

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра экологии и генетики

Заведующий кафедрой
д.б.н., профессор
И.В. Пак

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистра
**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА РАЗНЫХ ВИДОВ
ЖИВОТНЫХ**

06.04.01 Биология

Выполнила работу
студентка 2 курса
очной формы обучения

Абуляизова Юлия Каюмовна

Руководитель
д-р биол.наук, профессор

Пак Ирина Владимировна

Рецензент
заведующий отдела
микробиологии
ГАУ ТО «ТОВЛ»

Антипина Елена Владимировна

Тюмень
2020

АННОТАЦИЯ

с. 77, табл. 1, прил. 4, библ. 114.

В работе проведены исследования антибиотикорезистентности штаммов патогенных бактерий, выделенных из биологического материала разных видов домашних и сельскохозяйственных животных.

Из биологического материала, использованного в исследовании, выделены разные виды бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и др.

Исследована чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам разного спектра действия: цефтиофур, флорфеникол, доксициклин, левофлоксацин, энрофлоксацин, амоксициллин, азитромицин, тилмикозин, норфлоксацин, полимиксин В, тетрациклин, неомицин, гентамицин.

Проведенное исследование показало, что необходимо постоянное динамическое наблюдение за циркуляцией патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, включая контроль за изменениями их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Полученные данные могут быть использованы при разработке теоретических и практических положений в лечении инфекционных заболеваний животных.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, патогенные микроорганизмы, условно-патогенные штаммы микроорганизмов.

Annotation

In this work, we studied the antibiotic resistance of pathogenic bacteria strains isolated from biological material of different species of domestic and farm animals.

Different types of bacteria were isolated from the biological material used for the study: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, etc.

The sensitivity of the isolated strains to antibiotics of a different spectrum of activity was studied: ceftiofur, florfenicol, doxycycline, levofloxacin, enrofloxacin, amoxicillin, azithromycin, tilmycosin, norfloxacin, polymyxin B, tetracycline, neomycin, gentamic.

The study showed that constant dynamic monitoring of the circulation of pathogenic and conditionally pathogenic strains of microorganisms is necessary, including monitoring changes in their sensitivity to antibacterial drugs.

The data obtained can be used in the development of theoretical and practical provisions regarding infectious diseases of animals.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, pathogenic microorganisms, opportunistic strains of microorganisms.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.1. История открытия антибиотиков...	Ошибка! Закладка не определена.
1.2. Классификация антибиотиков.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.3. Принципы рациональной антибиотикотерапии	Ошибка! Закладка не определена.
1.4. Основные механизмы антимикробного действия ряда антибиотиков	Ошибка! За
1.4. Биологическая роль антибиотиков	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.1. Цефтиофур	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.2. Аминогликозиды.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.3. Тетрациклиновые антибиотики	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.4. Флорфеникол.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.5. Фторхинолоны.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.6. Амоксициллин.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.7. Макролидные антибиотики.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.8. Тиамулин.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.9. Полимиксины	Ошибка! Закладка не определена.
1.6. Экологические последствия попадания антибиотиков в окружающую среду	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП МИКРООРГАНИЗМОВ, ИССЛЕДУЕМЫХ В РАБОТЕ	Ошибка! Закладка не определена.
2.1. <i>Staphylococcus sp.</i>	Ошибка! Закладка не определена.
2.2. <i>Escherichia coli</i>	Ошибка! Закладка не определена.

2.3. *Pseudomonas aeruginosa*..... **Ошибка! Закладка не определена.**

2.4. *Streptococcus faecalis* **Ошибка! Закладка не определена.**

2.5. *Salmonella enteritidis* **Ошибка! Закладка не определена.**

2.6. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА **Ошибка! Закладка не определена.**

3.1. Объекты исследования..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2. Методы исследования **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ **Ошибка! Закладка не определена.**

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК..... **Ошибка! Закладка не определена.**

Приложение 1. Зоны подавления роста бактерий *Staphylococcus aureus* к ряду антибактериальных препаратов... **Ошибка! Закладка не определена.**

Приложение 2. Зоны подавления роста бактерий *Pseudomonas aeruginosa* к ряду антибактериальных препаратов **Ошибка! Закладка не определена.**

Приложение 3. Зоны подавления роста бактерий непатогенного стафилококка к ряду антибактериальных препаратов **Ошибка! Закладка не определена.**

Приложение 4. Зоны подавления роста бактерий *Escherichia coli* а к ряду антибактериальных препаратов..... **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АМП – антимикробный препарат (химиопрепарат)

МПК – минимальная подавляющая концентрация

Ig - иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Некоторые микроорганизмы в процессе своего онтогенеза выделяют метаболиты (антимикробные вещества), угнетающие развитие других микроорганизмов или ведут к их гибели. В процессе эволюции данная способность некоторых бактерий является своего рода приспособлением к выживанию [Саттаров, Агеева, Морозов, с. 845-847].

В настоящее время число изученных антибиотиков составляет 2000, однако в клинической практике используется порядка 50 [Ячмень - источник антибиотиков, с. 70-72].

Для антибиотиков существует несколько классификаций:

По химическому строению;

По происхождению (т.е. групповой принадлежности);

Механизму действия;

Спектру антимикробной активности [Капустина, с.10].

К антибактериальным препаратам относятся только низкомолекулярные вещества, т.е. вещества с молекулярной массой не более одной тысячи дальтон [Сазыкин, Орехов, Чакалева, с.102-114]. Антибиотики – это вещества, часто применяемые как для профилактики, так и для непосредственного лечения бактериальных инфекций животных и людей [Ячмень - источник антибиотиков, с. 70-72]. Это популярные средства в современной химиотерапии при лечении инфекционных болезней, которые широко применяются во всем мире в отраслях народного хозяйства. Именно с антибиотиками связаны многие новые достижения в биологии, химии, генетике и медицине [Aarestrup, p.235-240].

Данные биологически активные вещества широко применяются не только в медицине для борьбы с многочисленными инфекционными заболеваниями, но и в немедицинских целях. Они применяются в таких отраслях как: ветеринария; растениеводство – активные средства борьбы, профилактические формы бактериальных и грибковых заболеваний растений;

пищевой промышленности; в случае выделения чистых культур определенных патогенных микроорганизмов, культивировании вирусов; генетических исследованиях [Слепцов, с.430-450].

Эти химические соединения биологического происхождения применяются и в определенных реакциях научных исследований, где являются специфическими ингибиторами. Некоторые из них используются как ингибиторы ферментов, инактивирующих антибиотические препараты, а также антибиотиков - иммуномодуляторов [Егоров, с.31-33].

Однако, многочисленное применение антибактериальных препаратов привело к возникновению ряда новых проблем. Одной из которых является множественная лекарственная устойчивость бактерий.

Так по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антибиотикорезистентность микроорганизмов в настоящее время является достаточно серьезной угрозой для всего человечества [ВОЗ: официальный сайт..., с.1]. Только в Европе (на 2016 год) 37 тыс. человек умерло от инфекций, причиной которых стала устойчивость бактерий к антибиотическим препаратам микроорганизмов. При этом финансовый ущерб составил около 7 млрд. евро. Экономические же потери в животноводстве, причиной которых стало распространение устойчивых к антибиотикам возбудителей болезней животных во всем мире, составляют около 20 млрд. долларов в год [Информационный бюллетень ВОЗ, с.1].

Целью настоящей работы является изучение чувствительности штаммов патогенных микроорганизмов, выделенных из биологического материала животных разных видов, к антибиотикам.

В соответствии с целью нами были сформулированы следующие задачи:

оценить эффективность диско-диффузного метода определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из разных тканей разных видов животных;

определить резистентность выделенных штаммов патогенных бактерий в отношении действия ряда антибиотиков: цефтиофур, флорфеникол, доксициклин, левофлоксацин, энрофлоксацин, амоксициллин, азитромицин, тилмикозин, норфлоксацин, полимиксин В, тетрациклин, неомицин, гентамицин;

провести сравнительный анализ активности исследуемых антибиотиков в отношении штаммов патогенных штаммов микроорганизмов, выделенных из биологического материала разных видов животных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История открытия антибиотиков

В современности антибиотики – основные лекарственные средства, которые назначаются для лечения людей и животных при различных заболеваниях бактериальными инфекциями, и, несомненно, что их открытие является одним из самых значимых прорывов в области медицины.

Антибиотики являются первыми лекарственными средствами, открытие которых связано, непосредственно, с развитием биотехнологических способов получения веществ. С ними человечество сталкивается с самых древних времен. Так уже в Библии идет упоминание об использовании травы иссоп, которая поражается плесенью рода *Penicillium* или *Aspergillus* и может быть насыщена метаболитами грибов антибиотического характера. Данная трава использовалась для лечения кожных заболеваний [Мамырбекова, с.92-102]. В 1871 – 1872 гг. в свет вышли работы таких русских исследователей, как В. А. Манассеин (1841 - 1901) и А. Г. Полотебнов (1838 - 1908). Данные работы были посвящены практическому применению такого грибка, как зеленая плесень в качестве средства, заживляющего язвы на коже человека. Впервые о таком свойстве бактерий, как антагонизм, заговорил основоположник микробиологии Л. Пастер в 1877 г. Он вместе с С. Джеббертом проинформировали научное общество о подавлении развития возбудителей сибирской язвы некоторыми сапрофитными бактериями [Сизенцов, Каримов, Мисетов, с. 19-20]. Так в 1894 г. И.И. Мечников (1845 - 1916) с особой внимательностью сконцентрировался на возможности использовать некоторые сапрофитные бактерии в качестве средств борьбы с патогенными микроорганизмами. В 1896 году Р. Гоziо из культурной жидкости *Penicillium brevicompactum* экстрагировал кристаллическое соединение – микофеноловую кислоту, обладающую свойством подавления роста бактерий сибирской язвы [Франк, с. 15-16].

Эммерих и Лоу в 1899 году высказались о веществе (своего рода антибиотическое вещество), формирующееся за счет *Pseudomonas pyocyanea*. Веществу дали название – пиоцианаза; препарат применялся в лечебных целях как местный антисептик. В 1910 – 1913 гг. О. Black и U. Alsberg экстрагировали из гриба рода *Penicillium* пенициллиновую кислоту, обладающую противомикробными свойствами [Сизенцов, Каримов, Мисетов, с. 21-22].

Однако датой открытия антибиотиков принято считать 1928 год. Именно тогда Александр Флеминг (британский микробиолог) проводил эксперимент в ходе многолетнего исследования, который был посвящен изучению борьбы организма человека с бактериальными инфекциями. А. Флеминг выращивал колонии культуры *Staphylococcus*, и обнаружил: некоторые из чашек для культивирования заражены плесенью *Penicillium*. При этом британский микробиолог обнаружил, что вокруг каждого пятна плесени присутствовали области, в которых не происходило роста бактерий. Отсюда ученым был сделан вывод о том, что данная плесень вырабатывает определенное вещество, способное подавлять рост бактериальных колоний. Обнаружение данного свойства пенициллина (первого современного антибиотика) дало начало эре антибиотиков [Конакова, Кушакова, с. 91-94].

Спустя некоторое время, в 1940 году британскому биохимику Эрнсту Борису Чейну и английскому фармакологу Хоуарду Уолтеру Флори удалось очистить и выделить пенициллин, который, широко использовался во время Второй Мировой войны для лечения солдат [Панков, Медведева, с.175].

Так отправной точкой развития этой науки принято считать 1940 г., когда впервые был получен в кристаллическом виде абсолютно новый химиотерапевтический препарат, имеющий микробное происхождение – пенициллин – антибиотик, который и по настоящее время считается родоначальником новой эры лекарственных средств, обладающих антимикробной активностью [Сизенцов, Каримов, Мисетов, с. 22-23].

