ISSN 2074-9414 (Print)
ISSN 2313-1748 (Online)

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2427
https://elibrary.ru/MGZXCF

Обзорная статья
https://fptt.ru

Оценка биологической безопасности молочных продуктов, содержащих антибиотики

О. С. Чаплыгина[1,*], О. В. Козлова[1], М. Ю. Жарко[2], А. Н. Петров[2]

[1] *Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия*

[2] *Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности, Москва, Россия*

Поступила в редакцию: 27.12.2022
Принята после рецензирования: 30.01.2023
Принята к публикации: 07.02.2023

**О. С. Чаплыгина: chapligina_95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3193-858X*
О. В. Козлова: https://orcid.org/0000-0002-2960-0216
А. Н. Петров: https://orcid.org/0000-0001-9879-482X

© О. С. Чаплыгина, О. В. Козлова, М. Ю. Жарко, А. Н. Петров, 2023

Аннотация.
Антибиотики традиционно используют для профилактики и лечения сельскохозяйственных животных. Содержание остаточного количества антибиотиков в животноводческой продукции (молоке, мясе и продуктах на их основе) является серьезной проблемой здравоохранения. Цель работы – оценка влияния контаминации молочного сырья антибиотиками на показатели качества и безопасности продуктов питания, а также оценка воздействия антибиотиков на микробиологический состав молока и возможности появления устойчивых к антибиотикам бактерий.
Объектами исследования являлись научные статьи российских и зарубежных ученых, опубликованные с 2017 по 2022 гг., посвященные изучению влияния антибиотиков на молоко и продукты его переработки. Поиск провели по базам данных PubMed, Scopus, ScienceDirect и Web of Science, а также в электронной научной библиотеке eLibrary.ru по ключевым словам: антибиотики, антибиотикорезистентность, молоко и безопасность пищевой продукции.
Анализ источников показал, что содержание антибиотиков в молоке приводит к ингибированию жизнедеятельности молочнокислых бактерий, что является причиной нарушения технологического процесса производства различных продуктов (йогуртов, сыров и т. д.). При соблюдении режимов обработки (нормализации, пастеризации и гомогенизации) исходного сырья антибиотики сохраняются в кисломолочных продуктах, связываясь со структурными компонентами молока (белками и жирами). Антибиотики из молочного сырья обнаруживаются в исходном количестве в йогуртах. При производстве сыров антибиотики переходят в сыворотку, но аминогликозиды, хинолоны и тетрациклины содержатся в готовом продукте, связываясь с белковой фракцией.
Контаминация молочного сырья антибиотиками оказывает негативное влияние на биологическую безопасность продукции и приводит к серьезным проблемам как для здоровья человека, так и для технологического процесса производства. Однако данной проблеме уделяется недостаточно внимания. Необходимо проводить исследования по оценке остаточного содержания антибиотиков в молоке и молочных продуктах для обеспечения токсикологической безопасности продукции и технологических этапов производства, а также расширять аналитические методы оценки содержания антибиотиков в продукции.

Ключевые слова. Антибиотики, продукты животного происхождения, молоко, антибиотикорезистентность, биобезопасность, бактерии

Для цитирования: Оценка биологической безопасности молочных продуктов, содержащих антибиотики / О. С. Чаплыгина [и др.] // Техника и технология пищевых производств. 2023. Т. 53. № 1. С. 192–201. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2427

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2427
https://elibrary.ru/MGZXCF

Review article
Available online at https://fptt.ru/en

Assessing the Biological Safety of Dairy Products with Residual Antibiotics

Olga S. Chaplygina[1,*], Oksana V. Kozlova[1], Maria Yu. Zharko[2], Andrey N. Petrov[2]

[1] *Kemerovo State University, Kemerovo, Russia*

[2] *All-Russian Scientific Dairy Research Institute, Moscow, Russia*

Received: 27.12.2022
Revised: 30.01.2023
Accepted: 07.02.2023

**Olga S. Chaplygina: chapligina_95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3193-858X*
Oksana V. Kozlova: https://orcid.org/0000-0002-2960-0216
Andrey N. Petrov: https://orcid.org/0000-0001-9879-482X

© O.S. Chaplygina, O.V. Kozlova, M.Yu. Zharko, A.N. Petrov, 2023

Abstract.
Antibiotics have traditionally been used to prevent and treat common diseases in farm animals. However, residual antibiotics in dairy products and meat remain a serious public health problem, which is associated with antibiotic resistance. The research objective was to assess the impact of antibiotic contamination on the quality and safety of dairy products, the microbiological composition of milk, and antibiotic-resistant bacteria.
The study featured six years of Russian and foreign scientific articles registered in PubMed (National Center for Biotechnology Information, USA), Scopus and ScienceDirect (Elsevier, the Netherlands), Web of Science (Clarivate, USA), and eLibrary.ru. The analysis involved 63 foreign and domestic sources. Residual antibiotics in milk inhibits the vital activity of lactic acid bacteria, which, in its turn, disrupts the technological process of yogurts, cheeses, etc. After such processing as normalization, pasteurization, and homogenization, antibiotics accumulate in fermented dairy products and bind with milk proteins and fats. Antibiotics, in their initial amount, enter yoghurts from dairy raw materials. In cheese production, antibiotics usually pass into the whey, but aminoglycosides, quinolones, and tetracyclines remain in the finished product because they bind with the protein fraction.
The problem of biological safety of dairy products is associated with antibiotic resistance developed by human intestinal microbiota. This problem remains understudied, and the number of scientific papers on the matter is limited.

