МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ

РГАУ-МСХА ИМ. К. А. ТИМИРЯЗЕВА

Факультет почвоведения, агрохимии и экологии

Кафедра микробиологии

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

**По дисциплине: МИКРОБИОЛОГИЯ**

**На тему: «Антибиотики и их роль в микробных взаимодействиях»**

Выполнила:

Студентка 205 группы

А. В. Леонова

Проверила:

Доцент О. В. Селицкая

Москва, 2012

Оглавление

АНТИБИОТИКИ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

АНТАГОНИЗМ В МИРЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

МИКРООРГАНИЗМЫ - ПРОДУЦЕНТЫ АНТИБИОТИКОВ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

# АНТИБИОТИКИ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Антибиотик - вещество микробного, животного или растительного происхождения, способное подавлять рост микроорганизмов или вызывать их гибель. (По ГОСТ 21507-81 (СТ СЭВ 1740-79))

По характеру воздействия на бактериальную клетку антибиотики можно разделить на две группы:

· бактериостатические (бактерии живы, но не в состоянии размножаться),

· бактерицидные (бактерии погибают, а затем выводятся из организма).

Классификация по химической структуре, которую широко используют в медицинской среде, состоит из следующих групп:

) Бета-лактамные антибиотики, делящиеся на две подгруппы:

· Пенициллины - вырабатываются колониями плесневого грибка Penicillinum;

· Цефалоспорины - обладают схожей структурой с пенициллинами. Используются по отношению к пенициллинустойчивым бактериям.

) Макролиды - антибиотики со сложной циклической структурой. Действие - бактериостатическое.

) Тетрациклины - используются для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, лечения тяжелых инфекций типа сибирской язвы, туляремии, бруцеллёза. Действие - бактериостатическое.

) Аминогликозиды - обладают высокой токсичностью. Используются для лечения тяжелых инфекций типа заражения крови или перитонитов. Действие - бактерицидное.

) Левомицетины. Действие - бактериостатическое.

) Гликопептидные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и стафилококков действуют бактериостатически.

) Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

) Противотуберкулёзные препараты - Изониазид, Фтивазид, Салюзид, Метазид, Этионамид, Протионамид.

) Антибиотики разных групп - Рифамицин, Ристомицина сульфат, Фузидин-натрий, Полимиксина M сульфат, Полимиксина B сульфат, Грамицидин, Гелиомицин.

) Противогрибковые препараты - разрушают мембрану клеток грибков и вызывают их гибель. Действие - литическое. Постепенно вытесняются высокоэффективными синтетическими противогрибковыми препаратами.

· Нистатин - противогрибковый препарат полиенового ряда, используется в терапии кандидозов. Впервые выделен из Streptomyces noursei в 1950 году.

· Амфотерицин B - Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется Streptomyces nodosus. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране гриба и встраивается в мембрану, формируя низкоселективный ионный канал с очень высокой проводимостью. В результате происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба. Активен в отношении Candida spp., Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp. и других грибов. Не действует на бактерии, риккетсии, вирусы.

· Кетоконазол - производное имидазола. Важной особенностью кетоконазола является его влияние как на поверхностные, так и на системные микозы. Действие препарата связано с нарушением биосинтеза эргостерина, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для образования клеточной мембраны грибов.

· Миконазол - препарат для местного лечения большинства грибковых заболеваний, в том числе дерматофитов, дрожжевых и дрожжеподобных, наружных форм кандидоза. Фунгицидный эффект миконазола связан с нарушением синтеза эргостерина - компонента клеточной мембраны гриба.

· Флуконазол (2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанол) - распространённый синтетический лекарственный препарат группы триазолов для лечения и профилактики кандидоза и некоторых других микозов. Противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома P450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P450 окислительные процессы в микросомах печени человека).

) Противолепрозные препараты - Диафенилсульфон, Солюсульфон, Диуцифон.

Механизмы биологического действия антибиотиков

Нарушение синтеза клеточной стенки посредством ингибирования синтеза пептидогликана (пенициллин, цефалоспорин, монобактамы), образования димеров и их переноса к растущим цепям пептидогликана (ванкомицин, флавомицин) или синтеза хитина (никкомицин, туникамицин). Антибиотики, действующие по подобному механизму, обладают бактерицидным действием, не убивают покоящиеся клетки и клетки, лишенные клеточной стенки (L-формы бактерий).

Нарушение функционирования мембран: нарушение целостности мембраны, образование ионных каналов, связывание ионов в комплексы, растворимые в липидах, и их транспортировка. Подобным образом действуют нистатин, грамицидины, полимиксины.

Подавление синтеза нуклеиновых кислот: связывание с ДНК и препятствование продвижению РНК-полимеразы (актидин), сшивание цепей ДНК, что вызывает невозможность её расплетания (рубомицин), ингибирование ферментов.

