

Опасность лекарственной устойчивости бактерий: важен каждый препарат

Андрей Валерьевич Дубровин^{1,2}, Лариса Александровна Ильина^{1,2}, Екатерина Сергеевна Пономарева^{2,3}, Ксения Александровна Калиткина^{1,2}, Дарья Георгиевна Тюрина², Елена Александровна Йылдырым^{1,2}, Валентина Анатольевна Филиппова^{1,2}, Алиса Сергеевна Дубровина^{2,4}

¹Санкт-Петербургский государственный аграрный университет; ²ООО «БИОТРОФ+», Санкт-Петербург;

³Волгоградский государственный аграрный университет; ⁴Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства (ВНИВИП) – филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» РАН

Аннотация: Устойчивость к противомикробным препаратам считается возрастающей глобальной проблемой, как в общественном здравоохранении, так и в сельском хозяйстве. Накопленный на сегодняшний день огромный спектр антибиотиков сформировал соответствующий фонд генов антибиотикорезистентности у бактерий. Необходимость решения задачи по снижению темпов роста устойчивости бактерий к антибиотикам составляет важную задачу как в области медицины, так и в ветеринарии, а также в сельском хозяйстве, где основная цель состоит в подборе достойной альтернативы методу выращивания птицы с применением антибиотиков. Представлены данные исследования на цыплятах-бройлерах, целью которого было выявление возможности развития мультирезистентности кишечной микрофлоры при применении лишь одного антибиотика на примере двух различных препаратов, применявшихся отдельно. Выявление свойств резистентности микробиоты при этом определялось по обнаружению генов, связанных с устойчивостью к различным антибактериальным препаратам. В результате было выявлено повышение устойчивости микробиоты кишечника птиц как к применяемым в опыте препаратам, так и к другим группам антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: сельское хозяйство, птицеводство, бройлеры, биотехнологии, антибиотикорезистентность, детерминанты резистентности, резистом.

Для цитирования: Дубровин, А.В. Опасность лекарственной устойчивости бактерий: важен каждый препарат / А.В. Дубровин, Л.А. Ильина, Е.С. Пономарева, К.А. Калиткина, Д.Г. Тюрина, Е.А. Йылдырым, В.А. Филиппова, А.С. Дубровина // Птицеводство. – 2023. – №7-8. – С. 55-61.

doi: 10.33845/0033-3239-2022-72-7-8-55-61

Введение. Проблема распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов в окружающей среде, в том числе в сферах животноводства и птицеводства, представляет всевозрастающую угрозу здоровью как самих животных, так и человека в связи со снижением эффективности лекарственных антибактериальных средств. На сегодняшний день резистентные бактерии были обнаружены во всей экосистеме сельского хозяйства, в том числе в организмах животных, отходах их жизнедеятельности, непосредственно на территории предприятий и вокруг них. Более того, неправильно

подобранная терапия и нарушения санитарно-гигиенических условий даже на одной небольшой ферме способны привести к вспышке распространения детерминант устойчивости в микробиоме окружающей среды. При этом птицеводческая отрасль является одним из главных потребителей антибактериальных препаратов и, следовательно, одним из основных резервуаров устойчивых к данным препаратам бактерий [1].

Поскольку отрасль активно движется в сторону интенсификации производства, перед предприятиями стоит глобальная задача, требующая повышения продук-

тивности при минимизации использования антибактериальных препаратов. В условиях растущей угрозы, исходящей от устойчивых к антибиотикам патогенов, человеческая цивилизация столкнулась со сложной, многогранной проблемой, представляющей опасность для его будущего. Действия по смягчению устойчивости к противомикробным препаратам необходимы во всех секторах общества на уровне человека, животных и окружающей среды. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между применением антибактериальных препаратов и уровнем резистентности





микробного сообщества в кишечнике птицы.