Но ученые всего мира не остановились на получение одного антибиотика. Также изучением и получением антибиотиков в кристаллическом виде занимался американский ученый С. Ваксман, которому в 1941 г. удалось получить в кристаллическом виде стрептомицин [Годован В.В., с. 32-33]. Из *Streptomyces aureofaciens* выделен первый тетрациклиновый антибиотик – ауреомицин (хлортетрациклин), а из гриба *Cephalosporinum acremonium* – первый цефалоспориновый антибиотик (цефалоспорин С). Впервые термин антибиотик применен в 1943 г. [Машковский, с. 1015-1016].

В СССР пенициллин был получен в 1942 г. известным советским ученым-микробиологом и эпидемиологом З.В. Ермольевой [Кветной И.М., с.115-116; Майский В.В., с. 408-409]. С того же года и в Советском Союзе был налажен промышленный выпуск пенициллина [Годован, с. 32-33].

Появление в 1940-х годах антибиотиков произвело своеобразную революцию в медицине, т.к. стало возможным спасение миллионов жизней людей, страдающих от различных заболеваний: пневмония, сепсис, менингит, тяжелые раневые инфекции, инфекции мочевыводящей системы.

Стоит отметить, что сам поиск и разработка новых АБП является трудоемким и наукоемким процессом. В ходе всех исследований изучались и отбраковывались огромное количество штаммов микроорганизмов. Но с открытием антибиотиков возникает другая проблема – появляются резистентные бактерии к действию того или иного антибиотика. Поэтому стали появляться синтетические аналоги множества антибактериальных препаратов, и создание аналогов антибиотиков стало новым этапом в истории развития антибиотиков. Так уже в 1945 году антибиотик, выделенный из сточных вод о. Сардиния стал первым в новой группе полусинтетических аналогов – цефалоспорином.

1957 год – синтезирован феноксиметилпенициллин, который устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока при приеме per os. И в

результате многочисленного ряда исследований удалось расширить спектр действия многих антибиотиков, получить антибиотики наиболее широкого спектра действия: амоксициллин, ампициллин, карбенициллин [Саттаров, Агеева, Морозов, с. 845-847].

Сейчас создание новых антибиотиков обусловлено стремлением найти препараты, которые будут превосходить имеющиеся по следующим свойствам:

широкий спектр противомикробного действия;

устойчивость к действию желудочного сока и эффективность, как при парентеральном, так и при пероральном применении;

действие на микроорганизмов, резистентных к существующим антибиотикам;

лучшая переносимость при применении в качестве средств борьбы с бактериальными инфекциями [Машковский, с. 1020-1021].

1.2. Классификация антибиотиков

Антибактериальные препараты делят на группы, классы и поколения. Группы антибиотиков с одинаковой или аналогичной химической структурой, как правило, показывают аналогичные модели антибактериальной активности, эффективности, токсичности и аллергенного потенциала. Поэтому в основе классификации лежат аналогичность механизмов действия, спектров активности, фармакологических специфик, характера побочных реакций. При этом отметим тот факт, что даже между препаратами одного поколения и близкой химической структуры могут быть немаловажные различия [Бузмакова, Кудряшова, с.6-28]

Современные АБП представляют самую многочисленную группу фармацевтических препаратов, включающую порядка 16 классов соединений как природного происхождения, так и химически синтезированных [Егоров, Уляшова, Рубцова, с.33-48].

В зависимости от источника получения различают:

антибиотики, полученные из грибов рода *Penicillium* (пенициллины, цефалоспорины);

антибиотики, выделенные из актиномицетов (стрептомицин, эритромицин, нистамин, левомицетин и др.);

антибиотики, полученные из бактерий рода *Baccilus* и *Pseudomonas*;

антибиотики животного происхождения;

антибиотики растительного происхождения (например, из шалфея, ромашки, календулы);

синтетические антибиотики [Евглевский, Евглевский, с. 70-71].

Классификация АБП по спектру противомикробного действия.

Действуют преимущественно на грамположительные бактерии: природные пенициллины, макролиды, линкозамиды.

Действуют преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы: полимиксины.

АБП, обладающие широким спектром действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: цефалоспорины, аминогликозиды.

Противогрибковые АБП: леворин, нистатин.

Противоопухолевые: рубомицин, оливомицин [Сизенцов, Каримов, Мисетов, с. 22-23; Бабанов, Вакурова, с. 120-125].

Классификация по механизму действия

Данная классификация основана на группировке этих препаратов в соответствии с их главной (т.е. основной) субклеточной мишенью в микробной клетке [Желудова, с. 100-102]. Характер действия антибиотиков может быть:

бактерицидным (в зависимости от возбудителя: фунги- или протозоацидным) – вызывающим гибель инфекционного агента:

препараты, угнетающие синтез клеточной стенки: пенициллины, цефаллоспорины. Происходит ингибирование синтеза в мембране клетки за счет ПСТ – это те ферменты, которые осуществляют завершающую стадию перекрестной сшивки пептидогликана, что необходимо для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки;

препараты, действие которых основано на повышении проницаемости цитоплазматической мембраны – полимиксины, полиеновые АБП, липопептиды. В результате чего нарушается активный транспорт метаболитов не только в клетку, но и из нее; подавляются дыхательные и синтетические процессы.

Бактериостатическим (фунги- или протозооцидным) – тормозящие размножение инфекционного агента:

антибиотики, подавляющие синтез ДНК – рифампицин;

антибиотики, действие которых приводит к нарушению синтеза белков: макролиды, хлорамфеникол, тетрациклины [Бабанов, Вакурова, с. 120-125; Парамонова, Харченко, с. 150-151].

Классификация антибиотиков по механизму биологического действия

Тормозящие образование клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин).

Дезорганизовывающие функции мембран (альбомицин, аскозин, грамицидины, нистатин, эндомицин).

Селективно угнетающие синтез (обмен) нуклеиновых кислот.:

действующие на РНК (актиномицин, канамицин, неомицин);

действующие на ДНК (актидион, митомицины, саркомицин, эдеин);

Ингибиторы образования пуринов и пиримидинов (азесирин, декоинин, саркомицин).

Те, что подавляют синтез белка (метимецин, эритромицин, тетрациклины, хлорамфеникол).

Ингибиторы процессов дыхания (антимисины, олигомицины, патулин).

Ингибиторы окислительного фосфорилирования (валиномицин, колицины, олигомицин).

Обладающие антиметаболитными свойствами (пуромицин) [Желудова, с. 100-102].

1.3. Принципы рациональной антибиотикотерапии

Антибиотики необходимо применять исключительно по показаниям: когда заболевание вызвано микроорганизмами, в отношении которых существуют эффективные антибиотики. Для подбора препаратов специалисты до назначения лечения берут у больного биоматериал для исследования, затем выделяют чистую культуру возбудителя и определяют его чувствительность к антибиотикам [Аляутдин, Преферанский, с. 587-588].

В микробиологии существует два основополагающих метода определения чувствительности:

метод серийных разведений (является наиболее чувствительным: с помощью таких серийных разведений можно выяснить, какой антибиотик эффективен по отношению к данному микроорганизму, а также определить его необходимое количество, т.е. МПК;

диско-диффузионный метод (из-за своей доступности и простоты использования чаще применяется для исследований) [Племенков, с. 291-292].

В фармакологии первоначально при назначении антибиотика следует определить правильную дозировку АБП, необходимые интервалы между введением лекарственного средства, а также продолжительность антибиотикотерапии и методы введения. Важно знать фармакокинетику препарата и различные возможности комбинирования лекарственных препаратов [Козлов, Дехнич, с. 14-15].

Клинический принцип. При назначении антибиотиков учитывают многие факторы: общее состояние больного, возраст, состояние иммунной системы, сопутствующие заболевания, наличие беременности.

Эпидемиологический принцип. При лечении антибиотиками необходимо учитывать постоянное приобретение многими бактериями устойчивости к различным АМП. Распространенность устойчивости к данному антибиотику динамический параметр, т.к. он изменяется в зависимости от того, насколько широко используется антибиотик [Романова, с. 51-52].

1.4. Основные механизмы антимикробного действия ряда антибиотиков

Механизм действия множества противомикробных препаратов до конца не выяснен. Однако имеются данные, что действие большинства антимикробных препаратов основано на нарушении:

проницаемости клеточной стенки бактерий (клетка, оставаясь с нарушенной оболочкой, растворяется в среде обитания, перестает существовать как живой организм);

синтеза веществ (угнетается обмен веществ между бактериальной клеткой и внешней средой, а недостаточность белкового синтеза приводит к полной остановке всех процессов жизнедеятельности, микроорганизм, постепенно разрушается, прекращается выработка токсинов бактериями, в результате чего бактерия перестает быть болезнетворной) [Саттаров, Агеева, Морозов, с. 845-847].

Действие антибиотиков весьма избирательно: в совокупности они оказывают ряд неблагоприятных воздействий на микроорганизмы [Аляутдин, Преферанский, с. 587-588], при этом не идет губительного влияния на клетки инфицированного организма [Племенков, с. 291-292]. Данное избирательное действие связано со специализированной клеточной стенкой бактерий. Подробнее механизм действия будет рассмотрен при детальном рассмотрении конкретных антибиотиков.

1.5. Биологическая роль антибиотиков

Существует несколько предположений о том, какую биологическую роль выполняют антибиотики. Наиболее распространена гипотеза та, что аксиоматизирует о следующем: антимикробные вещества представляют собой средства, которые преодолевают «стрессовые» ситуации для продуцента, автономно от того, как и чем была вызвана данная ситуация. «Стрессовые» ситуации – это истощение питательных веществ необходимыми компонентами, либо как следствие роста культуры конкурента, либо как результат увеличения колоний клеток своей же культуры [Сазыкин, Орехов, Чакалева, с.102-114]. Т.е. говоря иными словами образование антибиотиков при жизни организмов или после их отмирания – это сильнейший фактор в борьбе за существование видов. Биосинтез антибиотиков – генетически заложенная особенность организмов, выражающаяся в том, что каждый вид (штамм) обладает способностью формировать один или несколько определенных, строго специфичных для него антимикробных веществ.

Многие ученые постулируют, что антимикробные вещества, синтезированные микроорганизмами, носят именно случайный характер, подчиняющийся лишь условиям культивирования [Племенков, с. 291-292]. Многие авторы утверждают, что образование антибиотиков является незакрепленным свойством организма, обнаруживающееся только при развитии организма в специфической среде и при наличии определенных внешних условий. Отсюда вытекает такое следствие: антибиотики не имеют для продуцентов приспособительного значения, их образование не связано с эволюцией микроорганизмов [Козлов, Дехнич, с. 14-15].

Образование антибиотиков связано с определенным характером обмена веществ, контролируемого соответствующими генами, возникшим и закрепленным в процессе эволюции организма. По мнению ученых, образование антибиотиков микроорганизмами при выращивании их в

лабораторных условиях проявляется далеко не у всех организмов [Романова, с. 51-52].

Многие антибиотики (гетероциклического ряда - актиномицины) имеют высокое сродство к пуриновым и пиримидиновым нуклеотидам. Данные АБП встраиваются преимущественно в ДНК, делают невозможным синтез т-РНК ферментом РНК-полимеразой. Многие из этих АБП образуют с нуклеотидами, олигонуклеотидами, полинуклеотидами и некоторыми участками ДНК прочные нано-комплексы, которые используются в биотехнологии и медицине [Харкевич, с.326-327].

1.5.1. Цефтиофур

Цефтиофур является антибиотиком цефалоспоринового ряда третьего поколения. Цефалоспорины относят к одному из важных классов бета-лактамных антибиотиков – на их долю приходится 65% общего мирового рынка антибиотиков [Эльдаров, Скляренко, Думина и др., с. 646-651].

