Обзорная статья

УДК 636.5:615.779.9:612.017.11/.12

Формирование антибиотикорезистентности в условиях интенсивного птицеводства

Елена Анатольевна Сизова, Ксения Сергеевна Нечитайло

ФГБНУ Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (ФНЦ БСТ РАН), г. Оренбург

Аннотация: *Антибиотикорезистентность (АР) является глобальной проблемой, и животноводство выступает одним из ключевых факторов, способствующих ее развитию. Интенсивное птицеводство повышает риск возникновения и распространения устойчивости к противомикробным препаратам в условиях ограниченных ресурсов и отсутствия эффективных мер биобезопасности и биозащиты. Применение антибиотиков при выращивании сельскохозяйственной птицы является одной из причин распространения резистентных бактерий через пищевую цепь от животных к людям. Это особенно актуально в условиях торговли продукцией животноводства, где резистентные микроорганизмы могут стремительно распространяться через продукты питания. Эта проблема имеет масштабы, требующие новых подходов для предотвращения распространения АР. Одной из стратегически важных целей является поиск альтернативных кормовых добавок, которые помогут увеличить продуктивность птицы и сократить использование антибиотиков в ее кормлении. Устойчивость бактерий снижает эффективность действия противомикробных препаратов, применяемых в птицеводстве и в медицине. Этот вопрос требует системной основы для оценки различных социальных и биологических факторов, способствующих возникновению АР в контексте интенсивного птицеводства. В данном обзоре рассмотрены причины и последствия формирования АР при выращивании цыплят-бройлеров, а также возможные пути решения этой проблемы.*

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, кормовые антибиотики, птицеводство, цыплята-бройлеры, гены устойчивости.*

Для цитирования: *Сизова, Е.А. Формирование антибиотикорезистентности в условиях интенсивного птицеводства / Е.А. Сизова, К.С. Нечитайло // Птицеводство. – 2024. – №5. – С. 57-62.*
doi: 10.33845/0033-3239-2024-73-5-57-62

Введение. Мировое производство мяса в 2021 г. достигло 357 млн. т, что на 124 млн. т, или 53%, больше, чем в 2000 г. Рост производства в период с 2020 по 2021 гг. достиг 4%, что является самым высоким показателем за период 2000-2021 гг. Куриное мясо, на долю которого в 2021 г. пришлось 34% мирового производства мяса, продемонстрировало самый большой рост в абсолютном и относительном отношении с 2000 г. (+63 млн. т, или 107%) и было самым производимым видом мяса в 2021 г. [1]. По данным Росстата, в России в 2022 г. хозяйства произвели 16,2 млн. т мяса скота и птицы на убой в живом весе. При этом наибольшая доля приходится на мясо птицы (7,04 млн. т), на втором месте свинина (5,8 млн. т), на третьем – крупный рогатый скот (2,8 млн. т). Благодаря тому, что птица эффективнее конвертирует нутриенты корма в продукцию в сравнении с другими животными, птицеводство вносит значительный вклад в продовольственную безопасность [2,3]. Таким образом, в птицеводстве, самом интенсивном сегменте производства животного белка, для удовлетворения растущего потребительского спроса и успешной реализации товара на рынке, производители вынуждены использовать любые меры наращивания потенциала продуктивности птицы [3].

В частности, традиционно и в промышленных масштабах для увеличения убойного веса использовались противомикробные препараты. Их используют для терапии и метафилаксии, а также в качестве стимуляторов роста. Как кормовые добавки их применяют в субтерапевтических дозах для улучшения продуктивности, эффективности преобразования корма в продукцию и профилактики инфекций. Точный механизм действия антибиотиков как стимуляторов роста остается неясным, предполагают, что в субтерапевтических дозах они стимулируют синтез витаминов в кишечнике, снижают общее количество бактерий в кишечном тракте за счет уменьшения конкуренции между микроорганизмами и хозяином за питательные ве-

щества, подавляют рост вредных бактерий [4]. В условиях интенсификации производства, а также чрезмерного и неправильного использования антибиотических препаратов, существует риск формирования антибиотикорезистентности (АР), представляющей потенциальную угрозу для глобального здравоохранения [3]. В мире более 70% синтезированных противомикробных препаратов используются в животноводстве. По прогнозам, к 2030 г. интенсификация сельского хозяйства приведет к увеличению использования противомикробных препаратов на 67%, преимущественно в странах с низким и средним уровнем доходов [5].

