**Možnosti léčby a prevence mastitid dojeného skotu bez použití antibiotik**

Štolcová, M.

**Úvod**

Mastitida dojeného skotu představuje velice nákladné onemocnění globálního významu. Snížená produkce mléka a změny v jeho složení, pokles prodeje mléka kvůli reziduím antibiotik, předčasné vyřazení zvířat z chovu, zvýšené náklady na práci a léčbu, to vše přispívá ke značným ekonomickým ztrátám, které s sebou toto onemocnění nese. Navíc klinická mastitida vždy zhorší welfare dojnic, jelikož je spojená s bolestí a sníženým komfortem. Aplikace lokálních (v tomto případě intramamární podání, tj. do mléčné žlázy přes strukový kanálek) nebo celkových antibiotik byla vždy první volbou při terapii mastitid. Navíc plošné podávání antibiotik dojnicím při zaprahování bylo vnímáno jako nejlepší a především nejjednodušší prevence vzniku nových infekcí. Nevhodné používání a nadužívání antibiotik, ke kterému bohužel docházelo a stále dochází, vedlo k nárůstu rezistencí bakterií na antimikrobiální látky. Vzhledem k tomu, že některé bakteriální kmeny jsou rezistentní vůči všem běžně dostupným antibiotikům, stala se z antimikrobiální rezistence (**AMR**) hrozba pro zdraví lidí i zvířat.

S cílem omezit neuvážené používání antimikrobiotik a AMR bylo přijato nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích, které přináší významné restrikce pro profylaktické (preventivní ošetření rizikových zvířat ve stádě v době, kdy se onemocnění vůbec neobjevilo) a metafylaktické (preventivní ošetření celé skupiny zvířat, přičemž onemocnění se objevilo pouze u jednoho či několika málo z nich) použití antimikrobiálních látek a prakticky zakazuje hromadné preventivní podání antimikrobiálních léčivých přípravků ve všech typech chovů. S tím souvisí rostoucí potřeba výzkumu zaměřeného na hledání možných alternativ k antibiotické léčbě, které by se mohly stát součástí běžné praxe v terapii a prevenci zánětů mléčné žlázy.

Mastitidy, jejich diagnostika, léčba a prevence představují velice široké téma, které nelze obsáhnout v jednom článku. Cílem tohoto příspěvku je stručně popsat příčiny a mechanismy vzniku mastitid a zaměřit na nové možnosti léčby a prevence bez použití antibiotik.

**Mastitida a její původci**

Mastitidu skotu lze rozdělit podle stupně zánětu na klinickou, subklinickou a chronickou. Klinická mastitida je doprovázena různě intenzivními příznaky zánětu a mění se také vlastnosti mléka (vločkování, změna barvy a konzistence). Odhalení subklinické mastitidy je obtížnější, jelikož se mění pouze počet somatických buněk v mléce a většinou dojde také ke snížení mléčné užitkovosti, proto má subklinická mastitida dalekosáhlé negativní vlivy na ekonomiku chovu. Chronická mastitida vzniká po opakovaném neúspěšném léčení, poškozený parenchym mléčné žlázy je nahrazen vazivovou tkání, čímž se trvale naruší jeho funkce (Jain et al., 2012; Benić et al., 2018).

Patogeny způsobující mastitidu lze rozdělit na kontagiózní a environmentální. Kontagiózní (nakažlivé, infekční) patogeny jsou přizpůsobeny k přežívání v hostiteli a šíří se z krávy na krávu především při dojení. Mají schopnost se v rámci stáda velmi snadno a široce šířit. Mezi typické zástupce patří *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* a *Mycoplasma bovis*. Naproti tomu environmentální patogeny jsou schopny přežívat mimo hostitele a jsou součástí běžného prostředí, odkud vnikají do mléčné žlázy otevřeným strukovým kanálkem po dojení nebo při jeho poškození. Významnými zástupci environmentálních patogenů jsou *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus uberis* a koaguláza negativní stafylokoky (Kabelitz et al., 2021). *Streptococcus dysgalactiae* vzhledem ke své schopnosti přežívat jak v hostiteli, tak v prostředí, nelze zařadit jen do jedné skupiny (Wente & Krömker, 2020) Byl také popsán častý přenos tohoto patogenního mikroorganismu mouchami v letním období (Calvinho et al., 1998). Dříve byly infekční mastitidy mnohem problematičtější než dnes. Po zavedení hygienického plánu v 60. letech 20. stolení se četnost mastitid způsobených kontagiózními patogeny výrazně snížila. V současné době je, při dodržování zásad hygieny dojení, většina případů mastitid vyvolána environmentálními původci. (Botrel et al., 2009). Také existují nebakteriální původci mastitid, jakými jsou kvasinky (*Candida* spp.) nebo řasy (*Prototheca zophii*), které jsou často příčinou chronických forem zánětu.

