

УДК: 619: 616. 98: 579-084

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.2.62

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Гусев А.А.¹ – д-р ветеринар. наук, член-корреспондент РАН, проф., советник директора; Авилов В.М.² – д-р ветеринар. наук, член-корреспондент РАН, проф.; Стекольников А.А.^{3*} – д-р ветеринар. наук, академик РАН, проф. каф. общей частой и оперативной хирургии; Енгашев С.В.⁴ – д-р ветеринар. наук, академик РАН, проф., генеральный директор

¹ ООО «Ветпоставка»

² ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный
агротехнологический университет»

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

⁴ ООО «НВЦ Агроветзащита»

*stekolnikov-anatolii@mail.ru

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикоустойчивость, инфекции, бактерии, иммунитет, вакцины, пробиотики, бактериофаги, иммуностимуляторы, резистентность.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, infections, bacteria, immunity, vaccines, probiotics, bacteriophages, immunostimulants, resistance.

Поступила: 25.04.2025

Принята к публикации: 06.06.2025

Опубликована онлайн: 20.06.2025



РЕФЕРАТ

Проблемы возникновения, распространения и эволюции резистентности микробов к антибиотикам находятся в центре внимания клинической микробиологии. Антибиотикорезистентность расценивают как одну из значимых угроз для человечества и животноводства в XXI веке. Это связано с тем, что на фоне замедления разработки новых антимикробных препаратов наблюдается повсеместный рост резистентности к ним и появление панрезистентных штаммов микробов. В настоящее время проблема микробной резистентности бактерий к антибиотикам приняла угрожающие масштабы, что приводит к снижению эффективности терапии бактериальных инфекций и необходимости применения более дорогостоящих препаратов. Антибиотикоустойчивость бактериальных штаммов возникла в результате неконтролируемого, а в ряде случаев необоснованного применения антибиотиков в сельском хозяйстве и медицине. Привычные бактериальные инфекции в будущем могут стать неизлечимыми, в следствие чего возникнут массовые болезни среди населения и животных. Серьезность сложившейся ситуации побудила Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) составить перечень антибиотикорезистентных возбудителей, распространение которых вызывает наибольшую угрозу. Указанная инициатива ВОЗ имела целью привлечь внимание всех заинтересованных сторон, включая исследовательские

организации, фармацевтические компании и правительственные структуры, к решению проблемы нарастающей резистентности микробов к антибиотикам. Решение проблемы может быть найдено в разработке четких, научно обоснованных правил применения антибиотиков и поиска альтернативных препаратов. В статье представлен обзор основных причин развития антибиотикоустойчивости микроорганизмов, а также краткие сведения о наиболее интересных подходах к созданию новых антибактериальных средств и проанализированы наиболее перспективные из них (вакцины, пробиотики, фаги, иммуностимуляторы, технологическая профилактика и др.).

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Инфекционные болезни во все времена были главными врагами человека. История знает множество примеров опустошительных последствий чумы, холеры, тифа, дизентерии, кори. Достаточно вспомнить, что упадок Древней Греции и Рима связан не столько с войнами, сколько с чудовищными эпидемиями чумы, уничтожившими большую часть населения. В XIV веке чума погубила треть населения Европы. Болезни, вызываемые различными бактериями, уносили миллионы человеческих жизней и вызывали массовую гибель животных. Революционным событием в лечении и профилактике бактериальных инфекций стало открытие в начале 20 века А. Флемингом пенициллина. Пенициллин стал известен на всех континентах, спас миллионы человеческих жизней и предотвратил массовую гибель животных. Открытие Флеминга положило начало совершенно новому научному направлению, знаменовавшему новую эру в биологии и медицине – эру антибиотиков. Появление антибиотиков знаменовало колоссальный прорыв в борьбе с бактериальными инфекциями в медицине и сельском хозяйстве. Однако, несмотря на большое количество имеющихся антибиотиков, инфекционные бактериальные болезни остаются до сих пор одной из главных причин патологии среди людей и животных, поэтому антибиотики принадлежат к числу наиболее назначаемых лекарств во всем мире. Антибиотики являются важным компонентом в профилактике и лечении бактериальных заболеваний в медицине и ветеринарии. Их рациональное и обоснованное применение в животноводстве и птицеводстве во многом определяет эффектив-

ность проводимых мероприятий, что повышает экономические показатели хозяйственных предприятий. В настоящее время в России используется около 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов приближается к 200. Однако, несмотря на широкий ряд различных антибиотиков с учётом самых новейших, эффективность их применения, судя по росту бактериальных заболеваний, оценивается неоднозначно.