Keywords. Antibiotics, milk, livestock products, antibiotic resistance, biosafety, dairy products, lactic acid bacteria

For citation: Chaplygina OS, Kozlova OV, Zharko MYu, Petrov AN. Assessing the Biological Safety of Dairy Products with Residual Antibiotics. Food Processing: Techniques and Technology. 2023;53(1):192–201. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-1-2427

Введение

Пищевые продукты загрязняются различными вредными веществами на всех этапах производства: от переработки сырья до употребления в пищу [1, 2]. Основные угрозы, связанные с безопасностью пищевых продуктов, включают физические, химические и биологические факторы. Антимикробные компоненты, особенно антибиотики, составляют основную часть химических факторов [3]. Антибиотики могут быть природными, полусинтетическими и синтетическими соединениями.

Антибиотики используются в животноводстве уже более 60 лет для лечения заболеваний, стимуляции роста, профилактики и повышения эффективности кормления [4, 5]. По оценкам экспертов, применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных составляет 73 % их мирового использования. По прогнозам ученых, к 2030 г. ожидается увеличение продаж антибиотиков в животноводстве на 11,5 %

Бесконтрольное применение антибиотиков приводит к тому, что их остаточные количества попадают в продукты животного происхождения: молоко, яйца, мясо и др. [6]. Согласно литературным данным молоко в наибольшей степени подвержено контаминации антибиотиками [7]. Это связано с тем, что мастит является наиболее частым инфекционным заболеванием молочных коров [8]. Во всем мире около 25 % всех лактирующих коров ежегодно получает антибиотикотерапию для предупреждения возникновения мастита [9].

Молоко является востребованным продуктом среди населения, его потребление оценивается около 600 млн т на конец 2022 г., поэтому безопасность молока является важной проблемой. Антибиотики считаются основным загрязняющим веществом, поскольку они попадают в процесс доения молочных коров [10, 11]. Тетрациклин, β-лактамы, хинолоны, сульфаниламиды, стрептомицин и хлорамфеникол являются наиболее часто используемыми антибиотиками у молочного скота. Их остаточное количество в молоке неблагоприятно влияет на здоровье человека, увеличивая риск аллергии у восприимчивого населения, а также появления резистентных бактерий [12, 13]. В целях безопасности для здоровья человека были установлены максимально допустимые уровни остаточного содержания антибиотиков для каждого класса: от 2 до 1500 мкг/кг [14]. Остаточное содержание антибиотиков в пределах максимально допустимого уровня не оказывает неблагоприятного воздействия на здоровье человека, даже если они ежедневно будут поступать в его организм на протяжении всей жизни. Однако использование противомикробных препаратов в животноводстве и их роль в развитии устойчивости к таким препаратам представляет собой проблему для здравоохранения [15].

В дополнение к устойчивости к антибиотикам необходимо учитывать их технологическое воздействие в молочной промышленности [16]. Во многих исследованиях сообщается, что частичная деградация β-лактамов, амфениколов, сульфаниламидов, макролидов, тетрациклинов и аминогликозидов зависит от температуры. Также в некоторых работах указывается, что не все технологические температурные режимы при производстве кисломолочных продуктов способны привести к разрушению антибактериальных препаратов [17]. При производстве творога антибиотики в молоке могут сохраняться в зависимости от их физико-химических свойств и способности взаимодействовать с жиром и/или белками молока при производстве молочных продуктов [18]. Это является важным фактором, поскольку побочные продукты производства сыра, такие как сыворотка, перерабатываются при производстве молочнокислых продуктов и используются в кормлении животных [19].

Перенос этих препаратов в молоко, предназначенное для производства кисломолочных продуктов, может привести к технологическим последствиям, что приведет к снижению качества конечных продуктов и экономическим последствиям для молочной промышленности [19]. Из-за наличия остаточного количества антибиотиков процессы ферментации, происходящие при производстве сыра, йогурта или других кисломолочных продуктов, частично или полностью подавляются, поскольку они вызывают серьезные нарушения в развитии молочнокислых бактерий и подавлении продукции молочной кислоты, а также проблемы с коагуляцией [20]. Кроме того, эти вещества могут быть причиной ухудшения органолептических показателей, а также способствуют отбору нежелательных штаммов в конечных продуктах [21, 22].

Технологическое влияние антибиотиков на процесс ферментации молочных продуктов недостаточно изучено, но используемые молочнокислые бактерии чувствительны к антибактериальным препаратам [23, 24]. Многие ученые пришли к единому мнению о том, что существует необходимость установления уровня максимально допустимого содержания антибиотиков не только для обеспечения безопасных токсикологических уровней, но и безопасных технологических уровней, тем самым снизив риски нарушения технологических процессов [25–28]. Кроме того, эффект, который может вызвать присутствие антибиотиков в концентрациях ниже максимально допустимого уровня, остается неизученным [29].

Цель работы – оценка влияния контаминации молочного сырья антибиотиками на показатели качества и безопасности продуктов питания, а также оценка воздействия антибиотиков на микробиологический состав молока и возможности появления устойчивых к антибиотикам бактерий.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие задачи:

– оценить влияние остаточного количества антибиотиков на показатели качества и безопасности молока и продуктов его переработки;
– изучить специфичность воздействия различных видов антибиотиков на технологические свойства молочного сырья;
– рассмотреть механизм появления устойчивых к антибиотикам молочнокислых бактерий;
– обосновать дальнейшие исследования по изучению влияния антибиотиков на различные группы молочнокислых бактерий.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлась общедоступная научная литература, посвященная изучению влияния антибиотиков на молоко и продукты его переработки, а также на качественные показатели готовой продукции. Поиск научной литературы осуществлялся в следующих информационных базах данных: PubMed (National Center for Biotechnology Information, США), Scopus и ScienceDirect (Elsevier, Нидерланды), на платформе Web of Science (Clarivate, США) и в отечественной электронной библиотеке eLibrary.ru. Обзор включал анализ исследовательских, концептуальных и обзорных публикаций, соответствующих тематике запроса. Поиск проводился по следующим ключевым словам: антибиотики, антибиотикорезистентность, молоко и

безопасность пищевой продукции. Глубина поиска составила 6 лет (с 2017 по 2022 гг.), язык поиска – английский, японский и русский.