Aby patogenní bakterie mohly způsobit onemocnění, musí vykazovat určité faktory virulence, což jsou mechanismy, které jim dovolují přežití a množení v různých tkáních hostitele. Bakteriální buňky například produkují řadu enzymů a toxinů, které jim umožní pronikat do hostitelských buněk, podílet se na rozvoji zánětlivé reakce hostitelského organismu, nebo se vyhnout imunitnímu systému a následnému zničení (Rajagopal, 2009). Významným faktorem virulence, který ovlivňuje patogenezi i terapii mastitid, je schopnost bakterií vytvářet biofilm. Biofilm je společenství většího množství bakteriálních buněk, které jsou pevně přichyceny (adherovány) k povrchu nebo k sobě navzájem, jsou obaleny mimobuněčnou matricí, kterou buňky samy produkují. Biofilm je vzhledem ke svým rozměrům odolný proti fagocytóze a na smrt bakteriální buňky v biofilmu je potřeba vyšší dávka antibiotik, což ve výsledku usnadňuje rozvoj chronických infekcí a je jednou z příčin AMR. Schopnost tvorby biofilmu byla popsána u bakterií roku *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., ale i u *Escherichia coli* (Barkema et al., 2006; Reinoso, 2017). Pro *Escherichia coli*, stejně jako pro většinu gramnegativních (G-) bakterií (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), je důležitým článkem patogenity její buněčná struktura, především lipopolysacharidová buněčná membrána. Při jejím porušení je lipopolysacharid synonymem pro endotoxin, který vyvolává typické příznaky akutní až peraktuní mastitidy, kdy dochází k celkovému narušení zdraví a může skončit i úhynem zvířete (Burvenich et al., 2003).

Vznik zánětu mléčné žlázy je kromě přítomnosti patogenů také závislý na faktorech, které ovlivňují náchylnost zvířete k infekci. Častěji se mastitida objevuje u starších krav, které mají v důsledku častého dojení širší nebo dokonce stále otevřený strukový kanál. Nejvyšší výskyt mastitid byl pozorován v rané fázi laktace, což zřejmě souvisí s potlačením imunitního systému vyvolanému negativní energetickou bilancí, do které vstupuje většina krav v časné laktaci (Cheng & Han, 2020). Nižší výskyt mastitid byl pozorován při zkrmování vitaminu E a selenu, které působí příznivě na imunitní systém (Hillerton & Berry, 2003). Významný vliv má také zastoupení prospěšných a potenciálně patogenních mikroorganismů mléčné žlázy, přičemž zdravá mléčná žláza vykazuje větší druhovou rozmanitost ve srovnání s mléčnou žlázou s anamnézou zánětu (Derakhshani et al., 2018). A jak vyplývá z výše popsaného způsobu přenosu patogenních mikroorganismů, tak na výskyt mastitid má samozřejmě zásadní vliv hygiena dojení a prostředí, ve kterém dojnice žijí.

**Alternativní možnosti terapie a prevence mastitid**

Mezi alternativní možnosti léčby a prevence lze řadit vakcinaci proti původcům mastitidy, výtažky z rostlin, produkty bakterií (bakteriociny), cytokiny, nanočástice nebo mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem, které vykazují antibakteriální a protizánětlivé účinky. Existuje také terapie pomocí rázové vlny, která regeneruje tkáně a působí protizánětlivě.

Při prevenci je potřeba se nejen zaměřit na likvidaci patogenních mikroorganismů, ale také na posílení imunitního stavu zvířat, jak v rané fázi laktaci, tak i v suchostojném období, ve kterém dochází k infikování nejčastěji. Základem v prevenci mastitid zůstává hygiena dojení i prostředí a pro snížení AMR je potřeba nahradit plošné zaprahování pomocí antibiotik selektivním způsobem zaprahování, při kterém antibiotika dostanou jen zvířata skutečně riziková či s prokázaným patogenním původcem.

