

УДК 579.26,579.64

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ, НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ (ОБЗОР)

© 2021 г. И. С. Сазыкин¹, Л. Е. Хмелевцова¹, Е. Ю. Селиверстова¹, М. А. Сазыкина^{1,*}

¹Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

*e-mail: samara@sfedu.ru

Поступила в редакцию 30.03.2020 г.

После доработки 26.08.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

В настоящее время антибиотики крайне широко используются в животноводстве. Из-за избыточного и неправильного их использования они становятся причиной стремительного распространения генов антибиотикорезистентности (АРГ), а также антибиотикорезистентных бактерий (АРБ) в микробных сообществах окружающей среды. В обзоре рассмотрены работы, посвященные использованию антибиотиков в животноводстве, передаче АРГ и АРБ от животных к человеку и их распространению в окружающей среде со стоками животноводческих предприятий, потоками воды и воздуха. Также проанализирована роль навоза как резервуара АРГ, влияние обработки и хранения навоза на численность и разнообразие АРБ и АРГ, а также затронуты вопросы, связанные с присутствием АРГ и АРБ в продуктах животноводства и растениеводства и их поступлением в микробиом человека с пищей.

Ключевые слова: гены устойчивости к антибиотикам, антибиотикорезистентность, бактерии, резистентные к антибиотикам, животноводство, навоз, почвенный резистом

DOI: 10.31857/S0555109921010335

Открытие антибиотиков (АБ) стало одним из величайших прорывов в медицинской микробиологии, которое в корне изменило терапию бактериальных инфекционных заболеваний. Антибиотики не только широко используются в медицине, но и стали неотъемлемой частью современного сельского хозяйства и животноводства [1]. Однако из-за чрезмерного и неправильного использования противомикробных препаратов в данной отрасли, резко возросло число резистентных изолятов патогенных бактерий, что ставит под угрозу эффективность АБ как терапевтических средств. Это привело к глобальному кризису в области здравоохранения, угрожающему возвращением эпохи, предшествующей их открытию [2, 3].

В последние годы в связи с увеличением распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и сокращением числа АБ, эффективных против патогенных бактерий, возрос интерес к резистому микробных сообществ окружающей среды как потенциальному резервуару новых генов устойчивости [4]. Необходимо отметить, что природный резистом изначально содержит гены антибиотикорезистентности (Antibiotic Resistance Gene, ARG, АРГ) ко всем уже

применявшимся, вновь открытым и даже еще не известным АБ природного происхождения, так как они вырабатываются различными популяциями почвенных микроорганизмов, включая бактерии, грибы и актиномицеты [5].

Присутствие генов устойчивости к АБ – это древнейшая особенность микроорганизмов, существовавшая на земле за миллионы или миллиарды лет до того, как был открыт первый АБ. Аду-Оппонг с соавт. [6] утверждают, что АБ, как и гены резистентности к ним, вероятно, естественным образом эволюционировали в природных микробных сообществах как средства сигналинга и обороны на протяжении миллиардов лет. Именно из природных микробиомов происходит генетический материал, определяющий устойчивость к АБ. Но из антропогенных источников обратно в окружающую среду возвращаются уже “усовершенствованные” АРГ, подвергшиеся адаптивной эволюции в результате значительного селективного давления медицинского, ветеринарного и сельскохозяйственного применения АБ [7]. Таким образом функционирует “круговорот” мобильного резистома.

В настоящее время АРГ признаны новым классом антропогенных биологических поллютантов [8, 9], которые способны накапливаться в окружающей среде и представлять угрозу для здоровья человека. Антибиотикорезистентные бактерии (Antibiotic Resistance Bacteria, ARB, АРБ) и АРГ обычно обнаруживаются в отходах после использования концентрированных кормов для сельскохозяйственных животных, стоках животноводческих предприятий и навозе животных, поступающих часто непосредственно в почву и воду, а также в бытовых и больничных стоках, сбрасываемых в канализацию, которые в конечном итоге также попадают в окружающую среду [10–12]. АРГ от человека и животных затем распространяются в бактериальных сообществах, присутствующих в окружающей среде [13–16].

Распространение антропогенно селекционированных АРГ происходит различными путями, включающими взаимодействия между людьми, животными и микробиомами окружающей среды. Сельскохозяйственные животные являются одним из ключевых звеньев этой системы, так как их постоянно подвергают воздействию широкого спектра антибиотиков в больших количествах [17]. Несмотря на то, что сельскохозяйственные микробные сообщества являются как потенциальным источником АРГ, так и средством их переноса, эта проблема недостаточно исследована, чтобы адекватно оценить роль агромикробиоценоза в распространении антропогенного резистенции [4, 18].

Использование антибиотиков в животноводстве. Человеческая популяция непрерывно растет высокими темпами, что заставляет сельскохозяйственную отрасль постоянно увеличивать производство [19]. В результате АБ стали обязательным компонентом современных кормов для сельскохозяйственных животных [20].

По оценкам работы [21], около 80% всех АБ, продаваемых в США, используются в животноводстве и аквакультурах. Их обычно применяют для ускорения набора живого веса и профилактики заболеваний (кормовые АБ), а также лечения инфекций (ветеринарные АБ).

Китай также является крупнейшей в мире страной-потребителем АБ (162000 т/г), причем более половины – 84000 т/г приходится на животноводство и птицеводство [22]. За тот же период времени, в животноводстве США в качестве профилактических средств было использовано ~14500 т антибиотиков [23]. В странах Европейского союза (ЕС) в 2012 году было израсходовано около 8046 т ветеринарных противомикробных препаратов [24].

Точные данные по России не известны, но согласно данным мониторинга, размещенным на сайте маркетинговой компании “Research Techart”,

ежегодное использование АБ в животноводстве составляет около 3500 т, из которых порядка 19% – в качестве стимуляторов роста, а 22% – как пробиотические средства (<https://research.techart.ru/publication/556.htm>).

Использование АБ в животноводстве и птицеводстве в качестве кормовых добавок значительно увеличилось в последние десятилетия [26]. По существующим прогнозам, использование противомикробных препаратов в животноводстве в целом в мире к 2030 г увеличится на 67%, а в странах БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай и Южная Африка) в период между 2010 и 2030 годами – на 99% [19].

Именно селективное давление, связанное с сельскохозяйственным применением АБ, определяет распространение АРБ в продуктах животноводства и потенциально контаминирует пищу на всем ее пути от фермы к конечному потребителю [27]. Таким образом, злоупотребления и неправильное использование антибиотиков в сельском хозяйстве и животноводстве, вероятно, являются одними из основных причин усиления устойчивости бактерий к лекарственным средствам [28]. Особую роль играет ветеринарное применение АБ при их использовании для лечения заболеваний, опасных также для человека [20, 29].

