



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А, www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена:

Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II

- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II

Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.

- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации

Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошкевич И.Р., Игнатьева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.

- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)

Лукашик С.П., Карпов И.А.

- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов

Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федяшев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.

- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

Антимикробные препараты

Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.

- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

Антибиотикорезистентность

Гультяева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.

- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения

Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.

- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом

Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.

- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности

Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.

- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Опыт работы

Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.

- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы

Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.

- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре

Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.

- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Захарова Е.А.¹, Лямин А.В.¹, Сустретов А.С.¹, Каюмов К.А.¹, Алексеев Д.В.¹, Платонов В.И.², Орлова Л.В.³

¹ Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», Самара, Россия

³ НП «Национальное движение ресурсосберегающего земледелия в России», Самара, Россия

Контактный адрес:

Елена Александровна Захарова
Эл. почта: e.a.zakharova@samsmu.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, сельское хозяйство, «Единое здоровье».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Проблема антибиотикорезистентности представляет собой одну из наиболее актуальных и сложных проблем современного здравоохранения. Меры, которые сегодня принимаются в медицине, однако, нельзя считать удовлетворительными, и мы наблюдаем все более широкое распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов. При этом одной из причин может стать бесконтрольное использование антимикробных препаратов не в клинической практике, а вне медицинской деятельности, в частности в сельском хозяйстве. В последние несколько десятилетий идет активная борьба с неоправданным применением антимикробных препаратов в животноводстве и ветеринарии, однако практически игнорируется потенциальный пул антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов почв, в том числе земель сельскохозяйственного назначения, которые являются основным источником продуктов питания для людей, а, следовательно, потенциальным путем передачи факторов антибиотикорезистентности. В статье обсуждаются основные возможные пути формирования резистентных штаммов сельскохозяйственных почв и их потенциальная клиническая значимость в рамках концепции «Единого здоровья».

Review

Antimicrobial resistance – are we aware of all the sources?

Zakharova E.A.¹, Lyamin A.V.¹, Sustretov A.S.¹, Kayumov K.A.¹, Alekseev D.V.¹, Platonov V.I.², Orlova L.V.³

¹ Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia

³ National Movement for Resource-Saving Agriculture in Russia, Samara, Russia

Contacts:

Elena A. Zakharova
E-mail: e.a.zakharova@samsmu.ru

Key words: antimicrobial resistance, agriculture, One Health.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

The problem of antimicrobial resistance represents one of the most urgent and complex problems of modern healthcare. The measures that are being taken today to control antimicrobial resistance, however, cannot be considered satisfactory, and we are seeing an increasing prevalence of antibiotic-resistant microorganisms worldwide. One of the reasons for this may be the uncontrolled use of antimicrobials in the areas not connected with the healthcare, in particular in agriculture. In the last few decades, there has been an active discussion on the unjustified use of antimicrobials in animal husbandry and veterinary medicine, but the potential pool of antibiotic-resistant strains in soils, including agricultural land, has been virtually ignored, though it is the main source of food for humans and, therefore, a potential pathway for the transmission of antibiotic resistance factors. The article discusses the main possible pathways of formation of resistant strains in soils and their clinical relevance within the framework of the concept of 'One Health'.

Введение

Антибиотикорезистентность – одна из наиболее серьезных проблем современной медицины. На фоне отсутствия в течение длительного времени принципиально новых антибактериальных препаратов растет количество полирезистентных штаммов, что приводит к ухудшению исходов при инфекциях и экономической нагрузке на систему здравоохранения [1].

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень устойчивости к антибиотикам, до-

стигнутый в последнее десятилетие, представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения планеты [2]. Устойчивые к антибиотикам бактерии уже являются причиной более 700 тыс. смертей в мире ежегодно [3]. Заинтересованные стороны, представляющие правительственные, международные, академические круги и пищевую промышленность, стремятся бороться с растущей эпидемией лекарственно-устойчивых инфекций [2, 4]. По мнению ВОЗ, прогресс в этом направлении

зависит от хорошо скоординированных усилий различных секторов, направленных на решение проблем в области здоровья животных и человека, сельского хозяйства, продовольствия и окружающей среды [2, 3].

Принципиально с учетом области применения антибактериальных препаратов можно выделить две группы причин-источников антибиотикорезистентности: внутреннее – медицинские и внешние – экологические.

Антибиотикорезистентность в медицине

Медицинские причины антибиотикорезистентности связаны с нерациональным и избыточным назначением антимикробных препаратов как амбулаторно, так и в стационарах [3, 5, 6]. За последние годы в России и в мире значительно выросло потребление антибиотиков, в том числе антибиотиков резерва. Одним из основных негативных факторов стала эпидемия COVID-19, однако существует и ряд продолжительно существующих системных причин [7, 8].

Во-первых, в течение длительного времени продажа антибиотиков не регулировалась в аптечной сети, что привело к бесконтрольному потреблению антибиотиков и росту фоновой резистентности среди штаммов, циркулирующих в популяции в целом [7, 9]. Во-вторых, избыточное и часто бессистемное потребление антибиотиков в стационарах привело к росту резистентности среди микроорганизмов, циркулирующих в лечебно-профилактических учреждениях. Именно в стационарах сегодня наблюдается широкое распространение микроорганизмов группы ESKAPE, которые представляют сегодня наиболее серьезную угрозу [9]. В-третьих, на фоне роста качества оказания медицинской помощи растет уровень выживаемости пациентов с иммунодефицитными состояниями. Это приводит к большей восприимчивости к инфекциям, вызванным атипичными патогенам окружающей среды, которые уже могут обладать высоким сходным уровнем резистентности.