В последние десятилетия стали регулярно появляться сведения о неэффективности применения некоторых антибиотиков в медицине и ветеринарии. Всё больше основных лекарственных средств перестают действовать на бактерии. Антибиотикоустойчивые бактерии с лекарственной устойчивостью стремительно распространяются по всему миру, что ставит под угрозу достижения современной медицины и ветеринарии. Возвращение в доантибиотиковую эру может привести к неизлечимости и неконтролируемому росту многих инфекционных болезней. Возникшая проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам в настоящее время является одной из самых актуальных проблем в терапии бактериальных заболеваний и угроз для человечества в XXI веке [3, 16]. Значимость данной проблемы определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и ветеринарию, а также общество в целом. По сообщению президента Общества инфекционной терапии Матиаса Плетца, к 2050 году от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, могут умереть 39 миллионов человек по всему миру. Уже сейчас в одном лишь Европейском Союзе ежегодно погибает 35 тысяч человек от ин-

фекций, вызванных устойчивыми патогенами. Нехватка новых антибиотиков и недостаточное финансирование соответствующих исследований способствуют усугублению кризиса. С 2017 года было одобрено всего лишь 12 новых антибиотиков. Фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых антибиотиков, так как препарат становится невостребованным в связи с быстро формирующейся антибиотикорезистентностью. Финансовые затраты на разработку и продвижение препарата на рынок сбыта не всегда оправданы. Не смотря на существующую проблему, за последние годы использование антибиотиков не только не остановилось, но даже возросло. Это связано с тем, что на фоне замедления разработки новых антимикробных препаратов наблюдается повсеместный рост резистентности к ним и появление панрезистентных штаммов микробов для борьбы, с которыми применяют комплекс антибиотиков и их повышенные дозы [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Нами был проведен анализ современных возможностей по снижению антибиотикорезистентности и альтернативные методы профилактики и борьбы с бактериальными инфекциями, а также существующие нормативно-правовые документы, которые регулируют данное направление.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Широкое распространение резистентных микроорганизмов, в животноводческих и птицеводческих комплексах сопровождается большими экономическими потерями. Серьезность сложившейся ситуации побудила Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) составить перечень антибиотикорезистентных возбудителей, распространение которых вызывает наибольшую угрозу. В этот список, опубликованный в феврале 2017 г., вошли 12 видов бактерий, в том числе устойчивые к карбапенемам представители семейства Enterobacteriaceae, карбапенемрезистентные *Acinetobacter* spp. и

Pseudomonas spp., а также нечувствительные к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*. По прогнозам ВОЗ, уже через 10–20 лет большинство микроорганизмов приобретут устойчивость к существующим антибиотикам. Международное сообщество признало резистентность как одну из глобальных проблем, которая наносит существенный урон экологическому равновесию планеты и здоровью человечества. Если раньше антибиотики спасали жизни людей, животных и птиц, то сегодня они теряют свою эффективность.

Появление устойчивости к антибиотикам – это естественный биологический феномен, отражающий в действии эволюционные законы изменчивости и естественного отбора с той лишь разницей, что в качестве фактора «отбора» выступает деятельность человека, а именно нерациональное применение антибиотиков. Гены резистентности к антибиотикам, как и сами антибиотики, существуют с древних времен [13].

Устойчивость микроорганизмов различают двух типов:

- Первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишени для лекарственного вещества, непроницаемости мембраны клетки, ферментативной активностью возбудителя;

- Вторичную (приобретённую), - бактерия может, изменить клеточную оболочку, которая не пропустит антибиотик в свою внутреннюю среду и может «научиться» энзиматически его разрушать. Это естественное явление, которое нельзя полностью ликвидировать, либо избежать. В таких условиях антибиотик не влияет на более стойкие особи микробов. Более того, он улучшает условия для их размножения путём подавления конкурирующих бактерий антибиотиками. В результате, через некоторое время после лечения у человека и животных обнаруживают рецидив болезни, но уже вызванный возбудителем, устойчивым к антибиотикам.

В профессиональной литературе стал всё чаще появляться термин

«супербактерии». Это бактериальные микроорганизмы, обладающие устойчивостью ко всем известным антибиотикам. Устойчивость бактерий к антибиотикам развивается вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость. Оказалось, что супербактерии отличаются от остальных наличие фермента металло- β -лактомазы -1 Нью-Дели, который обеспечивает панрезистентность т.е. ни один антибиотик не способен воздействовать на этот микроорганизм ни бактерицидно, ни бактериостатически. Вероятность передачи гена устойчивости от бактерии к бактерии велика, так как он обнаруживается в плазмидах - дополнительных носителях генетической информации. Генетический материал плазмид передаётся между бактериями горизонтально, без деления, по цитоплазматическим мостикам, по которым из одной клетки в другую транспортируются кольцевые РНК (плазмиды). Разновидность таких бактерий становится всё больше. Это в первую очередь возбудители анаэробной и аэробной инфекции - клостридии, золотистый стафилококк, клебсиеллы, псевдомонады, ацинобактер, а также самый частый патоген при воспалительных заболеваниях - кишечная палочка. Подробно о механизмах бактериальной резистентности к антибиотикам можно ознакомиться по работам [8, 12, 15].

Главная причина развития резистентности бактерий к антибиотикам в ветеринарии это повсеместное применение в кормах противомикробных стимуляторов роста животных и птиц. Первопричиной послужили исследования, показавшие положительное влияние пенициллина на здоровье и ускоренные темпы роста животных. Начиная с 50-х годов прошлого века антибиотики стали широко применяться с кормами, как стимуляторы роста [21].