Цефалоспорины – одна из основных групп антибиотиков, широко используемых в ветеринарии. Главные особенности данного ряда антибиотиков: широкий спектр действия, высокая бактерицидность, относительно большая (по сравнению с пенициллинами) резистентность по отношению к бета-лактамазам. В настоящее время установлено, что цефалоспорины превосходят антибиотики многих других классов. Однако АБП данного класса имеют короткий срок действия [Сазонов, Новикова, с. 26-28].

Механизм действия цефалоспоринов обусловлен торможением синтеза пептидогликана (структурной основы микробной стенки) [Крюков, Овчинников, с. 74-77].

Цефтиофур угнетает функциональную активность бактериальных ферментов (транспептидаз и карбоксипептидазы), которые, в свою очередь, принимают участие в связывании пептидогликана (основного компонента клеточной стенки микроорганизмов). Это приводит к нарушению

осмотического баланса и разрушению бактериальной клетки [Эльдаров, Складенко, с.465.].

1.5.2. Аминогликозиды

Неомицин – антибиотик, входящий в состав группы аминогликозидов [Машковский, с. 1015-1016]. Молекулы данной группы антибиотиков в своем составе имеют гексозное ядро: стрептидин (в случае молекулы стрептомицина), дезоксистрептамин (в молекулах других антибиотиков этой группы, в т.ч. неомицина). К гексозному ядру с помощью гликозидных связей присоединяются аminosахара (у каждого представителя содержится свое определенное количество аминогликозидных групп).

С. Ваксман из *Streptomyces griseus* в 1944 г. выделил первый аминогликозидный антибиотик – стрептомицин, а в 1949 г. был выделен неомицин.

Классификация аминогликозидов:

стрептомицин, канамицин, мономицин, неомицин;

гентамицин;

тобромицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин;

изепамицин (исепацин) [Solangi, с. 81-96].

Неомицин эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, в том числе возбудителя гонореи, кишечной палочки, коринебактерий. Угнетает развитие таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Не имеет никакой активности в отношении пневмококков, стрептококков и анаэробных бактерий [Андрончик, с. 37-41; Буркин, с. 355-361].

В клинической практике аминогликозиды используются при лечении нозокомиальных инфекций, которые, как правило, возникают за счет действия аэробных грамотрицательных возбудителей. Неомицин –нейро- и

нефротоксичный антибиотик группы аминогликозидов и применяется только внутрь и местно [Eustace, p. 706-707].

Данный антибиотик хорошо растворяется в воде, но не растворяется в органических растворителях [Андрончик, с. 37-41]. Аминогликозиды – высокополярные соединения, которые не способны к пассивной диффузии. Поэтому механизм действия неомицина основан на проникновении в микробную клетку путем активного кислородзависимого транспорта с последующим связыванием со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Идет блокирование нормальной активности инициаторных комплексов в синтезе белка. Вследствие этого идет процесс нарушения образования комплекса транспортной и матричной РНК (30S субъединицей рибосомы) и останавливается синтез протеинов [Blumberg, p. 291-335].

Резистентность к данной группе антибиотиков может быть связана с изменением рецепторных сайтов на малой субъединице рибосомы (т.е. рибосомный тип передачи устойчивости) [Хамидуллина, С.20-22].

Гентамицин – один из широко применяемых антибиотиков, относящийся к аминогликозидам второго поколения. Это наиболее активный и наименее токсичный аминогликозид из всех применяемых антибиотиков. Характеризуется очень большим спектром бактерицидного действия [Тер-Аветисьянц, с.143-146.].

Гентамицин активен против широкого спектра грамотрицательных бактерий, а также в отношении стафилококков и энтерококков [Мирошниченко, с. 572-578].

Данный антибиотик связывается с 30S субъединицей рибосом, нарушает синтез белка, тем самым не происходит образования комплекса транспортной и матричной РНК (при этом происходит ошибочное считывание генетического кода и образование нефункциональных белков). В

больших концентрациях нарушает барьерную функцию цитоплазматической мембраны, вызывая гибель микроорганизмов [Шайдарова, с.51-59].

1.5.3. Тетрациклиновые антибиотики

Доксициклин – производное окситетрациклина [Машковский, с. 1020-1021].

Относится к полусинтетическим антибиотикам группы тетрациклинов [Blumberg, p. 291-335], которая является одной из ранних групп антибиотиков, полученных в конце 40-х годов XXвека [Перекалин, Зонис, с. 205-207]. Эта группа объединяет ряд близких по химическому строению и биологическим свойствам АМП, характеризующиеся общим спектром и механизмом антимикробного действия [Бабанов, Вакурова, с. 120-125]. Первый представитель данной группы АМП тетрациклин был выделен в 1947 г. из *Streptomyces aureofaciens*.

Молекулы данных антибиотиков состоят из четырех конденсированных шестичленных ароматических колец с различными радикалами в таких положениях как: 5, 6 и 7. Это амфотерные соединения с низкой растворимостью [Буркин, с. 355-361].

Характеризуется широким спектром антимикробного действия: эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Не влияет на большинство штаммов протей, мелкие и средние вирусы, грибы, синегнойную палочку [Машковский, с. 1015-1016].

Доксициклин в меньшей степени обладает способностью связываться с ионами двухвалентных металлов (в частности Ca^{2+}). По сравнению с тетрациклином имеет большую растворимость в липидах. Доксициклин хорошо связывается с белками плазмы (по сравнению с другими антибиотиками данного ряда), за счет чего его период полувыведения достаточно длительный. Незначительно растворим в воде [Векшин, с. 85-88].

Механизм действия основан на способности обратно связываться со специфическими рецепторами на бактериальных хромосомах. В качестве

результата такого связывания происходит препятствие для включения аминокислот в строящуюся пептидную цепь, что нарушает синтез белка в микробной клетке и, соответственно, нарушению в дальнейшем деления самой клетки бактерий. Данный АМП связывается с 30S-субъединицей бактериальной хромосомы, местом бактериального действия является подавление ферментов, ускоряющих связывание тРНК с рибосомальными акцепторами [Селизарова, с. 70-78].

В настоящее время доксициклин является лучшим антибиотиком данной группы [Клец, с. 15-16].

Тетрациклин является бактериостатическим антибиотиком широкого спектра действия. Антибиотики тетрациклинового ряда проникают в бактериальные клетки путем пассивной диффузии. Тетрациклин действует путем связывания с 30S рибосомальной субъединицей, приводя к ингибированию синтеза белка [Чижкова, с. 506-509.].

Препарат наиболее активен в отношении размножающихся бактерий. Тетрациклин проявляет активность в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов. Тетрациклины отличная замена антибиотикам пенициллинового ряда (из-за часто встречающейся аллергии на пенициллины) [Ситкина, Привалова, Марасанов, Лукомник, с. 165-168.].

1.5.4. Флорфеникол

Флорфеникол – синтетический антибиотик, являющийся производным тиамфеникола. Ценность флорфеникола заключается в том, что в его молекуле содержится атом фтора и сульфонильный радикал.

Флорфеникол относится к бактериостатическому антибиотику широкого спектра действия [Pimenov, p. 171-182]. Данный антибиотик связывается с 50S рибосомной субъединицей в протоплазме бактериальной клетки, где, в свою очередь, блокирует пептидилтрансферазу бактерий, что влечет за собой остановку синтеза белка на рибосомах и гибель микробной клетки [Хмыров, Сноз, Горшков, с. 40-42].

Высокие бактериостатические свойства, низкая токсичность (отличаясь иммунодепрессивными свойствами) – определяют приоритет выбора флорфеникола в стационарно неблагополучных хозяйствах [Pimenov, p. 171-182]. В свою очередь высокий терапевтический эффект достигается быстрым проникновением в ткани и органы. Максимальная концентрации в крови уже через 30 мин, а терапевтическая концентрация сохраняется в течение 48 ч. [Козиков, с.15-16].

Флорфеникол губителен для следующих микроорганизмов: пастерелл, актинобацилл, бордетелл, сальмонелл, эшерихий, протей, стафило- и стрептококков, клебсиелл, фузобактерий, шигелл, гемофильных палочек, энтеробактерий, возбудителя орнитоза, псевдотуберкулеза, некоторых микоплазм.

Губительное действие на бактериальную микрофлору, приобретённая устойчивость к некоторым антибиотикам и синтетическим химиотерапевтическим средствам – делает данный антибиотик одним из средств преодоления кризиса химиотерапии, вызванного антибиотикорезистентностью возбудителей инфекционных болезней [Хмыров, Сноз, Горшков, с. 40-42].

1.5.5. Фторхинолоны

Левифлоксацин – L-энантиомер антибиотика фторхинолонового ряда офлоксацина со значительной антибактериальной активностью [Желобецкая, Паращенко, Смирнова, С.48-51].

В последние годы в медицине и ветеринарии стали широко применять фторхинолоны (среди которых известно более 30 соединений, на базе каждого из которых создан ряд лекарственных препаратов).

Класс хинолонов/фторхинолонов включает четыре поколения, различия которых заключаются в активности к определенным микроорганизмам. Фторхинолоны обладают стереоизомерией (например, офлоксацин, фторхинолон второго поколения - рацемат, левифлоксацин – (фторхинолон

третьего поколения) – левовращающийся стереоизомер офлоксацина). Левовращающая форма данного антибиотика проявляет в несколько раз большую биологическую активность, в отличие от правовращающейся формы [Шанин, Шаймарданов, Нгуен, Еремин, с. 617- 623].

Левофлоксацин – антибиотик, спектр активности которого включает как грамположительных, так и грамотрицательных, а также некоторых «атипичных» внутриклеточных возбудителей. По результатам многочисленных качественных клинических исследований данный антибиотик обладает высокой эффективностью в терапии ряда актуальных инфекций. Уникальные фармакокинетические характеристики, которые состоят в практически полной биодоступности и относительно длительном периоде полувыведения ($T_{1/2}$), позволяют проводить экономически более выгодную пероральную или ступенчатую терапию при лечении инфекционных заболеваний [Козлов, Голуб, с.114-119].

Энрофлоксацин – антибиотик группы фторхинолонов 3-о поколения [Саранцева, с.179-183].

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [Егунова, Решетников, Герман, с.48-52]

Энрофлоксацин подавляет бактериальную ДНК-гиразу и нарушает синтез ДНК, а так же затрудняет рост и деление бактерий, что, в свою очередь, вызывает выраженные морфологические изменения, приводящие к быстрой гибели бактериальной клетки [Егунова, Решетникова, Штыков, с. 430-438].

Другими словами, механизм действия основан на нарушении синтеза ДНК, роста и деления бактерий, что приводит к их быстрой гибели. Энрофлоксацин является первым из группы фторхинолоновых антибиотиков, которые начали применять в ветеринарии для лечения мочевого и дыхательного путей, кожных инфекций домашних животных и скота [Егунова, Герман, с. 32-34].

Норфлоксацин – антибиотик из группы фторхинолонов, относящийся ко II поколению. Механизм действия аналогичен действию энрофлоксацина. Проявляет высокую активность в отношении, как грамположительных бактерий, так и грамотрицательных [Шанин, Зверева, Ерёмин, с. 513-520].

1.5.6. Амоксициллин

Амоксициллин – является производным ампициллина, вместе они составляют подкласс аминопенициллинов (полусинтетические антибиотики из класса пенициллинов). Как и многие другие β -лактамы, аминопенициллины обладают бактерицидным действием за счет угнетения синтеза клеточной стенки бактерий [Дронов, с.1091-1095].

Амоксициллин – антибиотик с широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [Маракаева, Косырева, с. 146-151].

Механизм действия данного АБП связан с подавлением синтеза пептидогликана (т.е. основного вещества бактериальной клетки). Нарушение синтеза пептидогликана приводит к разрушению целостности клеточных мембран бактерий и последующую их гибели. Иными словами амоксициллин блокирует синтез пептидогликана оболочки чувствительных микроорганизмов и вызывает их гибель [Антибиотики в лечении тонзиллярной патологии, с. 28-30].

