

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ И АЛЬТЕРНАТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

**МИРОШНИКОВА Мария Сергеевна**, Оренбургский государственный университет;  
Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук

**МИРОШНИКОВА Елена Петровна**, Оренбургский государственный университет

**АРИНЖАНОВ Азамат Ерсаинович**, Оренбургский государственный университет

**КИЛЯКОВА Юлия Владимировна**, Оренбургский государственный университет

*Применение антибиотиков в медицине, растениеводстве и животноводстве привело к распространению устойчивости бактерий к противомикробным препаратам. Тетрациклины представляют собой химическую группу, имеющую большое значение в связи с широким применением данных препаратов в сельском хозяйстве. В связи с тем, что во всем мире используются значительные количества антимикробных препаратов тетрациклинового ряда их мониторинг играет важную роль. Поэтому необходимо добиться прогресса в анализе антибиотиков для оценки правильного использования и дозировки тетрациклинов в пищевых продуктах и кормах, а также возможных остатков в соответствующих образцах окружающей среды. В обзоре представлен анализ данных современных исследований, направленных на изучение проблемы антибиотикорезистентности, вызванной антимикробными препаратами группы тетрациклинов в мировой практике сельского хозяйства. Приведены данные о существующих и потенциально возможных альтернативах антибиотикам в животноводстве.*

Антибиотики с момента их открытия в 1920-х годах сыграли решающую роль в обеспечении экономической эффективности животноводства в качестве кормовых добавок в субтерапевтических дозах для улучшения роста сельскохозяйственных животных и эффективности преобразования корма, а также для предотвращения инфекций [9]. Кормовые антибиотики – обычная и хорошо зарекомендовавшая себя практика в животноводстве, которая способствовала интенсификации современного сельского хозяйства.

Будучи дешевыми и эффективными антибиотиками группы тетрациклинов широко применяются в ветеринарии для лечения инфекций, ускорения роста животных и содействия социальному развитию [1, 12]. Тетрациклины – это семейство соединений широкого спектра действия. В настоящее время доступно более 20 тетрациклинов, однако тетрацилин, хлортетрацилин, окситетрацилин и доксицилин являются наиболее распространенными в ветеринарии [12, 16].

Тетрациклины имеют несколько терапевтических показаний, которые связаны с различными инфекциями у животных (например, инфекции, вызванные *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Pasteurella*, *Clostridium*, *Ornithobacterium rhinotracheale*, и некоторыми простейшими [18]. В кормлении сельскохозяйственных видов животных наиболее часто используются тетрациклины первого поколения (например, окситетрацилин).

Помимо терапевтических целей во многих странах тетрациклины часто добавляют в корм животным в субтерапевтических дозах в качестве стимуляторов роста свиней и птицы, а также используют в аквакультуре [49]. Стимулирующие рост свойства тетрациклинов были обнаружены в 1949 г., когда выявили, что низкие уровни хлортетрацилина в рационах домашнего скота

благоприятно влияют на скорость роста и потребление корма молодыми цыплятами [44]. Первоначальные наблюдения на цыплятах были подтверждены и вскоре распространились на свиней и крупный рогатый скот, что привело к разработке хлортетрацилина и окситетрацилина в качестве стимуляторов роста животных. Однако в настоящее время имеются данные, подтверждающие тот факт, что использование кормовых антимикробных препаратов приводит к развитию резистентности к ним у бактерий, представляя потенциальную угрозу для здоровья человека [17]. Хотя по-прежнему нет единого мнения о передаче генов устойчивости к антибиотикам от патогенов животных к патогенам человека, исследования показали потенциальную связь между практикой использования субтерапевтических доз антибиотиков в кормлении животных и развитием устойчивости к противомикробным препаратам в микробиоте человека.

Антибиотики тетрациклинового ряда являются одними из наиболее часто применяемых в животноводстве и птицеводстве во всем мире. Мировое потребление антимикробных препаратов отраслью животноводства по консервативным оценкам в 2010 г. составило 63 200±1560 т [47], т.е. почти две трети мирового производства антибиотиков [6], и, согласно прогнозам, оно будет расти. Эти статистические данные показывают, что проблема чрезмерного нерационального использования тетрациклиновых имеет особое значение в таких странах, как США, Китай и Индия [46].

