



А.Г. Салманов¹, І.Я. Коцюмбас², В.В. Стибель³,
В.П. Музика², О.М. Брезвин², Г.В. Савчук⁴

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна

³ Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, Україна

⁴ Головне управління ветеринарної медицини в м. Києві, Київ, Україна

Концепція «Єдине здоров'я»: передача антибіотикорезистентності від тварин до людей

Реферат

Антимікробні засоби — це терапевтичні засоби, ефективність яких суттєво зменшується з появою і поширенням резистентності до антибіотиків. Існує багато доказів того, що застосування антибіотиків є важливим чинником для виникнення резистентності, поява якої можлива не лише там, де безпосередньо застосували певні препарати, а і в інших місцях через горизонтальну генетичну передачу. Використання антимікробних засобів у тварин (окрім лікування) призводить до збільшення кількості бактерій, резистентних до антибактеріальних засобів, — як патогенів, які здатні прямо або опосередковано інфікувати людей, так і умовно-патогенних бактерій, котрі можуть переносити детермінанти резистентності в організм людини в різний спосіб: безпосередньо через контакт з тваринами і опосередковано — через харчовий ланцюг, воду, повітря та ґрунти, удобрені гноєм, або стічні води. Тривале застосування антибіотиків не для лікування, а, наприклад, для стимулювання росту сільськогосподарських тварин, від яких отримують продукти харчування, збільшує пул резистентних генів, а також їх щільність, оскільки бактерії вільно мігрують у довкілля. Актуальним є вивчення наслідків застосування нетерапевтичних антимікробних засобів у тварин для здоров'я людей, а також дослідження передачі резистентності до антибіотиків від тварин до людей умовно-патогенними мікроорганізмами та бактеріями із довкілля.

Ключові слова: концепція «Єдине здоров'я», патогени, інфекції, антибіотики, антибіотикорезистентність, медицина, ветеринарія, сільське господарство.

Посилання: Салманов А.Г., Коцюмбас І.Я., Стибель В.В., Музика В.П., Брезвин О.М., Савчук Г.В. Концепція «Єдине здоров'я»: передача антимікробної резистентності від тварин до людей. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Mar; 2 (1):64-83. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-1.18.06>.

ВСТУП

Протягом багатьох десятиліть резистентність до антибіотиків визнавали як проблему охорони здоров'я в глобальному масштабі. Нині всесвітні організації з питань охорони здоров'я розглядають подолання її як одне з першочергових завдань. Деякі причини антибіотикорезистен-

тності загально визнані. Наприклад, надмірне і неналежне використання антибіотиків проти небактеріальних інфекцій, таких як застуда та інші вірусні інфекції, а також нераціональне застосування антибактеріальних засобів у клінічній сфері. Взаємозв'язок між бактеріями, резистентними до лікарських засобів, котрі використо-

вують у людей, та застосуванням антибіотиків у сільськогосподарських тварин, від яких отримують продукти харчування, є предметом дискусій [1—5]. Проведено багато досліджень для встановлення такого взаємозв'язку. Отримано прямі та непрямі докази того, що резистентність до антибіотиків, які використовують у тварин, передається бактеріям-збудникам захворювань у людей. У деяких дослідженнях встановлено, що застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин не для лікування, а наприклад, для стимулювання росту, для догляду за тваринами та аквакультури, впливає на здоров'я працівників на фермах, а також на інших людей через харчовий ланцюг [6, 7]. Незважаючи на заборону нетерапевтичного використання антимікробних засобів у Європі, тривають суперечки щодо співвідношення між втратами та вигодами від цього. Для остаточного вирішення цього питання бракує переконливих наукових доказів. На відміну від США в Європейському Союзі застосовують принцип «обережності» як провідний у сфері охорони здоров'я. Цей принцип передбачає, що «коли докази свідчать про те, що певна діяльність може спричинити значну шкоду для здоров'я людей або гігієни довкілля, необхідно шукати можливості запобігти їй, навіть якщо таку шкоду точно не доведено» [8].