1.5.7. Макролидные антибиотики

Азитромицин является представителем азалидов, подкласса макролидных антибиотиков. Макролидные антибиотики – класс антибиотиков со сложной химической структурой, в которую входит макроциклическое лактонное кольцо (состоящее из 12–17 атомов углерода), соединенное с разными сахарами. В данный класс антибиотиков входит более 2 000 соединений [Сажнова, Кароли, Ребров, с. 90-94].

Также азитромицин – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия.

Его антимикробное действие обусловлено нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Активен в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей. В основе химической структуры – макроциклическое лактонное 15-ти членное кольцо с содержанием азота (химическое отличие от макролидов) [Курочкина, Журавлева, Зубарева, с. 43-45].

Тилмикозин – полусинтетический бактериостатический антибиотик с широким спектром действия. Проявляет активность в отношении как грамположительных, так и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (в т.ч. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Clostridium spp.*) [Тилмикозин в кормах ..., с. 49-50].

Механизм действия тилмикозина основан в блокировании белкового синтеза в микробных клетках на рибосомах.

Широко применяется в ветеринарии при лечении инфекционных заболеваний, а также в качестве профилактического средства [Чувствительность возбудителей респираторных заболеваний..., с. 81-83].

1.5.8. Тиамулин

Тиамулин является представителем полусинтетических дитерпеновых антибиотиков из группы плевромутилина, получаемых при ферментации некоторых видов базидиомицетов [Косорукова, с. 182-183].

В основе механизма данного бактериостатического антибиотика лежит подавление синтеза белка в микробной клетке на рибосомальном уровне. Проявляет антибактериальную активность в отношении микоплазм, спирохет (*B. hyodysenteriae*, *B. pilosicoli*), грамположительных аэробов и анаэробов (*Clostridium perfringens*), грамотрицательных анаэробов и аэробов. Однако не действует на бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [Токарева, Токарев, с. 38-40].

1.5.9. Полимиксины

Полимиксины – это группа антибиотиков, в основе механизма действия которых лежит нарушение цитоплазматической мембраны: за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий дестабилизируют наружную мембрану микроорганизмов (первая молекулярная мишень полимиксинов – липополисахарид – основной компонент наружной мембраны). Эта дестабилизация приводит к повышению ее проницаемости клеточной стенки [Pharmacology of polymyxins..., p. 711–724].

Полимиксины – антибиотики узкого спектра активности (активны в отношении грамотрицательной микрофлоры). По химическому составу представляют собой сложные органические соединения, основой которых является полипептид. Сейчас полимиксины относят к группе резервных антибиотиков (антибиотики «последней надежды» (last resort)), которые используются при лечении инфекций, вызванных бактериями, практически нечувствительными к большинству известных антибиотиков [Влияние полимиксина В на формирование..., с.31-39].

1.6. Экологические последствия попадания антибиотиков в окружающую среду

В наше время исследователей привлекают антибиотики с нескольких научных сторон: изучение поведения антибиотиков и их «судьбы» в окружающей среде; влияние антибиотиков на другие организмы. Известно, что некоторые АМП сохраняются долго в окружающей среде, в особенности в почве [Селизарова, с. 70-78].

В сельском хозяйстве особое внимание всегда уделяли пестицидам, как потенциальным загрязнителям почв. Однако сейчас стали проводить исследования, в которых антибиотики используются для селективного ингибирования, чтобы определить соотношения грибов и бактерий в биомассе все разных типов почв [Аляутдин, Преферанский, с. 587-588].

Часто антибиотики обнаруживают в грунтовой и питьевой воде, сточных водах и сельскохозяйственных почвах. АМП, которые довольно

широко распространены в окружающей среде, затрагивают не только водных, но и наземных организмов, при этом изменяя активность и состав почвенных микроорганизмов, что, непосредственно, приводят к развитию бактериальной резистентности у микроорганизмов.

Основным загрязнителем окружающей среды антибиотикорезистентными микроорганизмами являются отходы животноводческих ферм, которые несут биологическую опасность для окружающей среды и здоровья людей. В результате производства животноводческой продукции в окружающую среду попадает значительно количество микроорганизмов (патогенных и непатогенных), что, в свою очередь, влечет за собой распространение и циркуляцию их антибиотикорезистентных видов. Эти устойчивые виды могут быть угрозой, непосредственно, для здоровья человека.

Антибиотики в животноводстве (в том числе молочных коров) применяются для лечения, а также профилактики различных болезней. Использование АМП на животных способствует развитию антибиотикорезистентности у микроорганизмов и передачи генов резистентности через пищевую цепь (т.е. с сырьем или продуктами животного происхождения) как от сельскохозяйственных животных, так и с объектов окружающей среды (например, вода и почва) к людям [Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии, с.100-110].

Но в противовес всему вышесказанному в настоящее время в сельском хозяйстве появилась необходимость в укреплении кормовой базы животных путем роста урожайности кормовых культур. Так на сегодняшний день без применения ингибиторов (антибиотиков) или стимуляторов процессов ферментации в силосуемой массе (даже при провяливание до 70%) приготовить силос, пригодный для применения в качестве корма животных (силос, свободный от масляной кислоты) при высокой сохранности

энергетической и протеиновой питательности практически невозможно [Мережко, Станишевская, с. 174-176].

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП МИКРООРГАНИЗМОВ, ИССЛЕДУЕМЫХ В РАБОТЕ

Staphylococcus sp.

Стафилококки – морфологически грамположительные кокки. Эти микроорганизмы представляют собой факультативных анаэробов, не образующих капсул и спор. Наиболее патогенные представители рода *Staphylococcus*: золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) патогенен для человека и животных; эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*).

Одной из главных проблем лечения инфекционных осложнений, вызванных бактериями рода стафилококки, является рост антибиотикорезистентности этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Устойчивость к антибиотикам у стафилококков обусловливается их способностью образовывать биопленки, дающие возможность данному роду бактерий прикрепляться к различным полимерным материалам (протезам, катетерам, имплантам). Именно в составе таких биопленок микроорганизмы становятся недосягаемой мишенью для антибактериальных препаратов [Граничная, Зайцева, Пятко, с.20-29].

Патогенность *Staphylococcus sp.* является результатом не только скоординированной деятельности выделяемых ими токсинов и ферментов, но и большого количества белков на бактериальной поверхности, связывающие внеклеточные белки организма. По составу клеточная стенка стафилококков состоит на 50% из пептидогликана, компоненты которого не только принимают участие в адгезии и распространении микроорганизма по тканям, но и являются ответственными за такие клинические проявления, как анафилаксия, угнетение активности фагоцитов [Рафикова, Абдуллина, Кириллова, с. 220-225].

Золотистый стафилококк является наиболее часто выделяющимся микроорганизмом в организме, как человека, так и животных [Науменко, Розова, с. 36-38]. Данный микроорганизм – этиологический агент более 100 нозологических форм заболеваний.

У *Staphylococcus aureus* имеются ряд важнейших свойств, определяющих его патогенность:

способность коагулировать плазму. Отмечается высокая степень корреляции между патогенностью стафилококков и их способностью образовывать коагулазу (из-за активности которой при инфицированности стафилококком наступает ранняя блокада лимфатических сосудов, что, в свою очередь, приводит к ограничению распространения инфекции, а клинически проявляется появлением инфильтративно-некротического и нагноительного воспаления);

продуцирование гиалуронидазы – фактора распространения, способствующего проникновению микроорганизмов в ткани;

продуцирование различных токсинов, которые могут быть закодированы с помощью хромосомной или плазмидной ДНК. Например, энтеротоксин А кодируется путем интеграции ДНК бактериофага с бактериальной хромосомой. Существует четыре различных идентифицированных гемолизина эритроцитов, обозначенные как альфа- (при подкожном введении животным вызывает некроз кожи), бета-, гамма- и дельта-токсины (ингибирует всасывание воды, при этом происходит увеличение количества с АМР (аденозин-3,5-циклофосфат) в подвздошной кишке морской свинки и играет роль в развитии острой водянистой диареи при некоторых видах стафилококковой инфекции). Лейкоцидин – токсин, лизирующий мембраны гранулоцитов и макрофагов путем формирования мембранных пор, проницаемых для катионов [Науменко, Розова, с. 36-38; Мирюгина, с.76-78].

Местом его длительной локализации и активного размножения являются апокриновые железы, расположенные в передних отделах носовых ходов (рассматривающиеся в качестве основного биотопа, что связано с высокой степенью сродства микроорганизмов данного вида к расположенным там эпителиоцитам) [Лисишникова, Симонян, с.67-70].

Отметим, что деление на патогенные и непатогенные штаммы весьма условно. Так непатогенный стафилококк, который обладает слабо выраженными потенциально патогенными свойствами, в каких-либо определенных условиях может стать причиной стафилококковых заболеваний. А также при понижении общей иммунобиологической реактивности организма (причиной которой могут быть острые респираторные вирусные или другие заболевания), непатогенный стафилококк способен проявлять патогенные свойства и быть причиной развития заболевания по аутоинфекционному механизму [Безбородова, Ким, с.46-47].

Одним из важных факторов в эпидемиологии стафилококковых инфекций является здоровое носительство. Число постоянных бактерионосителей в популяции составляет примерно 20%, а транзиторными носителями могут быть 60% [Лисишникова, Симонян, с.67-70].

Для подавления роста колоний стафилококков применяют такие лекарственные соединения, в основе механизма действия которых лежит подавление транслирующей активности рибосом. *Staphylococcus aureus* hibernation promoting factor (SaHPF) – белок, инактивирующий рибосомы золотистого стафилококка. Данный белок взаимодействует с 30S-субъединицей рибосомы. В дальнейшем 30S-субъединица рибосомы меняет свою конформацию, становясь способной взаимодействовать с 30S-субъединицей другой рибосомы с образованием связи. В результате образовывается димерная частица с константой седиментации 100S, и в такой

форме рибосома теряет свою транслирующую активность [Аюпов, Акберова, с. 327-337].

2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli (кишечная палочка) – условно-патогенные грамотрицательные палочковидные бактерии семейства энтеробактерий. Кишечная палочка – это симбионт кишечника животных и людей, выполняющий функции нормальной микрофлоры. Данный микроорганизм встречается повсеместно: в различных типах почв, придонных отложениях, водоемах, агроценозах, урбоценозах, вовлекаясь в циркуляцию среди теплокровных животных. [Овод, Пушкарева, с. 220-229].

Известно, что *Escherichia coli* характеризуется широким спектром ферментативной активности, способностью к движению, высокой биопленкообразующей активностью, участием в горизонтальном переносе генетической информации. Именно благодаря своим уникальным свойствам *E. coli* может успешно колонизировать все ткани и органы человека. При всем этом клиническая картина варьирует как от полного отсутствия симптомов, так и до тяжелых летальных заболеваний.

Сельскохозяйственные животные – основной резервуар для патогенных эшерихий. Экологические особенности *Escherichia coli* заключаются в способности к существованию вне связи с организмом теплокровных животных. Существование данного микроорганизма вне связи с организмом теплокровного животного позволяет эшерихиям длительно (примерно до 1,5 года) не только сохраняться, но и размножаться во внешней среде, при этом хорошо адаптируясь к ряду абиотических факторов [Годовалов, Ожгибесов, Никулина, с. 7-10].

Все патогенные штаммы *E. coli* делятся на две группы:

диареогенные (DEC), которые вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данные штаммы являются одной из основных причин кишечных расстройств у человека и животных. На основе наличия у

DEC специфических факторов вирулентности и фенотипических признаков их подразделяют на семь основных патогрупп: энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), продуцирующие шига-токсин *E. coli* (STEC), энтероагрегативные *E. coli* (EAgEC), диффузно-адгезивные *E. coli* (DAEC) и адгезивно-инвазивные *E. coli* (AIEC).