С точки зрения ВОЗ, устойчивость к противомикробным препаратам – одна из наиболее серьезных угроз общественному здоровью, дальнейшее прогрессирование которой может в ближайшие десятилетия вернуть нас в до-антибиотическую эру [2]. При этом по прогнозам, смертность от инфекций, вызванных устойчивыми к лекарственным препаратам бактериям, может увеличиться к 2050 г. до двадцати миллионов случаев в год, а экономические потери превысить 2,9 трлн долларов [9].

В рамках борьбы с этой угрожающей тенденцией был разработан ряд мероприятий на законодательном уровне. Кроме того, на уровне отдельных стационаров уже более 10 лет реализуется стратегия контроля антибактериальной терапии (СКАТ), которая также должна повысить качество оказания медицинской помощи и снизить необоснованное назначение антибактериальных препаратов [10]. Кроме того, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) проводит активную работу по популяризации проблемы устойчивости к антимикроб-

ным препаратам, в рамках конференций, вебинаров, публикаций, а также создав онлайн ресурс AMRhub [11].

На законодательном уровне с целью контроля распространения антибиотикорезистентности правительство утвердило план мероприятий на 2025–2030 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России [12]. План включает 20 мероприятий, направленных на предупреждение и ограничение распространения антимикробной резистентности на территории страны. Планом также предусмотрена разработка мероприятий, чтобы обеспечить системный мониторинг распространения и изучение механизмов их возникновения, информирование граждан о применении антибиотиков только по назначению врача.

Антибиотикорезистентность в окружающей среде: роль сельского хозяйства

В то время как вопросы сдерживания антимикробной резистентности в медицине исследуются и регулируются довольно активно, внешний, экологический, источник антибиотикорезистентности лишь сравнительно недавно стал обращать на себя внимание экспертов. В первую очередь это коснулось ветеринарии и животноводства, где животные в больших количествах длительно потребляют антибиотики, в том числе для стимулирования роста и профилактики инфекций [13]. В результате, следовые дозы антибиотиков, а также антибиотикорезистентные штаммы, попадают в пищу, что формирует фоновую резистентность. Кроме того, применение большого количества соединений с антимикробной активностью в животноводстве приводит к увеличению процента резистентных изолятов микроорганизмов, выделенных от животных [14].

Широкое использование антибиотиков в ветеринарии также имеет серьезные последствия для продуктивности сельскохозяйственных животных, безопасности продуктов питания и для здоровья человека [13, 15]. Постоянное использование антибиотиков в кормах для животных контролирует патогены и улучшает производительность, но при этом изменяет микробиом животных в зависимости от используемого продукта [15]. В птицеводстве это может оказать губительное влияние на самих животных, поскольку промышленная практика инкубации предполагает отделение яиц от курицы-матери, их дезинфекцию и выведение в стерильной среде, что приводит к созданию неестественных микробных сообществ. И эти сообщества могут еще больше модифицироваться при постоянном добавлении антибиотиков в корм [16].

При этом особую настороженность вызывает возникновение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), особенно распространения штаммов бактерий, не чувствительных к карбапенемам [17]. Наряду с карбапенемами, одним из препаратов резерва для лечения инфекций с МЛУ является колистин, однако в последнее время устойчивость к нему широко распространилась, как в системе здравоохранения, так и вне ее [18].

Риски для здоровья населения, связанные с возможной передачей устойчивых зоонозных агентов от животных к человеку, привели к изменению политики, например, к запрету на использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в Европейском союзе (ЕС), а также к введению систем мониторинга резистентности у пищевых животных во многих странах [19]. В США 62% продаваемых антибиотиков, которые используются в медицине, реализовывались для использования в ветеринарии. В Европе в среднем на сельское хозяйство приходится более 75% годового использования антибиотиков, однако в 24 странах ЕС их использование сократилось на 12% в период с 2011 по 2014 г., и эта тенденция сохраняется, поскольку сельхозпроизводители стали более сознательно относиться к проблеме антибиотикорезистентности [20–22].

В России в этом отношении следует отметить Федеральный закон от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации», в котором приведены основные положения об основных биологических рисках для населения и способах их контроля и предупреждения [23]. В России также вводятся нормативные акты, которые регулируют применение антибиотиков в животноводстве, что должно препятствовать распространению антибиотикорезистентности. В частности, с 1 марта 2025 г. в России начнется рецептурный отпуск ряда ветеринарных препаратов согласно приказу № 776 от 2 ноября 2022 г. Минсельхоза России [24].

Антибиотикорезистентность почв

В то время как в области ветеринарии наблюдается активное развитие с точки зрения исследований и нормативно правового регулирования, ограниченное внимание сегодня уделяется возможности передачи остаточных концентраций антибиотиков и генов антибиотикорезистентности в растениеводстве [25–28]. При этом именно почва является самым крупным резервуаром микроорганизмов на планете. Обилие и разнообразие почвенной микробиоты длительно представляли трудности с точки зрения изучения как количественного, так и качественного, но современные геномные и метагеномные технологии позволяют взглянуть на почву по-другому, в том числе с позиции наличия в ней клинически значимых патогенных микроорганизмов [29].

Почва представляет собой одну из самых богатых микробиологических систем, которая изобилует бактериальными и грибковыми сообществами, и является источником многих штаммов-продуцентов антибактериальных препаратов для клинической медицины [29]. Наряду с водными источниками, почва выступает в качестве основного поглотителя, который принимает факторы антибиотикорезистентности из основных загрязнителей, таких как больничные отходы, сточные воды, продукты аквакультуры и органических удобрений [26]. В дополнение к антибиотикам в почве содержатся многие тяжелые металлы, которые могут

селектировать штаммы, проявляющие устойчивость к отдельным группам антибиотиков, без какого-либо воздействия самих антибиотиков [27, 28]. Ситуация еще более усложняется при использовании навоза от получавших антибиотики животных, неорганических удобрений и гербицидов [30].