В рамках данной работы провели аналитический обзор 63 зарубежных и отечественных научных литературных источников.

Результаты и их обсуждение

Одним из приоритетных направлений молочной отрасли является производство молока, соответствующего санитарно-гигиеническим нормам и требованиям перерабатывающих предприятий. Решение данной проблемы важно с точки зрения обеспечения безопасного и полноценного питания людей. В связи с этим крупные перерабатывающие предприятия принимают молоко с учетом как традиционных показателей, так и ряда других требований, уделяя особое внимание показателям безопасности продукции [3].

Важность обеспечения безопасности молока и молочных продуктов продиктована ТР ТС 021/2011 и ТР ТС 033/2013, в которых устанавливаются правила, формы оценки и подтверждения соответствия молока и молочной продукции требованиям закона.

Наличие антибиотиков в молоке является проблемой, влияющей на биобезопасность молочных продуктов. Молоко и продукты его переработки являются продукцией наиболее подверженной загрязнению остаточным количеством антибиотиков (рис. 1).

При обнаружении в молоке антибиотиков его относят к несортовому, что приводит к экономическим потерям. Поэтому изготовитель обязан обеспечить безопасность сырого молока и строго контролировать регламентируемые допустимые уровни. Целесообразнее обеспечить полное отсутствие в молоке остаточного количества лекарственных средств (в том числе антибиотиков), применяемых в животноводстве в целях откорма, лечения скота и/или профилактики заболеваний [15].

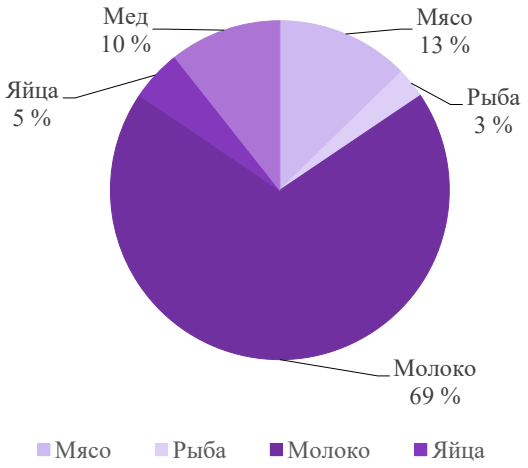


Рисунок 1. Содержание антибиотиков в различных группах продуктов питания [28]

Figure 1. Content of antibiotics in various food groups [28]

Информация о переносе антибактериальных препаратов из молока в молочные продукты основана на модельных экспериментах, в ходе которых в молоко, не содержащее антибиотики, добавляют заданное количество препарата и анализируют результаты в зависимости от способа обработки. Было доказано, что перенос антибиотиков зависит от условий производственного процесса и обработки сырья [30].

Помимо молока, наиболее потребляемыми молочными продуктами являются йогурт и сыр. Хотя процесс приготовления йогурта может различаться в зависимости от его типа, почти во всех случаях производство включает первый этап – пастеризацию молока. Термическая обработка приводит к разложению остаточного количества антибиотиков и снижению концентрации и биологической активности [31]. Однако значения, приведенные в научной литературе, отличаются в зависимости от исследуемого антибиотика, пищевой матрицы, применяемой температуры и времени обработки. Температура и продолжительность обработки являются основными факторами, влияющими на скорость деградации антибиотиков, но их действие различается в зависимости от антибиотика. Обработка, применяемая для пастеризации молока, незначительно снижает концентрацию большинства антибиотиков [32]. По этой причине йогурты, приготовленные из молока, контаминированного антибиотиками, обычно содержат равную или меньшую концентрацию антибиотиков, чем молоко, используемое для их производства [33].

A. Gajda с соавторами показали, что распределение антибиотиков между фракциями молока основано на их липофильности [34]. Авторы изучили распределение пенициллина G, сульфадиметоксина, окситетрациклина и эритромицина между молочным жиром и фракциями обезжиренного коровьего молока. Было установлено, что более 90 % этих антибиотиков остаются в обезжиренном молоке. В других исследованиях также было обнаружено, что тетрациклины и сульфаниламиды остаются в обезжиренном молоке в количестве более 80 % [35, 36]. Хлорамфеникол сохраняется в продуктах с высоким содержанием жира, таких как масло и сметана [37].

В мире производится большое количество видов сыра, различающихся по происхождению молока, его обработке и технологии, применяемой для их производства [33, 38]. Некоторые авторы изучали распределение различных антибиотиков между белковой фракцией и сывороткой после введения их в коровье, овечье и козье молоко [39–43].

Исследования подтверждают, что удержание антибиотиков в сыре зависит от их растворимости в воде и способности взаимодействовать с жировой и/или белковой фракцией [29]. Таким образом, β-лактамные антибиотики переходят в сыворотку из-за их гидрофильной природы, благодаря чему обнаруживаются в сырах в очень низких концентрациях [31, 44].