У звіті FAAIR (Facts about Antibiotics in Animals and the Impact on Resistance, Факти про антибіотики для тварин і вплив на резистентність) Об'єднання за раціональне використання антибіотиків (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA)) зазначено сфери, в яких використання антибіотиків може бути скорочене, і надано декілька рекомендацій для зменшення тягаря генів резистентності, поява яких пов'язана з нетерапевтичним використанням антибіотиків у тварин [9].

Незважаючи на актуальність та епідеміологічне значення, проблему резистентності мікроорганізмів-збудників інфекційних хвороб до антибіотиків в Україні досліджено недостатньо. Нормативні документи, які регулюють застосування антимікробних препаратів, не відповідають сучасному рівню знань, що не дає змоги розробити і впровадити в медичну та ветеринарну практику ефективні заходи боротьби з інфекціями.

Накопичення даних щодо резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів сприяє поліпшенню розуміння шляхів передачі та розробці ефективних заходів профілактики інфекційних захворювань. Це потребує вре-

гулювання заходів з контролю та запобігання поширенню мікроорганізмів, резистентних до дії протимікробних препаратів.

Мета роботи — проаналізувати результати наукових досліджень та визначити можливості передачі антибіотикорезистентності мікроорганізмів від тварин до людей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За даними світової літератури проаналізовано результати наукових досліджень, присвячених проблемі резистентності бактерій до антимікробних препаратів, які використовують у медицині, ветеринарії та сільському господарстві, а також можливість передачі антибіотикорезистентності від тварин до людей.

Пошук матеріалів проведено в електронних базах даних MEDLINE, PubMed, WHO та Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського. З 209 англійських літературних джерел, опублікованих у період з 1997 до 2017 р., для аналізу було відібрано 151 дослідження, яке відповідало критеріям нашого дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Антимікробні засоби дають тваринам з різних причин: лікування захворювань, їх профілактика та контроль, стимуляція росту, для ефективного використання кормів. Застосування антибіотиків як стимуляторів росту вперше почали відстоювати в середині 1950-х років, коли було виявлено, що невелика доза (1/10—1/100 терапевтичної дози) антибіотиків, таких як прокаїн-пеніцилін і тетрациклін (procaine penicillin and tetracycline), яку давали тваринам з кормом, може підвищити співвідношення раціону та маси тіла у свійських птиць, свиней і великої рогатої худоби.

Протягом багатьох років доводили позитивний ефект такої практики, тоді як негативні наслідки не було виявлено. Проте мікробіологи та інфекціоністи зіткнулися з резистентністю до антибіотиків [10, 11]. Вони з'ясували, що на фермах, де використовували антимікробні засоби-стимулятори росту, в шлунково-кишковій флорі працівників ферм і тварин було більше резистентних бактерій, ніж на фермах, де їх не застосовували.

У 1975 р. було проведено проспективне дослідження *in vivo/in situ*, щоб оцінити вплив додавання в корм низької дози охутетрацикліну (антимікробного засобу-стимулятора росту) на кишкову флору курчат і мешканців ферм

[12]. Результати свідчили про наявність колоній штамів *Escherichia coli*, резистентних до тетрацикліну та до інших лікарських засобів у курчат та у кишковій флорі членів фермерської сім'ї. Дослідження протягом наступних 30 років встановили кількісний і якісний взаємозв'язок між практикою використання антимікробних засобів у кормах для тварин та зростанням поширення стійких до лікарських засобів бактеріальних інфекцій у людей [13, 14].

Нелікарські антимікробні засоби і практики

Сільськогосподарські тварини в США і Європі отримували антимікробні засоби, зокрема препарати, котрі застосовували в медицині, не для лікування до 1970-х років. За відсутності повних достовірних даних використання таких препаратів у США оцінювали як таке, яке дорівнювало [15] або у 8 разів перевищувало [16, 17] застосування з метою терапії. Останнім часом виникло занепокоєння щодо широкого застосування антимікробних засобів у сільськогосподарській галузі країн, котрі розвиваються, яке зросло більше ніж удвічі з 1994 до 2004 рр. [18, 19]. Від 80 до 90 відсотків всього споживання антибіотиків у сільському господарстві відбувається в Азії і 67% — у Китаї [20].

