

ветствовать инструкции к препарату; способ введения должен быть рациональным; следует учитывать побочные эффекты и сроки циркуляции антибиотика в организме.

Только при научно обоснованном применении противомикробных препара-

тов возможно быстрое и эффективное выздоровлению больных животных и существенное уменьшение риска распространения передачи от них людям возбудителей многих зоонозных заболеваний.

УДК 619:615.1/618.19-002

<https://doi.org/10.47612/2224-1647-2022-1-45-50>

Кучинский М.П., доктор ветеринарных наук, профессор
Кузьминский И.И., кандидат ветеринарных наук, доцент
Степанова Е.А., кандидат ветеринарных наук, доцент

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ТЕРАПИИ МАСТИТА У КОРОВ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Резюме

Статья посвящена проблемам и путям повышения эффективности антибиотикотерапии коров, больных инфекционными маститами.

Ключевые слова: коровы, мастит, инфекционные болезни, антибиотики, бактерии, резистентность, механизмы антибиотикорезистентности.

Summary

The article is devoted to the problems and ways to improve the effectiveness of antibiotic therapy of cows with infectious mastitis.

Keywords: cows, mastitis, infectious diseases, antibiotics, bacteria, resistance, mechanisms of antibiotic resistance.

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные заболевания занимают значительную долю в общей патологии животных и негативно влияют на качество получаемой от них продукции. Несмотря на разнообразие существующих в ветеринарной медицине методов и подходов борьбы с инфекционной патологией, антибиотикотерапия используется достаточно широко уже более 50 лет.

Мастит относится к полиэтиологическим заболеваниям и является наиболее распространенной патологией молочной железы у коров [3, 17]. Установлено, что на молочных комплексах в течение года клинические формы мастита регистрируются у 11 % лактирующих коров, а субклиниче-

ские – у 70 %. При субклиническом мастите продуктивность снижается на 10–15 %, а при клиническом – до 35 % за лактацию, ухудшается и качество молока. Значительный экономический ущерб дополняется также преждевременной выбраковкой скота и затратами на лечение [7, 9, 20]. Молоко, полученное от больных маститом коров, не только теряет свою пищевую ценность, но и становится непригодным для переработки [1]. Кроме того, выпойка такого молока телятам, как правило, приводит к массовым желудочно-кишечным заболеваниям и является одной из частых причин их гибели в раннем постнатальном периоде. Использование такого молока в пищу людям запрещено [8].

Известно, что в этиологии мастита коров важную роль играет патогенная и условно патогенная микрофлора. Научно обоснованное применение противомикробных препаратов способствует не только выздоровлению больных животных, но и существенно уменьшает риск распространения от животных к людям многих зоонозных заболеваний. Несмотря на большое количество используемых в настоящее время препаратов, вследствие широкого распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов их эффективность постоянно снижается. Перспективы дальнейшего использования антибиотиков в качестве лекарственных средств многие исследователи и международные организации ставят под сомнение из-за быстро развивающейся к ним резистентности у многих возбудителей. Под резистентностью понимают способность микроорганизмов сохранять жизнедеятельность, включая размножение, несмотря на контакт с антимикробным препаратом [10, 11, 19].

Причины развития антимикробной резистентности многообразны, но, по мнению большинства исследователей, это часто связано с нерациональным и недостаточно обоснованным применением антимикробных средств как в медицине, так и в сельском хозяйстве [4, 6].

В настоящее время в мире ежегодно производится более 100 тыс. т антибиотиков [13]. До 75 % применяемых антибактериальных средств в неизменном виде выводится из организма, попадая в окружающую среду. Бактерии, живущие в естественной среде, после контакта с малыми дозами антибиотиков из водоемов и очистных сооружений приобретают к ним устойчивость, что подтверждается обнаружением у них генов устойчивости. При удобрении полей навозом от животных, получивших антибиотики, в почве значительно увеличивается количество бактерий, содержащих гены устойчивости. Эти гены могут передаваться микроорганизмам, живущим на растениях, а затем с растительной пищей попадать к человеку.