Материал и методика исследований. В условиях вивария поставили опыт на цыплятах-бройлерах с применением антибактериальных препаратов. Цыплята были разделены на группы по 45 голов в каждой: контрольная, опытная 1 и опытная 2. Птицу контрольной группы кормили основным рационом без добавок. В опытной группе 1 в кормлении использовали антибактериальный препарат коликвинол, состоящий из смеси линкомицина, колистина, сульфаметоксазола, триметоприма. В опытной группе 2 использовали антибактериальный препарат тилмикозин, относящийся к группе макролидов. В ходе эксперимента у птиц собирали пробы помета (по 3 пробы от каждой группы) через 1 и 3 суток после начала применения антибиотиков. Наличие резистентных бактерий в микробиоте определяли по наличию генов резистентности в микробиоме. Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора для очистки геномной ДНК (Fermentas, Inc., Литва) в соответствии с рекомендациями производителя. Для анализа детерминант устойчивости подобрали праймеры генов устойчивости как относящиеся к выбранному препарату, так и к антибиотикам других групп. Постановку ПЦР выполняли с применением набора "5X qPCRmix-HS SYBR" (Евроген, Россия) на амплификаторе "ДТлайт 4" (ДНК-Технология, Россия). Таргетный анализ генов устойчивости к антибиотикам проводили с помощью количественной ПЦР из расчета по отношению к копии контрольного гена. За основу расчетов был взят метод Ливака и Шмитгена [2]. В качестве

Таблица 1. Список наблюдаемых генов

Имя гена	Функция
<i>Eub 338/518</i>	Контрольный праймер ДНК бактерий
<i>bla_shv</i>	Резистентность к бета-лактамам, включая широкую устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином
<i>ampC</i>	Устойчивость к ампициллину
<i>mecA</i>	Резистентность к β -лактамным антибиотикам, метициллину
<i>vanA</i>	Устойчивость к ванкомицину, гликопептидам
<i>parC</i> <i>parE</i>	Устойчивость к хинолонам
<i>tetA</i> <i>tetO</i>	Устойчивость к тетрациклинам
<i>StrA</i>	Устойчивость к стрептомицинам
<i>SulI</i>	Устойчивость к сульфаниламидам
<i>ermA</i> <i>ermB</i>	Устойчивость к эритромицинам
<i>Ndm-1</i>	β -лактамные антибиотики, карбапенемы

маркеров устойчивости была подобрана широкая панель генов, ответственных за устойчивость к разнообразным антибактериальным веществам, в том числе из других групп антибиотиков, которые птице не применяли (табл. 1).

Результаты исследований. Исследование показало повышение уровня широкого спектра генов антибиотикорезистентности в обеих опытных группах. В опытной группе 1 через сутки после начала применения коликвинола отмечено увеличение количества генов устойчивости *tetA* в 5,65 раза относительно контрольной группы; также отмечено увеличение количества генов устойчивости *parC* в 1,5 раза и *parE* в 1,4 раза. Через 3 суток применения коликвинола в опытной группе 1 отмечено повышение уровня генов *ermA* в 34,3 раза и *ermB* в 630,3 раза. Также отмечено повышение уровня гена *ampC* в 6,9 раза и гена *bla_SHV* в 2,0 раза относительно контрольной группы. Уровень гена *sulI* увеличился в 1,3 раза (рис. 1А).

Аналогично при применении тилмикозина (опытная группа 2) спустя сутки было отмечено увеличение концентрации генов *bla_SHV* в 2,5 раза, *strA* в 5,3 раза и *ermB*

в 2,8 раза относительно контрольной группы. Через трое суток применения препарата выявлено повышение уровня генов *bla_SHV* в 2,5 раза. Также отмечено увеличение концентрации генов устойчивости *parC* в 1,2 раза, *strA* в 4,6 раза и *ampC* в 6,9 раза по сравнению с контролем (рис. 1Б).

Обсуждение результатов исследований. Наше исследование продемонстрировало, что внесение в рацион птицы одного антимикробного агента повысило число детерминант устойчивости к другим антимикробным агентам. В частности, в результате применения препарата коликвинол отмечено повышение детерминант устойчивости к тетрациклинам, хинолонам, эритромицинам, ампициллинам, сульфаметаксазолам по сравнению с контрольной группой. Отмечено также повышение детерминант устойчивости бактерий к β -лактамным антибиотикам, включая пенициллины и цефалоспорины. Однако коликвинол можно считать сложнoкомпонентным препаратом, поскольку он состоит из смеси линкомицина, колистина, сульфаметаксазола и триметоприма. Предположение, что антибиотик



со столь широким охватом лечебных групп может охватывать множество детерминант устойчивости, представляется логичным. Однако аналогичный эффект имело и применение препарата тилмикозин: было выявлено повышение относительного числа детерминант устойчивости к β -лактамным антибиотикам, в том числе пеницилинам и цефалоспорином. Также было обнаружено увеличение относительного количества детерминант устойчивости к стрептомицинам, эритромицинам и ампицилинам. Вероятно, в микробиоме желудочно-кишечного тракта цыплят антибиотики оказали эффект естественного отбора бактерий со свойствами устойчивости. Вместе с тем, можно предполагать присутствие горизонтальной передачи генов устойчивости.