У багатьох країнах рибне господарство інтегроване в систему каналізації, промислових стічних вод чи земельне сільське господарство, оскільки гній та інші сільськогосподарські відходи зазвичай використовують для корму риб [21].

Скупчення, антисанітарні заходи та інші дії в такому виробництві промислового масштабу діють на рибу як стрес-чинники і призводять до збільшення застосування антибіотикопрофілактики, зокрема, при розведенні креветок і хижих риб (таких як лосось). Незважаючи на те, що в Західній Європі та Північній Америці припинили використовувати антимікробні засоби-стимулятори росту в сільському господарстві, догляд за рибами відбувається із додаванням терапевтичних засобів до корму для риб, що зумовлює незахищеність всієї маси води від дії антибіотиків.

Широке застосування антибіотиків для корму риб спричиняє їх потрапляння із неспожитого корму і фекалій у воду ставків, що спричиняє не лише селективне навантаження на осад та водну мікрофлору, а і дію залишкових антимікробних засобів на дику рибу і молюсків через потрапляння у віддаленіші місця [18]. У такому середовищі трансдукція (інфекції від бактеріофагів) відіграє важливу роль у горизонтальному перенесенні

генів [22]. Історично склалося так, що поява та передача резистентності до антибіотиків відбулися швидше від водних бактерій до людей, аніж від бактерій наземних тварин до людей [23].

У США в середині 1990-х років використання антибіотиків у рибній галузі оцінили в 204—433 тис. фунтів стерлінгів [24] (близько 2 % немедичного використання для великої рогатої худоби, свиней і птиці) [25]. У багатьох країнах використання антибіотиків не регламентоване, відсутні статистичні дані щодо їх застосування [24, 26].

Хоча загальна кількість антибіотиків, котрі застосовують в аквакультури, менша порівняно із рослинництвом і тваринництвом, спостерігається дедалі більше використання груп антибіотиків, які також застосовують у медицині. Наприклад, у Чилі щорічно використовують близько 100 тонн хінолонів (у 10 разів більше, ніж у медицині), переважно в аквакультури [27]. Зафіксовано щонайменше 13 антимікробних засобів, які застосовували фермери на Тайському узбережжі [28].

Велика Британія, схвильована появою в 1960-х *Salmonella*, стійкої до багатьох лікарських засобів, за допомогою *Swann Report* (1969) підтвердила ймовірність того, що антибіотики, що використовуються як стимулятори росту для тварин, значною мірою сприяють появі інфекцій, резистентних до лікарських засобів. Було зроблено висновок, що стимуляція росту тварин за допомогою антибіотиків, які використовують для лікування людей, має бути заборонена [1]. Спочатку у Великій Британії, пізніше — в інших європейських країнах та Канаді припинили таку практику. Проте в США та більшості європейських країн продовжували використовувати стимулятори росту, але не засобів, які застосовують у медицині. Такі антибіотики, як bacitracin, avoparcin, bambarmycins, virginiamycin та tylosin, набули популярності як заміники з вузьким спектром дії, котрі чинять менший вплив на кишкову флору. Проте непередбачуваним виявився взаємозв'язок між деякими з таких засобів і препаратами, які використовують у медицині. Це означало, що вони мали впливати на одні й ті самі організми, тому використання одного засобу могло створювати перехресну резистентність до іншого.

Вплив використання антимікробних засобів не з метою лікування

Терапевтичні засоби застосовують для лікування окремих тварин з метою контролю появи і

репродукції штамів, резистентних до антимікробних засобів, через їх відносно нетривале застосування і невелику кількість тварин, яких лікують.

