, Monteiro WAP, Lima WAO, Kiffer CRV, Campos Pignatari AC, Cayô R, de Vasconcelos ATR, Gales AC. Exploring the Bacteriome and Resistome of Humans and Food-Producing Animals in Brazil. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0056522. doi: 10.1128/spectrum.00565-22. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35993730; PMCID: PMC9602611.
3. Diene, S.M. Carbapenemase genes and genetic platform in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species/S.M.Diene, J.M.Rolain // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol.20. – P.831-838.
4. Overdeest, I. Extended-Spectrum β -lactamase Genes of Escherichia coli in Chicken Meat and Humans, the Netherlands/I.Overdeest, I.Willemsen, M. Pijnsburger, A.Eustace, Li Xu et al.//*Emerging Infectious Diseases*. 2011– vol.17. - №7. – P.1216 – 1222., doi: 10.3201/eid1707.110209.
5. Randall, L.P. Prevalence of Escherichia coli carrying extended-spectrum β -lactamases (CTX-M and Tem-52) from broiler chicken and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009/L.P.Randall, C.Clouting, R.A.Horton, N.G.Coldman, G.Wu, F.A.Clifton-Hadley et al.//*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – Vol.66. – P.86-95 doi:10.1093/jac/dkq396
6. Gerber P, Chilonda P, Franceschini G, Menzi H. Geographical determinants and environmental implications of livestock production intensification in Asia. *Bioresour Technol*. 2005 Jan;96(2):263-76. doi: 10.1016/j.biortech.2004.05.016. Erratum in: *Bioresour Technol*. 2005 Sep;96(13):1525-8. PMID: 15381225
7. Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистенция, её объём, разнообразие и развитие. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2013;58(5-6):38-48.
8. Забровская А.В., Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации, док. вет. наук: 06.02.02. - ФГБОУ ВО СПбГУВМ, СПб, 2019 - 323 с.
9. Макавчик С.А., Бактериальные болезни крупного рогатого скота, вызванные полирезистентными микроорганизмами (диагностика, лечение и профилактика) док. вет. наук: 06.02.02, ФГБОУ ВО СПбГУВМ, СПб, 2021 - 370 с.
10. Макавчик, С.А. Лабораторные методы контроля полирезистентных возбудителей бактериальных болезней животных и рациональное применение антимикробных препаратов / С.А. Макавчик, А.А. Сухинин, С.В. Енгашев, А.Л. Кротова - СПб.: изд-во ВВМ, 2021 г. – 152 с. : ил.
11. Прасолова О.В., Анализ распространения генетических детерминант резистентности к тетрациклинам, цефалоспорином, пенициллинам, фторхинолонам и колистину в рамках ветеринарного мониторинга на территории РФ, Прасолова О.В., Тимофеева И.А., Осипова Ю.А., Акинина Т.Н., Крылова Е.В., Кирсанова Н.А., Куриченкова Е.О., Путинцева А.В., Богомазова А.Н., Леухина О.О., Солтынская И.В // *KMAX*. 2022. Т.24. Приложение 1, С.29.
12. Балагула Т.В., Антибиотики в ветеринарии: загрязнение продукции животноводства, Балагула Т.В., Лаврухина О.И., Батов И. В., Макаров Д.А., Третьяков А.В., / *Международный вестник ветеринарии*. 2022. – № 4. – С.174-179, DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.4.174
13. Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals, 6th edition, <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/a-sixth-annual-report-amu-final.pdf>, дата обращения 02.08.2022
14. Katala, B.Z., Misinzo, G., Mshana, S.E. *et al*. Genetic diversity and risk factors for the transmission of antimicrobial resistance across human, animals and environmental compartments in East Africa: a review. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 127 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00786-7>
15. Тутельян, А. В. Факторы риска развития устойчивости к противомикробным препаратам в рамках концепции «Единое здоровье» / А. В. Тутельян // *Материалы*

XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, В.Г. Акимкина. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – С. 89-90. – EDN EOBVOJ.