E. coli – причина внекишечных инфекций у человека и животных (ExPEC).

Высокая способность *E. coli* формировать устойчивость к антимикробным препаратам (АМП), вплоть до возникновения панрезистентных штаммов, является в настоящее время серьёзной проблемой для науки и здравоохранения всего мира [Характеристика диареогенных эшерихий..., с.249-253].

Наиболее значимая клиническая проблема – проблема резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к современным антибактериальным препаратам. Появление и распространение у энтеробактерий устойчивости к антибиотикам является в настоящее время реальной угрозой, определяющей необходимость проведения регулярного мониторинга чувствительности возбудителей внутрибольничных инфекций.

2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) представляет собой грамотрицательную неспорообразующую бактерию. Это возбудитель внутрибольничных инфекций, вызывающих местные и генерализованные формы гнойно-воспалительных заболеваний, характеризующихся тяжелым течением и высокой летальностью. Все инфекции, вызванные данными возбудителями, характеризуются длительным течением и сложностью терапии, что, непосредственно, связано с природной или приобретенной устойчивостью [Влияние бактериофагов на формирование..., с.312-317]. Синегнойную палочку можно обнаружить в различных экотопах (почва, вода,

растения, птицы, животные, в том числе человек) [Антагонистические взаимодействия *P. aeruginosa*..., с.5].

Присоединение инфекции *P. aeruginosa* сопровождается активной продукцией антител и выраженным нейтрофильным воспалением. Это воспаление не приводит к элиминации указанной инфекции из очага появления. Это можно объяснить тем, что *P. aeruginosa* продуцирует альгинат (углеводород), участвующий в формировании биопленок, которые защищают бактерии от действия различных антибиотиков и влияния протективных механизмов организма человека. Кроме того данный микроорганизм продуцирует большое количество альгината, который, в свою очередь, маскирует рецепторы на поверхности бактериальной клетки, к которым должны прикрепляться антитела [Антагонистические взаимодействия *P. aeruginosa*..., с.5]..

Патогенный потенциал синегнойной палочки обусловлен наличием у нее адгезинов, экзо- и эндотоксинов, ферментов (нейраминидаза, гемолизина, протеазы и др.) и других факторов патогенности, позволяющим им эффективно колонизировать различные ткани макроорганизма и вызывать воспалительную реакцию в них. Однако наряду с этим во многих экотопах (в том числе и очагах воспаления) псевдомонады находятся не изолированно, а «встроены» в микробиоценозы, сформированные поливидовыми ассоциациями микроорганизмов. Там они вступают в межмикробные конкурентные (зачастую – антагонистические), взаимодействия с другими ассоциативными сателлитами, что существенно влияет как на состав бактериального сообщества, так и на характер течения патологии [Антибиотикорезистентность штаммов *Pseudomonas aeruginosa*..., с.5-7].

Одной из интересных особенностей *P. aeruginosa* является способ выживания: обратимый переход клеток в метаболически неактивное некультивируемое состояние (при воздействии бактерицидных агентов (например, ионов меди или хлора), а так же и других стрессорных

воздействиях: замораживании / оттаивании) [Формы выживания *Pseudomonas aeruginosa*..., с.645].

Эта бактерия отличается естественной резистентностью к большинству антимикробных препаратов. Механизмы резистентности синегнойной палочки к АМП различные. Один из них – синтез ферментов бета-лактамаз, инактивирующий антибиотик путем разрушения бета-лактамного кольца. В отличие от других бета-лактамаз, синтез фермента индуктивной бета-лактамазы (inducible beta lactamase – *IsBL*) индуцируется только при наличии определенного антибиотика. Антибиотик, действуя на клеточную стенку, приводит к продукции беталактамазы при помощи генетического каскадного механизма. Без антибиотика желанный синтез фермента останавливается. Синтез *IsBL* протекает, благодаря соответствующим ферментам в генах бактерий и плазмидах. Из-за того, что эти гены могут передаваться в другие бактерии с помощью конъюгации, резистентность в связи с *IsBL* может распространяться во всех микробных популяциях [Атакишизаде, с.326-331].

Также широкое использование антибиотиков в животноводстве привело к формированию патогенных резистентных штаммов синегнойной палочки. Проблема формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам в значительной мере характерна как для ветеринарии, так и для медицины. *Pseudomonas aeruginosa* обладает резистентностью к значительному количеству антимикробных препаратов.

Отметим, что высокая устойчивость псевдомонад к антибактериальным препаратам (в том числе к антибиотикам) в значительной мере обусловлена: генетической устойчивостью, заложенной в плазмидах резистентности (R-плазмидах), но не хромосомами бактериальной клетки, способностью отдельных штаммов продуцировать β -лактамазы, приводящие к формированию резистентных штаммов синегнойной палочки к β -лактамным антибиотикам, повышенным количеством мутаций в биоплёнке бактерий

[Антибиотикорезистентность штаммов штаммов *Pseudomonas aeruginosa*..., с.5-7].

2.4. *Streptococcus faecalis*

Стрептококки – повсеместно распространённые микроорганизмы, составляющие определённую часть нормальной флоры кожного покрова и слизистых оболочек животных. В последнее время повысилась их роль как этиологических факторов при целом ряде патологий, характеризующихся поражением локальных участков (абсцесс), отдельных тканей, органов, систем органов и всего организма [Аблов, Анганова, Батомункуев, с.105-110].

Стрептококков классифицируют по наличию специфических углеводов клеточной стенки по классификации R.Lancefield, 1933. Выделяют 21 серогруппу, обозначаемых заглавными латинскими буквами (А, В, С, D, G и т.д. или СГА, СГВ, СГС, СГD, СГG и т.д.). Также широко используется классификация Брауна (1919), в основе которой особенности роста на агаре с кровью барана. По классификации Брауна выделяют α – (дают частичный гемолиз и позеленение среды), β – (полностью гемолизирующие) и γ – (дающие визуально невидимый гемолиз) стрептококки.

Streptococcus faecalis (*Enterococcus faecalis* – фетальный энтерококк) относят к роду грамположительных энтерококков подкласса лактобактерий. Данный микроорганизм является условно-патогенным, характерным для нормального состава микрофлоры ротовой полости, пищеварительных органов и кишечника, а также мочеполовой системы человека и животных.

Фетальные энтерококки имеют ряд важных особенностей:

осуществлять клеточное дыхание как в бескислородной, так и насыщенной кислородом среде;

устойчивы к воздействию дезинфицирующих средств и некоторых антибиотиков;

хорошо выдерживают высокие температуры и сложные условия окружающей среды. Данные микроорганизмы растут при температуре 10-45°C, рН 4,5-10,0 и при высоких концентрациях хлорида натрия;

обладают определенными факторами вирулентности – литические ферменты, цитолизин, вещество агрегации, феромоны;

способны подавить действие лимфоцитов, потенциально способствуя эндодонтической неудаче.

Существует способ инактивации бактерий *Streptococcus faecalis*, который основан на обработке микрофлоры растворами антибиотиков (например, ампицилинами, ванкомицинами, пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами и др.), антисептиков и других препаратов, обладающим противомикробным действием.

Также известен другой способ инактивации – фотодинамическая инактивация. Это инактивация в присутствии красителя, обладающего сенсibiliзирующими свойствами, за счет фотодинамического воздействия оптического излучения, соответствующего полосе поглощения красителя [Способы фотодинамической инактивации..., с.3-4].

Streptococcus faecium (*Enterococcus faecium* – энтерококки фэциум - бактерия, входящая в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, а также некоторых млекопитающих.

Данный микроорганизм активно размножается преимущественно в тонкой кишке. Несмотря на то, что данный микроорганизм необходим для человеческого организма (что было доказано в опытах на животных: отсутствие *Enterococcus faecium* в кишечнике приводит к гибели животного от инфекции), с другой стороны он может быть причиной различных заболеваний [Характеристика биопротилей бактерий..., с.70-75].

Устойчивость к антибактериальным препаратам среди *Streptococcus spp.* длительное время сохранялась на невысоком уровне. Но в последнее время выявлен явный рост устойчивости среди стрептококков бета-

лактамным антибиотика (также установлен рост устойчивости и к препаратами других групп (макролиды, азалиды, фторхинолоны)) [Резистентность различных серогрупп..., с.55-58].

2.5. *Salmonella enteritidis*

Сальмонеллезы в настоящее время относятся к числу наиболее распространенных кишечных инфекций во всем мире.

Salmonella enteritidis представляет собой палочковидную факультативно-аэробную грамотрицательную бактерию со жгутиками. Сейчас *Salmonella enterica sub sp. entericaserovar Enteritidis (Salmonella enteritidis)* имеет ведущее значение в этиологии сальмонеллеза практически во всем мире. Известно, что источником инфекции при данном сальмонеллезе служит птица предприятий промышленного птицеводства [Шубин, Кузнецова, Раков, с. 20-24].

Сальмонеллы являются возбудителями энтероколитов или пищевых токсикоинфекций. Инфицирование данными бактериями вызывает язвенное поражение лимфоидной системы тонкого кишечника. Белки, секретируемые данными бактериями имеют большое значение в патогенезе инфекционных заболеваний, вызываемых *Salmonella enterica*. В клетках бактерий *Salmonella enteritidis* содержится огромное количество фимбриальных, а также неимбриальных адгезинов, которые обеспечивают формирование биоплёнки, контакт с клетками-хозяевами. А секретируемые белки также участвуют в инвазии клеток-хозяев, внутриклеточной пролиферации, двух отличительных признаках патогенеза сальмонелл.

В настоящее время сальмонеллезная инфекция распространена во всех странах мира, при этом в последние сорок лет вспышки этой болезни участились, а спорадическая заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Так в мире наблюдается тенденция к повсеместному росту числа представителей рода сальмонелл: ежегодно появляется в среднем 50 новых сероваров, и из них около 70-80% приходится на *S. typhimurium* и

S. enteritidis. Именно поэтому данное заболевание занимает первое место в структуре острых кишечных инфекций, вызываемых бактериями [Микробиологический анализ видов сальмонелл..., с. 29-30.].

Механизм передачи сальмонеллёзной инфекции фекально-оральный. Основной путь передачи – пищевой, главным образом через продукты животного происхождения [Клинические испытания питательных..., с.557-563].

Бактерии данного рода обладают высокой резистентностью в окружающей среде. Они легко находят экологические ниши, адаптируются к самым разным условиям, сохраняют жизнеспособность в сухих и замороженных пищевых продуктах. Также большинство возбудителей сальмонеллеза могут обитать в организме человека и различных домашних животных. В некоторых странах разными серотипами сальмонелл инфицировано 50–75% кур мясных и яйценосных пород. Так, например, США ежегодно регистрирует примерно 76 млн. случаев заболевания сальмонеллезом, приводящие к 325 000 случаев госпитализации и 2500–5000 случаев смертей. В Российской Федерации достаточно высокие показатели заболеваемости инфекциями вызванными сальмонеллами (за период 2012–2013 гг. составили 29–34 случая на 100 000 населения). Стоит отметить тот факт, что все большее распространение получают серотипы сальмонелл, отличающиеся резистентностью ко многим современным антибиотикам, дезинфицирующим средства [Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных..., с. 35-38].

2.6. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам

Открытие, а также широкое внедрение в медицинскую практику антибиотиков позволило добиться значительных успехов при лечении различных гнойно-воспалительных заболеваний. Но несмотря на все преимущества антибиотиков, уже спустя 20 лет ученые констатировали, что повсеместное применение и мутагенное действие этих препаратов привели к

качественной перестройке как видового состава, так и свойств возбудителей. Так особую актуальность представляет интенсивное нарастание резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, которое зачастую обусловлено микробными биопленками, с формированием которых возбудитель приобретает качественно новые свойства по сравнению с планктонной формой.