Понятие и механизмы антибиотикорезистентности. Проблема АР у клинически значимых микроорганизмов в экологических и эволюционных отношениях возникла задолго до появления человека [6].

Формирование резистентности – это естественный процесс, встречающийся в окружающей среде. Множество организмов (почвенные бактерии: *Streptomyces* и *Bacillus*; некоторые грибы: *Penicillium* и *Cephalosporium*) вырабатывают антибиотики в среде обитания [5]. Однако это происходит в микромасштабе, так как концентрация антибиотиков вокруг продуцирующих организмов быстро падает, что ограничивает их воздействие. Существует внутренняя устойчивость вида, как в случае резистентности к макролидам у *Escherichia coli*. Но с момента появления синтетических антибиотиков последовала эволюция бактериальной резистентности; это явление приобрело макромасштаб и связано с давлением отбора во всех бактериальных сообществах.

Молекулярные основы устойчивости к антибиотикам сейчас довольно хорошо изучены. Устойчивость к антибиотикам может возникнуть как в результате мутаций собственного генома бактерий, так и в результате генетической трансформации путем поглощения чужеродной ДНК. Таким образом, бактериальные патогены могут приобрести резистентность к антибиотикам за счет двух основных генетических стратегий: 1) за счет специфических мутаций и передачи приобретенного таким образом гена (или генов) устойчивости потомству посредством вертикального переноса; 2) путем приобретения внешних генов посредством горизонтального переноса [7]. Начиная с хромосомных неподвижных антибиотико-резистентных генов, происходит ступенчатая эволюция, которая приводит к приобретенной устойчивости патогенов. Первым шагом является перемещение генов устойчивости внутри генома за счет ассоциации с инсерционными последовательностями или образования генных кассет и включения в интегроны. Второй шаг включает перемещение гена в элемент, который может самостоятельно перемещаться между бактериями, например конъюгативные плазмиды и конъюгативные транспозоны [6]. Третий шаг – горизонтальный перенос мобильных генетических элементов либо непосредственно к патогену, либо через одного или нескольких промежуточных бактериальных хозяев. Четвертый этап, происходящий в любой момент процесса – это попадание бактерии с геном/генами АР непосредственно в микробиоту человека или животного [5].

Генетические платформы, такие как плазмиды и конъюгативные транспозоны, играют важную роль в распространении генов АР между бактериями. Они служат местом, где происходит «сборка» и сортировка генов АР, включенных в различные системы рекомбинации. Существует не менее четырех биохимических механизмов, которые отвечают за развитие АР у бактерий. Они включают детоксикацию антибиотика, уменьшение проницаемости стенки микроорганизма для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки, структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков, и продукцию альтернативных мишеней для антибиотиков [7].

Грам-отрицательные бактерии имеют более высокие уровни АР, чем Грам-положительные, благодаря их способности детоксицировать антибиотики в периплазматическом пространстве. Однако механизмы детоксикационной резистентности к антибиотикам у Грам-положительных бактерий менее эффективны, так как в их клеточной стенке отсутствует периплазматическое пространство [6].

Причины формирования антибиотикорезистентности в птицеводстве. Противомикробные препараты, применяемые для стимулирования роста и профилактики заболеваний, стали жизненно важным компонентом интенсивного птицеводства, в результате сформировалась новая модель промышленных птицеводческих систем. Антибиотики, вводимые в рацион животных, не полностью всасываются в кишечнике, что приводит к экскреции основного соединения и его метаболитов. В частности, Элмунд и соавт.