Всемирная организация здравоохранения пришла к заключению, что ненадлежащее применение антибиотиков в животноводстве является основополагаю-

щим фактором, способствующим появлению и распространению антибиотикоустойчивых микроорганизмов, и что необходимо ограничить использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в кормах животных. С 2006 г. во всех странах Евросоюза полностью исключено применение кормовых антибиотиков. В ряде стран ограничения по применению кормовых антибиотиков распространяется не на все антибиотики, а на некоторые из них. В России кормовые антибиотики применяются в период выращивания животных, но за несколько недель до забоя животных их исключают из рациона. Во многих хозяйствах кормовые антибиотики используют не только как стимуляторы роста, но как мера, направленная на профилактику патогенных бактерий, циркулирующих среди животноводческих и особенно птицеводческих ферм. В этом случае, антибиотики вносятся в дозах, в несколько раз превышающих дозы для стимуляции роста. Это позволяет прикрыть зоотехнические и ветеринарно-санитарные недостатки, существующие на фермах. Во многих странах приняты государственные программы по борьбе с антибиотикорезистентностью.

В развитии антибиотикорезистентности большая роль отводится неправильному использованию антибиотиков и несоблюдению доз и кратности приема. При лечении антибиотиками следует строго соблюдать дозу и длительность применения для поддержания постоянной концентрации препарата в крови. Если неправильно подобран антибиотик, его дозировка, кратность, либо нарушена длительность приёма, то бактерии не гибнут, а мутируют с образованием устойчивых штаммов. В связи с тем, что лабораторный анализ по определению возбудителя заболевания и его чувствительности к антибиотикам занимает около трёх и более дней, а лечение нужно начинать немедленно, то препараты часто назначаются без проведения необходимых исследований. В этих случаях ветврач использует антибиотики, основываясь на условиях возникновения инфек-

ции, особенностях клинической картины и эффективности применения антибиотиков при предыдущих вспышках заболевания. Это объясняет причину использования антибиотиков при возникновении заболевания без определения чувствительности бактерий, вызвавших заболевание к применяемым препаратам, либо против заболеваний неинфекционной природы или вирусной этиологии, что содействует появлению устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий. При лечении возникшего инфекционного заболевания врачу зачастую приходится действовать эмпирически и назначать тот или иной антибиотик практически наугад. К сожалению, во многих хозяйствах при бактериальном заболевании роль ветврача сводится, по существу, к опытам над животными с целью подбора тех антибиотиков, которые будут эффективными. Распространение антибиотикоустойчивых бактерий происходит через перемещение инфицированных животных и кормов, а также через отходы жизнедеятельности человека, животных и фармацевтической промышленности [19].

Вышеперечисленные причины способствуют выработке резистентных штаммов микроорганизмов, что, в значительной степени, снижает эффективность антибактериальной терапии.

Какие есть пути выхода из сложившейся ситуации? Что необходимо предпринять, чтобы предупредить возникновение и развитие антибиотикоустойчивости?

Перспективы антибактериальной терапии связаны не столько с новыми антибиотиками, сколько с оптимизацией применения имеющихся препаратов. Очень важно в борьбе с проблемой антибиотикоустойчивости точное и полное соблюдение правил назначения антибиотиков при лечении. Применение антибактериальных препаратов имеет ряд особенностей, которые следует учитывать для эффективной профилактики и лечения бактериальных заболеваний. Антибактериальная профилактика и терапия инфекционных заболеваний может быть

эффективной только с учётом правильно поставленного диагноза, определения ведущего патогена, выбора эффективных антибактериальных препаратов, назначение дозировки и курса применения препарата. Для грамотного и целенаправленного применения антибиотиков необходимо разработка простых и доступных в исполнении методов диагностики бактериальных инфекций и определения антибиотикочувствительности вызвавших заболевание возбудителей. Приведенные причины являются следствием слабой микробиологической диагностики в ветеринарии. Ветеринарные лаборатории научились правильно и быстро диагностировать вирусные заболевания, чего нельзя сказать о диагностике бактериальных инфекций. Здесь нужны новые, более совершенные методы диагностики.

На перспективы антибактериальной терапии можно смотреть достаточно оптимистично, ветеринария и медицина не останутся безоружными перед инфекциями. Имеющийся арсенал антибиотиков должен использоваться как можно более обоснованно и эффективно. Самый верный путь – тотальное изменение системы применения антибиотиков, ужесточение контроля, резкое ограничение доступности препаратов, запрет на не лечебное использование антибиотиков в сельском хозяйстве. Правительство России уделяет серьёзное внимание решению проблемы антимикробной резистентности. В соответствии с положением «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» утверждённой Президентом Российской Федерации 31 декабря 2015 г. № 683, а также с учётом Декларации Генеральной ассамблеи Организации объединённых наций от 5 октября 2016 года и резолюции Всемирной организации здравоохранения (от 26 мая 2015 года) разработана «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации до 2030 года», которая утверждена Правительством 25.09.2017 г №2045-р. Разработанная стратегия является документом, который определяет государственную