В дополнение к β-лактамам наиболее изученными антибиотиками являются тетрациклины. Было показано, что в опытных образцах (коровьих, овечьих и козьих сырах) тетрациклины сохраняются в сыре [33, 35, 41]. J. Giraldo и др. пришли к выводу, что аминогликозиды, хинолоны и тетрациклины имеют более высокую восприимчивость к сохранению в белковой фракции, поскольку снижается антибиотическая активность в сыворотке с 84 до 100 % для этих классов антибиотиков [29].

В исследованиях [33, 45] представлены данные, описывающие изменения, происходящие с антибиотиками во время созревания сыра. На 30 сутки созревания сыра Трончон в исследуемых образцах не были обнаружены остатки β-лактамов и эритромицина [33]. Однако были обнаружены хинолоны, энрофлоксацин и ципрофлоксацин в количестве 30–45 % от их начальной концентрации [29, 46]. Следовательно, концентрация антибиотиков в сырах снижается в ходе длительного созревания, что связано с деградацией молекул. Процесс деградации зависит от условий созревания продукта, которые отличаются для разных видов сыра.

Проанализировав процесс переноса остаточного количества антибиотиков из молока в молочные продукты, необходимо понять, какое влияние они оказывают на микробиологический состав молочных продуктов. На проблему наличия антибиотиков в молоке указывал в 1948 г. I. Castl, который сообщил, что молоко из вымени, обработанного пенициллином, может препятствовать производству молочных продуктов. Он показал, что остатки пенициллина в концентрациях 0,1–1 МЕ (международные единицы) ингибируют рост заквасочных культур. Эта публикация стала стимулом для проведения серии исследований, направленных на определение влияния антибиотиков на активность заквасочных культур и качество молочных продуктов. Это вызвало широкую дискуссию в научной и профессиональной литературе, которая продолжается и сегодня, о чем свидетельствует ряд научных работ [16].

Наличие остаточного количества антибиотиков в молоке, предназначенном для производства кисломолочных продуктов, может влиять на технологические процессы, вызывая снижение качества конечной продукции, и может иметь экономические последствия для молочной отрасли. Их присутствие может повлиять на рост заквасочных культур, свертывание молока и образование белкового сгустка, а также на изменение органолептических показателей готовой продукции [1].

Молочнокислые бактерии формируют вкус, аромат и текстуру кисломолочных продуктов, а также используются в качестве заквасок для производства кисломолочных продуктов [47]. Данные о чувствительности заквасочных культур к антимикробным препаратам в литературе часто отличаются, поскольку отдельные штаммы одного и того же вида молочнокислых бактерий могут проявлять разную чувствительность [48]. Факторы, влияющие на чувствительность чистых культур молочнокислых бактерий, включают тип культуры и ее состав (монокультура или смешанная культура), а также тип противомикробного препарата (механизм действия антибиотика на микробную клетку) [46]. Большинство проблем, вызванных остаточным количеством антибиотиков, связаны с тем, что они частично или полностью подавляют развитие молочнокислых бактерий и ингибируют выработку молочной кислоты этими бактериями. Снижение pH важно, например, в процессе сыроварения, т. к. повышает активность ферментов и скорость коагуляции, что важно для твердых и долго созревающих сыров [19].

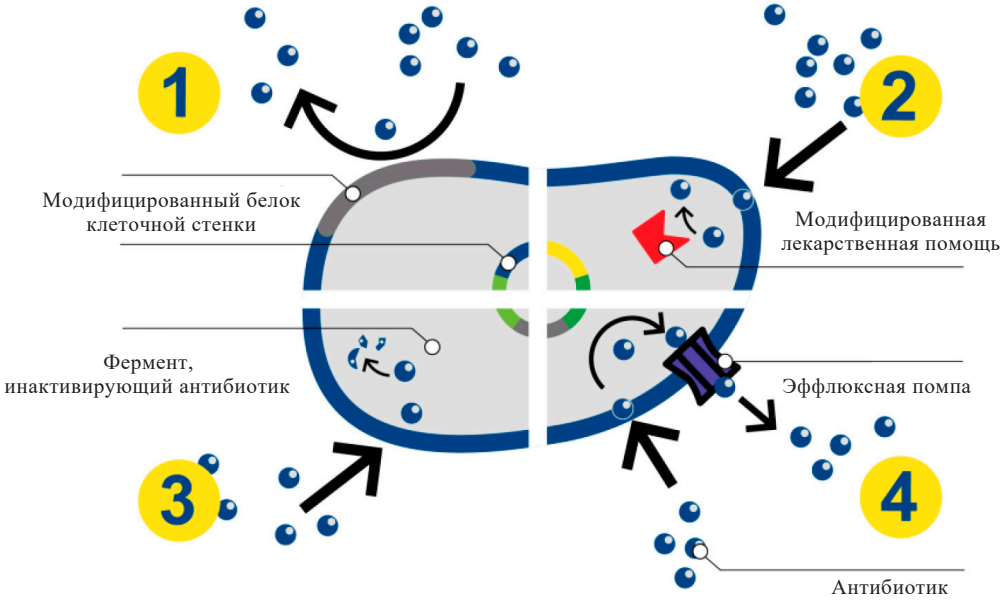
В работе F. M. Treiber и H. Beranek-Knauer рассматривалась чувствительность различных заквасочных культур, используемых в производстве сыра и йогурта, к различным антибиотикам, а также представлены данные о концентрациях антибиотиков, вызывающих частичное или полное ингибирование активности (роста бактерии) заквасочных культур [1]. Было установлено, что заквасочные культуры проявляют различную чувствительность в зависимости от вида и количества антибиотиков. В своей работе P. Navrátilova с коллегами проанализировали чувствительность молочнокислых бактерий, выделенных из йогурта, к антибиотикам цефалоспоринового ряда [16]. В результате было установлено, что даже очень низкие концентрации противомикробных препаратов в молоке (например, 100 мкг/кг максимально допустимого уровня для цефтиофура) ингибировали рост и активность молочнокислых культур.