Рациональное применение антибиотиков в сельском хозяйстве имеет важнейшее значение для сохранения активности этих препаратов и их использования в медицине. Поддержание здоровья животных очень важно для производства безо-





пасных продуктов питания, чтобы соответствовать потребностям растущей численности мирового населения в большем количестве доступных белков животного происхождения в рационе.

Тетрациклины имеют несколько терапевтических показаний для лечения инфекций у сельскохозяйственных и домашних животных. Терапевтические показания для животных включают в себя респираторные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, перитонит, метрит и другие кишечные инфекции, а также лечение инфекций у гидробионтов и медоносных пчел [2]. У сельскохозяйственных животных антибиотики вводят одновременно с питьевой водой или кормом для лечения или профилактики заболеваний [34]. Тетрациклины также использовались для стимуляции роста, снижения коэффициента конверсии кормов и сокращения сроков откорма, но появление резистентности бактерий привело к прекращению использования данных антибиотиков для этих целей в 2006 г. в Европейских странах [28].

В США важные с медицинской точки зрения антимикробные препараты, включая тетрациклины, были исключены из использования в качестве стимуляторов роста в 2017 г. Однако, как показывают практика и данные о продаже антибиотиков, граница между использованием лекарств в качестве стимуляторов роста, профилактики, метафилактики и терапии весьма противоречива [15]. В отчете J. O'Neill et al. [33] установлено, что только 1/3 антибиотиков используется в животноводстве в терапевтических целях, а оставшаяся часть включает в себя профилактику (предотвращение болезней) или применение в качестве стимуляторов роста. Это также относится к странам БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай и Южная Африка), где животноводство интенсифицируется, продажи антибиотиков растут угрожающими темпами, а их использование, как ожидается, вырастет на 67 % или даже на 99 % к 2030 г. [35].

Коммерчески доступные тетрациклины включают в себя хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин, доксициклин, миноциклин и тигециклин. Окситетрациклин – классический противомикробный препарат широкого спектра действия, относящийся к тетрациклинам первого поколения, используется в животноводстве для лечения респираторных и желудочно-кишечных заболеваний. Несмотря на его низкую пероральную биодоступность (от 5 до 15 %) и относительно высокие значения МИК из-за развития устойчивости к противомикробным препаратам [11] во многих странах мира разрешено вводить его с кормом или водой для лечения системных заболеваний (см. таблицу). Его низкая стоимость и ограниченная доступность антибактериальных средств делают безрецептурные препараты часто используемыми во многих странах [26]. Особое беспокойство вызывают некоторые тетрациклины второго и третьего поколения, такие как доксициклин и тигециклин.

Доксициклин является полусинтетическим производным тетрациклина. Он обладает улучшенными липофильными свойствами по сравнению с более старыми препаратами, такими как тетрациклин и окситетрациклин. В качестве соли гиклата доксициклин представлен в виде раствора для инъекций (внутримышечно и внутривенно), водорастворимых или лактодиспергируемых порошков, а также таблеток и капсул (для домашних животных). Данный антимикробный препарат нельзя применять кормящему крупному рогатому скоту и несушкам. В настоящее время доксициклин включен в Регламент Комиссии (ЕС) № 37/2010 от 22 декабря 2009 г. [14]. В последнее время отмечается, что клиническая эффективность доксициклина может быть объяснена с точки зрения зависимость от времени антибактериального препарата. То есть при концентрациях в сыворотке равных или немного превышающих минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) доксициклин подавляет чувствительные микроорганизмы в зависимости от времени. Следовательно, сывороточные концентрации доксициклина должны быть на уровне или выше значений МИК как можно дольше между интервалами введения лекарств ( $T \geq \text{МИК}$ ) [10].

В настоящее время в Европейском Союзе нет разрешенных продуктов, содержащих тигециклин для ветеринарного использования. Однако, согласно правилу каскада (законодательное положение, позволяющее ветеринарному врачу назначать запрещенные лекарства, которые в противном случае не были бы разрешены), тигециклин можно использовать для лечения домашних животных [43, 47], поэтому микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью у собак, кошек и лошадей обнаруживаются все чаще. Однако некоторые страны, такие как Финляндия, запретили использование этого антибиотика для животных [7].