В целом можно выделить три основных направления формирования и передачи факторов антибиотикорезистентности в почвах. Во-первых, антибиотики и факторы резистентности могут попасть в почву с продуктами жизнедеятельности животных, в том числе с навозом, а также со сточными водами, которые могут использоваться в том числе при орошении [30]. Во-вторых, в сельском хозяйстве используются гербициды и удобрения, которые, по последним исследованиям, могут формировать перекрестную резистентность несмотря на различные механизмы воздействия [27, 31]. В-третьих, факторы антибиотикорезистентности могут попадать к человеку вместе с продуктами питания растительного происхождения.

Удобрения: органические и неорганические

Хотя удобрения необходимы для обеспечения устойчивости растениеводства и повышения урожайности, их чрезмерное применение потенциально приводит к деградации почвы и загрязнению окружающей среды [29, 32, 33]. В исследовании Cerqueira F. и соавт. [34] было показано, что при внесении удобрений в сельскохозяйственные культуры поступает больше генов-маркеров антибиотикорезистентности, чем при контрольном использовании оросительной воды. Sun Y. и соавт. [35], используя метагеномное секвенирование образцов почвы в овощной теплице, обнаружили, что применение как органических, так и химических удобрений, включая куриный помет, мочевины, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и $\text{K}_2(\text{SO}_4)$, повышает частоту и разнообразие генов антибиотикорезистентности у представителей почвенной микробиоты. Впоследствии Wang F. и соавт. [36] показали, что химические удобрения, в частности, азотные, оказывают умеренное влияние на разнообразие генов антибиотикорезистентности, но при этом незначительно влияют на их общее количество. Другое исследование, проведенное Kang Y. и соавт. [37], показало, что применение свиного навоза в качестве альтернативы агрохимикатам увеличивает вероятность распространения генов устойчивости к тетрациклину.

Сегодня навоз превратился в настоящий резервуар устойчивых бактерий и антибиотиков [23, 32]. Считается, что его внесение в сельскохозяйственные почвы приведет к значительному увеличению распространности генов устойчивости к антибиотикам среди представителей почвенной микробиоты и селекции устойчивых бактериальных популяций в почве на фоне активного использования антибиотиков в ветеринарии [31, 32, 38]. Горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности способствует их широкому распространению в окружающей среде независимо от первоначального хозяина [34, 35].

Навоз содержит как продукты почечного и печеночного метаболизма антибиотиков, так и их неметаболизованных форм. В почву через навоз помимо внесения самих антибиотиков, попадают устойчивые микроорганизмы и факторы антибиотикорезистентности. Время выживания патогенов в почве может составлять до 10 лет, а на поверхности растений – до 1 года [39]. По оценкам проекта Defra, проведенного британским Центром экологии и гидрологии [40], в Великобритании ежегодно используется около 96 млн тонн навоза. С учетом объема навозных удобрений, которые применяются в мире в целом, при сохранении применения антибиотиков в животноводстве, накопление антибиотиков в почве неизбежно.

В частности, в сравнительном исследовании Nölvak H. и соавт. [37, 38, 41] изучено влияние минеральных удобрений (NH_4NO_3), навоза крупного рогатого скота и навозного дигестата на численность и динамику соотношения пяти генов устойчивости (*sul1*, *tetA*, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{OXA-2} и *qnrS*) и двух классов генов интегрон-интегразы (*int1* и *int2*) в почве сельскохозяйственных пастбищ. Целевые гены антибиотикорезистентности кодируют устойчивость к нескольким основным классам антибиотиков, используемых в ветеринарии, таким как сульфаниламиды, тетрациклины, цефалоспорины, пенициллины и фторхинолоны соответственно. Внесение удобрений проводилось трижды в течение одного вегетационного периода. Неудобренная луговая почва содержала стабильный фон генов *tetA*, *bla*_{CTX-M} и *sul1*. Тип вносимых удобрений значительно влиял на численность и соотношение генов антибиотикорезистентности в бактериальном сообществе ($p < 0,001$). Авторы делают вывод, что применение и навозных удобрений, и навозного дигестата приводило к увеличению представленности генов антибиотикорезистентности, особенно *sul1*, а также интегрон-интегразы.

Таким образом, несмотря на то, во многих странах весь навоз считается органическим продуктом, и его можно использовать для выращивания органических культур, именно навоз является основным источником антибиотиков, устойчивых микроорганизмов и генов антибиотикорезистентности в почве [35–38]. Это приводит к попаданию остатков антибиотиков в почвы и позволяет устойчивым микроорганизмам колонизировать растения и обмениваться генами антибиотикорезистентности с местной микробиотой. В результате многие растения органического земледелия являются носителями большого количества генов антибиотикорезистентности. При этом следует учитывать, что состав и использование навозных удобрений значительно варьируют не только в глобальном масштабе, но и от одного хозяйства к другому в одной и той же стране. В конечном итоге все эти биологические загрязнители попадают в продукты питания и воду [38, 39, 41].

Гербициды

Гербициды относятся к одним из наиболее широко используемых химических веществ в сельском хозяй-

стве. Хотя сегодня имеются данные об их вреде для нецелевых организмов, влияние гербицидов на состав и функционирование почвенных микробных сообществ на фоне ограниченного количества публикаций остается неясным [42].

Одно из первых крупных исследований в этой области было проведено в Китае группой исследователей Liao H. и соавт. [43], в котором было показано, что применение трех широко используемых гербицидов – глифосата, глюфосината и дикамбы – увеличивает распространенность генов антибиотикорезистентности и мобильных генетических элементов (МГЭ) в почвенных микробиомах без явных изменений в количественных и качественных показателях бактериальных сообществ. Эти результаты, во-первых, можно объяснить отбором более толерантных генотипов за счет приобретенных мутаций. Во-вторых, воздействие гербицидов увеличивало проницаемость клеточных мембран и частоту конъюгации плазмид с множественной лекарственной устойчивостью, способствуя перемещению генов антибиотикорезистентности между бактериями.