***Vakcíny***

Cílem očkování je specificky stimulovat imunitní systém tak, aby při opětovném setkání se s patogenem došlo ke spuštění obranných mechanismů a očkovaný jedinec byl vůči onemocnění chráněn. Účinnost vakcíny je určena v podstatě čtyřmi parametry. Prvním z nich je vliv očkování na míru nových infekcí, kdy vakcína snižuje vnímavost neinfikovaných jedinců tak, že nedochází k žádným novým případům nebo dochází k menšímu výskytu nových infekcí. Druhým parametrem je vliv na infekčnost nakaženého jedince, kdy vakcína může snížit vylučování patogenů u již infikovaných. Třetím parametrem je vliv očkování na vyléčení stávajících infekcí, přičemž očkování může vést ke zkrácení doby trvání infekce. Čtvrtým a posledním parametrem je snížení progrese infekce ze subklinické do klinické mastitidy (Piepers & De Vliegher, 2018).

V současné době jsou na českém trhu dostupné dvě vakcíny proti mastitidám.

Ubac je vakcína, která se používá ke zmírnění klinické mastitidy způsobené *Streptococcus uberis* u krav a jalovic. Ubac obsahuje adhezivní složku biofilmu, který bakterie tvoří za účelem ochrany a lepšímu přilnutí k povrchům. Jakmile je přípravek podán skotu, jejich imunitní systém rozpozná léčivou látku jako cizorodou a začne proti ní vytvářet protilátky. Pokud se očkovaná zvířata v budoucnu setkají s bakterií *Streptococcus uberis*, bude jejich imunitní systém schopen reagovat rychleji, což napomáhá k ochraně před infekcí a snižuje riziko klinické mastitidy.

Startvac obsahuje inaktivovanou *Escherichia coli* a inaktivovaný kmen *Staphylococcus aureus* s expresí antigenního komplexu. Snižuje výskyt subklinické mastitidy a zmírňuje závažnost projevů klinické mastitidy způsobené *Staphylococcus aureus*, koliformními bakteriemi (*Escherichia coli*) a koaguláza negativními stafylokoky.

***Inhibiční látky rostlinného původu***

Rostliny jsou slibným zdrojem nových biologicky aktivních látek s antimikrobiálním účinkem. Jednou z hlavních výhod látek rostlinného původu je, že ani po dlouhodobé expozici nevyvolávají rezistenci (Domadia et al., 2007). Příkladem jsou diterpeny (manool, kyselina kaurenová a kopalová), *trans*-cinnamaldehyd tvořící 90 % esenciálního oleje skořicové kůry, eugenol extrahovaný z esenciálních olejů například hřebíčku, a terpeny (karvakrol a thymol nacházející se v tymiánové silici).

Diterpeny a terpeny jsou součástí rostlinných pryskyřic, a jelikož se jedná o látky těkavé, jsou hojně využívány v aromaterapii. Mnohé mají také antibakteriální nebo protiplísňové účinky. Kyselina kopalová získaná z tropické rostliny kopaiva má potenciál pro vývoj nových selektivních antimikrobiotik k léčbě infekcí způsobených multirezistentními grampozitivními bakteriemi a je také vhodným kandidátem pro vývoj protinádorových léčiv (Abrão et al., 2015). Všechny zmíněné látky vykazovaly *in vitro* antibakteriální aktivitu vůči hlavním původcům mastitid, přičemž nejúčinnější se zdá *trans*-cinnamaldehyd, jehož antimikrobiální účinek trval po celou dobu trvání pokusu (14 dnů) bez ztráty aktivity a má tedy potenciál být dále posuzován jako alternativa nebo doplněk k antibiotické terapii (Bascaran et al., 2009). Extrakty skořice, esenciální oleje a jejich sloučeniny inhibují bakterie poškozením buněčné membrány, změnou lipidového profilu, inhibicí specifických enzymů, blokací buněčného dělení, snížením motility a znemožněním tvorby biofilmu (Vasconcelos et al., 2018).

Celosvětově se k léčbě mastitid u krav, zejména v ekologických chovech, používají rostlinné přípravky ve formě mastí a gelů, jejichž běžnou součástí jsou mentol (součást mátové silice) nebo eukalyptol (hlavní složka eukalyptové silice), které mají antibakteriální vlastnosti (Gomes et al., 2019). Gely a masti jsou hojně využívané i v našich chovech, zejména jako podpůrná terapie nebo pro mírnění prvních příznaků. V současné době je v ČR registrován jeden intramamární přípravek na bázi rostlinných přípravků. Jedná se o intramamární suspenzi (Masti Veyxym) obsahující rostlinný enzym papain, což je proteolytický enzym obsažený především ve šťávě  nezralých plodů papáji. Proteolytické enzymy odbourávají poškozené buňky a změněné tkáně, zánětlivé produkty a hnis, působí antibakteriálně a protizánětlivě. Suspenze obsahuje i další enzymy a vitaminy A a E, které podporují obnovení funkce sliznice nebo kůže.