Резистентні штами, які можуть з'явитися, виводяться після повернення до нормальних, нестійких до лікарських засобів, коменсальних засобів [29]. У разі зростання стійкості до засобу тривало використовують антибіотики, зокрема стимулятори росту, в низьких дозах. Їх застосування у великій кількості у складі концентрованих тваринних кормів збільшує кількість тварин з резистентними бактеріями. Відсутність екологічної рівноваги призводить до появи сприйнятливості та репродукції великої кількості резистентних генів. Селекція резистентності пов'язана не із загальною кількістю антибіотиків, які використовують у конкретному середовищі, а з кількістю тварин, котрі приймають лікарський засіб. Годівля окремої тварини антибіотиками призводить до появи і поширення резистентних до антибіотиків бактерій [30]. Використання не з терапевтичною метою антимікробних засобів також чітко пов'язано з розвитком стійкості до багатьох лікарських засобів (мультирезистентності), зокрема до препаратів, які ніколи не використовували на фермах [12, 23, 31—38].

Тривале застосування одного антибіотика створює резистентність до багатьох лікарських засобів, структурно не пов'язаних, через взаємозв'язок генів у плазмідах і транспозонах [12, 39]. Дослідження впливу застосування не з терапевтичною метою антимікробних засобів на появу резистентності у сільськогосподарських тварин, від яких отримують продукти харчування, стосувалися переважно трьох видів — *Enterococcus*, *Escherichia* та *Campylobacter*, рідше — *Salmonella* і *Clostridium*. Всі вони можуть бути наявні в нормальній кишковій флорі (умовно-патогенні мікроорганізми) сільськогосподарських тварин, але можуть стати людськими патогенами.

Перспективне дослідження, проведене в 1975 р. [12], а також дослідження, виконані протягом наступних десятиліть, однозначно продемонстрували селективний характер невеликих доз нетерапевтичних антимікробних препаратів-стимуляторів росту як патогенної, так і коменсальної флори тварин, які вирощують для отримання продуктів харчування (птиця, свині, велика рогата худоба) [40—43]. Дослідження, проведені за останні 10 років, підтвердили селективний характер масового лікування за допомогою антимікробних засо-

бів в аквакультури [18, 19]. Ці дослідження були орієнтовані на патогени *Aeromonas* як риб, так і людей, та на високу частоту передачі їх резистентних плазмід *E. coli* та *Salmonella* [18].

Ф.М. Aarestrup і В. Carstensen виявили, що стійкість, яка виникла внаслідок застосування одного з нетерапевтичних антимікробних засобів (tylosin) у кишкових бактерій свиней, могла вивитися в стафілококів, ізольованих від поверхні шкіри. У кишкових ентерококів стійкість до еритроміцину (терапевтичний засіб для людей) виникла дуже швидко (протягом 1 тиж), тоді як у *Staphylococcus hyicus* зі шкіри — поступово, збільшуючись у 5 разів за 20 днів [44].

Появу бактеріальної перехресної стійкості до нетерапевтичних антимікробних засобів, котрі використовують для тварин, від яких отримують продукти харчування, та лікарських засобів для людей продемонстровано на прикладі авопарцину (стимулятор росту) та іншого представника глікопептидів — ванкомицину (важливій терапевтичний засіб для людей). Виявлено штами ентерококів, резистентних до ванкомицину (VRE), які є людськими патогенами.

Зв'язок між стійкістю до антибіотиків у тварин і людей було встановлено, коли J. Bates зі співавт. виявили ентерококи, ко-резистентні до авопарцину та ванкомицину, у свиней і дрібних тварин з двох різних ферм. Методами риботипування встановлено, що деякі зразки з ферм і каналізації збігалися з *Enterococcus spp.* з лікарні. Структура обох лікарських засобів подібна, оскільки вони належать до групи глікопептидів [45].

У багатьох дослідженнях вивчено вплив нових нетерапевтичних антимікробних засобів на мікрофлору тварин. Застосування tylosin та virginiamycin у норвезьких свиней і птиці призвело до значного поширення резистентності до обох засобів *Enterococcus faecium* (75—82 % до tylosin і 49—70 % до virginiamycin). Стійкість до avilamycin, також пов'язану з використанням avilamycin, спостерігали на дослідній і контрольній фермах. Вона була значно вищою серед птахів, ніж серед свиней [46]. Такі результати дають підставу припустити, що інші селективні засоби можуть бути наявні в середовищі або що речовини, пов'язані з avilamycin, не було виявлено. Не лише вибір і доза лікарського засобу, а і кількість тварин, яких лікували, можуть впливати на наслідки застосування препарату.