Нарушение синтеза пуринов и пиримидинов (азасерин, саркомицин).

Нарушение синтеза белка: ингибирование активации и переноса аминокислот, функций рибосом (стрептомицин, тетрациклин, пуромицин).

Ингибирование работы дыхательных ферментов (антимицины, олигомицины, ауровертин).

# АНТАГОНИЗМ В МИРЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

АНТАГОНИЗМ микроорганизмов (от греч. antagonisma - спор, борьба), антибиоз, угнетение роста, развития, размножения или иных проявлений жизнедеятельности одних микроорганизмов другими. Впервые отмечен Л. Пастером в 1877. Наиболее резко А. проявляется среди актиномицетов, плесневых грибов, бактерий; наблюдается также среди дрожжей, водорослей и простейших. Механизм А. различен и во многих случаях не ясен. Чаще всего антагонисты действуют на конкурентов продуктами обмена веществ, в т.ч. антибиотиками, либо вытесняют их вследствие более интенсивного размножения или преимущественного потребления питательных веществ. Под влиянием антагонистов у микроорганизмов могут нарушаться отдельные звенья обмена веществ, например, дыхание, синтез аминокислот, процессы клеточного деления, нередко происходит лизис клеток и гибель микроорганизмов. А. оказывает большое влияние на плодородие почв. Обильно развиваясь в почве, полезные микробы-антагонисты задерживают развитие многих фитопатогенных бактерий и грибов и этим оздоравливают почву. [10]

Большинство исследователей видят причину отрицательных взаимодействий в образовании одним из организмов антибиотических веществ или ингибиторов роста различной химической природы.

Так, в смешанной культуре Streptomyces olivocinereus - продуцента гелиомицина, с Arthrobacter crystallopoietes численность последнего быстро снижается из-за действия антибиотика. [5]

Ингибирование бактерией Pseudamonas cepacia и фитопатогенного гриба Septoria nodorum приводит к замедлению роста гриба и уменьшению массы мицелия под действием фильтрата бактерии, содержащего антибиотическое вещество.

Микробные взаимодействия не ограничиваются явлением антогонизма. В мире микроорганизмов также распространено явление аменсализма - отношения, при которых развитие одного вида ухудшает среду обитания для другого.

При совместном выращивании Str. Levoris c Candida quilliermondii и Saccharomyces cerevisiade стимуляция антибиотикообразования происходит при подавлении роста дрожжей. [8] Аналогичные результаты получены Кузнецовой при изучении совместного роста продуцента микогептина Str. Mycoheptinicum штамм 44 В/1 и дрожжей.

Среди экологов существует мнение о том, что отрицательные антогонистические взаимодействия в ходе эволюции заменяются на более высокие по порядку положительные отношения. [6]

# МИКРООРГАНИЗМЫ - ПРОДУЦЕНТЫ АНТИБИОТИКОВ

Среди бактерий наиболее часто явление антагонизма встречается у спороносных палочек, принадлежащих к роду Bacillus (В. subtilis, Вас. mesentericus, В. brevis, В. polymyxa и др.), и неспороносных из рода Pseudomonas (P. fluorescens и др.). Из культуры неспороносной бактерии антибактериальное вещество пиоцианаза было выделено Р. Эммерихом и О. Лоу в конце прошлого века. Позже были обнаружены антибиотические вещества в культурах чудесной палочки (Bacterium prodigiosum), молочнокислых стрептококков, микрококков, азотобактера и др.

Самой богатой антагонистами группой почвенных микроорганизмов оказалась группа лучистых грибков, актиномицетов, а среди них - представители рода Actinomyces. Подавляющее большинство антибиотиков, нашедших применение в медицине и народном хозяйстве, получено именно из этой группы микроорганизмов.

Многочисленными работами советских и зарубежных исследователей установлено, что актиномицеты-антагонисты встречаются в различных природных субстратах, но больше всего их в почве (до нескольких миллионов в 1 г). В некоторых почвах можно обнаружить сравнительно небольшое количество актиномицетов, но почти все они оказываются антагонистами. Установлено, что в окультуренных, хорошо унавоженных почвах встречается больше актиномицетов-антагонистов, чем в почвах целинных, бедных органическим веществом, малоплодородных почвах. Много антагонистов было обнаружено Н. А. Красильниковым в почвах южных засушливых районов. Кроме климатических и географических условий, на содержание актиномицетов-антагонистов в почвах оказывают влияние также сезонность, растительный покров, микробное население, влажность, кислотность и тип почвы, снабжение ее кислородом и много других факторов. [7]

Лабораторные опыты с растениями показали, что они могут усваивать достаточно большие молекулы микробных метаболитов. В растения поступают различные классы антибиотиков, отличающихся по химической природе. Некоторые антибиотики поступают быстро, в больших количествах и с большой скоростью переходят из корней в надземную часть растения. Другие поступают медленно и остаются в корневой системе. Антибиотики могут поступать и через листовую поверхность.