Ostatní intramamární suspenze používané českými chovateli při léčbě mastitid nebo zaprahování krav jsou na bázi buď antibiotik nebo dusičnanu bismunitého (*bismuthi subnitras*), který slouží jako struková zátka, vytváří tedy fyzickou bariéru ve strukovém kanálu. Jinde ve světě (USA, Kanada) jsou povoleny čistě rostlinné přípravky (Cinnatube a Phyto-Mast), které nacházejí využití zejména při zaprahování dojnic v systémech ekologického zemědělství. Jejich základem jsou výtažky z rostlin, jakými jsou měsíček lékařský, skořicovník, eukalyptus, tea tree, děhel dahurský, andělika čínská, libavka poléhavá, lékořice uralská a tymián obecný. Efekt těchto dvou bylinných přípravků byl zkoumán ve studii Mullen et al. (2014), v níž autoři nezjistili rozdíly mezi konvenčním a alternativním způsobem zaprahování krav a bylinné přípravky neměly žádné zjevné nežádoucí účinky.

***Mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (MCFA)***

MCFA jsou další formou antimikrobiálních látek rostlinného původu a jsou definovány jako nasycené mastné kyseliny s 6 až 12 atomy uhlíku. Patří mezi ně kyseliny kapronová (C6:0), kaprylová (C8:0), kaprinová (C10:0) a laurová (C12:0). Nacházejí se přirozeně jako triacylglyceroly (vazba tří mastných kyselin a glycerolu) například v kokosovém či palmojádrovém oleji. Volné MCFA (bez vazby na glycerol) nebo jejich monoacylglyceroly (vazba jedné mastné kyseliny a glycerolu) vykazují antibakteriální účinky. Mechanismus aktimikrobiálního působení je dán schopností MCFA pronikat do bakteriálních membrán a tím ovlivňovat jejich propustnost, transport živin, pH a tím inaktivovat důležité enzymy (Piepers & De Vliegher, 2018).

MCFA mají schopnost ovlivňovat imunitní systém.. Při perorálním podávání přípravku s MCFA se u krav zlepšila kvalita neutrofilů v krvi i mléce a došlo i k poklesu jejich apoptózy. (Piepers & De Vliegher, 2013). Neutrofily hrají primární roli v imunitní obraně tím, že jsou schopny fagocytovat cizorodé mikroorganismy. Přesné mechanismy těchto stimulačních účinků na imunitní systém nejsou dosud prozkoumány.

Při zkoumání možností využití MCFA v praxi je potřeba rozlišovat mezi léčbou a prevencí mastitid. V rámci léčby vypadá slibně využití účinnosti MCFA při inhibici nejběžnějších původců mastitid v *in vitro* podmínkách. MCFA by se mohly stát součástí intramamárních suspenzí, ať už v kombinaci s mechanickými zátkami využívanými při zaprahování, nebo bez nich. Je ovšem potřeba provést ještě další výzkumy na ověření účinků *in vivo* a také na jejich potenciální negativní vlivy na tkáň mléčné žlázy. Perorální suplementace MCFA by mohla stimulovat buněčnou imunitu a snížit tak náchylnost krav k infekcím (Piepers & De Vliegher, 2018).

***Nanočástice***

Definice nanočástic není jednotná a pojem zahrnuje několik strukturou rozdílných typů částic. Nejlépe nanočástice vystihuje rozmezí definované jejich velikostí, tj. jsou to všechny částice menší než 100 nm. Nanočástice mohou sloužit jako nosiče pro transport některých obtížně vstřebatelných léčiv do míst pro ně absorpčně přijatelnějších nebo mohou léčivou látku dopravit do cíle jejího terapeutického působení a mají synergický účinek s antibiotiky (Kazemi et al., 2014). V rámci výzkumu terapie mastitid bylo prokázáno, že nanočástice stříbra inhibovaly bakterie *Staphylococcus aureus* izolované ze vzorků mléka krav se subklinickou mastitidou (Dehkordi et al., 2011). Cardozo et al. (2014) zjistili, že nanočástice uvolňující oxid dusnatý inhibovaly *Staphylococcus aureus* a obecně by mohly být využity při léčbě a prevenci zánětů mléčné žlázy u skotu. Antimikrobiální účinky kovových nanočástic jsou způsobeny zejména uvolňováním kovových iontů, narušením buněčné membrány či stěny bakterií, tvorbou oxidantů a ničením genetické informace příslušného patogenního mikroorganismu (Neculai-Valeanu et al., 2021).