Применение обоих препаратов приводило к увеличению детерминант резистентности *bla_SHV*. Этот ген представляет серьезную проблему, так как часто встречается в птицеводстве [3]. Бета-лактамазы SHV преобладают у Грам-отрицательных бактерий [4]. SHV-1 может гидролизовать пенициллин и цефалоспорины, но не антибиотики расширенного спектра действия, такие как оксиминоцефалоспорины и монобактамы.

Также применение обоих препаратов привело к увеличению детерминант *strA*, которые кодируют ферменты, инактивирующие стрептомицин. Они распространены по всему миру и придают устойчивость к стрептомицину как минимум 17 родам Грам-отрицательных бактерий. Ранее предполагалось, что широкое распространение генов *strA-strB* в окружающей среде свидетельствует о случаях переноса генов между человеческими,

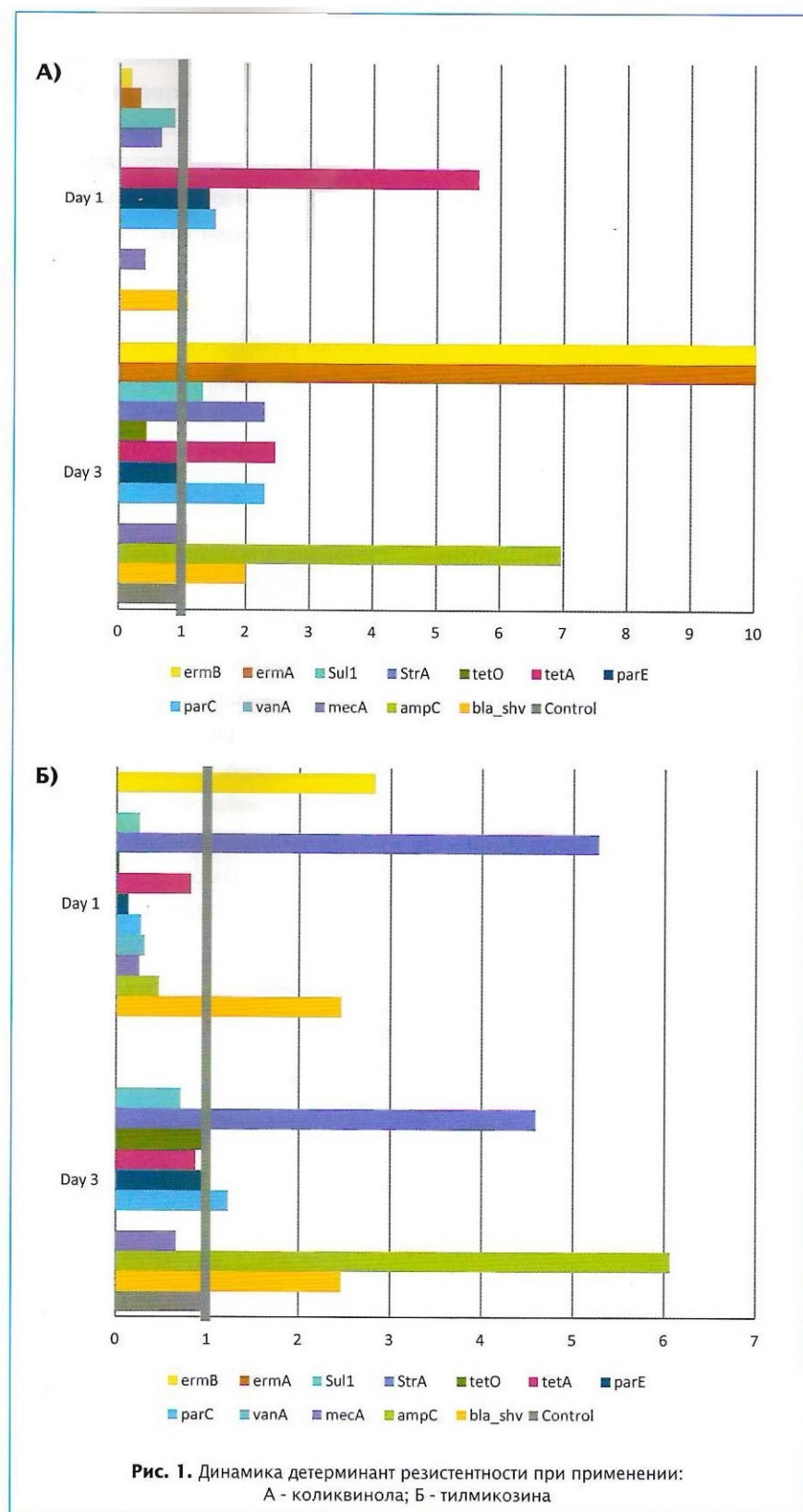


Рис. 1. Динамика детерминант резистентности при применении:
А - коликвинола; Б - тилмикозина

животными и растительными бактериями [5].

Представляет интерес повышение детерминант резистентности к различным антибиотикам только на третий день эксперимента, на-

пример, гена устойчивости к ампициллину *AmpC*. β -лактамазы *AmpC* являются клинически важными цефалоспориноазами, кодируемыми на хромосомах многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*



и некоторых других организмов, где они опосредуют устойчивость к цефалотину, цефазолину, цефокситину, большинству пенициллинов и комбинациям ингибитора β -лактамазы и β -лактама. Сверхэкспрессия придает устойчивость к цефалоспорином широкого спектра действия, включая цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон [6].

Также на третий день применения обоих препаратов увеличилось относительное содержание гена *ermB*. При этом применение препарата коликвинол также увеличило содержания детерминант и гена *ermA*. Данные гены отвечают за устойчивость к эритромицину, при этом *ermB* располагается на плазмиде, а *ermA* находится на хромосоме [7].

Применение препарата коликвинол также влияло на число детерминант *tetA*, ответственных за устойчивость к тетрациклину. Он кодирует функциональный белок оттока, связанный с геном *tetB*, который, по видимому, кодирует белок защиты рибосомы, при этом *tetA* является функциональным при отделении от *tetB* [8].