(1971) установили, что до 75% антибиотиков, вводимых животным на откормочных площадках, могут быть выведены в окружающую среду [8]. Файнман и Мэтисон (1978) предположили, что около 25% пероральной дозы тетрациклина выводится с фекалиями, а еще 50-60% выводится в неизменном виде или в виде активного метаболита с мочой [9]. Таким образом, неполный метаболизм способствует попаданию остатков антибиотиков в окружающую среду через помет. При использовании навоза животных в качестве сельскохозяйственных удобрений происходит распространение генов устойчивости к антибиотикам в почве. Это затрагивает не только почву, но и возделываемые сельскохозяйственные культуры, применяемые в пищу и в кормопроизводстве.

Птицеводческие комплексы являются одним из источников мультирезистентных бактерий. При несоблюдении мер биобезопасности происходит проникновение и распространение патогенных микроорганизмов на бройлерной ферме. При этом необходимо обеспечить защиту птицы от попадания патогенов из внешней среды через потенциальных переносчиков, таких как транспортные средства, люди, дикие животные и птицы, вода или корм. Внутренняя биобезопасность направлена на предотвращение распространения патогенов внутри фермы, в частности, на всех уровнях производственной цепочки бройлерного производства: родительское стадо, инкубаторий, бройлерная ферма, бойня [10].

Существуют различные пути передачи резистентных бактерий в бройлерной производственной цепочке: 1) вертикальная передача между поколениями, 2) передача в инкубаториях, 3) горизонтальная передача на ферме, 4) горизонтальная передача между фермами и окружающей средой. Для контроля распространенности резистентных бактерий среди бройлеров важна пирамидальная структура бройлерного производства [10,11].

Вертикальная передача может быть истинной и кажущейся [11]. Интенсивное разведение кур-несушек в закрытых помещениях привело к колонизации птицы резистентными бактериями. Вертикальный перенос затрагивает передачу инфекции от птицы-производителя к потомству [10]. В частности, истинная вертикальная передача – это прямое заражение желтка, белка, оболочек яичной скорлупы или яичной скорлупы перед яйцекладкой, происходящее в результате инфицирования репродуктивными органами кур-несушек. Кажущаяся вертикальная передача – это передача вируса от родительского стада следующему поколению через окружающую среду, например, через фекальное загрязнение яичной скорлупы на родительской ферме [11].

Передача в инкубаториях может происходить от резистентных бактерий, присутствующих в окружающей среде инкубатория, или от яиц родительского стада; заражение распространяется на другие яйца или вылупившихся цыплят в инкубационных отделениях [10].

Горизонтальная передача инфекции на ферме происходит внутри стада и между стадами. Передача может происходить через прямой физический или фекальный контакт между птицами, а также посредством косвенного контакта, например, через работников, оборудование, загрязненный птичник, животных или других переносчиков. Горизонтальная передача между фермами может происходить посредством непрямого контакта, или через окружающую среду на разных уровнях производственной цепочки [9].

Резистентные гены выступают связующим звеном между микроорганизмами, человеком и животными. Существует тесная взаимосвязь между использованием антибиотиков в коммерческих системах животноводства и здоровьем человека. В первую очередь, это употребление в пищу продуктов, содержащих резистентные бактерии, а также продуктов из сырья животного происхождения (в частности, мяса) с остаточным количеством антибиотиков. Неизбирательное использование антибиотических веществ сказывается на балансе кишечной микрофлоры цыплят-бройлеров и приводит к накоплению остатков препаратов в тканях, что способствует созданию новых лекарственно-устойчивых штаммов. С точки зрения биобезопасности резистентные бактериальные агенты могут распространяться среди людей напрямую, чаще всего, посредством употребления в пищу мяса, молочных продуктов и яиц. Кроме того, резистентные бактерии отличаются высокой стойкостью, даже после первичных манипуляций по обработке сырья в условиях, принятых в пищевой промышленности.

Пути решения проблемы антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве. Главный способ ограничения распространения устойчивости к противоми-

кробным препаратам – это сокращение или оптимизация их применения в животноводстве.