Было обнаружено, что изоляты из йогурта более устойчивы к стрептомицину и более восприимчивы к пенициллину, чем сырные закваски. В работе M. Rezaee и F. Khalilian сообщается, что добавление пенициллина в молоко для производства сыра чеддер вызывало задержку выработки молочной кислоты [49]. Кроме того, при определенной дозе антибиотика для образцов созревших сыров показано высокое значение pH и недопустимые органолептические характеристики, такие как пастообразная консистенция и ферментированный или дрожжевой аромат.

Изменения органолептических и физико-химических параметров готового продукта (йогурта) под действием ряда антибиотиков были изучены в работе M. Britzi и F. Schwartsburd [50]. Установлено, что некоторые β-лактамные антибиотики (ампициллин, цефалексин и цефтиофур) в концентрациях ниже максимально допустимого уровня и пенициллин G с концентрацией выше максимально допустимого уровня задерживают образование сгустка на 40 и более минут [51]. Было показано, что наличие амоксициллина и энрофлоксацина в различных концентрациях в исходном сырье (козьем и овечьем молоке) не влияло на исследуемый процесс [52].

Несмотря на то что наличие антибиотиков в молоке негативно влияет на технологические процессы, они могут служить источником появления антибиотикорезистентных бактерий. Наибольшую угрозу применения антибиотиков представляет возникновение и распространение антибиотикорезистентности у патогенных бактерий [3, 49]. Приобретенная устойчивость к некоторым противомикробным препаратам настолько широко распространена, что их эффективность при лечении опасных для жизни человека инфекций снижается [53]. Селективное давление, вызванное использованием антибиотиков, имеет определяющее значение в появлении резистентных бактерий. В бактериальной популяции, подвергшейся воздействию антибиотиков, у некоторых бактерий развивается устойчивость к антибиотикам, и под селективным давлением микроорганизмы могут передать гены устойчивости в популяции (рис. 2) [54]. Таким образом, присутствие остаточного количества антибиотиков по всей пищевой цепи может вызывать развитие переносимой антибиотикорезистентности не только у патогенов, но и у комменсальных бактерий, включая молочнокислые [55, 56].

Проанализированы экспериментальные исследования и обзоры, описывающие профиль резистентности молочнокислых бактерий, в которых было установлено наличие в их геноме мобильных элементов (плазмид, транспозонов и интегронов) и инсерционных последовательностей, ответственных за внутри- и межвидовой перенос генетического материала [58, 59]. Подобные последовательности также были обнаружены у молочнокислых бактерий, выделенных из сыра [60]. В некоторых исследованиях сообщалось об обнаружении антибиотикорезистентности и факторов вирулентности молочнокислых бактерий из пищевых продуктов, включая йогурты и творог [61, 62]. Пробиотический потенциал многих бактерий подтверждает идею об их потенциальной способности колонизировать



1 – мембрана бактериальной клетки образует непроницаемый барьер, блокирующий антибиотики; 2 – модификация мишени: модификация компонентов бактерий, на которые нацелен антибиотик; 3 – модификация антибиотика: клетка вырабатывает вещества (обычно белок, называемый «ферментом»), которые инактивируют антибиотик до того, как он сможет нанести вред бактериям; 4 – механизм эффлюксной помпы: антибиотик активно выкачивается из бактерий, поэтому он не может нанести вред бактериям

Рисунок 2. Механизм антибиотикорезистентности [57]

Figure 2. Mechanism of antibiotic resistance [57]

кишечник человека и переносить антибиотикорезистентность в его микробиоту.

Установлена взаимосвязь между наличием остаточного количества антибиотиков в молоке/молочной продукции и появлением резистентных бактерий в этих продуктах. В работе K. Brown и др. в образцах молока, содержащих остаточное количество антибиотиков, были обнаружены штаммы бактерий *Escherichia coli* [61]. Около 92,8 % бактерий проявляли устойчивость к ампициллину, а 50 % – к тетрациклину. E. M. El Zubeir и O. A. O. El Owni обнаружили, что 20 % образцов исследуемого молока были загрязнены антибиотиками, а бактерии, выделенные из исследуемых образцов, показали широкий спектр множественной резистентности [63].

Проведенный обзор научной литературы показал, что проблема появления резистентных бактерий в молоке и молочных продуктах, возникающая из-за применения антибиотиков в животноводстве, отражена в небольшом количестве публикаций. Взаимосвязь между использованием антибиотиков в животноводстве и присутствием резистентных бактерий в продуктах питания была установлена лишь косвенно и остается спорным предметом для изучения [4, 18]. Это может быть связано с отсутствием адекватных моделей для изучения этой взаимосвязи и пониманием сложных процессов, которые приводят к возникновению и распространению антибиотикорезистентности.

Выводы

Анализ научных публикаций по исследуемой теме показал, что на сегодняшний день биобезопасность молока является серьезной проблемой. Присутствие антибиотиков в исходном молочном сырье может повлечь за собой целый ряд проблем, начиная от экономического ущерба предприятию и заканчивая угрозой здоровью населения.