Припускають, що екологічні та генетичні чинники можуть відігравати певну роль у тривалій резистентності [47]. Резистентність (особливо до

тетрацикліну, еритроміцину, ампіциліну) виявлено в деяких тварин [31, 48—50]. Імовірно, її виникнення пов'язане з іншими чинниками, такими як раціон, вік тварин, специфіка ферми, зміна контингенту та екологічне навантаження [51]. У той час як T.W. Alexander зі співавт. виявили мультирезистентні (до тетрацикліну, ампіциліну) бактерії в контрольних тварин, штами, які з'явилися після застосування антимікробних засобів-стимуляторів росту, не були з ними пов'язані [31].

Крім цього, резистентність до тетрацикліну була вищою у разі раціону на основі зерна порівняно з раціоном на основі силосу. P.M. Costa зі співавт. виявили резистентність, не пов'язану з антимікробними засобами-стимуляторами росту в ентерококів, імовірно, похідну від пучків шерсті тварин, тобто фермерське середовище і джерело корму виявилися причинами виникнення резистентності, не пов'язаної з використанням антимікробних засобів-стимуляторів росту [48].

A.R. Khachatryan зі співавт. виявили фенотип мультирезистентних до стрептоміцину, сульфонамідів і тетрацикліну штамів (SSuT-резистентний), який поширився через застосування окситетрацикліну в кормових добавках. Після відміни лікарського засобу виявилось, що фенотип підтримується за рахунок невідомих компонентів немедикаментозної кормової добавки, можливо, які містять інший ген, пов'язаний з плазмідом, стійкими до фенотипу SSuT [52].

Стійкість може також бути пов'язана зі стабільністю плазмід господаря, а також пояснюватися тим, що резистентність до тетрацикліну зазвичай не виявляється до дії тетрацикліну. Отже, енергозатрати господаря через резистентність до тетрацикліну є меншими. Можна зробити висновок, що вилучення антибіотика не може спричинити швидке зникнення резистентного штаму або плазміди.

Обмеження використання стимуляторів у кормах тварин в Європі

Одна з перших заборон щодо використання антимікробних засобів-стимуляторів росту становила тетрацикліну та була застосована в середині 1970-х років [53]. До введення заборони в Нідерландах (1961—1974), van Leeuwen зі співавт. відстежили появу штамів *Salmonella spp.*, резистентних до тетрацикліну. Проте після заборони використання цього препарату у тварин вони спостерігали зменшення резистентності до тетрацикліну у свиней та людей. Через 10 років після останньої заборони Європейсь-

кого Союзу (1999) у багатьох дослідженнях, проведених у європейських країнах, Канаді та на Тайвані, вивчено застосування антибіотиків і схильність до резистентності після усунення основних лікарських засобів-стимуляторів росту, зокрема, авопарцину, а також наслідки резистентності *Enterococcus* до ванкомицину [54—63]. Структурний взаємозв'язок та перехресна резистентність до авопарцину зменшували ефективність ванкомицину — важливого лікарського засобу для людських інфекцій.

Авопарцин (Avoparcin)

У багатьох європейських країнах використання авопарцину як кормової добавки призвело до появи культури VRE у фермерських тварин і здорових людей [64, 65]. Оскільки *Enterococcus* став основним мультирезистентним патогеном, ванкомицин застосовували як препарат основної терапії, часто — як останній лікарський засіб. Після заборони авопарцину в 1995 р. декілька дослідників повідомили про зменшення частоти VRE у тварин.

У Данії максимальна частота виникнення VRE становила 73—80 %. У птиці вона знизилася до 5—6 % [55, 64]. В Італії частота VRE в тушці та обрізках птиці зменшилася з 14,6 до 8,0 % протягом 18 міс після заборони використання авопарцину в 1997 р. [66]. В Угорщині 4-річне дослідження виявило зменшення поширення VRE серед забитої великої рогатої худоби, свиней і птиці після заборони використання авопарцину, а також ванкомицину [60].