Помимо этого, важным шагом для решения проблемы должно стать улучшение условий содержания, в частности, качественный сбалансированный корм, содержание в помещениях с исключительной гигиеной, применение альтернативных стимуляторов роста (пробиотики, пребиотики, антимикробные пептиды) [1,12,13], своевременная вакцинация [4]. Для борьбы с лекарственной устойчивостью микроорганизмов необходимо улучшить генетический потенциал животных, выявив маркеры, связанные с повышенной устойчивостью к возбудителям, и найти новые биостимуляторы роста, способные заменить кормовые антибиотики. Однако, хотя тенденция их замены появилась достаточно давно, до сих пор остаются открытыми многие вопросы безопасности, дозировок, форм синергии и антагонизма действующих веществ различных альтернативных добавок, а также успешной коммерциализации соответствующих научных разработок для масштабного внедрения в животноводство. Имеются пробелы в оценке и практическом применении комплексных стимуляторов роста на основе различных классов биологических веществ. В соответствии с этим, требуется время на введение подобной стратегии в общедоступную практику промышленного масштаба. Поэтому необходимо развивать исследовательский потенциал в данной области.

Помимо отказа от антибиотиков, борьба с резистентностью включает меры воздействия на сами бактерии. Деколонизация кишечных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью пока воспроизводимо не достигнута [14]. Но на данном этапе уже имеются исследования по подавлению резистентных бактерий путем комбинации биологических стимуляторов. В частности, Чеккарелли и соавт. (2017) наблюдали статистически значимое снижение как передачи, так и выделения *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра действия, у цыплят, обработанных пробиотической флорой перед заражением *E. coli*, по сравнению с контролем. Однако результаты показывают, что использования только пробиотиков будет недостаточно для полного контроля распространения *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы, и что для этого требуется многомерный подход. В литературе обсуждаются различные меры воздействия на микробный состав химуса кишечника цыплят-бройлеров и его колонизацию резистентными бактериями [15,16]. Лэрд и соавт. (2023) выявили, что постбиотики в форме продуктов ферментации *Lactobacillus acidophilus* и дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* снижали выделение *E. coli*, устойчивой к цефалоспоринам расширенного спектра [17]. Таким образом, новые стратегии, которые снижают и замедляют распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, требуют особого внимания и дальнейших исследований.

Отказ от кормовых антибиотиков может вызвать социальные проблемы, такие как продовольственный дефицит. Переход на альтернативные методы ведения хозяйства является долгим и затратным процессом, который может отразиться на итоговой цене продукта, что особенно важно для стран с низким и средним доходом населения. Необходимо разработать эффективные и экономичные стратегии контроля за использованием антибиотиков в сельском хозяйстве, чтобы обеспечить, в первую очередь, безопасность продуктов питания. Для решения проблемы распространения резистентных штаммов микроорганизмов необходимо сохранять эффективность антибиотических добавок путем их правильного использования. Однако единая система надзора за использованием подобных добавок для животных на глобальном уровне пока отсутствует. Мониторинг и регулирование использования антибиотиков в сельском хозяйстве требует соблюдения жестких общественных и частных мер на местном и национальном уровнях, а также обратной связи от производителей.

Заключение. За последнее десятилетие производство мяса птицы значительно возросло благодаря развитию технологий, улучшению генетического потенциала птицы и повышению производительности. Однако этот успех не мог бы быть достигнут без использования антибиотических стимуляторов роста. Массовое применение подобных добавок в птицеводстве, безусловно, влияет на возникновение и распространение устойчивости к антибиотикам, представляя собой проблему общественного здравоохранения, которую следует решать путем применения эволюционных принципов и подходов. Проблема имеет глобальные масштабы и требует новых решений для предотвращения распространения

резистентности. Одной из стратегически важных целей является поиск альтернативных кормовых добавок, которые помогут увеличить продуктивность и сократить использование антибиотиков в кормлении сельскохозяйственной птицы. В комплексе с научно обоснованными рекомендациями по их применению они могут стать эффективной и реальной альтернативой, так как обладают специфичностью и безопасностью. Комплексная стратегия, включающая отказ от кормовых антибиотиков, ввод альтернативных добавок, улучшение условий содержания способна повысить эффективность такой наукоемкой отрасли, как птицеводство. Однако для того, чтобы решить данную проблему, необходимо совместное усилие производителей, научного и правительственного секторов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 20-16-00078-П.