АБ используются в животноводстве в качестве профилактических средств для предотвращения заболеваний у здоровых животных и терапевтических средств для лечения заболевших, а также средств для предотвращения распространения заболеваний в группе животных [20, 30, 31]. При терапевтическом и метафилактическом применении используются одни и те же препараты в аналогичных терапевтических дозах. Разница заключается лишь в том, что в первом случае АБ применяются для лечения заведомо больных животных, а во втором – препараты получают животные без клинических проявлений инфекционного заболевания, содержащиеся в группе, в которой были выявлены больные животные, для предотвращения распространения инфекции. Профилактическое применение антибиотиков происходит в группах здоровых животных, потенциально подверженных опасности бактериальных заболеваний. Примерами профилактического применения АБ являются обработка групп молодняка при прекращении молочного вскармливания, молочного скота при завершении периода лактации для предотвращения мастита, смешанных групп при транспортировке, а также при объединении животных из разных стад или с разных ферм, при ветеринарных хирургических вмешательствах. Критерием метафилактического и профилактического применения АБ является то, что расходы на лечение заболевших животных и потенциальные потери продук-

ции животноводства могут многократно превысить расходы на превентивную обработку [32].

Антибиотики, используемые в ветеринарных, метафилактических и профилактических целях в животноводстве по большей части те же самые, либо относятся к тому же классу препаратов, что и медицинские антибиотики. В мире в 2009 году тремя наиболее используемыми классами АБ были макролиды, β -лактамы АБ и тетрациклины [33]. Эти же три класса препаратов критически важны для лечения человека. Кроме этих АБ, для лечения животных и метафлактитики также применяют аминогликозиды, комбинацию сульфонамидов и триметоприма, фторхинолоны, цефалоспорины, амфениколы, линкозамиды, полипептиды, нитрофураны, стероидные антибиотики, полиеновые антибиотики и плевомутилины [32]. Лишь около 37% антибактериальных средств (включая ионофоры) в животноводстве, не имеют аналогичных препаратов для медицинского использования [34].

Применение АБ в качестве стимуляторов роста животных основано на том, что при добавлении в ультранизких дозах в корма для сельскохозяйственных животных увеличивается прирост живого веса. Выгода от такого применения АБ была значительно переоценена в исследованиях, проведенных до 1980 гг., которые показали рост эффективности использования кормов от 5 до 15%. Позже эффективность оценивалась гораздо ниже – от 1 до 5% [33]. В качестве стимуляторов роста используют, в первую очередь, макролиды, стрептограммины и пептидные антибиотики [32].

До настоящего времени во многих странах в качестве стимуляторов роста животных используются такие критически важные для медицинского применения классы АБ, как макролиды, полимиксины, аминогликозиды и цефалоспорины третьего поколения [24]. При этом дозировка вышеперечисленных препаратов гораздо ниже терапевтической и профилактической, однако постоянное воздействие их сублетальных количеств приводит к быстрому и эффективному формированию и распространению устойчивых штаммов микроорганизмов. Использование АБ в субингибирующих концентрациях является фактором, способствующим в значительной степени распространению АРГ, так как было установлено, что сублетальные концентрации АБ дестабилизируют бактериальный геном, что может привести к повышению вирулентности и/или увеличению диссеминации генетического материала, связанного с резистентностью [35].

Наиболее последовательно и успешно с применением кормовых АБ борется ЕС. В 1996 г. было запрещено применение гликопептида авопарцина, а с января 1999 г. – еще шесть таких анти-

микробных стимуляторов роста, как макролиды, стрептограммины, полипептидный АБ Zn-бацитрацин, хиноксалин, карбадокс и олахиндокс. После этого несколько лет в ЕС были разрешены к применению только четыре вещества: флавофосфолипид, монензин-Na, салиномицин-Na и авиламицин. И, наконец, с 2006 г. в ЕС было полностью запрещено применение антибактериальных веществ в качестве стимуляторов роста [32, 33].

В 2011 и 2013 годах Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) выпустило добровольные для исполнения указания по прекращению использования к концу 2016 г. важных с медицинской точки зрения антибиотиков в качестве стимуляторов роста. Новые правила исключают использование важных, с медицинской точки зрения, антибиотиков для стимуляции роста и разрешают использовать эти препараты только в терапевтических или профилактических целях под наблюдением ветеринарного врача (www.fda.gov). В 2014 г. правительство Канады реализовало добровольную стратегию, аналогичную США. Мексика, Южная Корея и Новая Зеландия также запретили использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных [33].

К сожалению, во многих развивающихся странах нет законодательства о применении противомикробных препаратов в животноводстве [24]. По оценкам Такур и Панда [33], в период с 2006 по 2050 гг. мировое потребление продуктов животного происхождения увеличится вдвое.

АРГ, механизмы возникновения и распространения антибиотикорезистентности в бактериальных популяциях. Резистентность бактерий к антибиотикам может быть достигнута при помощи таких основных механизмов, как: снижение проницаемости мембраны для антибиотиков; активное выведение АБ за пределы клетки (эффлюкс); их ферментативная инактивация; мутация гена, кодирующего мишень АБ; а также продукция бактерией альтернативных мишеней и образование бактериальных биопленок [36]. Набор механизмов резистентности при воздействии антибиотиков всегда один и тот же, вне зависимости от того, происходит это при лечении, или в процессе профилактики или метафлактитики.

Гены резистентности содержатся в микроорганизмах-продуцентах АБ для защиты от собственных метаболитов. При мобилизации (встраивании в мобильные элементы генома) АРГ могут передаваться другим, в том числе неродственным бактериям, путем горизонтального переноса генетического материала. При смене хозяина, за счет мутаций может происходить оптимизация функциональной активности, применительно к особенностям метаболизма и физиологии новой клетки. Процесс адаптивной эволюции в различ-

ных хозяевах приводит к разнообразию функционально аналогичных генов, что ярко иллюстрирует пример генов, кодирующих эффлюксные системы тетрациклина [37].

Другим источником АРГ потенциально могут быть гены ферментов, участвующих в метаболизме бактериальной клетки. Под воздействием мутагена такие ферменты могут менять субстратную специфичность. Их новыми субстратами могут становиться АБ. Это хорошо видно на примере генов ацетил-, аденил- или фосфотрансфераз, определяющих устойчивость к аминогликозидам [38].

Мутировать могут также гены белков-мишеней, в результате чего мишени становятся устойчивы к ингибирующему действию АБ. Такой механизм лежит в основе устойчивости ДНК-топоизомераз к ингибирующему действию фторхинолонов [39] и быстрого возникновения рифампицин-резистентных мутантов [40].

Необходимо отметить, что если различные АБ имеют в бактериальной клетке один и тот же сайт-мишень, и продукт АРГ модифицирует этот сайт-мишень, то возникает перекрестная резистентность к структурно не связанным АБ. Так, гены семейства *erm*, локализованные на мобильных генетических элементах, способны вызывать перекрестную резистентность к макролидам, линкозамидам и β -стрептограминам [41].

В бактериальной популяции динамика устойчивости зависит от поступления АБ в среду, состояния резиста (совокупности АРГ), ранее существовавшего в данном микробном сообществе, активности горизонтального переноса генетического материала, а также перекрестной резистентности и функциональной активности АРГ у разных бактерий [32].

Неоднократное воздействие даже небольших количеств АБ приводит к селективному давлению на микробиом сельскохозяйственных животных, что дает преимущество резистентным штаммам. Кроме того, результатом селективного давления является усиление горизонтального переноса генетического материала, который позволяет бактериям получать от родственных и таксономически далеких микроорганизмов АРГ в составе мобильных генетических элементов (МГЭ). В результате количество резистентных штаммов в бактериальной популяции увеличивается, а чувствительные элиминируются антибиотиками. АРГ, определяющие резистентность к разным антибиотикам, часто локализованы в составе одного МГЭ и применение единственного АБ может привести к увеличению количества мультирезистентных штаммов. Усиление уровня резистентности нередко опосредовано не просто получением готовых генов резистентности, но и сочетанием новых мутаций с процессом горизонтального переноса. Также, в некоторых исследованиях было показано, что,

хотя резистентные изоляты выделяли как от животных, так и от человека, ветеринарные изоляты показывали большую резистентность [24].