Также применение препарата коликвинол привело к более выраженному повышению детерминант резистентности к хинолонам (*parC*, *parE*).

Применение препарата коликвинол также привело к увеличению относительного числа детерминант устойчивости *sul1*. Этот ген обнаруживается почти исключительно на больших конъюгативных плазидах и интегронах класса 1 [9].

Микробиота слепой кишки птиц является ключевым звеном как в переваривании сложных компонентов растительных кормов, так и в защите организма птицы от разрушительной активности

возбудителей инфекционных заболеваний. Смещение баланса микробиоты может привести как к вспышкам инфекционных заболеваний на целом предприятии, так и к менее экстремальным результатам, таким как потеря продуктивности [10]. Чаще всего, эти проблемы в производственных условиях решаются применением антибиотиков, в том числе и в превентивных целях. Однако противомикробные агенты могут убивать или ингибировать рост восприимчивых бактерий, позволяя резистентным штаммам размножаться и колонизировать кишечник [11]. Таким образом, устойчивые к противомикробным препаратам патогены потенциально могут вызывать трудноизлечимые заболевания, повышать уровень смертности и экономических потерь. Проблема усложняется способностью микроорганизмов обмениваться генетической информацией, даже между разными таксономическими группами бактерий. Данный обмен информацией также включает в себя гены устойчивости к антимикробным соединениям. Изучение спектров генов устойчивости привело к появлению термина «резистом», означающего совокупность всех известных и неизвестных генов устойчивости ко всем открытым и еще не открытым группам антибиотиков, а также их генов-предшественников, которые могут эволюционировать в эффективные гены устойчивости [12].

Возможным решением может быть применение симбиотических организму птицы бактерий с антагонистическими свойствами в отношении возбудителей инфекционных заболеваний, что могло бы сдерживать уровень детерминант антибиотикорезистентности в ки-

шечном микробиоме при контроле вспышек инфекционных заболеваний [13]. Основной эффект сокращения устойчивых штаммов бактерий под действием пробиотических штаммов лежит в конкурентном замещении, а также в прямом бактерицидном действии против патогенных бактерий со свойствами устойчивости.