В работах Е. Н. Мишустина показано, что бактериальный препарат «Азотобактерин» оказывает стимулирующее воздействие на растение благодаря образованию стимуляторов роста растений и антифунгального антибиотика, который подавляет развитие фитопатогенов. [1]

# ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Ныне мировой объём производства антибиотиков для животноводства оценивается в 4 млрд. долл. в год. В США ежегодно производится 2,7 тыс. т продуктов этого назначения. В стоимостном выражении их использование для животноводства составляет 250 млн. долл. или 45% от общего выпуска антибиотиков. Расчёты показывают, что каждый доллар, затраченный на производство кормовых антибиотиков, обеспечивает в США 2-5 долл. прибыли. В качестве кормовых добавок антибиотики используют в США примерно для 80% птицы, в рационах 75% свиней и молочного скота, 60% мясного скота.

Увеличение производства мяса и молока во многом определяется состоянием воспроизводства крупного рогатого скота. Во многих странах желудочно-кишечные болезни телят являются серьёзной проблемой промышленного животноводства. В США гибель телят в результате этих заболеваний составляет 15%, во Франции - 7%, в Германии - до 12% к общему числу родившихся. В Австралии желудочно-кишечные заболевания являются главной причиной гибели новорожденных телят. В России в последние годы заболеваемость и падёж сельскохозяйственных животных не уменьшаются. Заболеваемость различных видов животных составляет от 42,7 до 51,2 % к обороту стада, то есть болеет практически каждое второе животное, особенно возросла заболеваемость молодняка сельскохозяйственных животных.

Принципы профилактики и лечения бактериальных инфекций в скотоводстве и свиноводстве сводятся к следующим стандартам:

. Наиболее важна текущая профилактика в критические моменты выращивания телят и поросят (отъём, перегруппировка, смена корма и т.д.) с использованием премиксов, содержащих антибиотики, вводимых с кормом.

. Если заболевание всё же возникло, его необходимо быстро купировать и эффективно лечить животных с помощью соответствующих водорастворимых антибиотиков.

. При тяжёлом и осложнённом течении болезни возможно применение инъекционных антибиотиков.

Наиболее распространёнными препаратами в ветеринарии являются антибиотики тетрациклиновой группы. Хлортетрациклин и тетрациклин представляют собой противомикробные препараты широкого спектра действия, которые давно используются для лечения людей и животных. Они близки по своей структуре и имеют сходные токсикологические профили и спектры противомикробной и биологической активности. Тетрациклин применяется преимущественно перорально для краткосрочного лечения клинически выраженных болезней, тогда как хлортетрациклин обычно вводят с пищей или водой в профилактических целях. Окситетрациклин используют для лечения разнообразных бактериальных инфекций у крупного рогатого скота, овец, свиней, индеек и кур.

Антибиотики группы цефалоспоринов, характеризуются широким спектром действия против бактерий, проявляя при этом бактерицидный эффект. Эти антибиотики применяют для лечения респираторных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней.

Наибольший ущерб среди желудочно-кишечных заболеваний наносит колибактериоз. Гибель телят происходит в результате несвоевременного проведения необходимых мероприятий. В комплексе мероприятий по профилактике и лечению желудочно-кишечных заболеваний у телят большую роль играют антибиотики аминогликозидной группы. Среди них наиболее эффективны неомицин, канамицин и гентамицин. По сравнению с другими препаратами, аминогликозидные антибиотики при пероральном введении не всасываются в пищеварительном тракте и не оказывают токсического действия на организм животного. Аминогликозиды широко используют в США с 80-гг. для профилактики и лечения инфекций у животных и домашней птицы, вызванных стафилококками и стрептококками, а также распространённых болезней грушевых деревьев, яблонь, декоративных астр.

Другая группа соединений - дестомицины обладают антигельминтной активностью и имеют применение в птицеводстве и свиноводстве.

Особое значение имеет использование в животноводстве антибиотиков группы виргиниамицинов. Успешное применение виргиниаподобных антибиотиков обусловлено их биологическими свойствами. Они не токсичны и не мутагенны, имеют слабое вторичное всасывание, не накапливаются в тканях животных, имеют узкий спектр действия в отношении стафилококков и стрептококков, способность к биодеградации (более 80% антибиотика разлагается в течение нескольких дней). Помимо использования в терапии человека, особенно в области педиатрии и хирургии для предотвращения хирургических суперинфекций, виргиниамицины успешно применяются в ветеринарии как терапевтические вещества для лечения энтеритов свиней и крупного рогатого скота.