REFERENCES

1. Combating antibiotic resistance for food safety in Europe. World Health Organization. European regional bureau. Access mode: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf;
2. de Carvalho FM, Valiatti TB, Santos FF, Silveira ACO, Guimarães APC, Gerber AL, Souza CO, Cassu Corsi D, Brasiliense DM, Castelo-Branco DSCM, Anzai EK, Bessaneto FO, Guedes GMM, de Souza GHA, Lemos LN, Ferraz LFC, Bahia MNM, Vaz MSM, da Silva RGB, Veiga R, Simionatto S, Monteiro WAP, Lima WAO, Kiffer CRV, Campos Pignatari AC, Cayô R, de Vasconcelos ATR, Gales AC. Exploring the Bacteriome and Resistome of Humans and Food-Producing Animals in Brazil. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0056522. doi: 10.1128/spectrum.00565-22. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35993730; PMCID: PMC9602611.
3. Diene, S.M. Carbapenemase genes and genetic platform in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species/S.M.Diene, J.M.Rolain // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2014. - Vol.20. – P.831-838.
4. Overdevest, I. Extended-Spectrum β -lactamase Genes of Escherichia coli in Chicken Meat and Humans, the Netherlands/I.Overdevest, I.Willemsen, M. Pijnsburger, A.Eustace, Li Xu et al.//*Emerging Infectious diseases*. 2011–vol.17. - No. 7. – P.1216 – 1222., doi: 10.3201/eid1707.110209.
5. Randall, L.P. Prevalence of Escherichia coli carrying extended-spectrum β -lactamases (CTX-M and Tem-52) from broiler chicken and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009/L.P.Randall, C.Clouting, R.A.Horton, N.G.Coldman, G.Wu, F.A. Clifton-Hadley et al.//*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2011. - Vol.66. – P.86-95 doi:10.1093/jac/dkq396
6. Gerber P, Chilonda P, Franceschini G, Menzi H. Geographical determinants and environmental implications of livestock production intensification in Asia. *Biore-sour Technol*. 2005 Jan;96(2):263-76. doi: 10.1016/j.biortech.2004.05.016. Erratum in: *Biore-sour Technol*. 2005 Sep;96(13):1525-8. PMID: 15381225
7. Vinogradova K.A., Bulgakova V.G., Polin A.N., Kogevin P.A. Resistance of microorganisms to antibiotics: resistome, its volume, diversity and development. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(5-6):38-48.
8. Zabrovskaya A.V., Epizootological analysis of the spread of antibiotic-resistant strains of pathogens of infectious diseases of agricultural animals in the North-Western Federal District of the Russian Federation, doc. vet. Sciences: 06.02.02. - FGBOU VO SPbGUVU, St. Petersburg, 2019 - 323 p.
9. Makavchik S.A., Bacterial diseases of cattle caused by multiresistant microorganisms (diagnosis, treatment and prevention), doc. vet. Sciences: 06.02.02, SPbGUVU, St. Petersburg, 2021 - 370 p.
10. Makavchik, S.A. Laboratory methods for the control of multiresistant pathogens of bacterial animal diseases and the rational use of antimicrobial drugs / S.A. Makavchik, A.A. Sukhinin, S.V. Engashev, A.L. Krotova - St. Petersburg: VVM publishing house, 2021 - 152 p. : ill.
11. Prasolova O.V., Analysis of the distribution of genetic determinants of resistance to tetracyclines, cephalosporins, penicillins, fluoroquinolones and colistin in the framework of veterinary monitoring on the territory of the Russian Federation, Prasolova O.V., Timofeeva I.A., Osipova Yu. A., Akinina T.N., Krylova E.V., Kirsanova N.A., Kurichenkova E.O., Putintseva A.V., Bogomazova A.N., Leukhina O.O., Soltyn-

skaya I. In // КМАН. 2022. V.24. Annex 1, p.29.

12. Balagula T.V., Antibiotics in veterinary medicine: contamination of livestock products, Balagula T.V., Lavrukchina O.I., Batov I.V., Makarov D.A., Tretyakov A.V., / International Bulletin of veterinary medicine. 2022. - No. 4. - P.174-179, DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.4.174

13. Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals, 6th edition, <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/a-sixth-annual-report-amu-final.pdf>, accessed 02.08.2022

14. Katale, B.Z., Misinzo, G., Mshana, S.E. et al. Genetic diversity and risk factors for the transmission of antimicrobial resistance across human, animals and environmental

compartments in East Africa: a review. Antimicrob Resist Infect Control 9, 127 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00786-7>

15. Tutelyan, A. V. Risk factors for the development of resistance to antimicrobial drugs within the concept of "One Health" / A. V. Tutelyan // Proceedings of the XII Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists, Moscow, October 26–28, 2022 / Edited by A.Yu. Popova, V.G. Akimkin. - Moscow: Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. - P. 89-90. – EDN EOBVOJ.