Крупные животноводческие комплексы являются резервуаром для накопления факторов резистентности, так как способствуют распространению устойчивости к антибиотикам. Благодаря мобильным генетическим элементам (плазмидам) резистентность быстро распространяется на ограниченном пространстве с большим количеством поголовья. В таких условиях гены устойчивости к антибиотикам приобретают не только животные, но обслуживающий персонал [5].

Еще одной важной причиной увеличения резистентных к антимикробным средствам возбудителей является использование в животноводстве антибиотиков в качестве стимуляторов роста.

Известно, что врачи ветеринарной медицины часто прибегают к эмпирической антимикробной терапии, то есть начинают лечение без лабораторного подтверждения бактериологического диагноза и определения чувствительности этиологически значимого возбудителя к планируемому к применению лекарственному средству. Все это, наряду со многими другими факторами, способствует высоким темпам распространения антибиотикорезистентных штаммов среди возбудителей инфекционных болезней у сельскохозяйственных животных [2]. Ситуация усложняется еще и тем, что при длительном применении одних и тех же антибиотиков часто развивается полирезистентность, т.е. появляются резистентные штаммы патогенных бактерий, устойчивые не только к действию данного антибиотического препарата, но и к другим антимикробным средствам.

Таким образом, в последние десятилетия возникновение устойчивости к противомикробным препаратам является глобальной проблемой не только в гуманной, но и ветеринарной медицине.

Различают природную и приобретенную резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Природная устойчивость заложена генетически и связана с отсутствием или недоступностью у микроорганизмов мишени действия антибиотика, а

также ферментативной инактивацией препарата. Благодаря природной устойчивости антибиотики не действуют на некоторых возбудителей, т.е. не дают клинического эффекта.

Под приобретенной резистентностью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Она возникает в результате контакта микроорганизма с антимикробным средством за счет возникновения мутаций или благодаря горизонтальному переносу генов устойчивости. Но мутации возникают достаточно редко и обычно связаны с изменением нуклеотида или приобретением экзогенной ДНК. Поэтому в настоящее время большинство исследователей считает, что именно горизонтальный перенос генов резистентности является главной причиной быстрого возникновения лекарственной устойчивости у бактерий. Центральную роль в этом процессе играют различные мобильные генетические элементы. Некоторые из них (например плазмиды) могут самостоятельно перемещаться между бактериями, а другие (транспозоны, генные кассеты, интегроны и др.) перемещаются только в пределах бактериальной клетки (по хромосоме, от хромосомы к плазмиде и наоборот).

Известно, что, помимо мобильных генетических элементов, гены резистентности могут попадать внутрь бактерий с помощью бактериофагов либо захватываться микробами из окружающей среды. Но, в конечном счете, для приобретения резистентности необходимо, чтобы кодирующие ее гены были инкорпорированы в плазмиды или в хромосомы бактерий. Благодаря этому механизму генетический материал встраивается в геном и может стабильно передаваться как от бактерии к бактерии, так и к другому организму, не являющемуся его потомком. Для многих бактерий характерен высокий уровень генетического полиморфизма, ответственного за формирование антибиотикорезистентности [16, 18].

Различные группы антибиотиков и даже отдельные препараты значительно отличаются по скорости возникновения резистентности к конкретному возбудителю, что в первую очередь связано с разными механизмами её развития. Например, пенициллины и тетрациклины, а также цефалоспорины и аминогликозиды характеризуются медленным развитием антибиотикорезистентности к патогенам. Напротив, устойчивость к стрептомицину, эритромицину, римфампицину, линкомицину, олеандомицину может развиться уже в течение курса лечения.

К настоящему времени известны такие механизмы антибиотикорезистентности у бактерий, как нарушение проницаемости клеточной стенки, модификация и продукция альтернативных мишеней для антибиотиков, возникновение мутации в сайте связывания биомишени, ферментативная инактивация или детоксикация антибиотика, подавление транспорта антибиотика в бактериальные клетки, активное выведение антибактериального препарата из микробной клетки (эффлюкс), снижение проницаемости цитоплазматической мембраны, продукция альтернативных мишеней для антибиотиков, формирование метаболического шунта и образование микробных биопленок. Обычно для бактерий одного и того же вида характерно несколько механизмов резистентности [12, 14, 15].