В течение ряда лет противомикробные средства используются также как стимуляторы роста, особенно, в свиноводстве и птицеводстве. С целью повышения эффективности откорма практикуют введение в корма антибиотиков в относительно малых дозах на протяжении длительного периода времени. Применяемые в кормлении животных антибиотики оказывают стимулирующее действие на их рост, продуктивность и воспроизводство, что приводит в среднем к 4-5% увеличению прироста живой массы животных по сравнению с контрольными группами, затраты корма на единицу прироста снижается на 5-8%, активизируется резистентность организма, сокращается период откорма животных. Антибиотики повышают биологическую полноценность белков и способны снижать потребность в белках животного происхождения. В значительной степени на этом основано использование заменителей цельного молока при выращивании молодняка животных. Препараты антибиотиков, введённые в рацион птицы, оказывают стимулирующее действие на её рост, яйценоскость, инкубационные качества яиц, эффективное использование корма, снижение расхода протеина.

Согласно правилам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США в качестве ростовых факторов могут быть использованы: хлор- и окситетрациклин, апрамицин, тилозин, виргиниамицин, пенициллин и др. Производство кормовых антибиотиков в США продолжает непрерывно возрастать. Так, темпы прироста этой продукции в конце 80-х годов составили 12,5% при общей стоимости кормовых антибиотиков 2,3 млр. долл.

Кормовая добавка - общее обозначение веществ различного происхождения для улучшения жизнеспособности и продуктивности скота и птицы. В составе большинства кормовых добавок используют антибиотики. У жвачных животных их эффект основан на избирательном подавлении определённых вредных видов бактерий, которые в процессе своей жизнедеятельности расходуют энергию кормов, получаемых животными.

В настоящее время при откорме мясного скота в США широко используют три антибиотика: монензин, ласалоцид и лайдломицин. В США и Канаде была изучена эффективность использования этих антибиотиков на 62 фидлотах и 55 хозяйствах, практикующих откорм на пастбищах. При откорме на фидлотах монензин и ласалоцид повышали прирост живой массы молодняка на 9-12%, затраты корма на единицу прироста - на 7-16% по сравнению с контрольной группой. При пастбищном откорме скота эти препараты повышали прирост живой массы на 17-22%. Более высокое увеличение прироста живой массы скота, получающих монензин и ласалоцид, по сравнению с контролем способствовало сокращению периода откорма на фидлотах на 7-10%, на пастбищах -15-18%, что в свою очередь привело к снижению стоимости кормления на 2.4-5.4 долл./ц. Эти антибиотики применяют в рационах откормочного молодняка для ускорения роста животных и снижения стоимости кормления.

Использование этих же антибиотиков выгодно и производителям молока, которые могут сократить стоимость кормления ремонтного молодняка за счёт его ускоренного роста и снижения кормовых затрат. Однако в этом случае у молочных животных возникает излишний вес, что может перерасти в серьёзную экономическую проблему при длительном (более 23 мес.) скармливании этих антибиотиков.

В растениеводстве США для ликвидации болезней, вызванных бактериями, у фруктовых, овощных и некоративных культур применяется стрептомицин, и для некоторых фруктовых культур - окситетрациклин. Первоначально оба антибиотика использовали для лечения только бактериальных инфекций, однако, оказалось, что стрептомицин может применяться в небольших дозах также для лечения заболеваний, вызванных водной плесенью, а окситетрациклин - заболеваний, вызванных фитоплазмами. Сравнительно новые антибиотики - касугамицин и валидомицин используются исключительно в сельском хозяйстве для борьбы с болезнью риса, вызываемой грибком, и другими болезнями растений грибковой этиологии.

В 1995 году в США для обработки фруктовых деревьев в основных штатах, занимающихся плодоводством, были использованы свыше 11 т стрептомицина и 6 т окситетрациклина. В стране было обработано 20% посадок яблоневых деревьев, 35%-40% - персиковых деревьев, 4% - грушевых деревьев. И хотя антибиотики в растениеводстве используются не так широко, как в медицине и ветеринарии, тем не менее, в последние десятилетия появились вредители растений, устойчивые к антибиотикам.