*Влияние тетрациклинов на микрофлору организма.* Образ жизни и метаболизм хозяина формируют состав сообщества и функциональность кишечной флоры [40]. В частности, попадание в организм множества мелких молекул, чужеродных для организма, включая химические вещества из окружающей среды и фармацевтические препараты, может напрямую изменить состав и функциональность местных генов, индуцирующих микробиом кишечника, которые являются ответственными за метаболизм лекарств, резистентность к ним и реакцию на стресс [48]. Среди них антибиотики имеют большое влияние на микробиом кишечника человека, поскольку могут нарушить его состав и изменить протекание метаболических реакций [21].

Использование антибиотиков достигло огромных масштабов во всем мире, хотя оно не является постоянным по географическим регионам и странам [32]. Однако мало внимания уделяется потенциальному эффекту субтерапев-

Препарат	Вид животного	Дозировка, способ введения, частота приема препарата
Тетрациклин	Кошки, собаки	7 мг/кг внутримышечно или внутривенно, 2 раза в день 20 мг/кг, перорально, 3 раза в день
Окситетрациклин	Кошки, собаки	7 мг/кг внутримышечно или внутривенно, 2 раза в день 20 мг/кг, перорально, 3 раза в день
	Крупный рогатый скот, овцы, свиньи	5–10 мг/кг в день, внутримышечно или внутривенно
	Телята, жеребята, ягнята, поросята	10–20 мг/кг, перорально, два раза в день
Доксициклин	Лошади	5 мг/г, внутривенно, от 1 до 2 раз в день
	Собаки	5–10 мг/кг/день перорально, 5 мг/кг в день, внутривенно
	Крупный рогатый скот, свиньи, птицы, индейки	10–20 мг/кг в день, перорально

тических доз [39]. С 1940-х годов фермеры добавляли низкие дозы антибиотиков в корм или воду домашнего скота, чтобы способствовать росту сельскохозяйственных животных [32]. Помимо животноводства источниками попадания противомикробных агентов в окружающую среду являются аквакультура, растениеводство, выброшенные лекарства с истекшим сроком годности, сточные воды больниц и другие сферы деятельности человека. Таким образом, существует достаточно доказательств того, что антибиотики могут попадать в нашу пищевую цепочку из различных источников, и люди хронически подвергаются воздействию этих препаратов [38].

Тетрациклин – антибиотик, широко используемый в терапевтических целях в ветеринарии. По оценкам его биодоступность составляет примерно 77–88 %. Высокий уровень его остатков был обнаружен в фекалиях [3]. Сообщалось о содержании 242 мкг/кг тетрациклиновых в домашней птице и молочных продуктах и до 20 нг/л и 158 мкг/л в поверхностных и сточных водах соответственно [10, 23]. Таким образом, существует несколько возможных способов проникновения тетрациклина в желудочно-кишечный тракт человека.

Распространенность устойчивости к тетрациклину у людей в отдельных Европейских странах была обнаружена на уровне 66,9 % для *Escherichia coli* и видов *Klebsiella*, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра (ESBL) и 44,9 % для видов *Klebsiella* (spp.) соответственно [24]. Общий процент резистентности к тетрациклину составлял 8,7 и 24,3 % для метициллин-устойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Streptococcus pneumoniae* соответственно [30]. Более 40 различных классов генов резистентности к тетрациклину были идентифицированы [25].

Таким образом, возникновение и развитие резервуара генов устойчивости к антимикробным препаратам у бактерий на уровне человеческой

популяции во многом связано с применением антибиотиков, в частности тетрациклинов в качестве кормовых добавок в сельскохозяйственном секторе многих развивающихся и высокоразвитых стран мира. Было выявлено, что появление и развитие резистентных к антибиотикам бактерий или генов, присутствующих в кале сельскохозяйственных животных, продуктах животного происхождения и воде, в сочетании с терапией антибиотиками может привести к их приобретению кишечным микробиомом человека [5].