Nanotechnologie se uplatila například u propolisu, což je hmota, kterou vyrábí včely smísením nasbírané pryskyřice s výměšky svých hlavových žláz a voskem. Propolis je známý svými antibakteriálními, protiplísňovými a protizánětlivými vlastnostmi. Výrobou nano-propolisu dojde k lepší rozpustnosti a nanočástice propolisu může snadněji proniknout přes bakteriální membrány, čímž se umocní jeho antimikrobiální účinky (Seven et al., 2018). Zajímavou možností pro kontrolu a terapii mastitid představují nanogely, což jsou látky kombinující vlastnosti hydrogelů i nanomateriálů (Vasile et al., 2020). Také v ČR lze sehnat komerčně dostupný gel na vemena s nanočásticemi stříbra a mědi (Nanogel), který navíc obsahuje i rostlinné extrakty, které vykazují další protizánětlivé a antibakteriální účinky. Studují se také protizánětlivé a regenerační účinky nanočástic grafenu a jejich využití při vývoji nanogelů s lokální aplikací na kůži mléčné žlázy pro prevenci mastitidy skotu (Pelin et al., 2017; Liao et al., 2018).

***Bakteriociny***

Bakteriociny jsou peptidy syntetizované bakteriemi a mohou inhibovat růst jiných bakterií, virů, parazitů a mikroskopických hub. Nejvýznamnější a podrobně zkoumané jsou bakteriociny produkované bakteriemi mléčného kvašení, které se využívají jako konzervační látky v potravinářství a v živočišné výrobě se uplatňují jako probiotika v krmivech nebo pitné vodě u prasat, ryb a drůbeže (Hernández-González et al., 2021). Bylo také již prokázáno, že některé bakteriociny působí synergicky s antibiotiky, čímž snižují léčebnou dávku, nežádoucí vedlejší účinky a výskyt rezistentních kmenů bakterií (Cavera et al., 2015). Bakteriociny mají širokou škálu mechanismů účinku. Některé působí poškození bakteriální buněčné stěny či membrány a některé se dostávají do nitra buněk, kde ovlivňují syntézu klíčových enzymů nutných pro přežití (Cotter et al., 2013).

Jedním z nejznámějších bakteriocinů je nisin, který se řadu let používá jako konzervační látka v potravinářství a kosmetickém průmyslu. Nisin a další bakteriocinové konzervační přípravky (baktofencin A, reuterin) se ukázaly jako nejslibnější dezinfekční prostředek na ošetření struků před a po dojení, protože snížily počty stafylokoků, streptokoků a dalších bakterií (Bennet et al., 2022). Účinnost nisinu byla zkoumána i v kombinaci s nanočásticemi, přičemž byl zjištěn baktericidní účinek i proti meticilin-rezistentnímu *Staphylococcus aureus* (**MRSA**), což je rezistentní bakteriální kmen představující značné riziko v humánní medicíně (Castelani et al., 2019).

Velice slibné výsledky poskytuje bakteriocin lakticin 3147, který působí proti streptokokům, klostridiím, MRSA, mykobakteriím a mnohým dalším potenciálně patogenním mikroorganismům. Ve studii Kitching et al. (2019) dosáhlo podávání lakticinu při léčbě mastitidy srovnatelného účinku jako konvenční antibiotické přípravky. Byla provedena studie, ve které autoři přidali lakticin do běžně používaných strukových zátek na bázi dusičnanu bismunitého a došli k závěru, že lakticin významně napomohl v prevenci stafylokokových mastitid (Twomey et al., 2000). V současné době na českém trhu však není dostupný přípravek pro léčbu či prevenci mastitid s obsahem zmíněných bakteriocinů. Přesto se předpokládá budoucí využití bakteriocinů jako nových antimikrobiálních látek, zejména v kombinaci s nanotechnologiemi, a jejich dosud prokázané přínosy jsou důvodem pro další výzkum a vývoj klinických studií v různých oblastech veterinární terapie (Hernández-González et al., 2021).