Так как антибиотики являются самыми дорогими пестицидами, используемыми для овощных и плодовых культур, и их эффективность ограничена, растениеводы должны удостовериться, что необходимые антибиотические вещества проявляют достаточную активность в отношении вредителя. Ограничить применение антибиотиков можно за счёт посадки растений, устойчивых к болезни, а в некоторых случаях привлекая методы биологического контроля, например, используя сапрофитные бактерии, являющиеся антагонистами патогенным бактериям. Механизм действия этих микроорганизмов на вредителей растений включает конкуренцию за питание, эффективную колонизацию ризосферы и листовых поверхностей. Кроме того, эти микрорганизмы синтезируют антибиотические вещества, стимулирующие рост растений. Однако этот метод биологической борьбы с фитопатогенными микроорганизмами развит слабо; лишь небольшое количество препаратов, полученных из бактерий и грибов, - антагонистах вредителей растений, - используется на практике. Поэтому, несмотря на усилия по ограничению зависимости от антибиотиков, они продолжают играть большую роль в лечении бактериальных инфекций у яблонь, персиковых деревьев, нектаринов.

Использование антибиотиков для овощных, плодовых, декоративных культур в США регулируется Агентством защиты окружающей среды. Предписания по типу одежды, обуви, респираторов и пр. при обработке антибиотиками обязательны для исполнения, в противном случае это считается нарушением федерального закона. В дополнение к федеральным законам, штаты имеют собственные законы по пестицидам, действующие сообразно сельскохозяйственной специфике каждого штата. Таким образом, хотя применение антибиотиков для растений значительно отличается от использования в терапии человека, и может даже осуществляться в неконтролируемых условиях, тем не менее фермеры связаны строгими обязательствами защиты здоровья рабочих и окружающей среды. Адвокатская группа защиты потребителей говорит о том, что применение антибиотиков в растениеводстве является непозволительной роскошью, которая может привести к снижению эффективности спасительных лекарств. Растениеводы, однако, защищают свою практику, ограниченную по масштабам, как они считают, и не угрожающими последствиями здоровью человека и окружающей среде. К сожалению, обе стороны не имеют чётких, убедительных доказательств своей точки зрения. С одной стороны, растениеводы экономически заинтересованы в использовании антибиотиков, находясь под постоянной угрозой, связанной с бактериальными инфекциями. Количество антибиотиков, используемых для контроля болезней растений, минимально, и за сорок лет их применения не было отмечено какого-нибудь значительного негативного влияния на здоровье человека. С другой стороны, медицинские эксперты столкнулись с проблемой потери эффективности ряда антибиотиков в клинике, использование которых контролируется гораздо более строго, чем их применение в фермерских хозяйствах.

Использование антибиотиков в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов привело к появлению бактерий, резистентных к антибиотикам, и передачи генов-переносчиков человеку. Два важных фактора влияют на появление и распространение устойчивости к антибиотикам: гены-переносчики и избирательное действие самих антибиотиков. Впервые в прессе эта проблема проявилась ещё 30 лет назад. В 1969 году Сван (Swan) комитет Великобритании сделал вывод о том, что не следует использовать антибиотики в качестве ростовых веществ, если они применяются при этом и в химиотерапии человека, и/или, если они проявляют перекрёстную устойчивость с антибиотиками, используемыми в медицине. Критерии для законодательства в странах Европейского Сообщества, соответствующие этой рекомендации, были опубликованы 10 лет спустя. Однако эти критерии были применены только к новым веществам, которые только вводили в практику к моменту принятия рекомендаций, но не к "старым", которые находились к тому времени в длительном использовании.

Позиции в отношении этой проблемы стран Европейского Сообщества и США значительно расходятся. Компетентные органы США пока не видят достаточной аргументации для запрещения использования пенициллинов или тетрациклинов в качестве стимуляторов роста. Однако лавинообразное нарастание бактерий, устойчивых к ванкомицину, самому эффективному средству, применяемому при лечении тяжёлых смешанных суперинфекций человека, начинает беспокоить научную общественность не только Европы, но и США.

Достаточно сказать, что одни и те же антибиотики или антибиотики одной группы в качестве стимуляторов роста употреблялись в большем количестве, чем при использовании в медицине в качестве терапевтических средств. Так, в Дании в 1994 году в терапии человека использовали 24 кг гликолипептидного антибиотика ванкомицина, в то время как животным скормили 24 т аналогичного препарата авопарцина, принадлежащего к этой же группе. В период с 1992 по 1996 год Австралия импортировала в среднем в год 582 кг ванкомицина для медицинских целей, и 62 т авопарцина для животноводства. Ванкомицин и авопарцин - антибиотики одной группы, имеющие сходные механизмы действия, а потому устойчивость к одному из них сравнима с устойчивостью к другому.

За последние 10 лет методы молекулярной идентификации бактериальных патогенов и их генов устойчивости стали мощным орудием в эпидемиологических исследованиях. Был получен конкретный материал по распространению устойчивости к антибиотикам от животных к человеку. Сегодня предметом активного обсуждения научной общественности, аграриев, правящих кругов и политиков является возможность применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста.