Распространение АРГ в микробиомах сельскохозяйственных животных, передача от животных к людям и загрязнение окружающей среды. Приобретенная устойчивость к АБ возникает у микроорганизмов, когда бактерии приобретают АРГ посредством мутации или, чаще, горизонтальной передачи генетического материала от бактерий того же, родственного или даже таксономически далекого вида. Передача может происходить тремя способами: конъюгация, трансдукция и трансформация [42]. При конъюгации АРГ переносятся из одной бактериальной клетки в другую в составе конъюгативных плазмид, конъюгативных транспозонов и геномных островов. При трансдукции генетический материал от одной бактерии к другой переносят, как правило, умеренные (лизогенные) бактериофаги, способные встраиваться в бактериальную хромосому. При переключении на литический сценарий они способны мобилизовать фрагменты хромосомы (включая АРГ). Остальные типы МГЭ переносят из клетки в клетку перечисленные выше конъюгативные элементы [43]. При трансформации (поглощении бактерией внеклеточной ДНК) участие МГЭ и вовсе не обязательно, но АРГ, интегрированные в мобилом, встраиваются в бактериальную ДНК гораздо эффективнее. Различные механизмы горизонтального переноса могут сочетаться – так, например, известны гибриды бактериофагов и плазмид [44].

Тесный контакт между бактериями в микробиомах, например на слизистой оболочке дыхательных путей или кишечного тракта, а также на коже людей и животных, значительно интенсифицирует горизонтальный перенос и является ключевым фактором быстрого распространения АРГ [32]. Горизонтальный перенос АРГ происходит независимо от того, находятся ли бактерии в микробиоме человека или животного. Также необходимо отметить, что в состав одного МГЭ могут входить несколько АРГ и, соответственно, один антимикробный агент, используемый исключительно в ветеринарии, может оказывать влияние на распространение бактериальных штаммов, устойчивых к АБ, критически важным для медицинского применения [32].

Резистентные бактерии могут передаваться от животных к человеку непосредственно через пищу (мясо, рыбу, яйца и молочные продукты и т. д.). Ряд вспышек пищевых инфекций, обусловленных устойчивыми к антибиотикам штаммами *Escherichia coli*, представителей родов *Enterococcus*, *Aeromonas*, а также различных видов сальмонелл, во всем мире был связан с пищевыми продуктами животного происхождения. Кроме того,

передача устойчивых штаммов между различными хозяевами (как между животным и человеком, так и между животными) может происходить при их непосредственном взаимодействии, при контакте с содержащими бактерии физиологическими субстанциями (слюна, фекалии, кровь и т.д.) или через окружающую среду (при поглощении загрязненного воздуха, воды или корма) [24, 33, 45].

Существует довольно много исследований, доказывающих, что сельскохозяйственные животные являются резервуарами АРБ [46–49]. Такие АРГ-содержащие бактерии можно найти в контаминированных мясных [50, 51] и молочных [52] продуктах. Следовательно, существует риск того, что клинически релевантные АРГ могут из зоонозных бактерий быть интегрированы в микробиом человека посредством горизонтального переноса генов (ГПГ) [29, 53].

При попадании в нового хозяина, резистентные бактерии могут внедряться в его микробиом и пребывать там достаточно продолжительное время. Но, даже в том случае, если микробиом нового хозяина элиминирует поступившие штаммы в течение непродолжительного времени, “пришлые” бактерии могут не только распространить свои АРГ среди комменсалов и патогенов нового микробиома, но и получить АРГ, уже присутствующие в нем [32]. Исследования плазмид и АРГ стафилококков человека и животных выявили идентичные АРГ, расположенные на идентичных плаزمидках. Подобные исследования убедительно доказывают перенос плазмид между бактериями человека и животных.

Люди, которые часто контактируют с сельскохозяйственными животными, например, рабочие сельского хозяйства, подвергаются более высокому риску приобретения зоонозных АРБ [54]. Исследования подтвердили обмен клинически важными АРГ между работниками ферм и сельскохозяйственными животными [55, 56].

Количество резистентных бактерий в микробиомах кишечника фермеров, использующих АБ в качестве стимуляторов роста животных, значительно превышает их количество у населения в целом, а также у фермеров, которые их не используют. Кроме того, количество изолятов *Staphylococcus aureus* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных от людей, было напрямую связано со временем, проведенным ими на животноводческих фермах [33].

Распространению и обмену между животными комменсальных и патогенных бактерий, которые могут содержать АРГ, способствуют такие современные методы ведения сельского хозяйства, как создание крупных стад мясных животных и молочного скота, содержащихся в замкнутых пространствах [46, 53, 57, 58]. Повторное использование подстилки, загрязненной бактериями, содержащи-

ми АРГ, также может привести к их распространению от больных животных к здоровым [59, 60].

Ключевым фактором в потоке АРГ между животными, людьми и наземной и водной средой является использование твердого и жидкого навоза в сельском хозяйстве, например в растениеводстве [61, 62]. По оценкам, проведенным в работе [63], до 58% использованных в животноводстве АБ, большая часть из которых попадает в почву, переносятся в окружающую среду [63].

Распространение АРГ животноводческих предприятий со сточными водами, потоками воды и воздуха. Стоки животноводческих производств (сточные воды, навозная жижа предприятий по производству молочных продуктов и мяса) являются источником поступления АРГ и АРБ в окружающую среду. Нойес с соавт. [64] использовали метагеномный подход, чтобы охарактеризовать резистентность сточных вод молочных и мясных ферм крупного рогатого скота Северной Америки. Образцы для исследования были отобраны на ранчо, откормочных площадках и молочных заводах. В общей сложности на наличие АРГ были проанализированы 34 образца. Большинство обнаруженных в образцах последовательностей АРГ определяли устойчивость к тетрациклину. Так, в 27 образцах из 30, которые содержали АРГ, присутствовал ген *tetQ*, а в 22 – последовательность *tetW*. Было показано также, что образцы с ранчо содержали наименьшее количество АРГ по сравнению с теми, которые были отобраны с откормочных площадок и молочных предприятий.

В работе [65], проведенной с целью изучения структуры резистомы микробных сообществ, были изучены эффекты долгосрочного применения куриного помета и осадка сточных вод в качестве удобрений. Всего в образцах почв было обнаружено 130 АРГ и пять мобильных генетических элементов. Внесение куриного помета и осадка сточных вод в течение длительного времени привело к увеличению разнообразия и обилия почвенных АРГ. Так, было установлено, что значительно возросло содержание генов резистентности и мобильных элементов генома, и наибольший рост наблюдался для гена *mexF* (в 3845 раз). Обширное обогащение мобилома указывало на то, что АРГ могли распространяться в природных бактериальных сообществах посредством ГПГ.