политику по предупреждению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам и служит основой для организации деятельности и взаимодействия органов государственной власти и иных организаций по данной проблеме. Для выполнения этой стратегии был разработан План мероприятий на 2019-2024 годы утверждённый Правительством 30.03. №604» План мероприятий на 2019-2024 г. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г утверждённый Распоряжением Правительства РФ от 25.09 2017 №2045-р», а в настоящее время рассмотрен аналогичный «План мероприятий на 2025-2030гг утверждённый Правительства 16.08. 2024 г № 2214-р. В плане предусмотрен большой комплекс мер по предотвращению антимикробной резистентности который необходимо осуществить в здравоохранении и в сельском хозяйстве. В части мер в области ветеринарии предусмотрено:

- обеспечить системный мониторинг распространения антимикробной резистентности и дальнейшее изучение механизмов её возникновения;

- разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов и технологий для профилактики инфекционных болезней;

- совершенствование и разработка новых доступных экспресс методов диагностики бактериальных инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями болезни;

- повышения уровня профессиональной подготовки специалистов в области ветеринарии с учётом дополнительных профессиональных программ с включением в них вопросов об антимикробной резистентности и по её сдерживанию;

- осуществление широкой просветительской работы среди ветеринарных специалистов и владельцев животных о вреде бесконтрольного применения антибиотиков;

- введение административной ответ-

ственности за нарушение при назначении лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Проблема антибиотикорезистентности, побочные эффекты антибактериальной терапии, нарушения микробиоценоза кишечника, аллергические реакции и ряд других причин побуждают исследователей активно проводить поиск новых путей лечения инфекционных заболеваний. В ближайшее время перспективными препаратами альтернативными антибиотикам станут: вакцины (для профилактики); пробиотики (для лечения и профилактики); бактериофаги (для лечения); иммуномодуляторы (для повышения резистентности организма), а также технологии правильного содержания животных.

Вакцины.

С появлением вакцин началась новая эра борьбы с инфекциями вирусной и бактериальной этиологии. Первое эффективное направление в борьбе с инфекционными заболеваниями стало возможным благодаря двум великим ученым Дженнеру (вакцина против оспы) и Луи Пастеру (вакцина против бешенства, сибирской язвы и др.). В состав вакцин входят ослабленные либо убитые микроорганизмы или их отдельные компоненты. Разработка новых вакцин пошла полным ходом в начале XX века, когда ещё не появились антибиотики и вакцины были практически единственным эффективным методом лечения инфекционных заболеваний людей и животных. В этот период были разработаны методы стабильной аттенуации (ослабления) микроорганизмов, и активации, была открыта возможность использовать для вакцинации обезвреженные бактериальные токсины, что исключало риск развития болезни. С тех пор появилось более 100 различных вакцин в медицине и несколько сот вакцин в ветеринарии, которые защищают от инфекций, вызываемых бактериями, вирусами, простейшими. Вакцины позволили человечеству достичь невероятных результатов в борьбе с инфекциями. В мире полностью

ликвидирована натуральная оспа – заболевание, ежегодно уносившее жизни миллионов человек, чума КРС. Практически исчезла классическая чума свиней, паратуберкулёз КРС, оспа, и др. инфекции. В тысячи раз снижена заболеваемость полиомиелитом, продолжается глобальная ликвидация кори. Различные исследования продемонстрировали, что использование бактериальных, а также вирусных вакцин в популяциях животных может привести к значительному сокращению потребления антибиотиков [20]. Вакцины могут снизить угрозу развития устойчивости к противомикробным препаратам путем предотвращения инфекций и, таким образом, уменьшить необходимость использования антибиотиков для лечения первичных бактериальных инфекций или вторичных бактериальных инфекций, следующих за вирусными или паразитарными инфекциями и уменьшить частоту обмена генами устойчивости [17].

Идеальная вакцина должна быть безопасной, эффективной, обеспечивать надёжную и продолжительную защиту от широкого спектра патогенов. Однако, многие из доступных в настоящее время ветеринарных вакцин имеют ограничения, которые снижают их эффективность в предотвращении заболеваний. Некоторые ветеринарные вакцины слабо эффективны, реактогенны и неудобны в использовании. В отдельных случаях, вакцинный штамм может значительно отличаться по антигенной структуре от полевого штамма. В других случаях защита после вакцинации может быть кратковременной и требовать частых повторных вакцинаций. Потенциально серьёзные побочные эффекты характерны для некоторых живых вакцин, которые могут приводить к абортam, порокам развития и смерти, а также опасны из-за риска возврата к вирулентным штаммам дикого типа.

Разработка более эффективных и безопасных вакцин осложняется множеством факторов, таких как получение высокоочищенных концентрированных антигенов, снижение высокой реактогенности, а

также предъявления значительных дополнительных нормативных требований для регистрации живых и генетически модифицированных живых вакцин [18].

Стратегия разработки новых вакцин должна быть направлена на удовлетворение потребностей животноводческой отрасли и учитывать такие вопросы, как эффективность, продолжительность создаваемой защиты и отсутствие негативного влияния на здоровье животных. Ассоциированные вакцины, нацеленные на несколько патогенов, являются более перспективными для преодоления узкого спектра моновалентных вакцин, который, как правило, намного меньше, чем спектр действия ассоциированных препаратов. В этом плане немаловажное значение имеет определение круга заболеваний, для лечения которых вакцины могут снизить использование антибиотиков. Разработка новых безопасных и эффективных адъювантов или комбинации вакцин с иммуномодуляторами может также быть многообещающей стратегией замещения антибиотиков.