У некоторых учёных были сомнения относительно того, что низкие концентрации антибиотиков влияют на возникновение устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов с дальнейшим переносом этих микроорганизмов человеку, и, следовательно, возникновения устойчивости к антибиотикам у человека. Были получены убедительные доказательства этого влияния и переноса генов устойчивости человеку. Было показано, что скармливание окситетрациклина цыплятам привело к устойчивости к тетрациклину энтерококков (E. coli) у цыплят и переносу устойчивости к тетрациклину от цыплят к обслуживающему персоналу.

В 1983 году в Восточной Германии окситетрациклин был заменён в качестве пищевой добавки на стрептотрицин, антибиотик стрептотрициновой группы. Этот антибиотик использовался на территории всей страны только в животноводстве. В 1983 году устойчивость к нему была незначительной. Двумя годами позже устойчивые бактерии появились в кишечнике свиней и в мясных продуктах. В 1990 годах устойчивые бактерии к стрептотрицину были выявлены в кишечнике фермеров-свиноводов, членов их семей, граждан из муниципальных областей и пациентов с инфекциями мочеполовой системы. Вероятно, эта устойчивость была приобретена через мясные продукты. В 1987 году была зарегистрирована устойчивость у других патогенных микроорганизмов, включая Shigella, микроорганизм, который распространён только у человека.

В связи с появлением и распространением устойчивости к антибиотикам объектом пристального интереса стали энтерококки. Энтерококки колонизируют кишечник человека и животных, легко приобретают гены устойчивости к антибиотикам и переносят их. За последние 5 лет энтерококки зарегистрированы среди пяти наиболее опасных патогенов. Несколько видов энтерококков привлекают внимание из-за развития устойчивости к антибиотикам гликопептидной группы, которые на сегодняшний день являются практически единственными достаточно эффективными химиотерапевтическими средствами в отношении сложных инфекций у человека.

У энтерококков известны три способа переносимой устойчивости к гликопептидам, среди них наиболее распространён способ передачи с помощью целого комплекса генов. В исследованиях был показан перенос устойчивости при использовании гликопептида авопарцина в качестве стимулятора роста в животноводстве. Микроорганизмы, устойчивые к гликопептиду, легко передаются людям через мясные продукты. Комплекс генов устойчивости был обнаружен у ряда устойчивых к антибиотику микроорганизмов различного экологического происхождения (человек, пищевые продукты, животные).

В результате указанных негативных явлений, использование авопарцина было прекращено в Дании в мае 1995 года, в Германии - в январе 1996 года и в остальных странах ЕС - в апреле 1997 года, в США этот антибиотик никогда не применялся. В конце 1994 года в ряде стран ЕС было установлено, что вода после промывания птичьих тушек была сильно заражена устойчивыми энтерококками. Однако уже к концу 1997 года было зафиксировано сокращение количества бактерий, устойчивых к авопарцину до 25% исследуемых образцов, в результате запрета на использование авопарцина. Параллельно отмечалось уменьшение носительства у людей с 12% в 1994 году до 3,3% к концу 1997 года. Таким образом, эти исследования прояснили потенциальную роль резервуара устойчивости к антибиотику, животноводства, в распространении её у человека.

Проблемы, вызванные применением антибиотиков в качестве кормовых добавок, могут возникать далеко за пределами страны-производителя, поскольку мясными продуктами торгуют во всём мире, а бактериальные популяции распространяются независимо от географических границ.

Так, например, в Бразилии созданы большие птицеводческие фермы для производства продуктов для арабских стран. То же и в Таиланде, который транспортирует продукцию в Центральную Европу. Дания экспортирует 13 млн. т свинины, ¼ идёт за пределы ЕС, всего на сумму 3,7 млрд. долл. США вообще является одним из самых крупных поставщиков мяса во многие страны мира. По мнению большинства экспертов, до тех пор, пока не будут приняты международные нормы контроля, необходимо заинтересованным импортёрам необходимо проверять мясные продукты на загрязнение особыми мультирезистентными бактериями.

Рекомендации Сван (Swan) Комитета по использованию антибиотиков в качестве кормовых добавок были пересмотрены в 1994 и 1997 годах. Вопрос о международных масштабах распространения устойчивости к антибиотикам стоял в повестке дня международной конференции в мае 1998 года, где была подчёркнута необходимость эффективного надзора. Усовершенствованный контроль возникновения и распространения устойчивости к антибиотикам - важная предпосылка к разработке соответствующих мер. 12 ноября 1998 г. Европейская Комиссия предложила запретить использовать четыре антибиотика из-за появления резистентности у человека: бацитрацина, спирамицина, виргиниамицина и тилозина, которые использовались в кормах для свиней и птиц.