Ряд работ оценивает распространение АРГ в окрестностях животноводческих предприятий с потоками воздуха, поверхностными и грунтовыми водами. Так, Мак Ичран с соавт. [66] сообщили о более высокой численности АРГ с подветренной стороны откормочных площадок мясного скота. Хонг с соавт. [67] не обнаружили зависимости численности АРГ в грунтовых водах от их уровня в окрестностях свинофермы, однако в другом исследовании [68] отмечено обилие АРГ в

речной воде вблизи свинофермы, по сравнению с отдаленными участками.

Среди исследователей нет однозначной оценки роли рыбоводческих предприятий в распространении генов устойчивости к антибиотикам. В одних работах [69] показана более высокая относительная распространенность генов резистентности к тетрациклину вниз по течению, по сравнению с участками вверх по течению от рыбоводческого хозяйства, в зависимости от сезона отбора проб, в то время как другая группа исследователей [70] не обнаружила явного изменения таких параметров на разных расстояниях от предприятия.

Навоз как резервуар АРГ. Использование твердого и жидкого навоза в хозяйстве является традиционной практикой, однако его долгосрочное влияние на резистентность и микробиом окружающей среды исследовано неполно [61, 71]. Использование навоза как удобрения – это комплексная система управления отходами, которая также имеет дополнительное преимущество в виде возврата питательных веществ в почву [72]. Однако из-за присутствия антибиотиков, используемых в животноводстве, навоз, особенно не подвергшийся обработке, является резервуаром АРГ, содержащихся преимущественно в составе мобильных генетических элементов [29, 73–75]. Применение антибиотиков у животных создает в их кишечнике селективную среду для развития АРБ и мультпликации АРГ, которые затем выделяются с навозом [63, 76]. Таким образом, при внесении в почву, навоз служит прямым источником поступления АРБ и АРГ в окружающую среду. Посредством ГПП эти гены могут переходить к бактериям окружающей среды и, в конечном итоге, могут встраиваться в геном патогенных бактерий, снижая эффективность антибактериальной терапии [77]. Навоз также может содержать другие поллютанты, включая тяжелые металлы, такие как цинк и медь, которые используются в качестве стимуляторов роста, что может привести к совместной селекции резистентности к металлам и АРГ [78]. Кроме того, после выведения из организма животных с навозом, антибиотики или их метаболиты могут сохранять часть своей антимикробной активности, что может служить селективным фактором для усиления распространения АРГ, уже присутствующих в резистоме окружающей среды [29, 63]. Навоз также может загрязнять поверхностные воды при стоке с сельскохозяйственных земель или при выщелачивании в грунтовые воды [62, 79, 80].

Вопрос о влиянии различных типов навоза на микробиоценозы и резистом почв исследовано недостаточно. При изучении навоза свиней, крупного рогатого скота и птицы получены противоречивые данные о весьма различном воздействии этих

типов навоза на почвенный микробиом и присутствующие в нем АРГ [81, 82]. Так, свиной навоз способствует наиболее эффективному распространению генов резистентности в почве, что вызывает наибольшую обеспокоенность. Брукс с соавт. [83] использовали количественную ПЦР для подтверждения наличия и уровней генов, обеспечивающих устойчивость к тетрациклину (*tetA* и *tetB*), метициллину (*mecA*) и эритромицину (*ermF*) в стоках свиного навоза, причем уровни АРГ изменялись от 10^5 до 10^9 геномных копий на 100 мл стоков. Другая группа исследователей [84] также идентифицировала разнообразные и многочисленные АРГ на китайских свинофермах. На этих фермах использовались кормовые и терапевтические АБ, которые включали все основные классы, кроме ванкомицина. ПЦР-анализ подтвердил наличие 149 уникальных генов устойчивости в образцах навоза, в значительно больших количествах по сравнению с контролем, не содержащим антибиотиков, и почвой.

Суи с соавт. [85] зарегистрировали увеличение содержания АРГ до 10^8 на г почвы, повышенное из-за использования свиного навоза, затем уровни генов резистентности быстро снизились вновь. В двух других публикациях [86, 87] сообщается, что повышенные после внесения свиного навоза уровни АРГ снизились до фоновых уровней в течение 2 мес.

Можно предположить, что выживание интродуцированных с навозом бактерий и распространение АРГ в почве может варьировать в зависимости от разнообразных условий (характеристик почвы, навоза и других неисследованных факторов). Так, было показано, что применение навоза молочного скота увеличивало содержание таких АРГ, как *tetW*, *tetO* и *sull*, на срок до 4 мес после внесения [88]. Гош и ЛаПара [89] пришли к выводу, что контролируемое применение должным образом обработанного навоза, содержащего АБ, незначительно усиливало перенос АРГ в природные микробиомы, а неконтролируемое его применение значительно увеличивало количество АРГ и АРБ в почвах.

Предполагается, что кратковременность воздействия внесения навоза на почвенный резистом может быть связана с тем, что содержащиеся в нем бактерии плохо адаптированы к условиям существования в почве [72]. Было установлено, что популяции бактерий, внесенные в результате использования навоза, быстро сокращаются, в то время как аборигенный микробиоценоз весьма разнообразен [90]. Вероятно, взаимодействие между аборигенным микробиомом почвы и микробиомом навоза является ограничивающим фактором в отношении распространения АРГ. Чен с соавт. [91] продемонстрировали, что в почве, обработанной γ -излучением, после внесения навоза, наблюдали

более высокое содержание АРГ и более высокое бактериальное разнообразие, чем в обработанной навозом необлученной почве. Этот факт свидетельствует о важной роли, которую играет почвенный микробиом в снижении распространения резистентности и уменьшении закрепления АРБ из навоза в почвенных микробиомах. Устойчивость почвенного микробиоценоза к бактериям, поступающим с навозом, приводит к тому, что местный микробиом возвращается в состояние, близкое первоначальному через 1–2 мес [75, 92]. Приведенные данные свидетельствуют о кратковременном воздействии однократного или непродолжительного внесения навоза на почвенное микробное сообщество.

Необходимо, однако, отметить, что влияние продолжительного внесения навоза в почву на почвенный микробиом исследовано плохо. Динг с соавт. [71] показал, что многократное внесение навоза, содержащего сульфадиазин, обогащало почву такими патогенами, как *Clostridium* spp. и *Stenotrophomonas* spp., и в то же время снижало содержание представителей аборигенных таксонов, которые являются необходимыми для поддержания здоровья почвы.

Группа исследователей из Нидерландов [93] предоставила доказательства значительного увеличения численности АРГ в коллекционных образцах за период с 1940 по 2008 гг. Образцы отбирались из почв, в которые регулярно вносили навоз. Исследователи особо выделяют тот факт, что наиболее сильный рост количества генов резистентности был отмечен с 1970 г. до конца времени исследования.

Таким образом, воздействие многократного, регулярного внесения различных типов навоза на резистом окружающей среды и микробиом почв требует пристального внимания исследователей. Предстоит еще также изучить влияние типа почвы и множество других факторов окружающей среды на распространение и накопление АРГ, которые до настоящего времени не были должным образом исследованы.

Влияние обработки и хранения навоза на численность и разнообразие АРГ. Правильная обработка и хранение навоза перед внесением в почву крайне важны для управления рисками переноса АРГ и патогенных микроорганизмов из навоза в микробиом сельскохозяйственных земель и возможного дальнейшего распространения в источники водоснабжения [94]. Было исследовано множество вариантов обработки для уменьшения количества АРГ в навозе. Установлено, что биологическая обработка навоза, такая как анаэробное сбраживание, компостирование, аэрация и добавление извести, а также определенные условия хранения (в бункере или в лагуне), уменьша-

ют разнообразие и численность АРБ и АРГ в навозе [72, 95–97].