Недавнее отечественное исследование воздействия пробиотического штамма *Bacillus subtilis* продемонстрировало более быстрое формирование кишечной микрофлоры с первого дня жизни бройлеров по сравнению с вариантами без добавок или введения антибиотика на основе вироцикламицина. При этом также было отмечено снижение содержания в ней микроорганизмов семейства *Campylobacteriaceae* [14]. Аналогичное исследование, проведенное на курах-несушках с использованием штамма *Bacillus subtilis*, показало снижение общей численности патогенных микроорганизмов в различных внутренних органах на 19% [15]. Другое недавнее исследование продемонстрировало положительное влияние совместного применения пробиотических штаммов *Bacillus megaterium* и *Enterococcus faecium* на микробиоту кишечника кур-несушек, в том числе увеличение количества бифидобактерий и целлюлолитических бактерий и снижение доли патогенной и нежелательной микрофлоры на 25-50% [16].

Выводы. Наше исследование продемонстрировало, что внесение в рацион питания птицы одного антимикробного агента повысило число детерминант устойчивости к другим антимикробным агентам. В частности, в результате применения препарата коликвинол было

отмечено увеличение детерминант устойчивости к тетрациклинам, хинолонам, эритромицинам, ампициллинам, сульфаметаксазолам в сравнении с контрольной группой. Также было отмечено увеличение детерминант устойчивости

бактерий к β -лактамам антибиотикам, в том числе пенициллинам и цефалоспорином. Дальнейшие исследования будут нацелены на поиски способов контроля детерминант антибиотикоустойчивости в организме птицы, в том числе

при помощи применения пробиотических штаммов бактерий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-76-00053, <https://rscf/project/22-76-00053/>.

Литература / References

1. Iwu, C.D. The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: a concern for public health / C.D. Iwu, L. Korsten, A.I. Okoh // *MicrobiologyOpen*. - 2020. - V. 9. - No 9. - P. e1035. doi: 10.1002/mbo3.1035
2. Livak, K.J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-delta delta C(T)) method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods*. - 2001. - V. 25. - No 4. - P. 402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
3. Gundran, R.S. Prevalence and distribution of blaCTX-M, blaSHV, blaTEM genes in extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* isolates from broiler farms in the Philippines / R.S. Gundran, P.A. Cardenio, M.A. Villanueva, F.B. Sison, C.C. Benigno, K. Kreausukon, D. Pichpol, V. Punyapornwithaya // *BMC Vet. Res.* - 2019. - V. 15. - No 1. - P. 227. doi: 10.1186/s12917-019-1975-9
4. Cantu, C. Selection and characterization of amino acid substitutions at residues 237-240 of TEM-1 beta-lactamase with altered substrate specificity for aztreonam and ceftazidime / C. Cantu 3rd, W. Huang, T. Palzkill // *J. Biol. Chem.* - 1996. - V. 271. - No 37. - P. 22538-22545. doi: 10.1074/jbc.271.37.22538
5. Sundin, G.W. Dissemination of the strA-strB streptomycin-resistance genes among commensal and pathogenic bacteria from humans, animals, and plants / G.W. Sundin, C.L. Bender // *Mol. Ecol.* - 1996. - V. 5. - No 1. - P. 133-143. doi: 10.1111/j.1365-294x.1996.tb00299.x
6. Jacoby, G.A. AmpC beta-lactamases / G.A. Jacoby // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2009. - V. 22. - No 1. - P. 161-182. doi: 10.1128/CMR.00036-08
7. Talebi, G. Survey of ermA, ermB, ermC and mecA genes among *Staphylococcus aureus* isolates isolated from patients admitted to hospitals in Tehran, Iran by PCR and sequencing / G. Talebi, A. Hashemia, H. Goudarzi, A. Shariati, N. Bostanghadiri, J.Y. Sharahi, E. Abbasi // *Biomed. Res.* - 2019. - V. 30. - No 2. - P. 259-263. doi: 10.35841/biomedicalresearch.30-18-1152
8. Chopra, I. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance / I. Chopra, M. Roberts // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2001. - V. 65. - No 2. - P. 232-260. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001
9. Wu, S. Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human / S. Wu, A. Dalsgaard, A.M. Hammerum, L.J. Porsbo, L.B. Jensen // *Acta Vet. Scand.* - 2010. - V. 52. - No 1. - P. 47. doi: 10.1186/1751-0147-52-47
10. Ёылдырым, Е.А. Микробиом кур: современный взгляд. / Е.А. Ёылдырым, Л.А. Ильина, В.А. Филиппова [и др.] // *Птицеводство*. - 2019. - №1. - С. 43-49. [Yildyrym EA., Ilyina LA, Filippova VA, Gorfunkel EP, Dubrovin AV, Novikova NI, Tiurina DG, Laptev GY (2019) *Ptitsevodstvo*, (1):43-9; doi 10.33845/0033-3239-2019-68-1-43-49 (in Russ.)]
11. de Mesquita Souza Saraiva, M. Antimicrobial resistance in the globalized food chain: a One Health perspective applied to the poultry industry / M. de Mesquita Souza Saraiva, K. Lim, D.F. Marinho do Monte, P.E. Naves Givisiez, L. Bocchini Rodriguez Alves, O.C. de Freitas Neto, S. Kariuki, A. Berchieri Júnior, C.J.B. de Oliveira, W.A. Gebreyes // *Braz. J. Microbiol.* - 2022. - V. 53. - No 1. - P. 465-486. doi: 10.1007/s42770-021-00635-8
12. Baquero, F. Evolutionary pathways and trajectories in antibiotic resistance / F. Baquero, J.L. Martínez, V.F. Lanza, J. Rodríguez-Beltrán, J.C. Galán, A. San Millán, R. Cantón, T.M. Coque // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2021. - V. 34. - No 4. - P. e0005019. doi: 10.1128/CMR.00050-19
13. Ёылдырым, Е.А. Чем заменить антибиотики в птицеводстве? / Е.А. Ёылдырым, Л.А. Ильина, Д.Г. Тюрина [и др.] // *Птицеводство*. - 2020. - №9. - С. 41-46. [Yildyrym EA, Ilyina LA, Tyurina DG, Dubrovin AV, Filippova VA, Novikova NI, Bolshakov VN, Laptev GY (2020) *Ptitsevodstvo*, (9):41-6; doi 10.33845/0033-3239-2020-69-9-41-46 (in Russ.)]