Таким образом, вакцины являются многообещающими альтернативами, которые могут снизить потребность в использовании антибиотиков.

Пробиотики.

Одним из направлений по замещению антибиотиков является использование для борьбы с желудочно-кишечными инфекциями пробиотиков. “Пробиотики” в современном понимании – это бактериальные препараты из живых микробных культур, предназначенные для коррекции микрофлоры хозяина и лечения ряда заболеваний. Основоположителем концепции пробиотиков является И.И. Мечников, который еще в 1903 году предложил практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями. Пробиотики это микробные препараты, представляющие собой стабилизированные культуры микроорганизмов, которые обладают антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре. По эффективности действия пробиотики не уступают

некоторым антибиотикам и химиотерапевтическим средствам. Кроме того, они не оказывают губительного действия на микрофлору пищеварительного тракта, не загрязняют продукты птицеводства и животноводства, а значит, безопасны для людей их потребляющих, не загрязняют окружающую среду. В отличие от антибиотиков пробиотики не подавляют развитие нормальной микрофлоры кишечника, что не приводит к нарушению микробиоценоза в пищеварительном тракте, возникновению дисбактериозов, накоплению остаточных их количеств в органах и тканях животных и к другим нежелательным эффектам. В последние годы появились новые подходы к лечению дисбактериозов, основанные на восстановлении естественной микрофлоры организма с помощью биологически активных пробиотиков.

Важной особенностью пробиотиков является их способность повышать противоинфекционную устойчивость организма, оказывать в ряде случаев противоаллергенное действие, регулировать и стимулировать пищеварение. В настоящее время в медицине и ветеринарии используют лактобактерин, бифидумбактерин, колибактерин, бификол, ацилакт и другие. Важным арсеналом совершенствования биопрепаратов являются бактерии рода *Vacillus*. Свойства некоторых штаммов этой группы бактерий настолько разносторонни и привлекательны, что только за последние годы на их основе разработано более десятка эффективных препаратов. Чем же привлекают исследователей бациллы как основа пробиотиков? Что делает их высокоэффективными? В первую очередь – это их безвредность для макроорганизма даже в концентрациях, значительно превышающих рекомендуемые для применения, а также способность ряда штаммов существенно повышать неспецифическую резистентность макроорганизма. Важнейшими свойствами некоторых штаммов бацилл являются их антагонистическая активность ко многим патогенным и условно патогенным микроорганизмам;

высокая ферментативная активность, позволяющая существенно регулировать и стимулировать пищеварение. Пробиотики широко применяются в ветеринарии для коррекции нарушений микрофлоры (дисбактериозы), вызванной нерациональным применением антибиотиков, нарушением кормления, перенесенными инфекционными заболеваниями, для профилактики и лечения острых кишечных инфекций. Спектр показаний для применения пробиотиков в клинической практике может быть существенно расширен. Так, выявлены их позитивные эффекты при лечении некоторых инфекций мочеполовых путей, гнойно-воспалительных и многих других. Бурное развитие исследований по разработке новых пробиотиков и изучение механизма их лечебно-профилактического действия, дает основания утверждать, что в ближайшее время пробиотики в значительной степени дополнят, а в некоторых случаях потеснят используемые в ветеринарии небезопасные для организма антибиотики. Однако, следует отметить, что пробиотики в основном используются для лечения желудочно-кишечных инфекций. Подробно о пробиотиках и механизме их действия бактериальной можно ознакомиться по работам [5–7].

Бактериофаги.

К возможностям преодоления антибиотикорезистентности относят также терапию бактериальных инфекций с помощью бактериофагов. Эти биопрепараты характеризуются выраженным клиническим эффектом. Современные биотехнологии позволяют использовать бактериофаговую терапию при лечении ряда острых кишечных и легочных инфекций. Преимуществами фаготерапии является её высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной микрофлоры, бактерицидное действие, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, отсутствие токсических эффектов, безопасность во время беременности, хорошая переносимость. Использование бактериофагов можно назвать высокоспецифичной антибактериальной терапией.

Бактериофаги обладают строгой специфичностью, направленностью и, в отличие от антибиотиков, не подавляют нормальную микрофлору, иммунную защиту и не способствуют алергизации животных. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы антибиотикам. По мнению экспертов, данное направление будет активно развиваться. Перспективным является создание препаратов, представляющих комбинацию антибиотических средств и фагов, создание фагов с заданными свойствами и нужной специфичностью и разработка новых форм препаратов. Использование бактериофагов при септических бактериальных инфекциях в настоящее время не практикуется, поскольку при введении в/м бактериофаги выступают как антигены и против них вырабатываются антитела, которые их нейтрализуют.

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в т. ч. и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков. Перспективы применения бактериофагов касаются не только антимикробной терапии, но и высокоточной диагностики, а также онкологии. Ценнейшие потребительские свойства бактериофагов – безопасность и не токсичность. Это препараты пролонгированного действия: они “работают” до тех пор, пока не уничтожен патоген, а затем выводятся из организма. Подробно о механизме действия бактериофагов можно ознакомиться по работам [2, 10].