Было установлено [98], что компостирование убирает в курином помете больше АРГ, чем в бычьем и свином навозе, хотя первоначально куриный помет и свиной навоз имели наибольшее содержание генов резистентности. Это подчеркивает необходимость более глубокого понимания процесса компостирования и того, как необходимо учитывать различия в типах навоза и времени компостирования, чтобы минимизировать риск распространения АРБ в почвенных микробиомах.

Многие фермы в зимние месяцы не утилизируют произведенный навоз, а хранят его до использования в качестве удобрения в лагунах или кучах [99, 100]. Влиянию хранения на резистом и микробиом навоза также был посвящен ряд исследований [101, 102].

Интересным эффектом применения навоза животных, которых не обрабатывали АБ, может быть размножение почвенных АРБ и увеличение их количества после внесения навоза [61]. Авторы приходят к выводу, что навоз может вызывать увеличение количества АРГ, происходящих не из микробиома навоза, а из микробиома почвы. Это может быть связано с питательными веществами из навоза, усиливающими рост представителей некоторых таксонов, или стимуляцию перекрестной резистентности, либо ко-селекцию другими антропогенными загрязнителями, такими как тяжелые металлы или биоциды [103–105].

Продукты питания. Известно, что в продуктах, традиционно потребляемых в сыром виде, содержится значительное количество АРБ [106, 107]. Происхождение этих АРБ может быть связано с использованием антибиотиков в производстве, что приводит к появлению в них резистентных пищевых патогенов. Источниками АРБ могут быть мясо, птица и листовая зелень [108]. Чаецка-Виерзчовска с соавт. [109] обнаружили устойчивые к стрептомицину, эритромицину, фосфомицину, рифампицину, тетрациклину и тигециклину штаммы энтерококка в готовых к употреблению мясных продуктах. Из мясных и молочных продуктов, приобретенных в торговой сети московского региона, были выделены штаммы энтерококков и энтеробактерий, резистентные к тетрациклину, доксициклину и ампициллину [110]. Количество резистентных к различным антибиотикам изолятов из мясных продуктов колебалось в пределах 38%–54%, из молочных — 21%–33%.

Наиболее вероятными последствиями применения кормовых и ростовых антибиотиков в животноводстве является употребление человеком в пищу мясных продуктов, содержащих непатогенные АРБ. Определенный риск может представлять внесение в почву АРБ с навозом, однако приобретение человеческим микробиомом АРГ

при употреблении растительной пищи представляется менее вероятным, по сравнению с продуктами животного происхождения. Кроме навоза, источниками резистентных бактерий на овощах также могут быть загрязненная вода и почвенные микробиоценозы [111].

Исследования распространения АРБ и АРГ на овощах, удобряемых навозом, показывают противоречивые результаты. Многочисленные АРГ были обнаружены на овощах, выращенных как на удобряемых навозом почвах, так и на почвах без навоза [106]. Авторы предложили компостировать навоз для снижения негативного воздействия генетических детерминант резистентности.

Поливная вода также является источником загрязнения АРБ в растениеводстве [29]. Группа бельгийских исследователей [107] обнаружила резистентные изоляты *E. coli* в поливной воде и на салате. Наиболее загрязненными АРГ образцами были растения салата. Профили резистентности взятых образцов были наиболее близки к профилям изолятов, полученных от крупного рогатого скота, который, по всей вероятности, и был источником загрязнения.

Было показано, что и собственно сельскохозяйственные культуры, удобренные навозом, могут быть резервуаром АРБ [106, 112]. Антибиотики могут быть перенесены внутрь растений путем транспортировки воды через ксилемные ткани, а также путем пассивной абсорбции [29, 112]. Поскольку овощи обычно едят сырыми, это приводит к проникновению АРБ из овощей в кишечник человека. В кишечнике АРГ из бактерий окружающей среды способны интегрироваться в патогены микробиома человека и, соответственно, снижать терапевтический эффект антибиотиков [106, 113].

В целом, необходимо отметить, что продукты питания, особенно употребляемые в сыром виде, могут привести к проникновению в организм человека АРБ, а также к интеграции АРГ из этих бактерий в микробиом кишечника.

Практически все страны в большей или меньшей степени пытаются законодательно регулировать содержание АБ в пищевых продуктах. В общемировом масштабе главным документом, регламентирующим остаточные количества антибиотиков в продукции животноводства и растениеводства, является Кодекс Алиментариус (<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/maximum-residue-limits/ru/>), разработанный и постоянно обновляемый ФАО и ВОЗ в течение нескольких десятилетий. Для Российской Федерации основным документом, определяющим остаточные количества АБ в продукции животноводства, является «Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции»» (<https://rostest.net/wp-content/uploads/>

2014/10/TR-TS-034-2013-O-bezopasnosti-myasa-i-myasnoi-produktsii.pdf). В качестве методов контроля остаточных количеств АБ применяют преимущественно иммуоферментный анализ и высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией. Кроме того, используют микробиологические и биосенсорные методы, основанные на хемилюминесцентных биочипах. Десятки Методик выполнения измерений (МВИ), Методик измерений (МИ) и ГОСТов, описывающих количественные методы контроля АБ, приведены в приложении к Техническому регламенту (<http://docs.cntd.ru/document/563817500>). Тем не менее, избежать присутствия АРБ и АРГ в пищевых продуктах удастся далеко не всегда.

Устойчивость к антибиотикам является одной из самых больших угроз для здравоохранения во всем мире. Проблема накопления, распространения и эволюции устойчивых к антибиотикам бактерий и генов резистентности, в связи с применением антибиотиков в животноводстве, — это сложный, многофакторный и недостаточно полно исследованный вопрос, который еще крайне далек от полного понимания. Как было продемонстрировано в данном обзоре, существует ряд научных исследований, доказывающих существование тесных связей между микробиомами сельскохозяйственных животных, человека, агроценозов и окружающей среды с точки зрения использования антибиотиков и распространения устойчивости к антибиотикам. Хотя существование таких связей никто не подвергает сомнению, конкретные механизмы и степень влияния на здравоохранение и устойчивость окружающей среды требуют тщательного изучения.

Из затронутых тем, наиболее изученной является поступление АРГ в окружающую среду сходами животноводства, но даже в этом случае существует множество противоречивых данных, и судьба генов резистентности в природных микробных сообществах в значительной степени неясна. Гораздо менее исследованными, хотя и крайне важными с точки зрения здравоохранения, остаются вопросы распространения генетических детерминант лекарственной устойчивости в популяциях сельскохозяйственных животных и взаимный обмен таким материалом между животными и обслуживающим персоналом. Слабо исследовано влияние применения антибиотиков в аквакультуре на распространение АРГ в окружающей среде. Крайне пристального внимания, в связи с практической важностью, требует проблема поступления АРГ в микробиом человека при употреблении пищевых продуктов как животного, так и растительного происхождения.