Литература / References

1. FAO. World Food and Agriculture - Statistical Yearbook. - Rome, 2023.
2. Егорова, Т.А. Развитие российского птицеводства в мировом тренде / Т.А. Егорова // Птицеводство. - 2019. - №2. - С. 4-9. doi: 10.33845/0033-3239-2019-68-2-4-9
3. Фисинин, В. Наращиваем производство мяса и яйца / В. Фисинин // Животноводство России. - 2023. - №1. - С. 12-14.
4. Zalewska, M. Antibiotics and antibiotic resistance genes in animal manure - consequences of its application in agriculture / M. Zalewska, A. Błażejewska, A. Czapko, M. Popowska // Front. Microbiol. - 2021. - V. 12. - P. 610656. doi: 10.3389/fmicb.2021.610656
5. Hedman, H.D. Review of antimicrobial resistance in poultry farming within low-resource settings / H.D. Hedman, K.A. Vasco, L.A. Zhang // Animals. - 2020. - V. 10. - No 8. - P. 1264. doi: 10.3390/ani10081264
6. Супотницкий, М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницкий // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2011. - №2. - С. 4-13.
7. Larsson, D.G.J. Antibiotic resistance in the environment / D.G.J. Larsson, C.F. Flach // Nat. Rev. Microbiol. - 2022. - V. 20. - No 5. - P. 257-269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x
8. Elmund, G.K. Role of excreted chlortetracycline in modifying the decomposition process in feedlot waste / G.K. Elmund, S.M. Morrison, D.W. Grant, M.P. Nevins // Bull. Environ. Contam. Toxicol. - 1971. - V. 6. - No 2. - P. 129-132. doi: 10.1007/BF01540093
9. Feinman, S.E. Draft Environmental Impact Statement: Subtherapeutic Antibacterial Agents in Animal Feeds / S.E. Feinman, J.C. Matheson. - Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Food and Drug Administration, Bureau of Veterinary Medicine. - Rockville (MD), USA, 1978. - 408 pp.
10. Gantois, I. Mechanisms of egg contamination by *Salmonella enteritidis* / I. Gantois, R. Ducatelle, F. Pasmans, F. Haesebrouck, R. Gast, T.J. Humphrey, F. Van Immerseel // FEMS Microbiol. Rev. - 2009. - V. 33. - No 4. - P. 718-738. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00161.x
11. Dame-Korevaar, A. Transmission routes of ESBL/pAmpC producing bacteria in the broiler production pyramid, a literature review / A. Dame-Korevaar, E.A.J. Fischer, J. van der Goot, A. Stegeman, D. Mevius // Prev. Vet. Med. - 2019. - V. 162. - P. 136-150. doi: 10.1016/j.prevetmed.2018.12.002
12. Егоров, И.А. Альтернатива кормовым антибиотикам при выращивании цыплят-бройлеров / И.А. Егоров, В.Г. Вертипрахов, Т.Н. Ленкова, В.А. Манукян, Т.А. Егорова, А.А. Грозина // Птица и птицепродукты. - 2018. - №2. - С. 20-23. doi: 10.30975/2073-4999-2018-20-2-20-23
13. Bonnet, M. Decolonization of asymptomatic carriage of multi-drug resistant bacteria by bacteriophages? / M. Bonnet, C. Eckert, R. Tournebize // Front. Microbiol. - 2023. - V. 14. - P. 1266416. doi: 10.3389/fmicb.2023.1266416
14. Ceccarelli, D. Competitive exclusion reduces transmission and excretion of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers / D. Ceccarelli, A. van Essen-Zandbergen, B. Smid, K.T. Veldman, G.J. Boender, E.A.J. Fischer, D.J. Mevius, J.A. van der Goot // Appl. Environ. Microbiol. - 2017. - V. 83. - No 11. - P. e03439-16. doi: 10.1128/AEM.03439-16
15. Егоров, И.А. Применение нового пробиотика в комбикормах для цыплят-бройлеров / И.А. Егоров, В.Г. Вертипрахов, В.А. Манукян, Т.Н. Ленкова, Т.А. Егорова, А.А. Грозина, Е.Ю. Байковская // Птицеводство. - 2017. - №9. - С. 13-17.
16. Егоров, И.А. Замещение кормовых антибиотиков в рационах. Сообщение II. Микробиота кишечника и продуктивность мясных кур (*Gallus gallus* L.) на фоне фитобиотика / И.А. Егоров, Т.А. Егорова, Т.Н. Ленкова, В.Г. Вертипрахов, В.А/ Манукян, И.Н. Никонов, А.А. Грозина, В.А. Филиппова, Е.А. Йылдырым, Л.А. Ильина,