В частности, глифосат и глюфосинат увеличивали представленность генов устойчивости к аминогликозидам ($p < 0,014$) и множественной устойчивости ($p < 0,0081$). Использование дикамбы (3,6-дихлор-2-метоксибензойная кислота) значительно увеличило представленность генов антибиотикорезистентности, связанных с устойчивостью к аминогликозидам ($p < 0,0001$) и тетрациклинам ($p < 0,001$). Применение и глюфосината ($p < 0,00134$), и глифосата ($p < 0,0001$) значительно повысило общее количество мобильных генетических элементов относительно контрольной обработки, в то время как дикамба не оказала на их состав значительного влияния [43]. Аналогичная картина была обнаружена в сельскохозяйственных почвах 11 провинций Китая, где применение гербицидов и уровень остатков глифосата в почве коррелировали с большим числом генов антибиотикорезистентности и МГЭ по сравнению с контрольными участками, где гербициды не применялись [44, 45].

В ряде других менее крупных исследований была также показана положительная корреляция между использованием гербицидов и устойчивостью к антибиотикам [44–47], что позволяет предположить косвенное влияние гербицидов на эволюцию устойчивости к антибиотикам. Эта связь может быть объяснена изменениями в экспрессии генов, опосредованными гербицидами, что приводит к активации бактериальных генов устойчивости к антибиотикам [47]. Например, ранее было показано, что увеличение активности эффлюксного насоса повышает устойчивость *E. coli* к глифосату [46] и влияет на чувствительность к антибиотикам *Salmonella typhimurium* [44]. Кроме того, длительное воздействие гербицидов может способствовать развитию устойчивости к антибиотикам косвенно, через эволюцию перекрестной устойчивости, если одни и те же мутации повышают толерантность бактерий как к гербицидам, так и к антибиотикам [47].

В совокупности результаты исследований последних пяти лет показывают, что применение гербицидов может увеличить количество генов антибиотикорезистентности и МГЭ, меняя генетический состав почвенных микроорганизмов, усугубляя глобальную проблему устойчивости к противомикробным препаратам в сельском хозяйстве среде [39–46]. При этом большинство имеющихся данных получено в лабораторных экспериментах с использованием одного бактериального штамма, поэтому для понимания механизмов роста антибиотикорезистентности при использовании гербицидов в сложных микробных сообществах необходимы эксперименты, более приближенные к реальным экосистемам.

Антибиотикорезистентность в продуктах питания

Серьезный риск для здоровья населения могут представлять и факторы антибиотикорезистентности в продуктах питания, которые были обнаружены, в частности, в водопроводной воде, кормах, молоке, яйцах, мясе и овощах [42, 48, 49]. Хотя считается, что антибиотики и факторы антибиотикорезистентности присутствуют в мясе постоянно, в зависимости от обработки, хранения и гигиены, их концентрация может значительно варьировать [50, 51].

В то время как антибиотики и факторы антибиотикорезистентности в мясе являются следствием загрязнения на бойнях и при переработке, овощи активно поглощают их из почвы или оросительной воды [42, 50], особенно если для удобрения используется навоз [51, 52]. В результате исследований группы Wang X. и соавт. [53] и обзоре Tasho R. и соавт. [52] был выявлен рост количества генов антибиотикорезистентности в овощах, выращенных в хозяйствах, где навоз использовался более 3 лет.

Фрукты и овощи признаются безопасными для употребления человеком, если содержание антибиотиков в них не превышает установленного порога. Аналогичным образом, рыба и морепродукты, которые подверглись обработке антибиотиками, могут употребляться в пищу, как их выдержат в воде без антибиотиков в течение периода выведения [42, 54]. Однако, остатки антибиотиков в продуктах питания представляют собой гораздо меньшую проблему, чем гены антибиотикорезистентности. При этом мытье фруктов и овощей в питьевой водопроводной воде может быть не всегда эффективно, поскольку и в самой воде ряд исследователей обнаруживали гены антибиотикорезистентности [42, 53]. Также следует учитывать эндофитную микробиоту растений, которая также может быть переносчиком генов антибиотикорезистентности [54].

С другой стороны, ни один продукт питания не стерилен, и существует три основных типа микробного «загрязнения»: резидентная пищевая микробиота, патогенные микроорганизмы и бактерии, вызывающие порчу продуктов. Так, на протяжении всей своей истории люди полагались на резидентные бактерии, чтобы запустить процесс естественной ферментации. К примеру, цель-

ное зерно содержит целый ряд пробиотических молочнокислых бактерий [55, 56] с рядом представителей родов *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* и *Enterococcus*, способных осуществлять ферментацию закваски. Бактериальные и грибковые эндофиты также известны как пробиотики растительного происхождения и широко представлены в зерновых [57, 58] и бобовых [59].

Совместная циркуляция комменсалов и патогенов в пищевой цепи, кишечнике человека и животных, и окружающей среде в целом предоставляет огромные возможности для обмена генетическим материалом, в частности через мобильные генетические элементы, что приводит к появлению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [60]. Транспозоны, плазмиды, инсерционные последовательности и лизогенные бактериофаги могут ускорять распространение факторов патогенности, что приводит к повышению способности микроорганизмов адаптироваться к новым нишам заболеваний [20, 61]. Так, в исследовании Ghaly T. и соавт. было продемонстрировано, что наличие клинического интегрона 110 класса 1 в штамме *Enterobacter cloacae* из листьев шпината обеспечивает вероятный путь передачи интегров микробиоте человека. Это позволяет предположить, что предковые интегроны класса 1 могли попасть в антропогенное окружение через пищу [62]. Также в научном и медицинском сообществе растет обеспокоенность по поводу распространения генов приобретенной резистентности с помощью МГЭ в комменсалах и потенциальных патогенах, обнаруженных в пищевой цепи, например, в микробиомах овощей [63].