И на сегодняшний день антибиотикорезистентность определена ВОЗ как глобальная (клиническая, биологическая) проблема, требующая незамедлительного, кардинального решения. Данная проблема одна из главенствующих причин увеличения числа гнойно-воспалительных заболеваний, послеоперационных осложнений, тяжело протекающих и неподдающихся традиционному лечению [Фролова, с. 82-88].

Большое значение при подборе культур микроорганизмов для различных продуктов и препаратов играет их антибиотикорезистентность. В современной медицине широко используется совместное применение антибиотиков и антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что способствует эффективному восстановлению нормальной микрофлоры кишечника [Хамагаева, Хазагаева, с.77-81].

Антибиотикорезистентность – нечувствительность (устойчивость) возбудителей инфекционных болезней к назначаемым для борьбы с ними антибиотикам. Повышение устойчивости бактерий к антибиотикам широкого спектра действия впервые начали замечать в медицине, в дальнейшем и в ветеринарии, еще спустя недолгий промежуток времени резистентность установили для других антимикробных препаратов. На начальных этапах данная проблема решалась синтезом новых препаратов, но спустя некоторое время (5-10 лет после открытия, испытания и внедрения нового антибиотика) становится ясно, что микроорганизмы способны адаптироваться к АБП намного быстрее, чем происходит синтез новых АМП [Новокшенов, Соколова, с. 20-25].

Многочисленное и бессистемное применение АМП в таких областях, как ветеринария и медицина, привело к образованию устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов. Что, в свою очередь, сказывается на антимикробной активности антибиотиков, т.е. происходит снижение эффективности терапии инфекционных заболеваний. При широком использовании таких веществ как: гормонов, антигельминтиков, витаминов, иммуностимуляторов, различных вакцин и химиопрепаратов изменяются не только биологические свойства микроорганизмов, но и происходит повышение (снижение) чувствительности, патогенности, антилизоцимной, адгезивной и антикомплементарной активности микроорганизмов в отношении к АМП, изменение их биохимического профиля и тинкториальных свойств. Отметим тот факт, что такие изменения биолого-экологических свойств микрофлоры под действием различных веществ (экзогенных, ксенобиальных агентов) влияют на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам [Бойцова, с.29-31].

Резистентность к антибиотикам принято классифицировать на естественную (начальное свойство бактерий, которое основано на особенностях механизма действия) и приобретенную (приобретение гена резистентности).

Существует три основных биохимических механизма, отвечающие за появление приобретенной устойчивости:

Самое основное и простое – это снижение проницаемости клеточной стенки бактерий в отношении к ряду антибиотиков. Что происходит из-за изменений клеточной мембраны.

Меняется продукция бактериальных ферментов (гидролитические, например, β -лактамазы; негидролитические, например, ферменты модифицирующие аминогликозиды). Вследствие чего изменяется молекулярная структура антибиотика.

Вследствие изменения мишени для антибиотика, что приводит к мутации гена, который кодирует участок, связывающий антибиотик.

Антибиотикорезистентность условно-патогенной микрофлоры обусловлена высокой пластичностью к постоянно меняющимся условиям ее существования [Korotkaya, Korotkiy, p.9-14]. Однако этим невозможно полностью объяснить устойчивость многих микроорганизмов к антибиотикам.

Имеются данные о том, что невосприимчивость к антибиотикам штаммов микроорганизмов осуществляется двумя способами:

Мутации генов, связанные с влиянием эндогенных факторов;

Мутации генов, связанные с влиянием экзогенных факторов.

Мутации, вызванные сразу в нескольких генах, играют важную, но незначительную роль в развитии резистентности [Функциональные продукты из молочной..., с.41-43].

Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам может проявляться либо к отдельным препаратам, либо к нескольким АБП одной группы. В итоге микроорганизмы могут проявлять полную или частичную перекрестную резистентность к антибактериальным препаратам с близкой химической структурой [Горковенко, Макаров, с. 197-206].

Существует, так называемая, горизонтальная передача генов устойчивости (плазмидная передача), которая усиливает эволюцию резистентности к антибиотикам у ряда штаммов микроорганизмов. Развивается медленно и, как правило, к нескольким антибиотикам. Это происходит путем перемещения данных мутантных генов через конъюгативные плазмиды, транспозоны, интегроны, литических и умеренных бактериофагов. Горизонтальная передача генов устойчивости – приобретенная резистентность, возникающая путем приобретения экзогенной ДНК или мутаций генов с последующей передачей другому микроорганизму. В противовес этому необходимо отметить вертикальный перенос генов

устойчивости (хромосомный путь). Это врожденная способность бактериального штамма противостоять антимикробному агенту, которая развивается быстро и только к одному антибиотику. Здесь резистентные гены передаются непосредственно потомкам бактерий во время репликации ДНК [Некоторые аспекты лечения..., с.37-43]. Т.е. бактерии могут приобретать резистентность к ряду антибиотиков либо путем мутаций, происходящих с геном данного микроорганизма, либо путем горизонтальной передачи генов устойчивости от одного штамма бактерий к другому.

Такое явление, как резистентность, может передаваться следующими путями:

- Трансдукция. За счет встраивания плазмидной ДНК в бактериальный вирус, с помощью которого переносится в другую бактериальную клетку.

- Трансформация. Изолированная ДНК совершает переход от одной бактериальной клетки внутри вида к другой к другой, при этом изменяется ее генотип.

- Бактериальная конъюгация. Односторонняя передача генетического материала между бактериями во время процесса конъюгации.

- Транспозиция. Обмен транспозантами (короткими фрагментами ДНК), несущими только несколько генов.

Существует множество причин устойчивости штаммов микроорганизмов к АБП, основные из них:

- за последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой молекулы антибиотика (на рынке не появились новые АБП для лечения инфекционно-воспалительных процессов);

- многие фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых антибактериальных препаратов (по финансовым причинам);

- зачастую использование антибиотиков происходит не по назначению (в сельском хозяйстве антибиотики служат в качестве средств для увеличения массы откармливаемых животных, в медицине при назначении не по

показаниям, а в медицине, зачастую, врачи неоправданно назначают антибиотики при лечении того или иного заболевания) [Намазова-Баранова, Баранов, с.341-354].

Антибиотикоустойчивость является важнейшим биологическим свойством многих бактерий. В связи с этим оценка резистентности к антимикробным препаратам микроорганизмов имеет большое практическое значение [Davies, p. 375-381]. Поэтому применение антибиотиков в клинике и особенно выбор того или иного препарата для назначения больному должны учитывать его эффективность в отношении возбудителя заболевания и индивидуальные особенности больного [Charteris, p. 2007-2014].

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов является одной из сложнейших проблем, которая возникает вследствие многих взаимосвязанных факторов (в частности применения, а также неправильного применения противомикробных препаратов).

Начиная с 21 века, проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам приобретает всемирный характер. Мировые организации начинают принимать кардинальные меры в борьбе с данной проблемой:

11.09.2001 Всемирная Организация Здравоохранения публикует документ – Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам, направленная на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизирования резистентности. С помощью данной стратегии подразумевается возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты .

В 2009 г. создается Трансатлантическая целевая группа (межконтинентальное сотрудничество между США и странами ЕС) по исследованию антимикробной резистентности (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance/TATFAR).

Сентябрь 2011 г. в Брюсселе (Бельгия) – семинар Национального института здоровья, дирекции Европейской Комиссии по исследованиям в

области здравоохранения и членом TATFAR. Главная тема – проблемы и решения в разработке новых диагностических тестов по борьбе с антимикробной резистентностью. Ключевая рекомендация состоявшегося семинара – необходимость разработки наиболее оптимальных диагностических тестов, результаты которых были бы доступны в выборе антибиотика.

2014 г. публикация первого доклада о сотрудничестве Министерства здравоохранения социальных служб США и Европейской комиссии об итогах деятельности TATFAR. Главные выводы: необходимость увеличения обмена информацией, понимание наилучших подходов и практических решений в борьбе с антибиотикорезистентностью [Современные подходы к контролю..., с.54-59].

Май 2015 г. 68-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Принято пять стратегических целей, одна из которых состоит в укреплении базы фактических данных с помощью усиления глобального эпиднадзора и научных исследований. Поэтому по инициативе ВОЗ создана «Глобальная система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (Global Antimicrobial Surveillance System – GLASS) [Горковенко, Макаров, с. 197-206].

14.02.2019 Россия, Совет Федерации: поиску путей решения проблемы роста антимикробной резистентности в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» и Указа Президента Российской Федерации «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» было посвящено заседание круглого стола (участники – сенаторы, ведущие эксперты врачебных сообществ, представители органов государственной власти 25 регионов РФ). Были обсуждены рекомендации и предложения по сдерживанию распространенности антимикробной резистентности (в том числе необходимость разработки клинических рекомендаций по нозологиям,

требующим проведения антибактериальной терапии), возможности инновационных методов этиологической диагностики и их внедрение в рутинную практику врачей. Также было отмечено, что необходимо уделить особое внимание просвещению населения по вопросам правильного употребления антибиотиков, пропаганде вакцинации, повышению уровня знаний медицинских работников, а также введению ограничений бесконтрольного применения антибиотиков [Солдатова, с.38].

Изъято 7 страниц (Глава 3)

ВЫВОДЫ

1. Показана высокая чувствительность диско-диффузного метода для выявления чувствительности бактерий к антибиотикам для разных тканей разных видов и групп животных (кошек, собак, птиц, кроликов, свиней, крупного и мелкого рогатого скота).

2. Отмечена высокая чувствительность *Staphylococcus aureus* ко всем исследованным в работе антибиотикам, в отличие от остальных исследованных видов микроорганизмов.

3. Показана высокая чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к левофлоксацину и высокая резистентность к антибиотикам: азитромицину, тилмикозину, полимиксину, тетрациклину, неомицину;

4. В исследованиях выявлено, что непатогенный стафилококк высокочувствителен к антибиотикам: цефтиофуру, флорфениколу, доксициклину, энрофлоксацину и резистентен к азитромицину, тилмикозину, тиамулину, норфлоксацину;

5. Выявлена высокая чувствительность *Escherichia coli* к цефтиофуру, флорфениколу, левофлоксацину, энрофлоксацину и резистентность к антибиотикам: азитромицин, тилмикозин, тиамулин, норфлоксацин;

6. Сравнение эффективности разных антибиотиков в подавлении роста разных видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов показало высокую активность таких антибиотиков, как: цефтиофур, флорфеникол, энрофлоксацин; и низкую активность: азитромицин, тиамулин, тилмикозин, неомицин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aarestrup F.M. The origin, evolution, and local and global dissemination of antimicrobial resistance. Washington: American Society for Microbiology, 2006. 442 p.
2. Albert J. Mutation discovery in bacterial genomes: metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* / J. Albert, J. Dailidienė, D. Dailidienė et al. // Nat. Methods. 2005. № 2(12). P. 951-953
3. Blumberg P. M., Strominger J. Interaction of Penicillin with the Bacterial Cell: Penicillin-Binding Proteins and Penicillin-Sensitive Enzymes // Bacteriological Reviews/ 1974. №3. P. 291-335
4. Charteris W.P. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli // J. Food Prot. 2001. № 64. P. 2007-2014
5. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes // Science, 1994. T.264. № 5157. P. 375-381.
6. Eustace G.C. Clarke's isolation and identification of drugs. London: Pharmaceutical press, 1986. P. 706-707
7. Korotkaya E.V., Korotkiy I.A. Effect of freezing on the biochemical and enzymatic activity of *Lactobacillus bulgaricus* // Foods and Raw Materials. 2013. T.1. №2. С. 9-14.
8. Pimenov N.V., Pavlova A.V., Zhigalova E.E. Histological characteristics of thymus in treatment of experimental staphylococcosis using combination of Phlorone and root extract of *Echinacea purpurea* // Russian journal of agricultural and socio-economic sciences. 2016. №10 (58). P. 171-182
9. Salminen M.K. *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates / M.K. Salminen, H. Rautelin, S. Tynkkynen [et al] // Clinical Infectious Diseases. 2006. №42(5). P.35-44.
10. Solangi A.R. Quantitative analysis of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical products and urine by capillary zone electrophoresis. Acta Chromatographica. 2007. №19. P. 81-96.