В.А. Дубровин, Г.Ю. Лаптев // С.-х. биология. - 2019. - Т. 54. - №4. - С. 798-809. doi: 10.15389/agrobiology.2019.4.798rus

17. Laird, T. Development of an *in vivo* extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* model in post-weaned pigs and its use in assessment of dietary interventions / T. Laird, D. Jordan, J. Pluske, J. Mansfield, S. Wilkinson, D. Cadogan, S. Abraham, M. O'Dea // Animals. - 2023. - V. 13. - No 6. - P. 959. doi: 10.3390/ani13060959

Сведения об авторах:

Сизова Е.А.: доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель центра «Нанотехнологии в сельском хозяйстве»; sizova.l78@yandex.ru. **Нечитайло К.С.:** кандидат биологических наук, научный сотрудник; k.nechit@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 24.01.2024; одобрена после рецензирования 02.03.2024; принята к публикации 10.04.2024.

Review article

Formation of Antibiotic Resistance in Conditions of the Intensive Poultry Production

Elena A. Sizova, Ksenia S. Nechitaylo

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of Russian Academy of Sciences, Orenburg

Abstract. *Antibiotic resistance (AR) is a global problem and livestock production is a key contributor to its development. Intensive poultry production increases the risk of the emergence and spread of the AR in resource-limited settings and especially in the absence of effective biosafety and biosecurity programs. The use of antibiotics in poultry production is one of the reasons for the spread of resistant bacteria through the food chain from animals to humans. This is especially true in the context of the livestock product trade where the resistant microorganisms can spread rapidly through food products. The magnitude and ubiquity of the AR problem dictate the necessity of new approaches to prevent its further spread and enhancement including the search for the alternative feed additives which could increase productivity in poultry and reduce the use of the in-feed antibiotics. Bacterial drug resistance reduces the efficacy of antimicrobial agents used in poultry production and medicine. This issue requires a systemic approach to evaluate the various social and biological factors contributing to the AR in the context of intensive poultry production. In the review presented the causes and consequences of antibiotic resistance in broiler chicken production and possible solutions to this problem are discussed.*

Keywords: *antibiotic resistance, in-feed antibiotics, poultry production, broiler chickens, resistance genes.*

For Citation: *Sizova E.A., Nechitaylo K.S. (2024) Formation of antibiotic resistance in conditions of the intensive poultry production. Ptitsevodstvo, 73(5): 57-62. (in Russ.)*
doi: 10.33845/0033-3239-2024-73-5-57-62

(For references see above)

Authors:

Sizova E.A.: Dr. of Agric. Sci., Lead Research Officer, Head of the Center "Nanotechnologies in Agriculture"; sizova.l78@yandex.ru. **Nechitaylo K.S.:** Cand. of Biol. Sci., Research Officer; k.nechit@mail.ru.

Submitted 24.01.2024; revised 02.03.2024; accepted 10.04.2024.

© Сизова Е.А., Нечитайло К.С., 2024