Таким образом, необходим постоянный мониторинг генов антибиотикорезистентности и МГЭ в бактериях из продуктов не только животного, но растительного происхождения с целью контроля использования антибиотиков в навозе и сельском хозяйстве, чтобы сохранить эффективность антибактериальных препаратов для лечения инфекций в клинической практике. При этом необходимы конкретные правила по оценке, управлению или минимизации потенциальных рисков такого мониторинга.

Концепция единого здоровья

Сегодня такое широкое видение потенциальных факторов, влияющих на распространение антибиотикорезистентности в окружающей среде, набирает все больший резонанс в рамках концепции «Единого Здоровья» (One Health), предложенной ВОЗ [64–66].

«Единое здоровье» – это комплексный подход, направленный на достижение устойчивого баланса и оптимизацию здоровья людей, животных и экосистем. В основе подхода лежит понимание взаимосвязи здоровья людей, домашних и диких животных, растений и окружающей среды. Это должно стимулировать представителей многочисленных направлений для совместной работы по проведению исследований и комплексному мониторингу основных возбудителей и факторов антибиотикорезистентности. При этом одним из приоритетов

должно оставаться своевременное удовлетворение коллективных потребностей в пище, воде, энергии и воздухе с учетом целей устойчивого развития и мер по борьбе с изменением климата.

«Единое здоровье» включает в себя следующие ключевые принципы: 1. равенство между секторами и дисциплинами; 2. социально-политический и мультикультурный паритет; 3. социально-экологическое равновесие; 4. ответственность людей за изменение поведения и принятие устойчивых решений; 5. междисциплинарность и многоотраслевое сотрудничество, которое должно включать все отрасли знания, имеющие отношение к изучаемой проблеме [65, 66].

Особенное внимание концепция «Единого здоровья» акцентирует на «микробиологической» взаимосвязи человека, растений, животных и окружающей среды. Однако до недавнего времени в рамках концепции рассматривались в первую очередь только зоонозные патогены, вирусные векторы и антибиотикорезистентность. За последнее десятилетие, между тем, стало очевидно, что микробные сообщества играют и положительную роль в рамках этого взаимодействия, как неотъемлемый компонент, питательной цепочки, с одной стороны, и как участник важнейших метаболических процессов – с другой [67, 68].

Заключение

Сегодня на фоне роста антибиотикорезистентности эффективность многих антибиотиков стремительно снижается [1–3]. Устойчивость к антибиотикам существовала еще до начала их клинического применения,

а с момента наступления «антибиотической эры» разработка и использование антибиотиков происходили параллельно с развитием антибиотикорезистентности [4]. Микроорганизмы выработали множество стратегий, чтобы противостоять токсическому действию большинства антибиотиков, которые используются в медицине и сельском хозяйстве. Эта проблема как никогда актуальна сегодня, особенно с появлением экстремальной резистентности и панрезистентности [69].

Поэтому сегодня для сохранения потенциала существующих антибактериальных препаратов и с целью борьбы с антибиотикорезистентностью необходимо оценить все возможные источники ее появления. Одним из таких источников, который в течение длительного времени ускользал от внимания экспертов, может быть почва, в частности земли сельскохозяйственного назначения. Являясь одним из основных источников питания для людей, почва становится и крупнейшим стоком факторов антибиотикорезистентности продуктов животноводства и коммунальных отходов. Кроме того, на фоне применения органических и неорганических удобрений и пестицидов может формироваться перекрестная резистентность. В связи с этим необходим комплексный анализ почв с точки зрения потенциально патогенных микроорганизмов и их антибиотикорезистентности вместе с оценкой связи такой устойчивости между бактериями региональных почв и лечебно-профилактических учреждений.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект FSSS-2024-0022 (регистрационный номер: 1023112900147 от 31.01.2024 г.).

Литература

1. Salam M.A., Al-Amin M.Y., Salam M.T., Pawar J.S., Akhter N., Rabaan A.A., et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946
2. FAO. 2021. The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021-2025. DOI: 10.4060/cb5545en
3. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
4. Sharma S., Chauhan A., Ranjan A., Mathkor D.M., Haque S., Ramniwas S., et al. Emerging challenges in antimicrobial resistance: implications for pathogenic microorganisms, novel antibiotics, and their impact on sustainability. *Front Microbiol*. 2024;15:1403168. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1403168
5. Okeke I.N., de Kraker M.E.A., Van Boeckel T.P., Kumar C.K., Schmitt H., Gales A.C., et al. The scope of the antimicrobial resistance challenge. *Lancet*. 2024;403(10442):2426-2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00876-6
6. Abbas A., Barkhouse A., Hackenberger D., Wright G.D. Antibiotic resistance: a key microbial survival mechanism that threatens public health. *Cell Host Microbe*. 2024; 32(6):837-851. DOI: 10.1016/j.chom.2024.05.015
7. Daudova A.D., Demina Yu.Z., Ginatullina G.N., Abdrakhmanova R.O., Baeva G.R., Yasenyavskaya A.L., et al. Antibiotic resistance. The challenge of modernity. *Antibiotics and chemotherapy*. 2023;68(3-4):66-75. Russian. (Даудова А.Д., Демина Ю.З., Генатуллина Г.Н., Абдрахманова Р.О., Баева Г.Р., Ясенявская А.Л., Рубальский О.В. Антибиотикорезистентность. Вызов современности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68(3-4):66-75.) DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75