Остаточное количество антибиотиков вызывает увеличение времени, необходимого для производства молочных продуктов, из-за их ингибирующего действия на молочнокислые бактерии. Развитие и распространение устойчивых к антибиотикам бактерий является основной проблемой при использовании антибиотиков у животных. Резистентные бактерии в кишечнике животных молочной породы и в молочных продуктах могут передавать устойчивость к патогенным бактериям микробиоте кишечника человека или способствовать ее распространению в окружающей среде. Однако данной проблеме уделяется недостаточно внимания, о чем свидетельствует ограниченное количество научных работ, освещающих проблему содержания антибиотиков в молоке и молочных продуктах. Следовательно, необходимо проводить исследования в данном направлении и расширять аналитические методы оценки содержания антибиотиков в продукции. Помимо контроля за уровнем максимально допустимого содержания антибиотиков в молоке для обеспечения токсикологической безопасности, необходимо установить уровень содержания антибиотиков для обеспечения безопасности технологических этапов производства.

Критерии авторства

Авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной публикации.

Contribution

All the authors contributed equally to the study and bear equal responsibility for information published in this article.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

References/Список литературы

1. Treiber FM, Beranek-Knauer H. Antimicrobial residues in food from animal origin – A review of the literature focusing on products collected in stores and markets worldwide. Antibiotics. 2021;10(5). https://doi.org/10.3390/antibiotics10050534

2. Kharitonov DV, Kharitonova IV, Prosekov AYu. The concept of synbiotics and synbiotic dairy products development. Food Processing: Techniques and Technology. 2013;31(4):91–94. (In Russ.). [Харитонов Д. В., Харитонова И. В., Просеков А. Ю. Разработка концепции создания синбиотиков и синбиотических молочных продуктов // Техника и технология пищевых производств. 2013. Т. 31. № 4. С. 91–94.].

3. Barrett JR, Innes GK, Johnson KA, Lhermie G, Ivanek R, Greiner Safi A, *et al.* Consumer perceptions of antimicrobial use in animal husbandry: A scoping review. PLoS One. 2021;16(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261010

4. Chaplygina OS, Prosekov AYu, Vesnina AD. Determining the residual amount of amphenicol antibiotics in milk and dairy products. Food Processing: Techniques and Technology. 2022;52(1):79–88. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-1-79-88

5. Prosekov AYu, Ostroumov LA. Innovation management biotechnology of starter cultures. Food Processing: Techniques and Technology. 2016;43(4):64–69. (In Russ.). [Просеков А. Ю., Остроумов Л. А. Инновационный менеджмент биотехнологий заквасочных культур // Техника и технология пищевых производств. 2016. Т. 43. № 4. С. 64–69.].

6. Faustini M, Quintavalle Pastorino G, Colombani C, Chiesa LM, Panseri S, Vigo D, *et al.* Volatilome in milk for Grana Padano and Parmigiano Reggiano cheeses: A first survey. Veterinary Sciences. 2019;6(2). https://doi.org/10.3390/vetsci6020041

7. László N, Lányi K, Laczay P. LC-MS study of the heat degradation of veterinary antibiotics in raw milk after boiling. Food Chemistry. 2018;267:178–186. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.041

8. El-Sayed A, Kamel M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. Tropical Animal Health and Production. 2021;53(2). https://doi.org/10.1007/s11250-021-02680-9

9. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: Perspective, policy, and potential. Public Health Reports. 2020;127(1):4–22. https://doi.org/10.1177/003335491212700103

10. de Albuquerque Fernandes SA, Magnavita APA, Ferrao SPB, Gualberto SA, Faleiro AS, Figueiredo AJ, *et al.* Daily ingestion of tetracycline residue present in pasteurized milk: A public health. Environmental Science and Pollution Research. 2019;21(5):3427–3434. https://doi.org/10.1007/s11356-013-2286-5

11. Výrostková J, Regecová I, Dudriková E, Marcinčák S, Vargová M, Kováčová M, *et al.* Antimicrobial resistance of *Enterococcus* sp. isolated from sheep and goat cheeses. Foods. 2021;10(8). https://doi.org/10.3390/foods10081844

12. Quintanilla MP, Beltrán C, Peris B, Rodríguez MM, Molina P. Antibiotic residues in milk and cheeses after the off-label use of macrolides in dairy goats. Small Ruminant Research. 2018;167:55–60. https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2018.08.008

13. Gaudin V. Advances in biosensor development for the screening of antibiotic residues in food products of animal origin – A comprehensive review. Biosensors and Bioelectronics. 2017;90:363–377. https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.12.005

14. Jank L, Martins MT, Arsand JB, Campos Motta TM, Hoff RB, Barreto F, *et al.* High-throughput method for macrolides and lincosamides antibiotics residues analysis in milk and muscle using a simple liquid-liquid extraction technique and liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry analysis (LC-MS/MS). Talanta. 2017;144:686–695. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.06.078

15. Samreen, Ahmad I, Malak HA, Abulreesh HH. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: A potential threat to public health. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2021;27:101–111. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.001

16. Navrátilova P, Borkovcova I, Stastkova Z, Bednarova I, Vorlova L. Effect of cephalosporin antibiotics on the activity of yoghurt cultures. Foods. 2022;11(18). https://doi.org/10.3390/foods11182751

17. Ianni F, Pucciarini L, Carotti A, Saluti G, Moretti S, Ferrone V, *et al.* Hydrophilic interaction liquid chromatography of aminoglycoside antibiotics with a diol-type stationary phase. Analytica Chimica Acta. 2018;1044:174–180. https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.08.008

18. Castrica M, Rebucci R, Giromini C, Tretola M, Cattaneo D, Baldi A. Total phenolic content and antioxidant capacity of agri-food waste and by-products. Italian Journal of Animal Science. 2018;18(1):336–341. https://doi.org/10.1080/1828051X.2018.1529544

19. Pazzola M, Stocco G, Dettori ML, Bittante G, Vacca GM. Effect of goat milk composition on cheesemaking traits and daily cheese production. Journal of Dairy Science. 2019;102(5):3947–3955. https://doi.org/10.3168/jds.2018-15397