14. Тюрина, Д.Г. Сравнительная оценка влияния вирджиниамицина и пробиотика на состав кишечного микробиома и зоотехнические показатели цыплят-бройлеров (*Gallus gallus* L.) / Д.Г. Тюрина, Г.Ю. Лаптев, Е.А. Йылдырым [и др.] // С.-х. биология. - 2020. - Т. 55. - №6. - С. 1220-1232. [Tiurina DG, Laptev GY, Yildyrym EA, Ilyina LA, Filippova VA, Brazhnik EA, Tarlavin NV, Gorfunkel EP, Dubrovin AV, Novikova NI, Dunyashev TP, Grozina AA (2020) *Agric. Biol.*, **55**(6):1220-32; doi:10.15389/agrobiology.2020.6.1220rus (in Russ.)].
15. Prytkov, Y.N. The effect of various dosages of Cellobacterin-T on intestinal microflora in Brown Nick laying hens / Y.N. Prytkov, B.V. Ageev, E.V. Bochkareva, A.A. Kistina // J. Biochem. Tech. - 2020. - V. 11. - No 4. - P. 56-59.
16. Кочиш, И.И. Микрофлора кишечника кур и экспрессия связанных с иммунитетом генов под влиянием пробиотической и пребиотической кормовых добавок / И.И. Кочиш, О.В. Мясникова, В.В. Мартынов, В.И. Смоленский // С.-х. биология. - 2020. - Т. 55. - №2. - С. 315-327. [Kochish II, Myasnikova OV, Martynov VV, Smolensky VI (2020) *Agric. Biol.*, **55**(2):315-27; doi: 10.15389/agrobiology.2020.2.315rus (in Russ.)].