Иммуностимуляторы.

Успехи иммунологии последних лет способствовали получению новых эффективных препаратов для иммуностимуляции неспецифических и специфических факторов иммунитета. Иммуностимуляция – усиление неспецифических и специфических факторов иммунного ответа. Данная группа препаратов объединяет большое количество молекул разнообразной природы с

различными механизмами действия, оказывающих благотворное влияние на нормальное протекание иммунных процессов в органах и тканях организма, часто без выраженной избирательности, что затрудняет помещение их в стандартные «рамки» и четкую научную классификацию. Существует большое количество препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием, которые классифицируются на 4 большие группы:

- Биологические (препараты из вирусов, микроорганизмов, крови, витамины; препараты растительного и животного происхождения, продукты пчеловодства).

- Химические (гидроокись алюминия, пиримидиновые производные, металлы и их соли).

- Синтетические полиэлектролиты (синтетические полинуклеотиды, лекарственные препараты)

- Физические (ультразвук, магнитное поле и др.).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В животноводстве и птицеводстве используют неспецифические природные и синтетические иммуномодуляторы: витамины, минеральные вещества. Общее для всех иммуномодуляторов активация иммунокомпетентных клеток – макрофагов, различных субпопуляций лимфоцитов, а также гуморальных факторов иммунной системы: комплемента, пропердина, лизоцима, бета лизоцинов, нормальных антител. О применении витаминов для стимуляции иммунной системы животных и птиц положительно отзываются специалисты сельхозпредприятий. Так, токоферол, ретинол, витамин С обладают выраженными восстановительными (антиоксидантными) свойствами, стимулирующими как клеточные реакции, так и гуморальный иммунитет.

Иммуностимулирующие препараты зарекомендовали себя как крайне необходимые в проведении неспецифической и специфической профилактики бактериальных и вирусных болезней животных и птиц. Число применяемых на производстве иммуностимуляторов неуклонно растёт, появляются новые препараты,

хорошо зарекомендовавшие себя на практике. К числу новинок можно отнести Анандин. Входящий в состав препарата глюкаминопропилкарбакридон (анандин), относится к группе низкомолекулярных индукторов цитокинов и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Анандин стимулирует выработку эндогенного интерферона, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов, активизирует продукцию провоспалительных цитокинов. Иммуностимуляторы внедряются в практику на животноводческих и птицеводческих предприятиях и применяются как средства, способствующие профилактике, лечению вирусных бактериальных, грибковых и паразитарных заболеваний [1, 4, 9, 11].

В сложившейся обстановке с распространением антимикробной резистентности считаем важным максимально направить усилия ветеринарных научно - исследовательских и образовательных учреждений, практических ветеринарных специалистов на безусловное выполнение Распоряжения Правительства Российской Федерации от 16 августа 2024 года № 2214-р «О плане мероприятий на 2025-2030гг по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года».

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND ALTERNATIVE METHODS OF PREVENTION AND CONTROL OF BACTERIAL INFECTIONS

Gusev A.A.¹ – Doctor of Veterinary Sciences, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director's counselor; **Avilov V.M.**² – Doctor of Veterinary Sciences, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor; **Stekolnikov A.A.**^{3*} – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of RAS; **Engashev S.V.**⁴ – Doctor of Veterinary Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, General director

*stekolnikov-anatolii@mail.ru

¹ Vetpostavka

² Nizhny Novgorod State Agrotechnological University

³ St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

⁴ NVC Agrovetzaschita

ABSTRACT

The focus of clinical microbiology is on the problems of the emergence, spread and evolution of microbial resistance to antibiotics. Antibiotic resistance is evaluating as one of the significant threats to humanity and livestock in the 21st century. This is due to the fact of the slowdown of the development of new antimicrobial drugs, there for increasing the antibiotic resistance and the emergence the pan-resistant strains of microbes. Currently, the problem of antimicrobial resistance of bacteria has reached alarming proportions, which leads to a decrease in the effectiveness of therapy for bacterial infections and the necessity to use more expensive drugs. Antibiotic resistance of bacterial strains is one of the most serious threats to modern veterinary medicine and health care, which has arisen as a result of uncontrolled, and in some cases unreasonable use of antibiotics in agriculture and medicine. Common bacterial infections may become incurable in the future, resulting in mass diseases among the population and animals. The seriousness of the current situation has prompted the World Health Organization (WHO) to compile a list of antibiotic-resistant pathogens, the spread of which poses the greatest threat. The WHO initiative aimed to draw the attention of all interested organizations, including research organizations, pharmaceutical companies and government agencies, to solving the problem of the growing resistance of microbes to antibiotics. The solution to the problem can be found in the development of clear, scientifically based rules for the use of antibiotics and the search for alternative drugs. The article provides an overview of the main causes of the development of antibiotic resistance in microorganisms, as well as brief