К одному из основных негативных последствий, связанных с антибиотикорезистентностью, относят отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, что может привести к тому, что болезнь будет прогрессировать и перейдет в более тяжелую форму. Кроме того, некоторые болезни, вызванные антибиотикоустойчивыми возбудителями, могут приобретать хроническое течение.

Известно, что в большинстве случаев непосредственной причиной возникновения мастита у коров является проникновение и развитие в тканях молочной железы патогенной и потенциально патогенной микрофлоры. Однако высокие темпы распространения антибиотикорезистентных

штаммов возбудителей мастита у коров негативно сказываются на эффективности терапии.

Целью нашей работы явились исследования по определению устойчивости к антибиотикам микрофлоры, выделенной из вымени коров, больных маститом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в течение 2017–2022 гг. в животноводческих хозяйствах Республики Беларусь (Гродненская, Витебская, Минская, Брестская области) и РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского». За данный период было исследовано 398 проб молока и секрета вымени.

Выявление коров, больных маститом, осуществляли путем постановки быстрого маститного теста с использованием диагностикума «Беломастин М» с последующим исследованием на анализаторе соматических клеток в молоке АМВ-1-02, клинического мастита – клиническим обследованием животных, состояния молочной железы и ее секрета.

От больных животных отбирали пробы секрета молочной железы. Исследования проводили согласно Методическим указаниям по бактериологическому исследованию молока и секрета вымени сельскохозяйственных животных, утвержденным ГУВ Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь № 10-1-5/614 от 17.06.2008 и Методическим указаниям по определению чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных, утвержденным ГУВ Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь № 10-2-5/1112 от 17.12.2007.

Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом, используя питательные среды и стандартизированные диски с антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, линкозамиды, фторхинолоны, полипептидные антибиотики, аминогликозиды, макролиды).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ полученных результатов показывает, что видовой состав микрофлоры, выделяемой из секрета молочной железы коров из животноводческих сельхозпредприятий республики, весьма разнообразен и насчитывает около ста наименований.

При этом наиболее часто регистрировались *Staphylococcus spp.* (41,7–62,8 %), *Streptococcus spp.* (17,3–27,8 %), *Escherichia coli* (1,8–27,1 %), *Proteus spp.* (4,1–6,2 %), *Candida spp.* (0,5–2,4 %). Следует отметить, что примерно в 70 % случаев возбудители диагностировались в различных ассоциациях, а чувствительность одних и тех же патогенных микроорганизмов, выделяемых из секрета вымени больных маститом коров, к антимикробным препаратам различалась как по хозяйствам, так и по видам препаратов (рисунок 1).

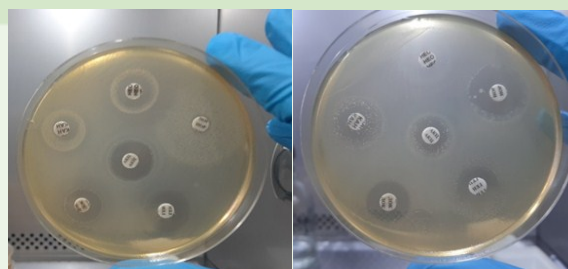


Рисунок 1. – Определение чувствительности к антибиотикам патогенных микроорганизмов диско-диффузионным методом

На наш взгляд, это связано с тем, что в каждом хозяйстве складывается определенный микробный фон, а клинически значимые возбудители отличаются по своей устойчивости к применяемым антибиотикам. Безусловно, чувствительность зависит и от производителя антимикробных препаратов, используемых в конкретном сельхозпредприятии. При определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам установлено, что наиболее часто регистрировалась устойчивость выделенных патогенных микроорганизмов к амоксицилину, бензилпенициллину, канамицину и цефотаксиму, намного реже – кампицилину, норфлоксацину, стрептомицину (рисунок 2).