20. Pogurschi E, Ciric A, Zugrav C, Patrascu D, Pogurschi E. Identification of antibiotic residues in raw milk samples coming from the metropolitan area of Bucharest. Agriculture and Agricultural Science Procedia. 2019;6:242–245. https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2015.08.066

21. Zhang J, Wang J, Jin J, Li X, Zhang H, Shi X, *et al.* Prevalence, antibiotic resistance, and enterotoxin genes of *Staphylococcus aureus* isolated from milk and dairy products worldwide: A systematic review and meta-analysis. Food Research International. 2022;162. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111969

22. Wu Q, Zhu Q, Liu Y, Shabbir MAB, Sattar A, Peng D, *et al.* A microbiological inhibition method for the rapid, broad-spectrum, and high-throughput screening of 34 antibiotic residues in milk. Journal of Dairy Science. 2019;102(12):10825–10837. https://doi.org/10.3168/jds.2019-16480

23. de Paula ACL, Medeiros JD, de Azevedo AC, de Assis Chagas JM, da Silva VL, Diniz CG. Antibiotic resistance genetic markers and integrons in white soft cheese: Aspects of clinical resistome and potentiality of horizontal gene transfer. Genes. 2018;9(2). https://doi.org/10.3390/genes9020106

24. Beltrán MC, Morari-Pirlog A, Quintanilla P, Escriche I, Molina MP. Influence of enrofloxacin on the coagulation time and the quality parameters of goat's milk yoghurt. International Journal of Dairy Technology. 2018;71(1):105–111. https://doi.org/10.1111/1471-0307.12388

25. Bagré TS, Samandoulougou S, Traore M, Illy D, Bsadjo-Tchamba G, Bawa-Ibrahim H, *et al.* Detection of antibiotics residues in dairy products sold in Ouagadougou, Burkina Faso. Journal of Applied Biosciences. 2019;87:8105–8112. https://doi.org/10.4314/jab.v87i1.11

26. Piñeiro SA, Cerniglia CE. Antimicrobial drug residues in animal-derived foods: Potential impact on the human intestinal microbiome. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2020;44(2):215–222. https://doi.org/10.1111/jvp.12892

27. Eluk D, Ceruti R, Nagel O, Althaus R. Effect of thermal treatment of whey contaminated with antibiotics on the growth of *Kluyveromyces marxianus*. Journal of Dairy Research. 2019;86(1):102–107. https://doi.org/10.1017/S0022029919000098

28. Rodionov GV, Selitskaya OV, Kostomakhin NM, Olesyuk AP, Ageyeva AS. Effect of antibiotics on quality and safety of raw milk and milk products. Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy. 2019;(4):88–103. (In Russ.). [Влияние антибиотиков на качество и безопасность молока и молочных продуктов / Г. В. Родионов [и др.] // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2019. № 4. С. 88–103.].

29. Giraldo J, Althaus RL, Beltrán MC, Molina MP. Antimicrobial activity in cheese whey as an indicator of antibiotic drug transfer from goat mil. International Dairy Journal. 2017;69:40–44. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2017.02.003

30. Ghimpețeanu OM, Pogurschi EN, Popa DC, Dragomir N, Drăgotoiu T, Mihai OD, *et al.* Antibiotic use in livestock and residues in food – A public health threat: A review. Foods. 2022;11(10). https://doi.org/10.3390/foods11101430

31. Hassan HF, Haddad R, Saidy L, Hosri C, Asmar S, Serhan M. Tracking of enrofloxacin antibiotic in the making of common middle eastern cheeses. Applied Food Research. 2021;1(1). https://doi.org/10.1016/j.afres.2021.100004

32. Sachi S, Ferdous J, Sikder MH, Azizul Karim Hussani SM. Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. 2019;6(3):315–332. https://doi.org/10.5455/javar.2019.f350

33. Quintanilla P, Beltrán MC, Molina A, Escriche I, Molina MP. Characteristics of ripened Tronchón cheese from raw goat milk containing legally admissible amounts of antibiotics. Journal of Dairy Science. 2019;102(4):2941–2953. https://doi.org/10.3168/jds.2018-15532

34. Gajda A, Nowacka-Kozak E, Gbylik-Sikorska M, Posyniak A. Tetracycline antibiotics transfer from contaminated milk to dairy products and the effect of the skimming step and pasteurisation process on residue concentrations. Food Additives and Contaminants. 2018;35(1):66–76. https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1397773

35. Hakk H, Shappell NW, Lupton SJ, Shelver WL, Fanaselle W, Oryang D, *et al.* Distribution of animal drugs between skim milk and milk fat fractions in spiked whole milk: Understanding the potential impact on commercial milk products. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2016;64(1):326–335. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04726

36. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. Food and Chemical Toxicology. 2019;125:462–466. https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033

37. Zhao M, Li X, Zhang Y, Wang Y, Wang B, Zheng L, *et al.* Rapid quantitative detection of chloramphenicol in milk by microfluidic immunoassay. Food Chemistry. 2021;339. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127857

38. Lupton SJ, Shappell NW, Shelver WL, Hakk H. Distribution of spiked drugs between milk fat, skim milk, whey, curd, and milk protein fractions: Expansion of partitioning models. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2018;66(1):306–314. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04463

39. Gbylik-Sikorska M, Gajda A, Nowacka-Kozak E, Posyniak A. The "force" of cloxacillin residue will be with you in various dairy products – The last experimental evidence. Food Control. 2021;121. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107628

40. Lányi K, Darnay L, László N, Lehel J, Friedrich L, Győri R, *et al.* Transfer of certain beta-lactam antibiotics from cow's milk to fresh cheese and whey. Food Additives and Contaminants. 2022;39(1):52–60. https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1973114