За результатами моніторингових досліджень як до, так і після заборони використання в Німеччині авопарцину в 1996 р., I. Klare зі співавт. повідомили про високу частоту VRE в 1994 р. і зниження цього показника до 25 % у продовольчих товарах з птиці в 1999 р. [65]. Зменшення частоти VRE зафіксовано також на бройлерних фермах після заборони використання авопарцину на Тайвані у 2000 р. [61].

Спостерігали також значно меншу кількість людей-носіїв VRE після заборони використання авопарцину. Паралельні дослідження кишкової флори здорових осіб у Німеччині показали, що утворення колоній VRE зменшилося з 13 % у 1994 р. до 4 % у 1998 р. [65], у Бельгії — з 5,7 % у 1996 р. до 0,7 % у 2001 р. [67].

Virginiamycin та інші антибіотики

Збільшення застосування virginiamycin для датських бройлерів у середині 1990-х років збі-

глося зі зростанням резистентності *E. faecium* з 27 до 70 % [54]. Після заборони використання virginiamycin резистентність зменшилася до 34 % у 2000 р. Заборона у Данії в 1998 р. застосування tylosin для свиней сприяла зменшенню резистентності до еритроміцину (структурно пов'язаний із tylosin макролід) з 66 до 30 % [68].

Застосування avilamycin в 1995—1996 рр. підвищило резистентність штамів *E. faecium* у бройлерів з 64 до 77 %, тоді як зменшення використання препарату після 1996 р. знизило поширення до 5 % у 2000 р. У деяких дослідженнях встановлено генетичний зв'язок між бактеріальними макролідами і стійкістю до глікопептидів у свиней. Резистентність не зменшувалася, доки не було обмежено застосування як авопарцину (глікопептид), так і tylosin (макролід). Зі зменшенням використання tylosin резистентність ентерококів до глікопептидів знизилася до 6 %, а *E. faecium* до макролідів — з майже 90 до 47 %, *E. faecalis* — до 28 % [54]. Вперше було зафіксовано передачу резистентності до ванкомицину від *Enterococcus* до *Staphylococcus aureus*, яку було підтверджено у лабораторних мишей, через їх зв'язок з резистентністю до макролідів на тій самій плазміді [69].

Однак після заборони нетерапевтичних антимікробних засобів частота захворювань тварин збільшувалася, що зумовило зростання використання терапевтичних засобів. Це стало предметом дискусій. Деякі країни зіткнулися з виникненням некротичного ентериту в курчат і коліту у свиней після заборони антимікробних засобів-стимуляторів росту [15, 70]. В Норвегії раптове зростання частоти некротичного ентериту в бройлерів зафіксовано після заборони використання авопарцину, що спричинило збільшення застосування антибіотикотерапії.

Після схвалення іонофорної кормової добавки parasin частота некротичного ентериту зменшилася [71]. Дійшли висновку, що заборона прийому авопарцину незначно впливає на антибіотикотерапію [72]. У Швейцарії S. Arnold зі співавт. зафіксували після заборони використання авопарцину збільшення загальної кількості антибіотиків, які використовують для догляду за свинями, але стабільний терапевтичний вияв (денна доза за призначенням) [55]. До 2003 р. загальне застосування антибіотиків для тварин у Данії, Норвегії і Швеції зменшилося на 36, 45 та 69 % відповідно [72].

Найретельніший аналіз захворювань свиней, продукції тваринництва і застосування

антибіотиків після заборони використання авопарцину проведено в Данії. F.M. Aarestrup та співавт. не зафіксували жодних загальних негативних наслідків щодо раціону та відлученого молодняка у 1992—2008 та 1998—2000 рр. Незважаючи на зростання використання антибіотиків у терапевтичних цілях одразу після заборони застосування авопарцину, не виявлено жодних віддалених негативних наслідків, зокрема збільшення кількості летальних наслідків, зменшення середньоденного приросту маси тіла або продукції тваринництва [73]. Навіть якщо терапевтичне застосування препаратів зросло, кількість тварин, яких лікували, зменшилася порівняно з кількістю тих, для яких застосовували стимулятори росту, а отже, селекційна щільність зменшувалася [30].