8. Sulayyim H.J.A., Ismail R., Hamid A.A., Ghafar N.A. Antibiotic resistance during COVID-19: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):11931. DOI: 10.3390/ijerph191911931
9. Maistrenko M.A., Yakusheva E.N., Titov D.S. Analysis of the problem of antibiotic resistance. *Antibiotics and chemotherapy*. 2023;68(5-6):39-48. Russian. (Майстренко М.А., Якушева Е.Н., Титов Д.С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(5-6):39-48.) DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48
10. Clinical recommendations «Prevention of infections in the surgical area». Year of approval: 2018. Developer: Non-profit partnership «National Association of Specialists in the Control of infections related to the provision of medical care» (NP «NASKI»). Available at: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/Profilaktika-IOKHV_Klinicheskie-rekomendacii_2018.pdf. Accessed March 31, 2025. Russian. (Клинические рекомендации «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства». Год утверждения: 2018. Разработчик: Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»). Доступно по адресу: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/Profilaktika-IOKHV_Klinicheskie-rekomendacii_2018.pdf. Ссылка активна на 31 марта 2025 г.)
11. AMRhub. A virtual entry point for an ecosystem of unique web products dedicated to antimicrobial resistance issues. Available at: <https://amrhub.ru/>. Accessed March 31, 2025 г. Russian. (AMRhub. Виртуальная точка входа экосистемы уникальных веб-продуктов, посвященных вопросам антимикробной резистентности. Доступно по адресу: <https://amrhub.ru/>. Ссылка активна на 31 марта 2025 г.)
12. Strategy for preventing the spread of antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the period up to 2030 dated September 25, 2017 No. 2045-р. Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/. Accessed May 4, 2025. Russian. (Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/. Ссылка активна на 4 мая 2025 г.)
13. Zhu Y.G., Zhao Y., Zhu D., Gillings M., Penuelas J., Ok Y.S., et al. Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environ Int*. 2019;131:105059. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105059
14. Keck N., Treilles M., Gordoncillo M., Ivette O.L.I., Dauphin G., Dorado-Garcia A., et al. A systematic approach toward progressive improvement of national antimicrobial resistance surveillance systems in food and agriculture sectors. *Front Vet Sci*. 2023;9:1057040. DOI: 10.3389/fvets.2022.1057040
15. Singh B., Bhat A., Ravi K. Antibiotics misuse and antimicrobial resistance development in agriculture: a global challenge. *Environ Health (Wash)*. 2024;2(9):618-622. DOI: 10.1021/envhealth.4c00094
16. Thanner S., Drissner D., Walsh F. Antimicrobial resistance in agriculture. *mBio*. 2016;7(2):e02227-15. DOI: 10.1128/mBio.02227-15
17. Abat C., Fournier P.E., Jimeno M.T., Rolain J.M., Raoult D. Extremely and pandrug-resistant bacteria extra-deaths: myth or reality? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1687-1697. DOI: 10.1007/s10096-018-3300-0
18. Sharma J., Sharma D., Singh A., Sunita K. Colistin resistance and management of drug resistant infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022;2022:4315030. DOI: 10.1155/2022/4315030
19. Samtiya M., Matthews K.R., Dhewa T., Puniya A.K. Antimicrobial resistance in the food chain: trends, mechanisms, pathways, and possible regulation strategies. *Foods*. 2022;11(19):2966. DOI: 10.3390/foods11192966
20. Caniça M., Manageiro V., Abriouel H., Moran-Gilad J., Franz C.M.A.P. Antibiotic resistance in foodborne bacteria. *Trends in Food Science & Technology*. 2019;84:41-44. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.08.001
21. Mutua F., Sharma G., Grace D., Bandyopadhyay S., Shome B., Lindahl J. A review of animal health and drug use practices in India, and their possible link to antimicrobial resistance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):103. DOI: 10.1186/s13756-020-00760-3
22. Schrijver R., Stijntjes M., Rodríguez-Baño J., Tacconelli E., Babu Rajendran N., Voss A. Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):577-590. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.013
23. Federal Law No. 492-FZ dated December 30, 2020 «On Biological Safety in the Russian Federation», containing the main provisions on the main biological risks to the population and ways to control and prevent them. Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400056868. Accessed March 31, 2025. Russian (Федеральный закон от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации», в котором приведены основные положения об основных биологических рисках для населения и способах их контроля и предупреждения. Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400056868. Ссылка активна на 31 марта 2025 г.)
24. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated November 2, 2022 No. 776 «On Approval of the Procedure for Prescribing Medicinal Products for Veterinary Use, the List of Medicinal Products for Veterinary Use, including Antimicrobial Drugs for Veterinary Use, Available on Prescription for a Medicinal Product or at the Request of a Veterinary Organization or an Organization (Individual Entrepreneur) Engaged in the breeding, rearing and Maintenance of Animals, the Form of prescription a form for a medicinal product for veterinary use, the forms of the requirement of a veterinary organization or an organization (individual entrepreneur)...» Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405745219/. Accessed March 31, 2025. Russian (Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 2 ноября 2022 г. № 776 «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов для ветеринарного применения, перечня лекарственных средств для ветеринарного применения, в том числе антимикробных препаратов для ветеринарного применения, отпускаемых по