information on the most interesting approaches to the creation of new antibacterial agents and analyzes the most promising of them (vaccination, probiotics, phage therapy, immunostimulants, technological prevention, etc.).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дерезина Т.Н., Овчаренко Т.М., Николаев В.В. Фармакоррекция иммунного статуса коров, как основа профилактики осложнений послеродового периода и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 18–25.
2. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение. Пер. с англ. – М.: Научный мир, 2012. – 640 с.
3. Козлов Р.С. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? / Р.С. Козлов, О.У. Стецок, И.В. Андреева // Интенсивная терапия. – 2007. – № 4. – С. 217–227.
4. Круглова Ю.С., Рогов Р.В., Рязанов И.Г. Применение препарата мастинол-форте в терапии субклинического мастита у дойных коров // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2020. – № 2. – С. 22–27.
5. Ноздрин Г.А. Фармакологические аспекты применения пробиотиков на основе *Vac. subtilis* для стимуляции роста животных / Г.А. Ноздрин, А.Б. Иванова, А.Г. Ноздрин, А.И. Шевченко // Новые фармакологические средства в ветеринарии: материалы междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2003. – С. 27–28.
6. Ноздрин Г.А. Технологические аспекты применения пробиотических препаратов / Г.А. Ноздрин, А.Б. Иванова, О.Ю. Ледечева, Д.А. Одношевский, А.И. Шевченко // Новые пробиотические и иммунотропные препараты в ветеринарии: материалы Рос. науч.-практ. конф. НГАУ. – Новосибирск, 2003. – С. 55–56.
7. Панин А.Н. и др. Иммунобиотики в ветеринарной практике / А.Н. Панин, Е.В. Зинченко. – Пушино, 2000. – 163 с.
8. Смирнов Г.Б. Механизмы приобретения и потери генетической информации бактериальными геномами // Усп. совр. биол. – 2008. – Т. 128, № 1. – С. 52–76.
9. Филиппова О.Б., Симонов Г.А., Хализова З.Н. Природные иммуномодуляторы предупреждают возникновение мастита у коров // Эффективное животноводство. – 2020. – № 2 (159). – С. 66.
10. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций // Казанский медицинский журнал, 2002. – № 4. – С. 258–261.
11. Anderson KL, Smith AR, Gustaffson BK, Spahr SL, Whitmore HL (1982) Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd. Journal of the American Veterinary Medical Association 181: 690–693.
12. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria // Brit. J. Pharmacol. – 2008. – V. 153. – P. 347–357.
13. Dapos; Costa, Vanessa; King, Christine; Kalan, Lindsay; Morar, Mariya; Sung, Wilson; Schwarz, Carsten; Froese, Duane; Zazula, Grant; Calmels, Fabrice; Debruyne, Regis; Golding, G. Brian; Poinar, Hendrik N.; Wright, Gerard D. Antibiotic resistance is ancient (англ.) // Nature. – 2011. – September (vol. 477, N 7365). – P. 457–461. – DOI: 10.1038/nature10388. – Bibcode: 2011Natur. 477.. 457D.-PMID 21881561.
14. Edelstein M.V. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study / M.V. Edelstein, E.N. Skleenova, O.V. Shevchenko, J.W. D'apos;souza, et al. // Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. – 13, № 10. – P. 867–876.
15. Girgis H., Hottes A., Tavazoie S. Genetic architecture of intrinsic antibiotic susceptibility // PLoS ONE. – 2009. – V. 4, Is. 5. – e5629.
16. Gniadek T.J. Carbapenem-resistant non-glucose-fermenting gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle / T.J. Gniadek, C. Karen, P.J. Simner // Journal of

Clinical Microbiology. – 2017. – Vol. 54. – P. 1700–10.

17. Jores J, Mariner JC, Naessens J (2013) Development of an improved vaccine for contagious bovine pleuropneumonia: an African perspective on challenges and proposed actions. *Vet Res* 44:122

18. Jores J., Mariner J.C., Naessens J. Development of an improved vaccine for contagious bovine pleuropneumonia: an African perspective on challenges and proposed actions. (2013) *Vet Res* 44:122

19. Levy, Stuart B. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance (англ.) // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [англ.]: journal. – 2002. – 1 January (vol. 49, no. 1). – P. 25–30. – ISSN 0305-7453. – doi:10.1093/jac/49.1.25. – PMID 11751763. Архивировано 15 сентября 2019 года.

20. Murphy D, Ricci A, Auce Z, Beechinor JG, Bergendahl H, Breathnach R, Bureš J, Da Silva D, Pedro J, Hederová J (2017) EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA J* 15:4666

21. Sapkota A. R., Lefferts L. Y., McKenzie S., Walker P. What Do We Feed to Food-Production Animals? A Review of Animal Feed Ingredients and Their Potential Impacts on Human Health (англ.) // *Environ. Health Perspect.* [англ.]: journal. – 2007.– May (vol. 115, no.5). – P.663–670. – DOI: 10.1289/ehp.9760. – PMID 17520050. – PMC 1867957.

REFERENCES

1. Derezhina T.N., Ovcharenko T.M., Nikolaev V.V. Pharmacocorrection of the immune status of cows as a basis for preventing complications of the postpartum period, etc. // *Modern problems of science and education.* – 2014. – No. 6. – P. 18-25.