***Cytokiny***

Cytokiny jsou malé bílkoviny, které hrají podstatnou roli v buněčné a mezibuněčné komunikaci. Interleukin-2 (IL-2), interferon gamma (IFN-γ) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α) jsou zodpovědné za stimulaci vrozené i získané imunity v tkáni mléčné žlázy. Posílení imunity však nebylo dostatečné pro úspěšné léčení mastitidy u krav, ale v kombinaci s antibiotiky byl zjištěn aditivní účinek a zvýšení efektivity léčby, což naznačuje potenciální využití cytokinů jako adjuvans (látka zajišťující lepší odpověď imunitního systému) při antibiotické terapii (Alluwaimi, 2004).

Novější molekulou odvozenou od cytokinů a současně komerčně dostupnou (přípravek Imrestor), je pegbovigrastim. Jedná se o PEGylovaný bovinní faktor stimulující kolonie granulocytů (PEG bG-CSF). Bovinní faktor stimulující kolonie granulocytů je přirozeně se vyskytující cytokin regulující růst a diferenciaci prekurzorových buněk v kostní dřeni určených k tvorbě neutrofilů. PEGylace (připojování polyetylenglykolu (PEG) například na bílkoviny nebo léčiva) zvyšuje poločas rozpadu cytokinu z hodin na dny, tedy prodlužuje dobu jeho působení. Přípravek zvyšuje počet cirkulujících neutrofilů, zlepšuje jejich mikrobicidní účinky a vykazuje i další funkce, jako přímé nebo nepřímé působení na další buňky/receptory a dráhy cytokinů. Ve studii Canning et al. (2017) byl u zvířat léčených touto látkou zjištěn pokles výskytu klinické mastitidy o 35 % ve srovnání s kontrolními skupinami v průběhu prvních 30 dnů laktace.

***Akustická pulzní terapie (rázová vlna)***

Rázová vlna je akustický jev, který přenáší velké množství energie do bolestivých míst a do tkání se subakutními, subchronickými a chronickými obtížemi. Tato energie napomáhá regeneraci a reparativním procesům v kostech, vazivu a jiných měkkých tkáních. V místě působení spouští proces novotvorby krevních kapilár (angiogeneze), má protizánětlivé a analgetické účinky a podporuje proces hojení (Mariotto et al. 2009). U lidí se akustické tlakové pulzy používají například k léčbě ortopedických zánětlivých onemocnění nebo v estetické medicíně.

Leitner et al. (2018) zjišťovali účinky akustické pulzní terapie na mastitidu ve třech stádech dojených krav v Izraeli. Prokázali, že u krav s mastitidou ošetřených rázovou vlnou se významně snížily počty somatických buněk a došlo k nárůstu mléčné užitkovost oproti dojnicím v kontrolní skupině, které takto ošetřeny nebyly. Největší úspěch byl zaznamenán v terapii subklinických mastitid. Léčba pomocí rázové vlny (například pomocí přístroje APT-X) může napomoci významně redukovat používání antibiotik, snížit rezidua antibiotik v mléce a omezit vyřazování krav se subklinickou mastitidou z důvodu nízké produkce a zhoršené kvality mléka. Aktuálně však nejsou k dispozici informace, že by tento způsob ošetřování krav s mastitidou byl používán v ČR.

**Závěr**

Dosud se jako jediný terapeutický a často i preventivní prostředek při zvládání mastitidy používala antibiotika. Se vznikem bakteriální rezistence, ke které došlo v důsledku nekontrolovaného používání antibiotik, se zkoumá několik dalších možností léčby. Vývoj univerzálního terapeutického prostředku, který by mohl být považován za náhradu antibiotické terapie, se zdá být zásadní pro udržitelnost chovů dojeného skotu a pro zachování účinnosti antibiotik pro humánní i veterinární medicínu. Diagnostické techniky a způsoby léčby by měly být vyvíjeny ruku v ruce, aby bylo možné přesně stanovit včasnou diagnózu na úrovni farmy, kterou pak lze kombinovat spolu se specifickou terapií proti diagnostikovanému mikroorganismu, která umožní účinnou kontrolu a léčbu mastitidy. Jak vyplývá z předchozího textu, v současné době sice existují různé alternativní preparáty užívané v terapii mastitid, ale žádná z metod dosud není používána rutinně a v České republice je zatím dostupná i mnohem užší škála produktů pro alternativní terapii než je to mu v jiných zemích. To může souviset i s dosud malým rozšířením ekologických chovů dojnic, kde je potřeba neantibiotické terapie největší.