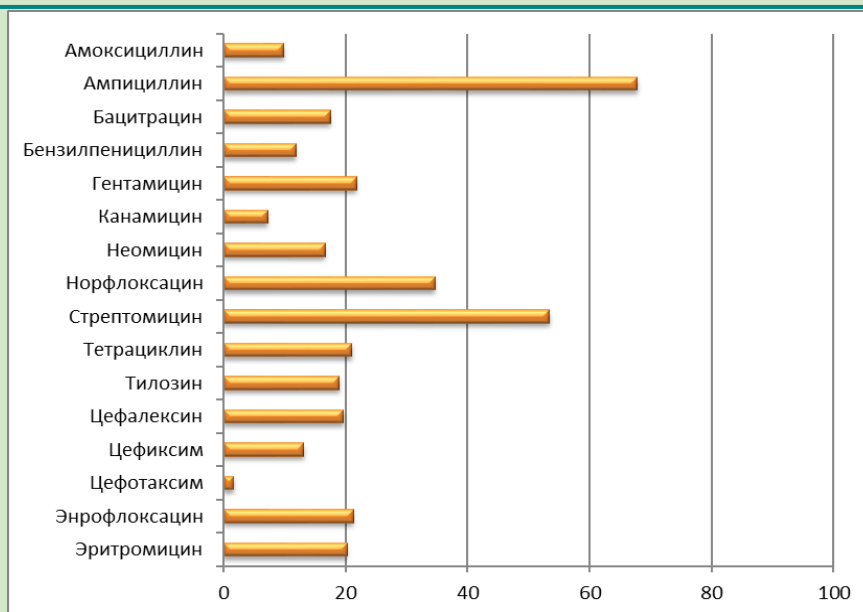


Рисунок 2. – Устойчивость микрофлоры, выделенной при мастите коров в хозяйствах республики, к антибиотикам, %

Установлено, что большая часть выделенной микрофлоры в той или иной степени обладает резистентностью к антибактериальным препаратам, причем в последние годы она все более выражена по отношению не к одному, а нескольким препаратам, в том числе комплексным, широко применяемым в исследуемых хозяйствах.

Поэтому при выборе схем для лечения коров, больных маститом, мы рекомендуем практическим ветеринарным специалистам использовать препараты только после предварительного исследования на чувствительность микрофлоры в данном хозяйстве.

Бактериологическое исследование молока (секрета) и определение чувствительности выделенных патогенных возбудителей к противомаститным препаратам рекомендуется проводить:

- в дойном стаде – не реже 1 раза в квартал, от 5 % поголовья (не менее 30 животных);

- при комплектовании поголовьем из других хозяйств – от всех животных по мере их поступления

- коровы, не поддающиеся лечению, – через 10–15 дней после окончания курса лечения.

В случае необходимости использования эмпирической антимикробной терапии,

то есть лечения без лабораторного подтверждения резистентности выделяемых патогенов, нами предлагаются препараты с учетом сведений, представленных на рисунке 2. Такой подход позволяет проводить лечение с максимальной эффективностью и снижает вероятность развития резистентности к антибиотикам у клинически значимых возбудителей мастита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастит имеет широкое распространение и наносит значительный экономический ущерб молочному скотоводству. В этиологии данного заболевания важную роль играет микрофлора, в связи с чем для лечения больных коров широко применяются антимикробные препараты, в том числе и антибиотики. Но в процессе эволюции и в связи с массовым применением указанных выше препаратов в медицине и ветеринарии у бактерий выработались многочисленные приспособительные механизмы, позволяющие существенно снизить эффективность терапии. Свой негативный вклад в распространение антибиотикорезистентных штаммов возбудителей вносит и эмпирическое назначение антибиотиков. Поэтому в современных условиях ведения молочного скотоводства необходимо учитывать как этиологическую структуру воз-

будителей мастита, так и их чувствительность к антимикробным препаратам. Соблюдение данных правил позволит прово-