Использование клинически важных антибиотиков в сельском хозяйстве является одним из

факторов, влияющих на устойчивость бактерий к антибиотикам. Без дальнейших исследований механизмов, связывающих распространение и поддержание АРГ в популяциях человека, животных и окружающей среде, человечество может оказаться в критической ситуации, аналогичной эпохе, предшествующей использованию антибиотиков, когда легко излечимые в настоящее время бактериальные инфекции приводили к летальному исходу.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0852-2020-0029).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *van Hoek A.H.A.M., Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts A.P., Aarts H.J.M.* // *Front. Microbiol.* 2011. V. 2. 203.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00203>
2. *Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M.* // *Front. Public Health.* 2014. V. 2. 145.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
3. *Rossolini G.M., Arena F., Pecile P., Pollini S.* // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014. V. 18. P. 56–60.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
4. *Walsh F., Duffy B.* // *PLoS ONE.* 2013. V. 8. e65567.
5. *Pepper I.L.* // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2013. V. 43. № 24. P. 2617–2652.
<https://doi.org/10.1080/10643389.2012.694330>
6. *Adu-Oppong B., Gasparrini A.J., Dantas G.* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017. V. 1388. № 1. P. 42–58.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13257>
7. *Hu Y., Yang X., Li J., Lv N., Liu F., Wu J., Lin I.Y., Wu N., Weimer B.C., Gao G.F., Liu Y., Zhu B.* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2016. V. 82. № 22. P. 6672–6681.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
8. *Hsu C., Hsu B., Ji W., Chen J., Hsu T., Ji D., Tseng S., Chiu Y., Kao P., Huang Y.* // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015. V. 22. № 10. P. 7843–7850.
9. *Pruden A., Pei R., Storteboom H., Carlson K.H.* // *Environ. Sci. Technol.* 2006. V. 40. № 23. P. 7445–7450.
10. *Brooks J.P., McLaughlin M.R., Gerba C.P., Pepper I.L.* // *J. Environ. Qual.* 2012. V. 41. № 6. P. 2009–2023.
11. *Sazykin I.S., Seliverstova E.Yu., Khmelevtsova L.E., Azhogina T.N., Kudeevskaya E.M., Khammami M.I., Gnennaya N.V., Al-Rammahi A.A.K., Rakin A.V., Sazykina M.A.* // *Theoretical and Applied Ecology.* 2019. V. 4. P. 76–82.
<https://doi.org/10.25750/1995-4301-2019-4-076-082>
12. *Manaia C.M., Rocha J., Scaccia N., Marano R., Radu E., Biancullo F., Cerqueira F., Fortunato G., Iakovides I.C., Zammit I., Kampouris I., Vaz-Moreira I., Nunes O.C.* *Environ Int.* 2018. V. 115. P. 312–324.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.044>
13. *Berendonk T.U., Manaia C.M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Burgmann H., Sorum H., Norstrom M., Pons M., Kreuzinger N., Huovinen P., Stefani S., Schwartz T., Kisand V., Baquero F., Martinez J.L.* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. V. 13. № 5. P. 310–317.
14. *Gillings M.R., Gaze W.H., Pruden A., Smalla K., Tiedje J.M., Zhu Y.* // *ISME J.* 2015. V. 9. № 6. P. 1269–1279.
15. *Martinez J.L.* // *Science.* 2008. V. 321. № 5887. P. 365–367.
16. *Storteboom H., Arabi M., Davis J.G., Crimi B., Pruden A.* // *Environ. Sci. Technol.* 2010. V. 44. № 6. P. 1947–1953.
17. *Woolhouse M., Ward M., van Bunnik B., Farrar J.* // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015. V. 370. № 1670. 20140083.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0083>
18. *Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A.* // *Pathog. Glob. Health.* 2015. V. 109. № 7. P. 309–318.
19. *Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015. V. 112. № 18. P. 5649–5654.
20. *Aarestrup F.M.* // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015. V. 370. № 1670. 20140083.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0085>
21. *Union of Concerned Scientists.* Hogging it: Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock. Cambridge, MA: UCS Publ, 2001. 109 p.
22. *Ying G.G., He L.Y., Ying A.J., Zhang Q.Q., Liu Y.S., Zhao J.L.* // *Environ. Sci. Technol.* 2017. V. 51. № 3. P. 1072–1073.
23. *Zhang Q.Q., Ying, G.G., Pan C.G., Liu Y.S., Zhao J.L.* // *Environ. Sci. Technol.* 2015. V. 49. № 11. P. 6772–6782.
24. *Van T.T.H., Yidana Z., Smooker P.M., Coloe P.J.* // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020. V. 20. P. 170–177.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.031>
25. *Techart – Публикации: обзоры, статьи, доклады, комментарии – Антибиотики и корма* <https://research.techart.ru/publication/556.htm> (дата обращения 01.07.2020)
26. *MacDonald J.M., McBride W.D.* *The Transformation of U.S. Livestock Agriculture: Scale, Efficiency and Risks.* United States: Depart. Agriculture, 2009. 40 p.
27. *Founou L.L., Founou R.C., Essack S.Y.* // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. 1881.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01881>
28. *Chang Q., Wang W., Regev-Yochay G., Lipsitch M., Hanage W.P.* // *Evol. Appl.* 2015. V. 8. № 3. P. 240–247.
29. *Thanner S., Drissner D., Walsh F.* // *mBio.* 2016. V. 7. e02227-15.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02227-15>
30. *Callens B., Persoons D., Maes D., Laanen M., Postma M., Boyen F., Haesebrouck F., Butaye P., Catry B., Dewulf J.* // *Prev. Vet. Med.* 2012. V. 106. № 1. P. 53–62.
31. *Aarestrup F.M.* // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005. V. 96. № 4. P. 271–281.
32. *Schwarz S., Kehrenberg C., Walsh T.R.* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. V. 17. № 6. P. 431–437.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00297-7)