- рецепту на лекарственный препарат или по требованию ветеринарной организации или организации (индивидуального предпринимателя), осуществляющей (осуществляющего) разведение, выращивание и содержание животных, формы рецептурного бланка на лекарственный препарат для ветеринарного применения, формы требования ветеринарной организации или организации (индивидуального предпринимателя)....» Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405745219/. Ссылка активна на 31 марта 2025 г.)
25. Xiao R., Huang D., Du L., Song B., Yin L., Chen Y., et al. Antibiotic resistance in soil-plant systems: a review of the source, dissemination, influence factors, and potential exposure risks. *Sci Total Environ.* 2023;869:161855. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.161855
 26. Li S., Ondon B.S., Ho S.H., Li F. Emerging soil contamination of antibiotics resistance bacteria (ARB) carrying genes (ARGs): new challenges for soil remediation and conservation. *Environ Res.* 2023;219:115132. DOI: 10.1016/j.envres.2022.115132
 27. Han B., Ma L., Yu Q., Yang J., Su W., Hilal M.G., et al. The source, fate and prospect of antibiotic resistance genes in soil: a review. *Front Microbiol.* 2022;13:976657. DOI: 10.3389/fmicb.2022.976657
 28. Lee J.H., Park K.S., Jeon J.H., Lee S.H. Antibiotic resistance in soil. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1306-1307. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30675-3
 29. Pino-Hurtado M.S., Fernández-Fernández R., Torres C., Robredo B. Searching for Antimicrobial-producing bacteria from soils through an educational project and their evaluation as potential biocontrol agents. *Antibiotics (Basel).* 2023;13(1):29. DOI: 10.3390/antibiotics13010029
 30. Xu Y., Li H., Tan L., Li Q., Liu W., Zhang C., et al. What role does organic fertilizer actually play in the fate of antibiotic resistance and pathogenic bacteria in planting soil? *J Environ Manage.* 2022;317:115382. DOI: 10.1016/j.jenvman.2022.115382
 31. Liao H., Li X., Yang Q., Bai Y., Cui P., Wen C., et al. Herbicide selection promotes antibiotic resistance in soil microbiomes. *Mol Biol Evol.* 2021;38(6):2337-2350. DOI: 10.1093/molbev/msab029
 32. Li X., Zhu L., Zhang S.Y., Li J., Lin D., Wang M. Characterization of microbial contamination in agricultural soil: a public health perspective. *Sci Total Environ.* 2024;912:169139. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.169139
 33. Kaviani Rad A., Astaykina A., Streletskii R., Afsharyzad Y., Etesami H., Zarei M., et al. An overview of antibiotic resistance and abiotic stresses affecting antimicrobial resistance in agricultural soils. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(8):4666. DOI: 10.3390/ijerph19084666
 34. Cerqueira F., Matamoros V., Bayona J.M., Berendonk T.U., Elsinga G., Hornstra L.M., et al. Antibiotic resistance gene distribution in agricultural fields and crops. A soil-to-food analysis. *Environ Res.* 2019;177:108608. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108608
 35. Sun Y., Qiu T., Gao M., Shi M., Zhang H., Wang X. Inorganic and organic fertilizers application enhanced antibiotic resistance in greenhouse soils growing vegetables. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;179:24-30. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.039
 36. Wang F., Chen S., Wang Y., Zhang Y., Hu C., Liu B. Long-term nitrogen fertilization elevates the activity and abundance of nitrifying and denitrifying microbial communities in an upland soil: implications for nitrogen loss from intensive agricultural systems. *Front Microbiol.* 2018;9:2424. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02424
 37. Kang Y., Hao Y., Shen M., Zhao Q., Li Q., Hu J. Impacts of supplementing chemical fertilizers with organic fertilizers manufactured using pig manure as a substrate on the spread of tetracycline resistance genes in soil. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016;130:279-288. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.04.028
 38. Stanley D., Batacan R.Jr., Bajagai Y.S. Rapid growth of antimicrobial resistance: the role of agriculture in the problem and the solutions. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(21):6953-6962. DOI: 10.1007/s00253-022-12193-6
 39. Krzemiński P., Markiewicz M., Popowska P. Entry routes of antibiotics and antimicrobial resistance in the environment. In: Hashmi MZ (ed) *Antibiotics and antimicrobial resistance genes*. Springer; 2020. pp. 415-434.
 40. Nicholson F., Chambers B., Lord E., Bessey R., Misselbrook T. Estimates of manure volumes by livestock type and land use for England and Wales. NERC Environmental Information Data Centre. In: *Hydrology UCFE* (ed); 2016.
 41. Nölvak H., Truu M., Kanger K., Tampere M., Espenberg M., Loit E., et al. Inorganic and organic fertilizers impact the abundance and proportion of antibiotic resistance and integron-integrase genes in agricultural grassland soil. *Sci Total Environ.* 2016;562:678-689. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.035
 42. Roberts M.C. Antibiotics and resistance in the environment. *Antimicrobial resistance in the 21st century*. Fong I.W., Shlaes D., Drlica K. (eds). 2018. pp. 383-408.
 43. Liao H., Li X., Yang Q., Bai Y., Cui P., Wen C., et al. Herbicide selection promotes antibiotic resistance in soil microbiomes. *Mol Biol Evol.* 2021;38(6):2337-2350. DOI: 10.1093/molbev/msab029
 44. Kurenbach B., Hill A.M., Godsoe W., van Hamelsveld S., Heinemann J.A. Agrichemicals and antibiotics in combination increase antibiotic resistance evolution. *PeerJ.* 2018;6:e5801. DOI: 10.7717/peerj.5801
 45. Xu X., Zarecki R., Medina S., Ofaim S., Liu X., Chen C., et al. Modeling microbial communities from atrazine contaminated soils promotes the development of biostimulation solutions. *ISME J.* 2019;13(2):494-508. DOI: 10.1038/s41396-018-0288-5
 46. Staub J.M., Brand L., Tran M., Kong Y., Rogers S.G. Bacterial glyphosate resistance conferred by overexpression of an *E. coli* membrane efflux transporter. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2012;39(4):641-647. DOI: 10.1007/s10295-011-1057-x
 47. Comont D., Lowe C., Hull R. Evolution of generalist resistance to herbicide mixtures reveals a trade-off in resistance management. *Nat Commun.* 2020;11:3086. DOI: 10.1038/s41467-020-16896-0
 48. Arsène M.M.J., Davares A.K.L., Podoprigora I.V., Smolyakova L.A., Sarra S., Khelifi I., et al. The public health issue of antibiotic residues in food and feed:

- causes, consequences, and potential solutions. *Vet World*. 2022;15(3):662-671. DOI: 10.14202/vetworld.2022.662-671
49. Brunn A., Kadri-Alabi Z., Moodley A., Guardabassi L., Taylor P., Mateus A., et al. Characteristics and global occurrence of human pathogens harboring antimicrobial resistance in food crops: a scoping review. *Front Sustain Food Syst*. 2022;6:824714. DOI: 10.3389/fsufs.2022.824714
 50. Xu C., Kong L., Gao H., Cheng X., Wang X. A review of current bacterial resistance to antibiotics in food animals. *Front Microbiol*. 2022;13:822689. DOI: 10.3389/fmicb.2022.822689
 51. Plaza-Rodriguez C., Mesa-Varona O., Alt K., Grobel M., Tenhagen B.A., Kaesbohrer A. Comparative analysis of consumer exposure to resistant bacteria through chicken meat consumption in Germany. *Microorganisms*. 2021;9(5):1045. DOI: 10.3390/microorganisms9051045
 52. Tasho R.P., Cho J.Y. Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: a review. *Sci Total Environ*. 2016;563-564:366-376. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.140
 53. Wang X., Ryu D., Houtkooper R.H., Auwerx J. Antibiotic use and abuse: a threat to mitochondria and chloroplasts with impact on research, health, and environment. *BioEssays*. 2015;37(10):1045-1053. DOI: 10.1002/bies.20150 0071
 54. Bhattacharjee M.K. Development of resistance to antibiotics. In: Bhattacharjee MK (ed) *Chemistry of antibiotics and related drugs*. Springer; 2016. pp. 27-48.
 55. Wu H., Rui X., Li W., Xiao Y., Zhou J., Dong M. Whole-grain oats (*Avena sativa* L.) as a carrier of lactic acid bacteria and a supplement rich in angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides through solid-state fermentation. *Food Funct*. 2018;9(4):2270-2281. DOI: 10.1039/C7FO01578J
 56. Ahlawat O.P., Yadav D., Kashyap P.L., Khippal A., Singh G. Wheat endophytes and their potential role in managing abiotic stress under changing climate. *J Appl Microbiol*. 2022;132(4):2501-2520. DOI: 10.1111/jam. 15375
 57. Makar O., Kuzniar A., Patsula O., Kavulych Y., Kozlovskyy V., Wolinska A., et al. Bacterial endophytes of spring wheat grains and the potential to acquire Fe, Cu, and Zn under their low soil bioavailability. *Biology (Basel)*. 2021;10(5):409. DOI: 10.3390/biology10050409
 58. Montassier E., Valdes-Mas R., Batard E., Zmora N., Dori-Bachash M., Suez J., et al. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner. *Nat Microbiol*. 2021;6(8):1043-1054. DOI: 10.1038/s41564-021-00920-0
 59. Ruiz Mostacero N., Castelli M.V., Barolo M.I., Amigot S.L., Fulgueira C.L., Lopez S.N. Fungal endophytes in *Peperomia obtusifolia* and their potential as inhibitors of chickpea fungal pathogens. *World J Microbiol Biotechnol*. 2021;37(1):14. DOI: 10.1007/s11274-020-02954-8
 60. Jones-Dias D., Manageiro V., Caniça M. Influence of agricultural practice on mobile *bla* genes: *IncI1*-bearing CTX-M, SHV, CMY and TEM in *Escherichia coli* from intensive farming soils. *Environ Microbiol*. 2016;18(1):260-272. DOI: 10.1111/1462-2920.13021
 61. Salgueiro V., Manageiro V., Bandarra N.M., Ferreira E., Clemente L., Caniça M. Genetic relatedness and diversity of *Staphylococcus aureus* from different reservoirs: humans and animals of livestock, poultry, zoo, and aquaculture. *Microorganisms*. 2020;8(9):1345. DOI: 10.3390/microorganisms8091345
 62. Ghaly T.M., Chow L., Asher A.J., Waldron L.S., Gillings M.R. Evolution of class 1 integrons: mobilization and dispersal via food-borne 243 bacteria. *PLoS One*. 2017;12:e0179169. DOI: 10.1371/journal.pone.0179169
 63. Berg G., Erlacher A., Smalla K., Krause R. Vegetable microbiomes: is there a connection among opportunistic infections, human health and our 'gut feeling'? *Microb Biotechnol*. 2014;7:487-495. DOI: 10.1111/1751-7915.12159
 64. Fernández-Trapote E., Oliveira M., Cobo-Díaz J.F., Alvarez-Ordóñez A. The resistome of the food chain: A One Health perspective. *Microb Biotechnol*. 2024;17(7):e14530. DOI: 10.1111/1751-7915.14530
 65. Pitt S.J., Gunn A. The One Health concept. *Br J Biomed Sci*. 2024;81:12366. DOI: 10.3389/bjbs.2024.12366
 66. Mackenzie J.S., Jeggo M. The One Health approach – why is it so important? *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(2):88. DOI: 10.3390/tropicalmed4020088
 67. van Bruggen A.H.C., Goss E.M., Havelaar A., van Diepeningen A.D., Finckh M.R., Morris J.G. Jr. One Health – cycling of diverse microbial communities as a connecting force for soil, plant, animal, human and ecosystem health. *Sci Total Environ*. 2019;664:927-937. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.091
 68. Trinh P., Zaneveld J.R., Safranek S., Rabinowitz P.M. One Health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: a mini-review. *Front Public Health*. 2018;6:235. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00235
 69. Hansson K., Brenthel A. Imagining a post-antibiotic era: a cultural analysis of crisis and antibiotic resistance. *Med Humanit*. 2022;48(3):381-388. DOI: 10.1136/medhum-2022-012409