**Literatura**

Abrão, F., de Araújo Costa, L. D., Alves, J. M. et al. 2015. *Copaifera langsdorffii* oleoresin and its isolated compounds: antibacterial effect and antiproliferative activity in cancer cell lines. *BMC Complement. Altern. Med.* 15. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0961-4>.

Alluwaimi, A. M. 2004. The cytokines of bovine mammary gland: prospects for diagnosis and therapy. *Res. Vet. Sci*. 77. 211-222.

Barkema, H. W., Schukken, Y. H., Zadoks, R. N. 2006. Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J. Dairy Sci*. 89. 1877-1895.

Baskaran, S. A., Kazmer, G. W., Hinckley, L. et al. 2009. Antibacterial effect of plant-derived antimicrobials on major bacterial mastitis pathogens *in vitro*. *J. Dairy Sci*. 92. 1423-1429.

Benić, M., Maćešić, N., Cvetnić, L. et al. 2018. Bovine mastitis: A persistent and evolving problem requiring novel approaches for its control – a review. *Vet. Arhiv*. 88. 535-557.

Bennett, S., Fliss I., Ben Said, L. et al. 2022. Efficacy of bacteriocin-based formula for reducing staphylococci, streptococci, and total bacterial counts on teat skin of dairy cows, *J. Dairy Sci*. 10. 4498-4507.

Botrel, M.-A., Haenni, M., Morignat, E. et al. 2009. Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhône-Alpes, France. *Foodborne Pathog. Dis*. 7. 479-487.

Burvenich, C., Van Merris, V., Mehrzad, J. et al. 2003. Severity of *E. coli* mastitis in mainly determined by cow factors. *Vet. Res*. 34. 521-564.

Calvinho, L. F., Almeida, R. A., Oliver, S. P. 1998. Potential virulence factors of *Streptococcus dysgalactiae* associated with bovine mastitis. *Vet. Microbiol*. 61. 93-110.

Canning, P., Hassfurther, R., Terhune, T. et al. 2017. Efficacy and clinical safety of pegbovigrastim for preventing naturally occurring clinical mastitis in periparturient primiparous and multiparous cows on US commercial dairies. *J. Dairy Sci*. 100. 6504-6515.

Cardozo, V. F., Lancheros, C. A., Narciso, A, M. et al. 2014. Evaluation of antibacterial activity of nitric oxide-releasing polymeric particles against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* from bovine mastitis. *Int. J. Pharm*. 473. 20-29.

Castelani, L., Arcaro, J., Braga, J. et al. 2019. Short Communication: Activity of Nisin, lipid bilayer fragments and cationic Nisin-lipid nanoparticles against multi-drug-resistant *Staphylococcus* spp. isolated from bovine mastitis. *J. Dairy Sci*. 102. 678-683.

Cavera, V. L., Arthur, T. D., Kashtanov, D., Chikindas, M. L. 2015. Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 46. 494-501.

Cheng, W. N., Han, S. G. 2020. Bovine mastitis: Risk factors, therapeutic strategies, and alternative treatments – a review. *Asian. Australas. J. Anim. Sci*. 33. 1699-1713.

Cotter, P. D., Ross, R. P., Hill, C. 2013. Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nat. Rev. Genet.* 11. 95-105.

Dehkordi, S. H., Hosseinpour, F., Kahrizangi, A. E. 2011. An *in vitro* evaluation of antibacterial effect of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* isolated from bovine subclinical mastitis. *Afr. J. Biotechnol*. 10. 10795-10797.

Domania, P., Swarup, S., Bhunia, A. et al. 2007. Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochem. Pharmacol*. 74. 831-840.

Gomes, F., Rodrigues, M. E., Martins, N. et al. 2019. Phenolic plant extracts versus penicillin G: In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Pharmaceuticals*. 128. <https://doi.org/10.3390/ph12030128>.

Hernández-González, J. C., Martínez-Tapia, A., Lazcano-Hernández, G. et al. 2021. Bacteriocins from lactic acid bacteria. A powerful alternative as antimicrobials, probiotics, and immunomodulators in veterinary medicine. *Animals*. 11. <https://doi.org/10.3390/ani11040979>.