К сожалению, существующие проекты надзора не содержат требования к мониторингу использования антибиотиков. Поэтому применение антибиотических средств в качестве ростовых стимуляторов несёт колоссальный риск. Как это было в случае устойчивости к стрептограмину у энтерококков, вещество или класс веществ, которые сейчас используются как кормовые добавки в животноводстве, могут в будущем стать важными в химиотерапии человека. Дебаты по поводу того, что будет делать промышленное животноводство без антибактериальных ростовых веществ, продолжаются. Швеция ввела запрет на использование антибиотиков в качестве кормовых добавок с 1986 года и таким образом продемонстрировала, что защитные меры позволят отказаться от употребления антибиотиков. Шведский опыт проиллюстрировал, что сельскохозяйственное производство может создать условия для откорма животных, не используя антибиотических ростовых факторов и не жертвуя, вследствие этого, продукцией.

Наиболее часто приводят аргумент, что неприменение ростовых антибиотиков приведёт к значительному увеличению цен на мясные продукты. Совет по сельскохозяйственной науке и технологии США сделал заключение, что запрет на использование антибиотиков пенициллинов и тетрациклинов в кормах животных может дополнительно повысить ежегодную стоимость продукции животноводства более чем на 3,5 млрд. долл.

Европейские учёные осуществили детальный экономический просчёт эффекта запрета ростовых веществ в пределах ЕС. Они показали, что запрет на использование антибиотиков в качестве кормовых добавок повлечёт за собой рост цен на продукцию из свинины до 8.2%, что повлияет на торговлю в ЕС в сторону снижения экспорта свинины. В секторе свиноводства будет наблюдаться ежегодное уменьшение экономических прибылей. В птицеводстве и в производстве яиц стоимость продукции повысится на 3.4% и 1.2% соответственно. Потребность в яйцах снизится ненамного, но потери прибылей будут возрастать. Стоимость продуктов из говядины будет увеличена на 6% при отмене антибиотиков, но спрос будет снижаться незначительно. В секторе молочного животноводства предполагается, что запрет кормовых добавок приведёт к повышению стоимости на 4.6%. В результате этих мер менее эффективные хозяйства обанкротятся, их продукция будет скуплена более эффективными хозяйствами.

В сентябре 1999 г. АРИА - Союз рационального использования антибиотиков провёл в Сан-Франциско международную конференцию по устойчивости к антибиотикам - "Последствия медицинской практики в обществе", на которой участники разработали действенный план остановки вспышек бактериальной устойчивости в обществе. Конференция была созвана под влиянием последних тревожных сообщений о смертельных случаях людей от инфекции, вызванной золотистым стафилококком со множественной лекарственной устойчивостью. Решения, достигнутые на заседаниях конференции, являются стратегическими в отношении эффективного разрешения кризиса резистентности к антибиотикам.

Участники конференции отметили, что возрастание устойчивости к антибиотикам связано с клиническими неудачами, риском сложных инфекций и возросшим использованием более широкого спектра антибиотиков в ситуациях, когда они не нужны. На конференции были даны рекомендации относительно применения антибиотиков, а также важности рационального использования лекарственных средств для сохранения их эффективности. Было предложено ограничить использование антибиотиков, а в некоторых случаях, например, при лечении вирусных инфекций, и вовсе отказаться от них, применять прежде всего антибиотики с узким спектром действия в простых инфекциях, резервируя лекарства с широким спектром действия только для сложных инфекций; фармацевтическим компаниям - расширить поиск новых противомикробных средств, которые после регистрации должны использоваться разумно во избежание появления устойчивых микробов. Очень важно использовать информационные технологии и обзоры в каждом сообществе, что поможет профессионалам получать последние данные по устойчивости микроорганизмов в определённых экологических нишах.

Сторонники применения противомикробных ростовых веществ считают, что прекращение использования антибиотиков представляет угрозу для обеспечения продовольственной безопасности мирового сообщества. Они также утверждают, что использование антибиотиков в малых количествах защищает животных от различного типа инфекций. Именно поэтому в установление положительных и отрицательных качеств этих антибиотических веществ вкладываются огромные средства, а крупнейшие компании расширяют масштабы своих исследований.