дить лечение с максимальной эффективностью и предотвратит развитие резистентности к антибиотикам у возбудителя мастита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная, Л. П. Микробиологическая диагностика стрептококкозов / Л. П. Бережная // *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. – 2008. – № 8. – С. 20–23.
2. Забровская, А. В. Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней у сельскохозяйственных животных в северо-западном федеральном округе Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук : 06.02.02 / А. В. Забровская. – СПб., 2019. – 41 с.
3. Ивашура, А. И. Система мероприятий по борьбе с маститами коров / А. И. Ивашура. – М. : Росагропромиздат, 1991. – 240 с.
4. Инчагова, К. С. Влияние антибиотиков на систему «QUORUM SENSING» LUXI/ LUXR-ТИПА у бактерий (на примере *Chromobacterium violaceum*) : автореф. дис. канд. биол. наук : 03.02.03 / К. С. Инчагова. – Оренбург, 2020. – 23 с.
5. Крюкова, В. В. Выделение и определение антибиотикоустойчивости патогенных стрептококков, возбудителей мастита коров / В. В. Крюкова // *Материалы междунар. конф., посвященной 80-летию Самарской НИВС Россельхозакадемии*. – Самара, 2009. – С. 239–242.
6. Кузьминский, И. И. Возбудители мастита у коров и эффективность антимикробной терапии / И. И. Кузьминский, Е. А. Степанова, А. В. Лиленко // *Эпизоотология Иммунобиология Фармакология Санитария*. – 2019. – № 2. – С. 68–72.
7. Кузьминский, И. И. Диагностика мастита / И. И. Кузьминский, Е. А. Степанова, А. В. Лиленко // *Ветеринарное дело*. – 2017. – № 8. – С. 10–15.
8. Кузьминский, И. И. Профилактика мастита у коров / И. И. Кузьминский, А. А. Бозуш, В. Е. Иванов // *Ветеринарное дело*. – 2015. – № 2. – С. 29–32.
9. Кузьминский, И. И. Экспрессный метод диагностики мастита у коров / И. И. Кузьминский, А. А. Бозуш, В. Е. Иванов // *Эпизоотология Иммунобиология Фармакология Санитария*. – 2015. – № 1. – С. 66–69.
10. Музыка, В. П. Антибиотикорезистентность в ветеринарной медицине / В. П. Музыка, Т. И. Стецко, М. В. Пашиковская // *Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии : материалы V Междунар. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, Витебск, 26–30 мая 2015 г. / Витебская государственная академия ветеринарной медицины*. – Витебск : ВГАВМ, 2015. – С. 20–26.
11. Нежданов, А. Г. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания матки у коров. / А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов // *Ветеринарный консультант*. – 2005. – № 22. – С. 11–13.
12. Окулич, В. К. Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе / В. К. Окулич, Ф. В. Плотников, А. А. Кабанова // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2012. – № 4. – С. 70–82.
13. Петрова, М. Резистентность бактерий: опасность, которая рядом / М. Петрова, А. Ржешевский // *Троицкий вариант*. – 2015. – № 10 (179). – 297 с.
14. Плюта, В. А. Особенности образования биопленок и Quorum Sensing регуляция при действии антибактериальных агентов : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.01.06, 03.02.03 / В. А. Плюта. – М., 2014. – 30 с.
15. Романова, Ю. М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2011. – № 3. – С. 99–110.
16. Смирнов, Г. Б. Механизмы приобретения и потери генетической информации бактериальными геномами / Г. Б. Смирнов // *Успехи современной биологии*. – 2008. – Т. 128, № 1. – С. 52–76.
17. Степанова, Е. А. Диагностика и профилактика мастита / Е. А. Степанова, И. И. Кузьминский // *Ветеринарное дело*. – 2018. – № 6. – С. 7–11.
18. Супотницкий, М. В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М. В. Супотницкий // *Биопрепараты*. – 2011. – № 2. – С. 4–44.
19. Титов, Л. П. Стратегия контроля резистентности микроорганизмов к антибиотикам: международный и национальный опыт / Л. П. Титов, В. И. Ключенович // *Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам : материалы междунар. науч.-практ. конф., 27–28 мая 2003 г.* – Минск, 2003. – С. 4–13.
20. Челнокова, М. И. Диагностика и терапия мастита коров / М. И. Челнокова, Н. А. Щербакова // *Известия Великолукской ГСХА*. – 2018. – № 1. – С. 20–24.