2. Cutter E., Sulakvelidze A. Bacteriophages: biology and practical application. Transl. from English. - M.: Scientific world, 2012. - 640 p.

3. Kozlov R.S. Modern trends in antibiotic resistance of pathogens of nosocomial infections in the intensive care units of Russia:

what awaits us next? / R.S. Kozlov, O.U. Stetsyuk, I.V. Andreeva // *Intensive care.* - 2007. - No. 4. - P. 217-227.

4. Kruglova Yu.S., Rogov R.V., Ryazanov I.G. Use of the drug Mastinol-forte in the treatment of subclinical mastitis in dairy cows // *Veterinary science, animal husbandry and biotechnology.* - 2020. - No. 2. - P. 22 -27.

5. Nozdrin G.A. Pharmacological aspects of the use of probiotics based on *Bac. subtilis* to stimulate animal growth / G.A. Nozdrin, A.B. Ivanova, A.G. Nozdrin, A.I. Shevchenko // *New pharmacological agents in veterinary medicine: materials of the international. scientific and practical. conf.* - St. Petersburg, 2003. - P. 27-28.

6. Nozdrin G.A. Technological aspects of the use of probiotic preparations / G.A. Nozdrin, A.B. Ivanova, O.Yu. Ledeneva, D.A. Odnoshevsky, A.I. Shevchenko // *New probiotic and immunotropic drugs in veterinary medicine: Proc. of the Rus. scientific-practical. conf. NGAU.* – Novosibirsk, 2003. – P. 55–56.

7. Panin A.N. et al. Immunobiotics in veterinary practice / A.N. Panin, E.V. Zinchenko. – Pushchino, 2000. – 163 p.

8. Smirnov G.B. Mechanisms of acquisition and loss of genetic information by bacterial genomes // *Usp. sovr. biol.* – 2008. – V. 128, No. 1. – P. 52–76.

9. Filippova O.B., Simonov G.A., Khalizova Z.N. Natural immunomodulators prevent the occurrence of mastitis in cows // *Effective animal husbandry.* - 2020. - No. 2 (159). - P. 66.

10. Khairullin I.N., Pozdeev O.K., Shaimardanov R.Sh. Efficiency of using specific bacteriophages in the treatment and prevention of surgical postoperative infections // *Kazan Medical Journal*, 2002. - No. 4. - P. 258-261.

11. Anderson KL, Smith AR, Gustaffson BK, Spahr SL, Whitmore HL (1982) Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 181: 690-693.

12. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibi-

- otic resistance genes in bacteria // *Brit. J. Pharmacol.* – 2008. – V. 153. – P. 347–357.
13. Dapos;Costa, Vanessa; King, Christine; Kalan, Lindsay; Morar, Maria; Sung, Wilson; Schwarz, Carsten; Froese, Duane; Zazula, Grant; Calmels, Fabrice; Debruyne, Regis; Golding, G. Brian; Poinar, Hendrik N.; Wright, Gerard D. Antibiotic resistance is ancient (English) // *Nature*. – 2011. – September (vol. 477, N 7365). – P. 457–461. – DOI: 10.1038/nature10388. – Bibcode: 2011Natur. 477.. 457D.-PMID 21881561.
14. Edelstein M.V. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study / M.V. Edelstein, E.N. Skleenova, O.V. Shevchenko, J.W. D'apossouza, et al. // *Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. – 13, No. 10. – P. 867–876.
15. Girgis H., Hottes A., Tavazoie S. Genetic architecture of intrinsic antibiotic susceptibility // *PLoS ONE*. – 2009. – V. 4, Is. 5. – e5629.
16. Gniadek T.J. Carbapenem-resistant non-glucose-fermenting gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle / T.J. Gniadek, C. Karen, P.J. Simner // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2017. – Vol. 54. – P. 1700–10.
17. Jores J, Mariner JC, Naessens J (2013) Development of an improved vaccine for contagious bovine pleuropneumonia: an African perspective on challenges and proposed actions. *Vet Res* 44:122
18. Jores J., Mariner J.C., Naessens J. Development of an improved vaccine for contagious bovine pleuropneumonia: an African perspective on challenges and proposed actions. (2013) *Vet Res* 44:122
19. Levy, Stuart B. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance (eng.) // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [eng.]: journal. – 2002. – 1 January (vol. 49, no. 1). – P. 25–30. – ISSN 0305-7453. – doi:10.1093/jac/49.1.25. – PMID 11751763. Archived 15 September 2019.
20. Murphy D, Ricci A, Auce Z, Beechinor JG, Bergendahl H, Breathnach R, Bureš J, Da Silva D, Pedro J, Hederová J (2017) EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA J* 15:4666
21. Sapkota A. R., Lefferts L. Y., McKenzie S., Walker P. What Do We Feed to Food-Producing Animals? A Review of Animal Feed Ingredients and Their Potential Impacts on Human Health // *Environ. Health Perspect.* [English]: journal. – 2007. – May (vol. 115, no.5). – P.663–670. – DOI: 10.1289/ehp.9760. – PMID 17520050. – PMC 1867957.