*Методы обнаружения тетрациклинов.* Надлежащий мониторинг и оценка применения антибактериальных препаратов в различных сферах человеческой деятельности будут способствовать их использованию в рациональных дозировках. Разумное использование антибиотиков на основе рекомендаций поможет снизить их потребление и остаточные количества, а также предотвратить образование устойчивых к ним патогенных бактерий. Для этих целей необходимо применять достоверные и надежные аналитические методы для сбора точных количественных данных. Значительные успехи в этом направлении были достигнуты за последние несколько лет в отношении обнаружения и количественного определения тетрациклинов, продуктов разложения и метаболитов в кормах и связанных с ними матрицах. В частности, используются хроматографические методы [42], капиллярный электрофорез [22, 31], бактериологические методы [4, 20, 46], иммунологические методы [13], клеточные биосенсоры [20].

*Альтернативы тетрациклиновым антибиотикам.* Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила устойчивость к антибиотикам как одну из глобальных угроз общественному здоровью [37]. По оценкам специалистов, к 2050 году 10 млн человек будут ежегодно умирать от микробных инфекций с множественной лекарственной резистентностью. Наибольший риск представляет устойчивость к препаратам резер-





ва, которые являются последней линией защиты от наиболее тяжелых инфекционных болезней [45]. Одной из основных причин возникновения лекарственной устойчивости является неумелое, часто чрезмерное и ненужное использование противомикробных препаратов в животноводстве [29]. Поэтому за последние два десятилетия были предприняты глобальные мероприятия, направленные на оценку лекарственной резистентности, а также программы по сокращению использования антибиотиков, в первую очередь в животноводстве. Один из важнейших элементов этих мероприятий состоит в замене противомикробных препаратов альтернативными методами лечения [36].

Термин «альтернативные клинические противомикробные препараты для животноводства» включает в себя широкий спектр доступных вариантов, в том числе продукты с разными химическими структурами и механизмами действия, различные целевые группы животных, разнообразные пути введения и ожидаемые эффекты. Помимо веществ, предназначенных для замены антибиотиков, существуют также различные стратегии, связанные с поддержанием условий биобезопасности соответствующей среды выращивания (например, уменьшение плотности посадки животных) и сбалансированного питания [36]. Кроме того, в качестве стратегии снижения устойчивости к противомикробным препаратам проводится анализ возникновения определенных инфекционных заболеваний в данной области (эндемичных) или в стране, а также осуществляются соответствующие графики вакцинации и административные мероприятия, связанные с ликвидацией инфекционных заболеваний [13].

Некоторые альтернативы, например, пробиотики, пребиотики, эфирные масла, органические кислоты и кормовые ферменты известны и используются в течение многих лет [17]. В свою очередь, антимикробные пептиды, бактериофаги, молекулярные частицы, хищные бактерии и аналогичные продукты с целевым действием на определенные части генома, связанного с бактериальной вирулентностью, все еще требуют дальнейших исследований, особенно с точки зрения их использования в животноводстве [41]. Их эффективность зависит от многих факторов, таких как способ введения (пищевые болюсы, прямое нанесение на вымя или инъекция), возраст животного и цель введения.

Каждая группа веществ имеет свои преимущества и недостатки и может быть предназначена для профилактики или лечения определенной группы заболеваний или может действовать в более широком диапазоне [27].

Поскольку альтернативы противомикробной терапии составляют огромную и разнообразную группу, очень проблематично дать исчерпывающий обзор всех доступных веществ или веществ, рассматриваемых как потенциальную альтерна-

тиву. Более того, часто следует рассматривать применение не только одного альтернативного варианта, а скорее комбинацию по крайней мере двух различных веществ или даже комбинацию различных стратегий действия и групп препаратов.

Несмотря на внедрение большого количества стратегий противодействия резистентности, включая поиск альтернатив для замены антибиотиков, действия, предпринимаемые для ускорения глобальной тенденции к снижению лекарственной устойчивости, не кажутся успешными. Хотя наибольшая доля в использовании антибиотиков приходится на развивающиеся страны (ожидается их дальнейший рост до 2030 г.), производство продуктов питания животного происхождения в высокоразвитых странах остается на том же уровне, а производители по-прежнему внедряют и развивают системы производства, зависящие от антибиотиков. Связано это с тем, что применение антибиотиков значительно снижает экономические риски производства, поскольку снижаются затраты на обслуживание и лечение животных. В большинстве стран главным приоритетом является неограниченный доступ к дешевому источнику протеина, а не проблема растущей лекарственной устойчивости, которая является абстрактным понятием для большинства населения. Дополнительным фактором, способствующим провалу глобальных действий по борьбе с лекарственной устойчивостью, являются неэффективные информационные кампании в СМИ, посвященные использованию антибиотиков и, как следствие, общественное мнение не оказывает эффективного давления на деятельность правительств государств в данном направлении.