33. *Thakur S.D., Panda A.K.* // *Curr. Sci.* 2017. V. 113. № 10. P. 1846–1857.
<https://doi.org/10.18520/cs/v113/i10/1846-1857>
34. *Argudín M.A., Deplano A., Meghraoui A., Dodémont M., Heinrichs A., Denis O., Nonhoff C., Roisin S.* // *Antibiotics* (Basel). 2017. V. 6. № 2. 12.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics6020012>
35. *Viswanathan V.K.* // *Gut Microbes.* 2014. V. 5. № 1. P. 3–4.
36. *Sekyere J.O., Asante J.* // *Microbiology.* 2018. V. 13. № 2. P. 241–262.
<https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0172>
37. *Roberts M.C.* // *FEMS Microbiol. Rev.* 1996. V. 9. № 1. P. 1–24.
38. *Davies J.* // *Science.* 1994. V. 264. № 5157. P. 375–382.
<https://doi.org/10.1126/science.8153624>
39. *Everett M.J., Piddock L.J.V.* *Quinolone Antibacterials.* / Eds. J. Kuhlmann, A. Dalhoff, H.-J. Zeiler: Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, 1998. P. 259–296.
40. *Wi Y.M., Greenwood-Quaintance K.E., Brinkman C.L., Lee J.Y.H., Howden B.P., Patel R.* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018. V. 51. № 5. P. 670–677.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.019>
41. *Schwarz S., Noble W.C.* // *Vet. Dermatol.* 1999. V. 10. № 3. P. 163–176.
42. *MacGowan A., Macnaughton E.* // *Medicine.* 2017. V. 45. № 10. P. 622–628.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.07.006>
43. *Osborn A.M., Böltner D.* // *Plasmid.* 2002. V. 48. № 3. P. 202–212.
44. *Canchaya C., Proux C., Fournous G., Bruttin A., Brussow H.* // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003. V. 67. № 2. P. 238–276.
45. *Muloi D., Ward M.J., Pedersen A.B., Fèvre E.M., Woolhouse M.E.J., van Bunnik B.A.D.* // *Foodborne Pathog. Dis.* 2018. V. 15. № 8. P. 467–474.
46. *Dierikx C.M., van der Goot J.A., Smith H.E., Kant A., Mevius D.J.* // *PLoS ONE.* 2013. V. 8. e79005.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079005>
47. *Higuera-Llantén S., Vásquez-Ponce F., Barrientos-Espinosa B., Mardones F.O., Marshall S.H., Olivares-Pacheco J.* // *PLoS ONE.* 2018. V. 13. e0203641.
48. *Webb H.E., Bugarel M., den Bakker H.C., Nightingale K.K., Granier S.A., Scott H.M., Loneragan G.H.* // *PLoS ONE.* 2016. V. 11. e0147363.
49. *Birkegård A.C., Halasa T., Græsbøll K., Clasen J., Folkesson A., Toft N.* // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. 9683.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10092-9>
50. *Thung T.Y., Mahyudin N.A., Basri D.F., Wan Mohamed Radzi C.W.J., Nakaguchi Y., Nishibuchi M., Radu S.* // *Poult. Sci.* 2016. V. 95. № 8. P. 1888–1893.
51. *Moawad A.A., Hotzel H., Awad O., Tomaso H., Neubauer H., Hafez H.M., El-Adawy H.* // *Gut Pathog.* 2017. V. 9. 57.
<https://doi.org/10.1186/s13099-017-0206-9>
52. *Донник И.М., Исаева А.Г., Быкова О.А., Лысова Я.Ю., Моисеева К.В., Кривоногова А.С.* // *Ветеринария Кубани.* 2019. № 1. С. 7–10.
53. *Landers T.F., Cohen B., Wittum T.E., Larson E.L.* // *Public Health Rep.* 2012. V. 127. № 1. P. 4–22.
<https://doi.org/10.1177/003335491212700103>
54. *Castillo Neyra R., Vegosen L., Davis M.F., Price L., Silbergeld E.K.* // *Saf. Health Work.* 2012. V. 3. № 2. P. 85–91.
55. *Hammerum A.M., Larsen J., Andersen V.D., Lester C.H., Skovgaard Skytte T.S., Hansen F., Olsen S.S., Mordhorst H., Skov R.L., Aarestrup F.M., Agersø Y.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. V. 69. № 10. P. 2650–2657.
56. *Dohmen W., Bonten M.J.M., Bos M.E.H., van Marm S., Scharringa J., Wagenaar J.A., Heederik D.J.* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. V. 21. № 10. P. 917–923.
57. *Kyselková M., Jirout J., Vrchotová N., Schmitt H., Elhottová D.* // *Front. Microbiol.* 2015. V. 6. 536.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00536>
58. *Brower C.H., Mandal S., Hayer S., Sran M., Zehra A., Patel S.J., Kaur R., Chatterjee L., Mishra S., Das B.R., Singh P., Singh R., Gill J.P.S., Laxminarayan R.* // *Environ. Health Perspect.* 2017. V. 125. № 7. 077015.
<https://doi.org/10.1289/EHP292>
59. *Singer A.C., Shaw H., Rhodes V., Hart A.* // *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. 1728.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>
60. *Liu J., Zhao Z., Orfe L., Subbiah M., Call D.R.* // *Environ. Microbiol.* 2016. V. 18. № 2. P. 557–564.
61. *Udikovic-Kolic N., Wichmann F., Broderick N.A., Handelsman J.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014. V. 111. № 42. P. 15202–15207.
62. *Kivits T., Broers H.P., Beeltje H., van Vliet M., Griffioen J.* // *Environ. Pollut.* 2018. V. 241. P. 988–998.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.085>
63. *Xie W.Y., Shen Q., Zhao F.J.* // *Eur. J. Soil Sci.* 2018. V. 69. № 1. P. 181–195.
<https://doi.org/10.1111/ejss.12494>
64. *Noyes N.R., Yang X., Linke L.M., Magnuson R.J., Cook S.R., Zaheer R., Yang H., Woerner D.R., Geornaras I., McArt J.A., Gow S.P., Ruiz J., Jones K.L., Boucher C.A., McAllister T.A., Belk K.E., Morley P.S.* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. № 1. 24645.
<https://doi.org/10.1038/srep24645>
65. *Chen Q., An X., Li H., Su J., Ma Y., Zhu Y.G.* // *Environ. Int.* 2016. V. 92–93. P. 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.026>
66. *McEachran A.D., Blackwell B.R., Hanson J.D., Wooten K.J., Mayer G.D., Cox S.B., Smith P.N.* // *Environ. Health Perspect.* 2015. V. 123. № 4. P. 337–343.
67. *Hong P.Y., Yannarell A.C., Dai Q., Ekizoglu M., Mackie R.I.* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2013. V. 79. № 8. P. 2620–2629.
68. *Jia S., He X., Bu Y., Shi P., Miao Y., Zhou H., Shan Z., Zhang X.X.* // *J. Environ. Sci. Health.* 2014. V. 49. № 8. P. 624–631.
69. *Harnisz M., Korzeniewska E., Gołaś I.* // *Chemosphere.* 2015. V. 128. P. 134–141.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.01.035>
70. *Tamminen M., Karkman A., Lohmus A., Muziasari W.I., Takasu H., Wada S., Suzuki S., Virta M.* // *Environ. Sci. Technol.* 2011. V. 45. № 2. P. 386–391.