В России в июне 1998 года Россельхозакадемия провела научную сессию "Состояние, проблемы и перспективы развития ветеринарной науки", которая одобрила Концепцию развития ветеринарной науки на период до 2010 года и приняла постановление, в котором определены перспективные и приоритетные направления развития ветеринарной науки, в том числе:

· решение проблем хронических инфекций (туберкулёза, лейкоза), медленных инфекций (губкообразная энцефалопатия и другие прионные инфекции), массовых инфекционных болезней молодняка;

· разработку теоретических основ профилактики паразитарных болезней животных; поиск экологически безопасных средств, обеспечивающих разрыв жизненных циклов возбудителей и оздоровление хозяйств от паразитов;

· разработку и внедрение в ветеринарную практику средств терапии и профилактики незаразных болезней животных с использованием автоматизированных систем и компьютерных программ;

· разработку интегрированных систем и технологий ветеринарно-санитарного и зоогигиенического обслуживания животноводства в хозяйствах различных товаропроизводителей с учётом региональных особенностей; изыскание новых, более эффективных средств и методов дезинфекции, дезинсекции и дератизации.

Учитывая заметную непропорциональность роста народонаселения и сельскохозяйственных продуктов, усугубление продовольственной проблемы мира, следует ожидать дальнейшего увеличения производства биологически активных продуктов для сельскохозяйственного производства и расширения их ассортимента.

Вместе с тем, мировое содружество всё более ясно осознаёт и негативные последствия нерегулируемого применения этих веществ.

Очевидно, на рубеже ХХI века следует прогнозировать появление весьма серьёзной проблемы, связанной с обеспечением населения продовольствием, которую человечество обязано решить с использованием новейших достижений науки и передовой практики. Коробкова Т.П., Иваницкая Л.П., Дробышева Т.Н. Современное состояние и перспективы применения антибиотиков в сельском хозяйстве. [9]

# ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

антибиотик возбудитель инфекция

Антибиотикорезистентность - феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов[7], снижение чувствительности культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества.

Усто́йчивость к антибио́тикам может развиваться в результате естественного отбора посредством случайных мутаций и/или благодаря воздействию антибиотика. Микроорганизмы способны переносить генетическую информацию устойчивости к антибиотикам путём горизонтального переноса генов. Кроме того, антибиотикорезистентность микроорганизмов может быть создана искусственно методом генетической трансформации. Например, внесением искусственных генов в геном микроорганизма.

Механизмы резистентности

У микроорганизма может отсутствовать структура на которую действует антибиотик (например, бактерии рода микоплазма (лат. Mycoplasma) нечувствительны к пенициллину, так как не имеют клеточной стенки);

Микроорганизм непроницаем для антибиотика (большинство грам-отрицательных бактерий невосприимчивы к пенициллину G, поскольку клеточная стенка защищена дополнительной мембраной);

Микроорганизм в состоянии переводить антибиотик в неактивную форму (многие стафилококки (лат. Staphylococcus) содержат фермент β-лактамазу, который разрушает β-лактамовое кольцо большинства пенициллинов);

В результате генных мутаций, обмен веществ микроорганизма может быть изменён таким образом, что блокируемые антибиотиком биохимические реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности данного микроорганизма.

Механизмы преодоления антибиотикорезистентности

· Комбинирование «незащищённых» пенициллинов с пенициллиназоустойчивыми, например - сочетание Ампициллина (разлагается пенициллиназами) и Оксациллина (устойчив к действию пенициллиназы) в препарате «Ампиокс».

· Применение клавулановой кислоты. Клавуланат - ингибитор бета-лактамаз. Химическая структура клавулановой кислоты напоминает бета-лактамные антибиотики. Подобно другим бета-лактамам, клавулановая кислота способна связываться с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) грамположительных и грамотрицательных бактерий и способствовать лизису бактериальной стенки. Кроме того, клавулановая кислота обладает собственной антибактериальной активностью.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звягинцев Д. Г., Бабьева И. П., Зенова Г. М. Биология почв: Учебник, М.: Изд-во МГУ, 2005

2. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. М.:МГУ, Наука, 2004. 528 с.

. Емцев В. Т., Мишустин Е. Н. Микробиология. М.:Дрофа, 2005. 445 с.

. Экология микроорганизмов /А. И. Нетрусов и др.; под ред. А. И. Нетрусова. М.: «Академия», 2004. 272 с.

. Полянская Л. М., Кожевин П, А., Звягинцев Д. Г. Динамика популяций микробов антогонистов в нестерильной почве. - Микробиология, 1983, т. 52

. Экологическая роль микробных метаболитов./Под ред. Д. Г. Звягинцева. М.: МГУ, 1986. 240 с.

. Федоров А.А., Тахтаджян А. Л., Жизнь растений: в 6-ти томах. - М.: Просвещение, 1974.

. Яковлева Е. П. Совместное культивирование продуцентов биологически активных веществ с другими микроорганизмами. - Прикладная биохимия и микробиология, 1983, т. 19

. Большая медицинская энциклопедия

. "Антибиотики и медицинская биотехнология", 1987, №8, с. 563-571.

. http://sortov.net/uchrezhdeniya/antagonizm-mikroorganizmov.html