Таким образом, согласованность современной политики, экономики и охраны общественного здоровья должно стать императивом, в котором важная роль отводится мероприятиям, направленным на поиск, разработку, внедрение и маркетинг препаратов, альтернативных антибиотикам, или пропаганда рационального и обоснованного использования существующих препаратов. Важно сохранять преобладание над антибиотикорезистентностью микроорганизмов, успевая разрабатывать и внедрять новые альтернативы, поскольку развитие инфекций, трудно поддающихся лечению, происходит очень стремительно. Особенно это актуально сейчас, в эпоху COVID-19.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdelaziz A.I., Tawfik A.G., Rabie K.A., et al. Quality of community pharmacy practice in antibiotic self-medication encounters: a simulated patient study in upper Egypt // *Antibiotics*, 2019, Vol. 8, P. 35–49.
2. Agga G.E., Scott H.M., Amachawadi R.G. et al. Effects of chlortetracycline and copper supplementation on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* from weaned

pigs // *Prev Vet Med.*, 2014, Vol. 114 (3-4), P. 231–246.

3. *Agwuh K.N., MacGowan A.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines // *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, P. 256–265.

4. *Althaus R., Berruga M.I., Montero A. et al.* Evaluation of a Microbiological Multi-Residue System on the detection of antibacterial substances in ewe milk // *Anal Chim Acta*, 2009, Vol. 632(1), P. 156–162.

5. Authority E.F.S., E.C.f.D Prevention, and control, The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 // *EFSA J.*, 2016, Vol. 14(2), P. 4380.

6. *Bbosa G.S., Mwebaza N., Odida J. et al.* Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance // *Health*, 2014, Vol. 6(5), P. 410–425.

7. *Black D.M., Rankin S.C., King L.G.* Antimicrobial therapy and aerobic bacteriologic culture patterns in canine intensive care unit patients: 74 dogs (January–June 2006) // *J. Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2009, Vol. 19(5), P. 489–95.

8. *Boothe D.M.* The merck veterinary manual: tetracyclines. – 2015. [http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/antibacterial\\_agents/tetracyclines.html](http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/antibacterial_agents/tetracyclines.html).

9. *Castanon J.I.* History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci.*, 2007, Vol. 86(11), P. 2466–2471.

10. *Cunha B.A., Domenico P., Cunha C.B.* Pharmacodynamics of doxycycline // *Clin. Microbiol. Infec.*, 2000, Vol. 6, P. 270–273.

11. *del Castillo J.R.E., Elsener J., Martineau G.-P.* Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach // *J. Swine Health Prod.*, 1998, Vol. 6, P. 189–202.

12. *Du B., Wen F., Zhang Y. et al.* Presence of tetracyclines, quinolones, lincomycin and streptomycin in milk. // *Food Control.*, 2019, Vol. 100, P. 171–175.

13. European Commission. Annual Report 2007 on the Rapid Alert System for Food and Feed, [http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index_en.html).

14. European Commission. On pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin, Official Journal of the European Union, Commission Regulation (EU) No 37/2010, 2009.

15. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 31 European Countries in 2017. European Medicines Agency; Amsterdam, The Netherlands: 2019.

16. *Fritz J.W., Zuo Y.* Simultaneous determination of tetracycline, oxytetracycline, and 4-epitetracycline in milk by high-performance liquid chromatography // *Food Chemistry* 2007, Vol. 105(3), P. 1297–1301.

17. *Gadde U., Kim W.H., Oh S.T., et al.* Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review // *Anim Health Res Rev.*, 2017, Vol. 18(1), P. 26–45.

18. *Granados-Chinchilla F., Rodriguez C.J.* Tetracyclines in food and feedingstuffs: from regulation to analytical methods, bacterial resistance, and

environmental and health implications // *Anal Methods Chem*, 2017:1315497.

19. *Hansen L.H., Sorensen S.J.* Detection and quantification of tetracyclines by whole cell biosensors // *FEMS Microbiol Lett*, 2000, – Vol. 190(2), P. 273–278.