71. Ding G.C., Radl V., Schloter-Hai B., Jechalke S., Heuer H., Smalla K., Schloter M. // PLoS ONE. 2014. V. 9. e92958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092958>
72. Muurinen J., Stedtfeld R., Karkman A., Pärnänen K., Tiedje J., Virta M. // Environ. Sci. Technol. 2017. V. 51. № 11. P. 5989–5999.
73. Jechalke S., Kopmann C., Rosendahl I., Groeneweg J., Weichelt V., Krögerrecklenfort E., Brandes N., Nordwig M., Ding G.C., Siemens J., Heuer H., Smalla K. // Appl. Environ. Microbiol. 2013. V. 79. № 5. P. 1704–1711.
74. Binh C.T.T., Heuer H., Kaupenjohann M., Smalla K. // FEMS Microbiol. Ecol. 2008. V. 66. № 1. P. 25–37.
75. Gou M., Hu H.W., Zhang Y.J., Wang J.T., Hayden H., Tang Y.Q., He J.Z. // Sci. Total Environ. 2018. V. 612. P. 1300–1310. [doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.028](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.028)
76. Looft T., Johnson T.A., Allen H.K., Bayles D.O., Alt D.P., Stedtfeld R.D., Chai B., Cole J.R., Hashsham S.A., Tiedje J.M., Stanton T.B. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012. V. 109. № 5. P. 1691–1696.
77. Lin H., Zhang J., Chen H., Wang J., Sun W., Zhang X., Yang Y., Wang Q., Ma J. // Sci. Total Environ. 2017. V. 607–608. P. 725–732. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.057>
78. Yazdankhah S., Rudi K., Bernhoft A. // Microb. Ecol. Health Dis. 2014. V. 25. № 1. <https://doi.org/10.3402/mehd.v25.25862>
79. Manyi-Loh C.E., Mamphweli S.N., Meyer E.L., Makhaka G., Simon M., Okoh, A.I. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016. V. 13. № 9. 843. <https://doi.org/10.3390/ijerph13090843>
80. Hill D.D., Owens W.E., Tchoounwou P.B. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2005. V. 2. № 2. P. 314–321.
81. Zhang Y.J., Hu H.W., Gou M., Wang J.T., Chen D., He J.Z. // Environ. Pollut. 2017. V. 231. Pt. 2. P. 1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.074>
82. Han X.M., Hu H.W., Chen Q.L., Yang L.Y., Li H.L., Zhu Y.G. // Soil Biol. Biochem. 2018. V. 126. P. 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2018.08.018>
83. Brooks J.P., Adeli A., McLaughlin M.R. // Water Res. 2014. V. 57. P. 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.017>
84. Zhu Y.G., Johnson T.A., Su J.Q., Qiao M., Guo G.X., Stedtfeld R.D., Hasham S.A., Tiedje J.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2013. V. 110. № 9. P. 3435–3440.
85. Sui Q., Zhang J., Chen M., Tong J., Wang R., Wei Y. // Environ. Pollut. 2016. V. 213. P. 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.038>
86. Heuer H., Smalla K. // Environ. Microbiol. 2007. V. 9. № 3. P. 657–666. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01185.x>
87. Fahrenfeld K., Knowlton K., Krometis L.A., Hession W.C., Xia K., Lipscomb E., Libuit K., Green B.L., Pruden A. // Environ. Sci. Technol. 2014. V. 48. № 5. P. 2643–2650.
88. Munir M., Wong K., Xagorarakis I. // Water Res. 2011. V. 45. № 2. P. 681–693. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.033>
89. Ghosh S., LaPara T.M. // ISME J. 2007. V. 1. № 3. P. 191–203. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.31>
90. Moynihan E.L., Richards K.G., Brennan F.P., Tyrrel S.F., Ritz K. // Appl. Soil Ecol. 2015. V. 89. P. 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2015.01.011>
91. Chen Q.L., An X.L., Li H., Zhu Y.G., Su J.Q., Cui L. // Soil Biol. Biochem. 2017. V. 114. P. 229–237. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2017.07.022>
92. Leclercq S.O., Wang C., Sui Z., Wu H., Zhu B., Deng Y., Feng J. // Environ. Microbiol. 2016. V. 18. № 10. P. 3494–3508.
93. Knapp C.W., Dolfing J., Ehlert P.A.I., Graham D.W. // Environ. Sci. Technol. 2010. V. 44. № 2. P. 580–587.
94. FSAI. Food Safety Implications of Land-Spreading Agricultural, Municipal and Industrial Organic Materials on Agricultural Land Used for Food Production in Ireland. Dublin: Food Safety Authority of Ireland, 2008. 180 p.
95. Pruden A., Larsson D.G.J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K.K., Graham D.W., Lazorchak J.M., Suzuki S., Silley P., Snape J.R., Topp E., Zhang T., Zhu Y.G. // Environ. Health Perspect. 2013. V. 121. № 8. P. 878–885.
96. Sun W., Qian X., Gu J., Wang X.J., Duan M.L. // Sci. Rep. 2016. V. 6. 30237. <https://doi.org/10.1038/srep30237>
97. Burch T.R., Sadowsky M.J., LaPara T.M. // Front. Microbiol. 2013. V. 4. 17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00017>
98. Qian X., Gu J., Sun W., Wang X.J., Su J.Q., Stedtfeld R. // J. Hazard. Mater. 2018. V. 344. P. 716–722. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.11.020>
99. Pornsukarom S., Thakur S. // PLoS ONE. 2016. V. 11. e0164621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164621>
100. McGarvey J.A., Miller W.G., Zhang R., Ma Y., Mitloehner F. // Appl. Environ. Microbiol. 2007. V. 73. № 1. P. 193–202.
101. Duriez P., Topp E. // Appl. Environ. Microbiol. 2007. V. 73. № 17. P. 5486–5493.
102. Joy S.R., Li X., Snow D.D., Gilley J.E., Woodbury B., Bartelt-Hunt S.L. // Sci. Total Environ. 2014. V. 481. P. 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.027>
103. Pal C., Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D.G.J. // BMC Genomics. 2015. V. 16. 964. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2153-5>
104. Sun W., Qian X., Gu J., Wang X.J., Zhang L., Guo, A.Y. // Bioresour. Technol. 2017. V. 234. P. 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.03.025>
105. Baker-Austin C., Wright M.S., Stepanauskas R., McArthur J.V. // Trends Microbiol. 2006. V. 14. № 4. P. 176–182.
106. Marti R., Scott A., Tien Y.C., Murray R., Sabourin L., Zhang Y., Topp E. // Appl. Environ. Microbiol. 2013.

- V. 79. № 18. P. 5701–5709.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01682-13>
107. *Holvoet K., Sampers I., Callens B., Dewulf J., Uyttendaele M.* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2013. V. 79. № 21. P. 6677–6683.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01995-13>
108. *Friedman M.* // *J. Agric. Food Chem.* 2015. V. 63. № 15. P. 3805–3822.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00778>
109. *Chajęcka-Wieręchowska W., Zadernowska A., Laniewoka-Trokenheim K.* // *J. Food Sci.* 2016. V. 81. № 11. P. M2799–M2807.
<https://doi.org/10.1111/1750-3841.13523>
110. *Короткевич Ю.В.* // *Вопросы питания.* 2016. № 2. С. 5–13.
111. *Oliveira M., Vinas L., Usall J., Anguera M., Abadias M.* // *Int. J. Food Microbiol.* 2012. V. 156. № 2. P. 133–140.
112. *Hu X., Zhou Q., Luo Y.* // *Environ. Pollut.* 2010. V. 158. № 9. P. 2992–2998.
113. *van Schaik W.* // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015. V. 370. № 1670. 20140087.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0087>

Influence of Antibiotics Use in Animal Breeding on Dissemination of Bacterial Drug Resistance

I. S. Sazykin^a, L. E. Khmelevtsova^a, E. Yu. Seliverstova^a, and M. A. Sazykina^{a, *}

^a*Southern Federal University, Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

**e-mail: samara@sfedu.ru*

Currently antibiotics (AB) are extremely widely used in animal breeding. Due to the abuse of AB, they become the reason of rapid distribution of antibiotic resistance genes (ARG) and bacteria (ARB) in microbial communities of the environment. In this review the works devoted to use of AB in animal breeding, transfer of ARG and ARB from animals to people and to their distribution in the environment with wastewaters of the animal breeding farms, water and air flows and are considered. The role of manure as ARG reservoir, the impact of processing and storage of manure on the number and variety of ARB and ARG are also analysed. In the final part the questions connected with presence of ARG and ARB in livestock and crop produce and their introduction into people microbiome with food are raised.

Keywords: antibiotic resistance genes, ARG, antibiotic resistant bacteria, ARB, breeding, manure, soil resistance