11. Velkov T., Roberts K.D., Nation R.L., Thompson P.E., Li J. Pharmacology of polymyxins: New insights into an ‘old’ class of antibiotics // *Future Microbiol.* 2013. № 8(6). P. 711–724
12. Аблов А.М., Анганова Е.В., Батомункуев А.С. Стрептококкозы млекопитающих и птиц и видовая характеристика их возбудителей на территории Прибайкалья // *Известия иркутского государственного университета.* 2015. Т.11. С.136-144
13. Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г, Преферанская Н.Г. Фармакология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 704 с.
14. Андрончик К.А., Назаров В.А., Егоров В.В. Бензилпенициллин-селективный электрод и его применение в анализе // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук / Беларусі. Серыя хімічных навук.* 2012, №2. С. 37-41
15. Антагонистические взаимоотношения *P. aeruginosa* с грамотрицательными бактериями / В.А. Гриценко, Т.М. Мругова, П.П. Курлаев [и др.] // *Бюллетень оренбургского научного центра УРО РАН.* 2016. №4. С.5
16. Антибиотики в лечении тонзиллярной патологии / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин, А.С. Товмасян, О.А. Киселева // *Медицинский совет,* 2015. №11. С. 28-30 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-v-lechenii-tonzillyarnoy-patologii> (дата обращения: 27.02.2020)
17. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края / И.Т. Решетнева, О.В. Перьянова, Г.М. Дмитриева, Т.С. Остапова // *Гигиена и санитария.* 2015. Т.94. №2. С.35-38
18. Атакишизаде С.А. Антимикробная резистентность и ее механизмы у штаммов *Pseudomonasaeruginosa*, выделенных при внутрибольничных инфекциях различной локализации // *Журнал: Хирургия. Восточная Европа.* 2017. Т.6. №3. С.326-331
19. Аюпов Р.Х., Акберова Н.И. Анализ структуры белка SAHPF *Staphylococcus aureus* // *Ученые записки Казанского университета. Серия: естественные науки.* 2016. Т. 158 №(3).С. 327-337

20. Басова Н.Ю., Кривонос Р.А., Черных О.Ю. Антибиотикорезистентность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в свиноводческих хозяйствах Краснодарского края // Журнал: Ветеринария Кубани. 2018. №2. С.5-7
21. Безбородова Н.А., Ким Н.А. Сравнение лабораторных методов диагностики инфекций, вызываемых патогенными и условно-патогенными микроорганизмами // Эффективное животноводство. Краснодар: Институт развития сельского хозяйства, 2018. №2 (141). С. 46-47. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-laboratornyh-metodov-diagnostiki-infektsiy-vyzyvaemyh-patogennymi-i-uslovno-patogennymi-mikroorganizmami> (дата обращения: 28.02.2020)
22. Бойцова Т.М., Журавлева С.В. Продукты пробиотической направленности на основе сырья морского генеза // Краснодар: Известия высших учебных заведений. 2011. №1. С. 29-31
23. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе // Европейское региональное бюро ВОЗ. 2011. 106 с.
24. Бузмакова У. А., Кудряшова О.С. Химическая классификация и методы определения антибиотиков // Вестник пермского университета. 2018. № 8 (1). С. 6-28
25. Буркин М.А. Разработка и использование непрямого конкурентного иммуноферментного анализа для определения неомицина в молоке // Прикладная биохимия и микробиология / Москва: Российская академия наук, 2011. №3. С. 355-361.
26. Буркин М.А., Гальвидис И.А. Разработка и использование непрямого конкурентного иммуноферментного анализа для определения неомицина в молоке // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. №3. С. 355-361
27. Векшин Н.Л. Биофизика ДНК-актиномициновых нано-комплексов // Москва: Фотон-век, 2009. 192 с.

28. Влияние бактериофагов на формирование биопленок штаммами *Pseudomonas aeruginosa* / Т.Г. Габисония, М.Ж. Лопадзе, М.М. Надирадзе [и др.] // Прикладная Биохимия и микробиология. 2016. Т.52. №3. С.312-317
29. Влияние гентамицина на факторы резистентности иммунного организма / И.А. Тер-Аветисьянц, П.В. Мирошниченко, С.С. Хатхакумов, Е.В. Панфиликина // Евразийский Союз Ученых. №3-5 (24), 2016. С.143-146.
30. Влияние полимиксина В на формирование биопленки бактерий *Methylophilus Qualey* на полипропилене и тефлоне / А.М.Х.А. Мохамед, Д.Н. Амзаева, А.Б. Пшеничникова, В.И. Швец // Тонкие химические технологии. 2018. №13(2). С. 31-39.
31. ВОЗ: официальный сайт. Москва, 2016. URL: <http://www.who.int/drugresistance/ru/> (дата обращения 15.01.2020)
32. Возможности антиоксидантов в коррекции нефротоксичности гентамицина в условиях экспериментальной инфекции / А.Г. Мирошниченко, В.М. Брюханов, И.Е. Госсен, В. Ю. Перфильев // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97. № 4. С. 572-578
33. Годовалов А.П., Ожгибесов Г.П., Никулина Е.А. Особенности штаммов *Escherichia coli*, выделенных при воспалительных заболеваниях человека // Вестник современной клинической медицины. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-shtamnov-escherichia-coli-vydelennyh-pri-vospalitelnyh-zabolevaniyah-cheloveka> (дата обращения: 28.02.2020).
34. Годован В.В. Фармакология в рисунках и схемах: в 2 т. Одесса: Одесский медуниверситет Т. 1, 2009. 224 с.
35. Горковенко Н.Е., Макаров Ю.А. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий // Научный журнал КубГАУ - Scientific Journal of KubSAU. 2018, №137. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-antibiotikorezistentnosti-enterobakteriy> (дата обращения: 25.02.2020).

36. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Пятко В.Э. Микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность коагулазонегативность стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №1(68). С.24-29
37. Дронов И.А. Применение амоксициллина/клавуланата в педиатрической практике: актуальные вопросы // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2015. №18. С.1091-1095
38. Егоров А.М., Уляшова М.М., Рубцова М.Ю. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018. №4 (39). С.33-48
39. Егоров И.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. // Москва: Наука, 2008. 528 с.
40. Желобицкая Е.А., Паращенко И.И., Смирнова Т.Д. Флуориметрические свойства левофлоксацина в тонком слое силикагеля современные проблемы теоретической и экспериментальной химии // Межвузовский сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. 2015. С.48-51
41. Желудова Т. П. Антибиотики. Москва: АСТ, 2010. 156с.
42. Информационный бюллетень ВОЗ [сайт]. 2017. URL: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/news/WHO-GAP-AMR-Newsletter-No-32-Nov-2017.pdf?ua=1>. (Дата обращения 25.04.2019)].
43. Капустина И.А. Натуральные антибиотики: максимум пользы и никакого вреда. СПб: Крылов, 2010. 160 с.
44. Квантовохимическое исследование геометрического строения линкомицина / Хамидуллина А. С., Вакулин И.В., Шепелеич И.С. [и др.] //Вестник Башкирск. ун-та, 2004. №4. С. 20-22.
45. Кветной И.М. 30 величайших открытий в истории медицины, которые навсегда изменили нашу жизнь. Жизни ради жизни. Рассказы ученого клоуна // Москва: АСТ, 2015. – 280 с.

46. Клец О.П. Антибиотики: учебное пособие для студентов всех факультетов. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2013. 72с.
47. Клиническая фармакология антибактериальных лекарственных средств: учебное пособие / С.А. Бабанов, Н.В. Вакурова, Т.А. Азовскова, М.И. Малкина. Самара: Офорт, 2011. 136с.
48. Клинические испытания питательных сред для накопления сальмонелл / А.П. Шепелин, О.В. Полосенко, И.И. Марчихина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика, 2018. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-ispytaniya-pitatelnyh-sred-dlya-nakopleniya-salmonell> (дата обращения: 28.02.2020).
49. Козиков И. Н. Современный подход к лечению инфекционного кератоконъюнктивита у крупного рогатого скота // Эффективное животноводство, 2019. № Спецвыпуск 5 (153). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-infektsionnogo-keratokonyunktivita-u-krupnogo-rogatogo-skota> (дата обращения: 25.02.2020)
50. Козлов Р.С. Дехнич А. В. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 416 с.
51. Козлов Р.С., Голуб А.В. Респираторные фторхинолоны в амбулаторной клинической практике // МС, 2015. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornye-ftorhinolony-v-ambulatornoy-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 25.02.2020)
52. Конакова А.В., Кушакова К.А. Влияние антибиотиков на организм человека // Аллея науки. 2019. №9(36).С. 91-94
53. Косорукова С.А. Эпидемическое значение и алгоритм диагностики токсоплазмоза // Уфа: Аэтерна, 2015. №12-3. С. 182-183
54. Курочкина Е.Д., Журавлева В.М., Зубарева Г.М. Взаимозаменяемость азитромицина и хемомицина // Молодежь, наука, медицина, статьи 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, 2018. С.43-45

55. Лисишникова Л. П., Симонян Е. Э. Распространенность и характеристика носительства *Staphylococcus aureus* у студентов медицинского вуза // International scientific review, 2017. №8 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-i-harakteristika-nositelstva-staphylococcus-aureus-u-studentov-meditsinskogo-vuza> (дата обращения: 28.02.2020).
56. Майский В.В. Элементарная фармакология: учебное пособие. Москва: Самиздат, 2009. 543с.
57. Малюкин А.Л, Козлова А.Н., Сорокин В.В. Формы выживания *Pseudomonas aeruginosa* при антибактериальной обработке // Москва: Российская академия наук, 2015. Т.84. №6. с.645
58. Мамырбекова А.К. Введение в медицинскую биотехнологию // Шамкент:Южно-Казахстанскийгосударственный университет, 2012. 172 с.
59. Маракаева А.В., Косырева И.В. Тест-определение амоксициллина в лекарственных препаратах // Известия Саратовского ун-та, 2019. №2. С. 146-151
60. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: Новая волна, 2012. 1216 с.
61. Мережко О.Е., Станишевская Н.Б. Формирование устойчивости микроорганизмов при внесении антибиотиков в корма // Известия оренбургского государственного аграрного университета, 2015. №2(52). С. 174-176
62. Микробиологический анализ видов сальмонелл, преобладающих у детей и взрослых города Волгодонска за 2015-2016 годы / В.А. Жуков, Л.Н. Баранникова, Л.А. Довгань [и др.] // Глав.врач Юга России. 2018. №1 (59). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskii-analiz-vidov-salmonell-preobladayuschih-u-detey-i-vzroslyh-goroda-volgodonska-za-2015-2016-gody> (дата обращения: 28.02.2020).