20. *Hargrave B.T., Doucette L.I., Haya K. et al.* A micro-dilution method for detecting oxytetracycline-resistant bacteria in marine sediments from salmon and mussel aquaculture sites and an urbanized harbour in Atlantic Canada // *Mar Pollut Bull.*, 2008, Vol. 56(8), P. 1439–1445.

21. *Hernandez E., Bargiela R., Diez M.S. et al.* Ferrer Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity // *Gut Microbes*, 2013, Vol. 4, P. 306–315.

22. *Hsiao Y.M., Ko J.L., Lo C.C.* Determination of tetracycline and streptomycin in mixed fungicide products by capillary zone electrophoresis // *J. Agric Food Chem.*, 2001, Vol. 49(4), P. 1669–1674.

23. *Javid A., Mesdaghinia A., Nasser S. et al.* Assessment of tetracycline contamination in surface and groundwater resources proximal to animal farming houses in Tehran Iran // *J. Environ. Heal. Sci. Eng.*, 2016, Vol. 14, P. 1–5.

24. *Jones R.N., Flonta M., Gurler N. et al.* Resistance surveillance program report for selected European nations (2011) // *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2014, Vol. 78(4), P. 429–436.

25. *Kazimierzak K.A., Rincon M.T., Patterson A.J., et al.* A new tetracycline efflux gene, tet(40), is located in tandem with tet(O/32/O) in a human gut firmicute bacterium and in metagenomic library clones // *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, Vol. 52, P. 4001–4009.

26. *Larsen I., Hjulsager C.K., Holm A. et al.* A randomised clinical trial on the efficacy of oxytetracycline dose through water medication of nursery pigs on diarrhoea, faecal shedding of *Lawsonia intracellularis* and average daily weight gain // *Preventive Veterinary Medicine*, 2016, Vol. 123, P. 52–59.

27. *Laurent J.W.* Alternatives to Common Preventive Uses of Antibiotics for Cattle, Swine, and Chickens. NRDC Report. 2018. – URL: <https://www.nrdc.org/resources/alternatives-common-preventive-uses-antibiotics-cattle-swine-and-chickens>.

28. *Maron D.F., Smith T.J., Nachman K.E.* Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey // *Global Health*, 2013, Vol. 9, P. 48.

29. *MEEK R.W., Vyas H., Piddock L.J.* Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? // *PLoS Biol.* 2015;13:e1002266.

30. *Mendes R.E., Farrell D.J., Sader H.S. et al.* Update of the telavancin activity in vitro tested against a worldwide collection of Gram-positive clinical isolates (2013), when applying the revised susceptibility testing method // *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2015, Vol. 81(4), P. 275–279.

31. *Miranda J.M., Rodriguez J.A., Galan-Vidal C.A.* Simultaneous determination of tetracyclines in poultry muscle by capillary zone electrophoresis // *J. Chromatogr A.*, 2009, Vol. 1216(15), P. 3366–3371.

32. *Nobel Y.R., Cox L.M., Kirigin F.F. et al.* Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment // *Nature Communications*, 2015, Vol. 6, P. 7486.



33. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014. – URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf).

34. Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine // Ames, IA, USA Blackwell Scientific Publications, 2006, P. 121–139.

35. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved // Eur. J. Hosp. Pharm., 2016, Vol. 23(4), P. 245–247.

36. Raport from PEW Charitable Trust Alternatives to Antibiotics in Animal Agriculture. 2019 [https://www.pewtrusts.org/~media/assets/2017/07/alternatives\\_to\\_antibiotics\\_in\\_animal\\_agriculture.pdf](https://www.pewtrusts.org/~media/assets/2017/07/alternatives_to_antibiotics_in_animal_agriculture.pdf).

37. Raport of IACG No Time to Wait: Securing the Future from Drug-Resistant Infections. 2019 [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_summary\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_EN.pdf?ua=1).

38. Riley L.W., Raphael E., Faerstein E. Obesity in the United States- dysbiosis from exposure to low-dosage antibiotics? // Frontiers in Public Health., 2013, Vol. 69, P. 1–8.

39. Roca-Saavedra P., Mendez-Vilabrille V., Miranda J.M. et al. Food additives, contaminants and other minor components: Effects on human gut microbiota-a review // Journal of Physiology and Biochemistry, 2018, Vol. 74, P. 69–83.