Установлено, що віддалені негативні наслідки заборони авопарцину поступово зменшувалися аж до зникнення. Оскільки фермери змінили практику догляду за тваринами, спалахи захворювань стали не такими значними. Підвищений імунітет і зменшений показник інфекції зумовили появу певних вимог до застосування антибіотиків з терапевтичною метою.

Недавні дослідження показали, що первинні ефекти застосування антимікробних засобів-стимуляторів росту (збільшення маси тіла та ефективність використання кормів) виявилися меншими, хоча результати залежали від виду тварин і типу антибіотиків. M.S. Diarra зі співавт. не виявили однакового впливу на масу тіла або прийом їжі у птиці п'яти антимікробних засобів-стимуляторів росту, а кормова ефективність збільшилася лише у варіанті з пеніциліном [32]. T.J. Dumonseaux зі співавт. повідомили про суттєве збільшення маси тіла (на 10 %) та кормової ефективності (на 7 %) при використанні virginiamycin, але лише протягом перших 15 днів [74].

Таким чином, вдосконалені фермерські практики та програми розведення, які передбачають зменшену кількість тварин, кращий санітарний стан, терапію за призначенням, застосування ензимів, пребіотиків, пробіотиків і вакцин, частково компенсували позитивні ефекти антибіотиків-стимуляторів росту [75—77].

Передача резистентності до антибіотиків від тварин до людей

Будь-яке використання антибіотиків позначиться на бактерії, резистентній до лікарських

засобів. Застосування антибіотиків з різною метою, їх малих доз, тривалих курсів для тварин, від яких отримують продукти харчування, створюють ідеальне селективне навантаження для розмноження резистентних штамів. Поширення резистентності може виникати через прямий контакт або опосередковано — через їжу, воду та застосування тваринних відходів на фермерських полях, а також шляхом горизонтальної передачі генетичних елементів, таких як плазмідів, або злиття бактерій.

Набуття резистентності через прямий контакт з тваринами

Працівники ферм та забійних цехів, ветеринари та особи, які тісно контактують з працівниками ферм або з колонізованими мікроорганізмами або інфікованими тваринами, наражаються на ризик передачі колоній бактерій або інфекції від резистентних бактерій. Хоча така обмежена передача не створює загрози для населення в цілому, працівники та їх сім'ї стають носіями генів резистентних штамів серед населення і в лікарняних середовищах, де такі штами можуть перетворитися на патогени [78, 79].

У більшості досліджень передачі резистентних до антибіотиків бактерій від тварин до працівників ферм виявляють поширення резистентності серед фермерів та їх контактів або серед фермерів після використання антибіотиків в їх діяльності.

Хоча гентаміцин не схвалено як стимулятор росту в США, його найчастіше застосовують на підприємствах з вирощування бройлерів для профілактики ранньої смертності [82]. Дослідження, проведене в 2007 р., виявило, що ризик перенесення штаму *E. coli*, стійкого до гентаміцину, був в 32 рази вищим у працівників, котрі доглядали за птицею, ніж у решти населення: в половині працівників були наявні колонії *E. coli*, резистентні до гентаміцину, порівняно з 3 % серед інших працівників. Крім того, популяція, яка через професійну зайнятість була незахищеною, мала значно більший ризик перенесення бактерій, резистентних до багатьох лікарських засобів [83].

Застосування методів аналізу даних щодо нових генів дало змогу отримати переконливіші докази щодо тваринного походження бактерій, які утворюють колонії або інфікують людей. Гомологію між бактеріальними резистентними генами у людей і тварин на фермах спостеріга-

ли найчастіше для кормових патогенів, таких як *Escherichia coli* та *Salmonella*, рідше — для видів *Enterococcus* і штамів *Staphylococcus aureus*, резистентних до метициліну (MRSA). X.Y. Zhang зі співавт. виявили штами *E. coli*, резистентні до апрамусіну (антибіотик, який застосовують у сільському господарстві, але не в медицині), при дослідженні китайських фермерських робітників. На всіх фермах, де використовували апрамусін як стимулятор росту, були працівники, які переносили гени резистентності до апрамусіну. Такий самий ген *aac(3)-IV* було виявлено в кожній культурі свині, птиці та у людини з певними резистентними профілями, що збігалися в усіх видів [84].