63. Мирюгина Р.Н. Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus*// Университетская медицина Урала, 2017. №3(2). С. 76-78
64. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // ПФ, 2017. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-v-sovremennom-mire> (дата обращения: 25.02.2020).
65. Науменко З. С., Розова Л. В. Устойчивость *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам // Гений ортопедии, 2007. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ustoychivost-staphylococcus-aureus-k-antibakterialnym-preparatam> (дата обращения: 28.02.2020).]
66. Некоторые аспекты лечения острого ринита местными комплексными препаратами / Н.Л. Кунельская, А.Б. Туровский, Ю.В. Лучшева, Р.Б. Хамзалиева, Г.Н. Изотова // Лечебное дело, 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-lecheniya-ostrogo-rinita-mestnymi-kompleksnymi-preparatami> (дата обращения: 25.02.2020).
67. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Физиологические функции лактобактерий в организме и эффективность их применения в составе пробиотиков в педиатрической практике // Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 2013. №54. С. 20-25.
68. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от судака (*Stizostedion lucioperca* L.) и воды в местах его обитания // Вестник АГТУ. Серия: Рыбное хозяйство, 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-antibiotikorezistentnosti-enterobakteriy-vydelennyh-ot-sudaka-stizostedion-lucioperca-l-i-vody-v-mestah-ego-obitaniya> (дата обращения: 28.02.2020).
69. Овод А.А., Пушкарева В.И. Особенности взаимодействия токсин-продуцирующих *E. coli* с клетками зеленых культур // Ученые записки Тамбовского отделения РoCМУ, 2016. №5. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vzaimodeystviya-toksin-produtsiruyuschih-e-coli-s-kletkami-zelennyh-kultur> (дата обращения: 28.02.2020).
70. Определение антибиотика фторфинолонового ряда левофлоксацина в моче методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа / И.А. Шанин, А.Р. Шаймарданов, Нгуен Ти Диу Тхай, С.А. Еремин // Журнал аналитической химии. Москва: Российская академия наук, 2015. №70(6). С. 617–623
71. Оптимизация сорбции энрофлоксацина на наночастицах магнетита, модифицированных полиэтиленгликолем / О.Р. Егунова, С.В. Герман, Е.А. Желобицкая [и др.] // Межвузовский сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. 2015. С. 32-34
72. Панков А.А., Медведева К.А. Пенициллин, его значение в медицине // Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2016 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/penitsillin-ego-znachenie-v-meditsine> (дата обращения: 02.02.2020)
73. Парамонова Н.С., Харченко О. Ф. Клиническая фармакология: учебное пособие. Минск: Выш.шк., 2012. 320 с.
74. Патент № RU 2 550 132 С1 Российская Федерация МПК А61К36/38(2006-01-01), А61L2/02(2006-01-01), А61L9/18(2006-01-01). Способы фотодинамической инактивации бактерий *Enterococcus faecalis* (варианты): заявл. 09.12.2013: опубл. 10.05.2015 / Н.Н. Пиванкова, Н.А. Юдина, А.В. Микулич, А.И. Третьякова, Л.Г.Плавская, В.Ю. Плавский; заявитель Государственное Научное Учреждение Физики Имени Б.И. Степанова Национальной Академии Наук Беларуси. 20 с.
75. Перекалин В.В., Зонис С.А. Органическая химия: пособие для студентов педагогических институтов химии и биологии спец. 4-е изд., перераб. Москва: Просвещение, 2011. – 560 с.

76. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. Казань, 2001. 378 с.
77. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской микробиологии. СПб, 2008. 352 с.
78. Применение тетрациклина в наши дни / О.С. Ситкина, Е.С. Привалова, С.Б. Марасанов, Т.А. Лукомник // Тверской медицинский журнал. 2017. № 6. С. 165-168
79. Применение цефалоспоринов при остром риносинусите в амбулаторно-поликлинической практике / А.И. Крюков, А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко [и др.] // Медицинский совет. 2016. №6. С. 74-77
80. Рафикова Л.М., Абдуллина Г.И., Кириллова В.А. Сравнительная характеристика степени патогенности *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* при различных способах введения на биологической модели // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. 2017. С. 220-225
81. Резистентность различных серогрупп *Streptococcus* spp. к антимикробным препаратам / А.С. Степанов, Н.В. Васильева, Е.С. Щербина, О.А. Каменева, К.Г. Косякова // Проблемы медицинской микологии. СПб: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2018. Т.20. №4. С.55-58
82. Рекомбинантная синтетаза цефалоспоринов-кислот: оптимизация экспрессии в клетках *E. coli*, иммобилизация и использование для биокаталитического синтеза цефазолина / М.А. Эльдаров, А.В. Складенко, М.В. Думина [и др.] // Биомедицинская химия. Москва: Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, 2015. №61 (5). С. 646-651
83. Романова О.А. Природные антибиотики. Лечение без осложнений. Москва: Вектор, 2009. 96 с.

84. Сажнова С.И., Кароли Н.А., Ребров А.П. Азитромицин: современное место препарата в лечении инфекций нижних дыхательных путей // Медицинский совет. Москва: Группа Ремедиум, 2017. №18. С. 90-94
85. Сазонов А.А., Новикова С.В. Пролонгированный цефалоспорин в терапии эндометритов крупнорогатого скота // Молочное и мясное скотоводство. Москва: Молочное и мясное скотоводство, 2016. №1. С. 26-28
86. Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И. Биотехнология: учеб.пособие для студ. высш. учеб. заведений. Москва: Академия, 2008. 256 с.
87. Саранцева И.В. Определение триметоприма и энрофлоксацина в ветеринарном препарате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Труды МФТИ. Долгопрудный: Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), 2018. №2 (38). С.179-183
88. Саттаров А.М., Агеева Ю.А., Морозов А.М. История создания антибиотиков // Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. С. 845-847
89. Селизарова Н.О. Антибиотики, нарушающие синтез макромолекул // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. №2(1). С. 70-78.
90. Сизенцов А.Н., Каримов И. Ф., Мисетов И.А. Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник. Оренбург: ОГУ, 2012. – 489с.
91. Синтетаза цефалоспоринов-кислот штамма *EscherichiaColi* ВКПМ В-10182: геномный контекст, идентификация гена, создание штамма продуцента / М.А. Эльдаров, А.В. Складенко, А.В. Марданов [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. Москва: Российская академия наук, 2015. № 51 (5). С.465.

92. Слепцов В.П. Антимикробные препараты в практической медицине. Симферополь: Книга Плюс, 2011. - 460с.
93. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире / И.Р. Кулмагамбетов, С.С. Сарсенбаева, Ш.Х. Рамазанова, Н.К. Есимова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №9-1. С.54-59
94. Современные проблемы и перспективы повышения эффективности антибиотиков / Д.А. Евглевский, Ан.А. Евглевский, О.В. Карпухно[и др.] // Курская государственная сельскохозяйственная академия им. профессора И.И. Иванова. 2016. №6. С. 70-71
95. Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии / А. Б. Шиповская, Н.О. Гегель, А.В. Стальмахов [и др.] // Межвузовский сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Саратовский источник, 2011. 421 с.
96. Солдатова И.Г. Антибиотикорезистентность в педиатрии: проблемы и пути решения // Доктор.ру. Москва: Русмедикал групп, 2019. №5(160). С.38
97. Сорбционно-флуометрическое определение энрофлоксацина с применением наночастиц магнетита, модифицированных моно – и дикатионными ПАВ / О.Р. Егунова, И.С. Решетникова, С.Н. Штыков [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. 2016.№ 16(4).С. 430-438
98. Сорбционно-флуориметрическое определение энрофлоксацина с применением наночастиц магнетита, модифицированных полиэтиленимином / О.Р. Егунова, И.С. Решетникова И.С., С.В. Герман [и др.] // Изв. Сарат. ун-та Нов.сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. №1. С.48-52
99. Тилмикозин в кормах для лактирующих свиноматок. Оценка терапевтического эффекта / Г. Алмонд, К. Изд, К. Кеффабер, Р. Бейкер [и др.] // Журнал Свиноводство. 2016. №4. С. 49-50
100. Токарева О.А., Токарев А.Н. Острая токсичность комплексного антибиотика на основе ципрофлоксацина и тиамулина // Актуальные проблемы

ветеринарной медицины сборник научных трудов. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2015. № 146. 2015. С. 38-40

101. Франк У. Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2010. 256 с.

102. Фролова А.В. Антибиотикорезистентность. Альтернативные подходы к решению проблемы // Витебская национальная академия наук Белоруссии. Минск: Республиканское унитарное предприятие Издательский дом Белорусская наука, 2015. №1. С.82-88

103. Функциональные продукты из молочной сыворотки с использованием антогонистически активных штаммов ацидофильных лактобактерий / Л.В. Красникова, В.В. Маркелова, Н.Б. Вербицкая, О.В. Добролеж // Краснодар: Известия высших учебных заведений. 2012. №1. с. 41-43

104. Хамагаева И.С., Хазагаева С.Н. Исследование биотехнологического потенциала *Lactobacillus Helveticus* // Инновационные технологии пищевых продуктов и оценка их качества: наука, образование, производство. Улан-Удэ: Издательство ВСГУТУ, 2016. С. 77-81.

105. Характеристика биофильей бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных / Е.Е. Кочкина, Т.М. Пашкова, М.В. Сычёва [и др.] // Вестник ОГУ. 2017. №9 (209). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-bioprofiley-bakteriy-roda-enterococcus-vydelennyh-ot-zhivotnyh> (дата обращения: 28.02.2020).

106. Характеристика диареогенных эшерихий, выделенных от детей в возрасте до 5 лет в г. Ярославле / Н.Н. Карцев, Э.А. Светоч, М.Г. Ершова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-diareogennyh-esherihiy-vydelennyh-ot-detey-v-vozraste-do-5-let-v-g-yaroslavle> (дата обращения: 28.02.2020).

107. Харкевич Д.А. Фармакология с общей рецептурой. Москва: Медицинское информационное агентство, 2005. 440с.

108. Хмыров А.В., Сноз Г.В., Горшков Г.И. Определение экспериментальных доклинических токсико-фармакологических параметров Препарата на основе флорфеникола // Российский ветеринарный журнал, 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-eksperimentalnyh-doklinicheskikh-toksiko-farmakologicheskikh-parametrov-preparata-na-osnove-florfenikola> (дата обращения: 25.02.2020)]
109. Чижкова А.П. Эффлюкс механизм и гены резистентности к тетрациклину у бактерий // Форум молодых ученых. Саратов, 2018. № 12-4 (28). С. 506-509
110. Чувствительность возбудителей респираторных заболеваний свиней к тилмикозину *in vitro* / Д. Де Рока, М. Веенхаузен, Д. Бейд, Т. Шрайок // Журнал: Свиноводство. 2016. №6. С. 81-83
111. Шайдарова Л. Г., Давлетшина Л. Н., Будников Г.К. Электрокаталитическое окисление и проточно-инжекционное определение гентамицина на электроде, покрытом пленкой гетеровалентного оксида - цианида рутения // Учен.зап. Казан.ун-та. Сер. Естеств. Науки. Казань: Естеств. Науки , 2007. №1. С.51-59
112. Шанин И. А., Зверева Е. А., Ерёмин С. А. Разработка иммуноферментного анализа для контроля суммарного содержания антибиотиков фторхинолонового ряда в молоке // Прикладная биохимия и микробиология. Москва: Российская академия наук, 2019. № 55(5). С. 513-520
113. Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А., Раков А.В. Особенности завозной заболеваемости населения сальмонеллезом, вызванным отдельными плазмидными типами *Salmonella Enteritidis* // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2018. №1 (73). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-zavoznoy-zabolevaemosti-naseleniya-salmonellezom-vyzvannym-otdelnymi-plazmidnymi-tipami-salmonella-enteritidis> (дата обращения: 28.02.2020).
114. Ячмень источник антибиотиков / Н. Е. Павловская, Е.В. Костромичева, Е.Е. Кулешова, И.В. Горькова, И.Н. Гагарина // Вестник ОрелГАУ. Орел: Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина,

2012. №4. С. 70-72. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yachmen-istochnik-antibiotikov> (дата обращения: 10.09.2019).

Изъято 8 стр. (Приложение)