41. Cabizza R, Rubattu N, Salis S, Pes M, Comunian R, Paba A, *et al.* Transfer of oxytetracycline from ovine spiked milk to whey and cheese. International Dairy Journal. 2017;70:12–17. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.12.002

42. Cabizza R, Rubattu N, Salis S, Pes M, Comunian R, Paba A, *et al.* Impact of a thermisation treatment on oxytetracycline spiked ovine milk: Fate of the molecule and technological implications. LWT. 2018;96:236–243. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.05.026

43. Rossi R, Saluti G, Moretti S, Diamanti I, Giusepponi D, Galarini R. Multiclass methods for the analysis of antibiotic residues in milk by liquid chromatography coupled to mass spectrometry: A review. Food Additives and Contaminants. 2018;35(2):241–257. https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1393107

44. Virto M, Santamarina-García G, Amores G, Hernández I. Antibiotics in dairy production: Where is the problem? Dairy. 2022;3(3):541–564. https://doi.org/10.3390/dairy3030039

45. Quintanilla P, Beltrán MC, Molina MP, Escriche I. Enrofloxacin treatment on dairy goats: Presence of antibiotic in milk and impact of residue on technological process and characteristics of mature cheese. Food Control. 2021;123. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107762

46. Quintanilla P, Doménech E, Escriche I, Beltrán MC, Molina MP. Food safety margin assessment of antibiotics: Pasteurized goat's milk and fresh cheese. Journal of Food Protection. 2019;82(9):1553–1559. https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-434

47. Tilocca B, Costanzo N, Morittu VM, Spina AA, Soggiu A, Britti D, *et al.* Milk microbiota: Characterization methods and role in cheese production. Journal of Proteomics. 2020;210. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103534

48. Fedorova MA. Current trends in milk and dairy products production and consumption in Russia and foreign countries under lockdown conditions. Socio-Economic and Humanitarian Journal. 2022;24(2):3–19. (In Russ.). https://doi.org/10.36718/2500-1825-2022-2-3-19

49. Rezaee M, Khalilian F. Application of ultrasound-assisted extraction followed by solid-phase extraction followed by dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of chloramphenicol in chicken meat. Food Analytical Methods. 2018;11:759–767. https://doi.org/10.1007/s12161-017-1048-2

50. Britzi M, Schwartsburd F. Development and validation of a high-throughput method for the determination of eight non-steroidal anti-inflammatory drugs and chloramphenicol in milk, using liquid chromatography-tandem mass spectroscopy. Analytical and Bioanalytical Methods. 2019;1(1). https://doi.org/10.35840/2633-8912/2405

51. Berruga I, Molina MP, Novés' B, Román M, Molina A. In vitro study about the effect of several penicillins during the fermentation of yogurt made from ewe's milk. Milchwissenschaft. 2007;62(3):303–305.

52. Pastor-Belda M, Campillo N, Arroyo-Manzanares N, Hernández-Córdoba M, Viñas P. Determination of amphenicol antibiotics and their glucuronide metabolites in urine samples using liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Journal of Chromatography B. 2020;1146. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122122

53. Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela MF. The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. Microorganisms. 2017;5(1). https://doi.org/10.3390/microorganisms5010011

54. Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria – a review. International Journal of Food Microbiology. 2018;105(3):281–295. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.03.008

55. Septimus EJ. Antimicrobial resistance: An antimicrobial/diagnostic stewardship and infection prevention approach. Medical Clinics of North America. 2018;102(5):819–829. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.005

56. Alhaji NB, Aliyu MB, Ghali-Mohammed I, Odetokun IA. Survey on antimicrobial usage in local dairy cows in North-central Nigeria: Drivers for misuse and public health threats. PLoS One. 2019;14(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224949

57. What is Antibiotic Resistance? [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://amr.biomerieux.com/en/about-amr/what-is-antibiotic-resistance

58. In the wake of antibiotics: what went wrong and how to fix it? [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://biomolecula.ru/articles/po-sledam-antibiotikov-chto-moglo-poiti-ne-tak-i-kak-eto-ispravit [По следам антибиотиков: что могло пойти не так и как это исправить? URL: https://biomolecularu/articles/po-sledam-antibiotikov-chto-moglo-poiti-ne-tak-i-kak-eto-ispravit (дата обращения 25.12.2022).].

59. Yao J, Gao J, Guo J, Wang H, Zhang E, Lin Y, *et al.* Characterization of bacteria and antibiotic resistance in commercially produced cheeses sold in China. Journal of Food Protection. 2022;85(3):484–493. https://doi.org/10.4315/JFP-21-198

60. Hammad AM, Hassan HA, Shimamoto T. Prevalence, antibiotic resistance and virulence of *Enterococcus* spp. in Egyptian fresh raw milk cheese. Food Control. 2022;50:815–820. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.10.020

61. Brown K, Mugoh M, Call DR, Omulo S. Antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria detected in milk marketed for human consumption in Kibera, Nairobi. PLoS One. 2020;15(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233413

62. Zanella GN, Mikcha JMG, Bando E, Siqueira VLD, Machinski Jr M. Occurrence and antibiotic resistance of coliform bacteria and antimicrobial residues in pasteurized cow's milk from Brazil. Journal of Food Protection. 2020;73(9):1684–1687. https://doi.org/10.4315/0362-028x-73.9.1684

63. El Zubeir EM, El Owni OAO. Antimicrobial resistance of bacteria associated with raw milk contaminated by chemical preservatives. World Journal of Dairy and Food Sciences. 2009;4(1):65–69.