40. Schmidt T.S.B., Raes J., Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation Cell., 2018, Vol. 172, P. 1198–1215.

41. Seal B.S., Drider D., Oakley B.B. et al. Microbial-derived products as potential new antimicrobials // Vet Res., 2018, Vol. 49(1), P. 66.

42. Siddiqui M.R., AlOthman Z.A., Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: a review // Arabian Journal of Chemistry, 2013.

43. Stein G.E., Craig W.A. Tigecycline: a critical analysis // Clin Infect Dis., 2006, Vol. 43(4), P. 518–524.

44. Stokstad E.L., Jukes T.H. The multiple nature of the animal protein factor // J. Biol. Chem., 1949, Vol. 180(2), P. 647–654.

45. The 2019 WHO. AWaRe Classification of Antibiotics for Evaluation and Monitoring of Use. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2019.

46. Tumini M., Nagel O.G., Molina P. et al. Novel bioassay using Bacillus megaterium to detect tetracycline in milk // Rev Argent Microbiol., 2016, Vol. 48(2), P. 143–146.

47. Van Duijkeren E., Greko C., Pringle M. et al. Pleuromutilins: use in food-producing animals in the European Union, development of resistance and impact on human and animal health. // Antimicrob Chemother, 2014, Vol. 69(8), P. 2022–2031.

48. Zhang Y., Keerthisinghe T.P., Han Y. et al. «Cocktail» of xenobiotics at human relevant levels reshapes the gut bacterial metabolome in a species-specific manner // Environ. Sci. Technol., 2018, Vol. 52, P. 11402–11410.

49. Shulgina L.V., Yakush E.V., Shulgin Yu.P., Shenderyuk V.V., Chukalova N.N., Baholdina L.P. Antibiotics in aquaculture and their ecological significance. A review // Izv. TINRO, 2015, Vol. 181, P. 216–230.

**Мирошникова Мария Сергеевна**, магистрант, Оренбургский государственный университет; Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук. Россия.

**Мирошникова Елена Петровна**, д-р биол. наук, проф., зав. кафедрой «Биотехнологии животного сырья и аквакультуры», Оренбургский государственный университет. Россия.

**Аринжанов Азамат Ерсайнович**, канд. с.-х. наук, доцент кафедры «Биотехнологии животного сырья и аквакультуры», Оренбургский государственный университет. Россия.

**Килякова Юлия Владимировна**, канд. биол. наук, доцент кафедры «Биотехнологии животного сырья и аквакультуры», Оренбургский государственный университет. Россия.

460018, г. Оренбург, просп. Победы, 13.  
Тел.: (3532) 37-24-66.

**Ключевые слова:** антибиотики; антибиотикорезистентность; кормление; тетрациклины.

## APPLICATION OF ANTIBIOTICS IN AGRICULTURE AND ALTERNATIVES OF THEIR USE

**Miroshnikova Maria Sergeevna**, Magstrandt, Orenburg State University, Federal Scientific Center for Biological Systems and Agricultural Technologies of the Russian Academy of Sciences. Russia.

**Miroshnikova Elena Petrovna**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the chair "Biotechnology of Foodstuffs from Animals and Aquaculture", Orenburg State University. Russia.

**Arinzhonov Azamat Ersainovich**, Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor of the chair «Biotechnology of Foodstuffs from Animals and Aquaculture», Orenburg State University. Russia.

**Kilyakova Yuliya Vladimirovna**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the chair "Biotechnology of Foodstuffs from Animals and Aquaculture", Orenburg State University.

**Keywords:** antibiotics; antibiotic resistance; feeding, tetracyclines.

*The use of antibiotics in medicine, plant growing and animal husbandry has led to the spread of bacterial resistance to antimicrobial drugs. Tetracyclines are a chemical group of great importance due to the widespread use of these preparations in agriculture. Due to the fact that significant quantities of tetracycline antimicrobial drugs are used all over the world, their monitoring plays an important role. Therefore, progress needs to be made in antibiotic analysis to assess the correct use and dosage of tetracyclines in food and feed, as well as possible residues in relevant environmental samples. The review presents an analysis of the data of modern studies aimed at studying the problem of antibiotic resistance caused by antimicrobial preparations of the tetracyclines group in world agricultural practice. Data on existing and potential alternatives to antibiotics in animal husbandry are presented.*