Сведения об авторах:

Дубровин А.В.: кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник кафедры крупного животноводства¹, биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории²; dubrovin@biotrof.ru. **Ильина Л.А.:** кандидат биологических наук, доцент кафедры крупного животноводства¹, начальник молекулярно-генетической лаборатории²; ilina@biotrof.ru. **Пономарева Е.С.:** биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории², аспирант очной формы обучения³; kate@biotrof.ru. **Калиткина К.А.:** аспирант очной формы обучения¹, биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории²; kate@biotrof.ru. **Тюрина Д.Г.:** кандидат экономических наук, зам. директора по финансам; tiurina@biotrof.ru. **Йылдырым Е.А.:** доктор биологических наук, профессор кафедры крупного животноводства¹, главный биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории²; deniz@biotrof.ru. **Филиппова В.А.:** зав. лабораторией кафедры крупного животноводства¹, биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории²; filippova@biotrof.ru. **Дубровина А.С.:** биотехнолог молекулярно-генетической лаборатории², аспирант очной формы обучения⁴; dasvet@biotrof.ru.

Статья поступила в редакцию 22.06.2023; одобрена после рецензирования 15.07.2023; принята к публикации 24.07.2023.

Research article

The Hazard of Bacterial Antibiotic Resistance: Each Preparation Can Contribute to the Overall Effect

Andrey V. Dubrovin^{1,2}, Larisa A. Ilyina^{1,2}, Ekaterina S. Ponomareva^{2,3}, Ksenia A. Kalitkina^{1,2}, Darya G. Tiurina², Elena A. Yildyrym^{1,2}, Vera A. Filippova^{1,2}, Alisa S. Dubrovina^{2,4}

¹St. Petersburg State Agrarian University; ²BIOTROF+, Ltd, St. Petersburg; ³Volgograd State Agrarian University;

⁴All-Russian Research Veterinary Institute of Poultry Science - branch of the Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Institute of Poultry" of Russian Academy of Sciences

Abstract. The bacterial resistance to antimicrobials is considered an expanding global problem for both public health and agriculture. The vast spectrum of antibiotics accumulated to date has formed an appropriate fund of antibiotic resistance genes in bacteria. The reduction of the development of bacterial drug resistance is an important task for medicine and veterinary, as well as for agricultural production where the main goal is to find the effective alternative(s) to in-feed antibiotics for growing poultry (broilers). The purpose of our study on broiler chicks was to confirm the possibility of the emergence of multi-drug resistant intestinal microbiota after the application to broilers of a single antimicrobial preparation (a combined preparation containing several different antibiotics or a single-agent macrolide antibiotic). The expression of a panel of genes related to resistance to antibiotics of different classes in the broilers' fecal microbiota was analyzed. It was found that both antimicrobials applied to broilers significantly enhanced the expression of studied genetic determinants of drug resistance in the broilers' microbiota including resistance to antibiotics of the classes which were not presented in the preparations applied.

Keywords: agriculture, poultry production, broilers, biotechnologies, antibiotic resistance, resistance determinants, resistome.

For Citation: Dubrovin A.V., Ilyina L.A., Ponomareva E.S., Kalitkina K.A., Tiurina D.G., Yildyrym E.A., Filippova V.A., Dubrovina A.S. (2023) The hazard of bacterial antibiotic resistance: each preparation can contribute to the overall effect. *Ptitsevodstvo*, 72(7-8): 55-61. (in Russ.)

doi: 10.33845/0033-3239-2022-72-7-8-55-61

(For references see above)

Authors:

Dubrovin A.V.: Cand. of Vet. Sci., Senior Research Officer of Dept. of Large Animals¹, Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics²; dubrovin@biotrof.ru. **Ilyina L.A.:** Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof. of Dept. of Large Animals¹, Head of Lab. of Molecular Genetics²; ilina@biotrof.ru. **Ponomareva E.S.:** Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics², Aspirant³; kate@biotrof.ru. **Kalitkina K.A.:** Aspirant¹, Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics²; kate@biotrof.ru. **Tiurina D.G.:** Cand. of Econ. Sci., Deputy Director for Finances; tiurina@biotrof.ru. **Yildyrym E.A.:** Dr. of Biol. Sci., Prof. of Dept. of Large Animals¹, Chief Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics²; deniz@biotrof.ru. **Filippova V.A.:** Head of Lab. of Dept. of Large Animals¹, Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics²; filippova@biotrof.ru. **Dubrovina A.S.:** Biotechnologist of Lab. of Molecular Genetics², Aspirant⁴; dasvet@biotrof.ru.

Submitted 22.06.2023; revised 15.07.2023; accepted 24.07.2023.

© Дубровин А.В., Ильина Л.А., Пономарева Е.С., Калиткина К.А., Тюрина Д.Г.,
Йылдырым Е.А., Филиппова В.А., Дубровина А.С., 2023