Hillerton, J. E., Berry, E. A. 2003. The management and treatment of environmental streptococcal mastitis. *Vet. Clin. Food Anim. Pract*. 19. 157-169.

Jain, B., Tewari, A., Bhandari, B. B., Jhala, M. K. 2012. Antibiotic resistance and virulence genes in *Streptococcus agalactiae* isolated from cases of bovine subclinical mastitis. *Vet. Arhiv*. 82. 423-432.

Kabelitz, T., Aubry, E., Van Vorst, K. et al. 2021. The role of *Streptococcus* spp. in bovine mastitis. *Microorganism*. 9. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071497>.

Kazemi, J., Ahmadi, M., Saei, H. D., Hesami, M. A. 2014. Antibacterial effect of silver nanoparticles along with protein synthesis-inhibiting antibiotics on *S. aureus* isolated from cattle mastitis. *BJM*. 2. 15-22.

Kitching, M., Mathur, H., Flynn, J. et al. 2019. A live bio-therapeutic for mastitis, containing *Lactococcus lactis* DPC3147 with comparable efficacy to antibiotic treatment. *Front. Microbiol*. 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02220>.

Leitner, G., Zilberman, D., Papirov, E., Shefy, S. 2018. Assessment of acoustic pulse therapy (APT), a non-antibiotic treatment for dairy cows with clinical and subclinical mastitis. *PLoS ONE*. 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199195>.

Liao, C., Li, Y., Tjong, S. C. 2018. Graphene nanomaterials: Synthesis, biocompatibility, and cytotoxicity. *Int. J. Mol. Sci*. 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19113564>.

Mariotto, S., De Prati, A. C., Cavalieri, E. et al. 2009. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases. Molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr. Med. Chem*. 16. 2366-2372.

Mullen, K. A. E., Anderson, K. L., Washburn, S. P. 2014. Effect of 2 herbal intramammary products on milk quantity and quality compared with conventional and no dry cow therapy. *J. Dairy Sci*. 97. 3509-3522.

Neculai-Valeanu, A., Ariton, A. M., Mădescu, B. M. et al. 2021. Nanomaterials and essential oils as candidates for developing novel treatment options for bovine mastitis. *Animals*. 11. <https://doi.org/10.3390/ani11061625>.

Pelin, M., Fusco, L., León, V. et al. 2017. Differencial cytotoxic effects of graphene and graphene oxide on skin keratinocytes. *Sci. Rep*. 7. <https://doi.org/10.1038/srep40572>.

Piepers, S., De Vliegher, S. 2018. Alternative approach to mastitis management – How to prevent and control mastitis without antibiotics? *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*. 55. 1-22.

Pipers, S., De Vliegher, S. 2013. Oral supplementation of medium-chain fatty acids during the dry period supports the neutrophil viability of peripartum dairy cows. *J. Dairy Res*. 80. 309-318.

Rajagopal, L. 2009. Understanding the regulation of Group B Streptococcal virulence factors. *Future Microbiol*. 4. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.2.201>.

Reinoso, E. B. 2017. Bovine mastitis caused by *Streptococcus uberis*: Virulence factors and biofilm. *J. Microb. Biochem. Technol*. 9. 237-243.

Seven, P. T., Seven, I., Baykalir, B. G. et al. 2018. Nanotechnology and nano-propolis in animal production and health. *Ital. J. Anim. Sci*. 17. 921-930.

Twomey, D., Wheelock, A., Flynn, J. et al. 2000. Protection against *Staphylococcus aureus* mastitis in dairy cows using a bismuth-based teat seal containing the Bacteriocin, Lacticin 3147. *J. Dairy Sci*. 83. 1981-1988.

Vasconcelos, N., Croda, J., Simionatto, S. 2018. Antibacterial mechanism of cinnamon and its constituents: A review. *Microb. Pathog*. 120. 198-203.

Vasile, C., Pamfil, D., Stoleru, E., Baican, M. 2020. New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers. *Molecules*. 25. <https://doi.org/10.3390/molecules25071539>.

Wente, N., Krömker, V. 2020. *Streptococcus dysgalactiae* – contagious or environmental? *Animals*. 10. <https://doi.org/10.3390/ani10112185>.

**Zpracovala**: Ing. Magdaléna Štolcová, Ph.D., Výzkumný ústav živočišné výroby, v. v. i., Přátelství 815, 104 00, Praha – Uhříněves, stolcova.magdalena@vuzv.cz