Група французьких учених знайшла ген *aac(3)-IV* у штамів *E. coli*, резистентних до апрамусіну та гентаміцину, виділених від корів, свиней та людей [85]. В іншому дослідженні подібні моделі резистентності та гени виявлено в штамів *E. faecalis* та *E. faecium* у людей, бройлерів і свиней у Данії [86]. J.H. Lee отримав зразки культур MRSA від великої рогатої худоби, свиней, курчат і людей в Кореї і виявив, що 6 із 15 культур від тварин, ідентичні культурам, отриманим від людей, містять ген *tesA*, який відповідає за резистентність *S. aureus* до метициліну [87].

Поширення резистентності до антибіотиків через продовольчий ланцюг

Люди можуть отримати резистентні бактерії через контакт з продуктами тваринного походження або їх споживання (складний шлях передачі). Існують незаперечні докази, що продовольчі товари з тваринних джерел на всіх стадіях обробки містять велику кількість резистентних бактерій та генів їх резистентності. Задokumentовано появу бактерій, резистентних до антибіотиків, серед тварин на фермах та у м'ясних і рибних продуктах [18, 87—89]. Підтвердити, чи створюють такі джерела резистентності ризик для людей, важко через складні шляхи передачі від ферм до споживачів та часту передачу генів резистентності серед бактерій господарів. Це стало можливим з розвитком молекулярних технік, які можуть виявити однаковий ген (або плазмідів) у штамів, отриманих від тварин або людей, навіть якщо культури від різних видів.

T.W. Alexander зі співавт. виявили наявність *Escherichia coli*, резистентної до лікарських засобів, у яловичій туші після патрнання, че-

рез 24 год після зберігання в холодильнику та у фарші, який зберігався від 1 до 8 днів [90]. Культури *Campylobacter spp.*, резистентні до ципрофлоксацину, виявляли у 10–14 % зразків споживчої продукції з курчат [91, 92]. Наявність MRSA зафіксовано у 12 % зразків яловичини, телятини, ягнятини, баранини, свинини, індички, курятини та дичини, придбаних на ринку в Нідерландах [93], а також у молочних продуктах великої рогатої худоби в Італії [94]. Високу резистентність до антибіотиків виявлено у бактерій, зокрема людських патогенів, а також виділених з риби, вирощеної на фермі, та креветок, придбаних на ринку [95–97].

Деякі з генів антимікробної резистентності, виявлені у бактерій, виділених з продуктів, також зафіксували у людей, що є непрямим доказом передачі за рахунок маніпуляцій та /або споживання продуктів харчування. У 2001 р. T.L. Sorensen зі співавт. підтвердили ризик споживання м'ясних продуктів, колонізованих резистентними бактеріями. Встановлено, що *Enterococcus faecium* тваринного походження, резистентна до глікопептидів, потрапляла всередину людського організму із курятиною або свининою та виявлялася в людських фекаліях упродовж 14 днів після прийому їжі [98].

S.M. Donabedian зі співавт. виявили перекриття у гелі-електрофорезі в пульсуючому полі (PFGE) зразків культур, резистентних до гентаміцину, отриманих від людей, зі свинини та курятини [99]. Вони встановили, що ген резистентності до антибіотиків, наявний у тварин, від яких отримували продукти харчування, виявляли також у продовольчих товарах від цих видів. Більш резистентні ентерококи мали ген *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* [99].

Набуття резистентності людськими інфекціями

Існують вагомі докази того, що споживання людиною продуктів харчування з бактеріями, резистентними до антибіотиків, прямо або опосередковано призводить до появи збудників інфекцій, резистентних до антибіотиків. У 1985 р. при з'ясуванні причин смерті 72-річної жінки науковці з Аризони встановили зв'язок між спалахом інфекції, спричиненої *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, резистентної до багатьох лікарських засобів, та споживанням сирого молока. Культури, отримані від більшості пацієнтів, були ідентичні з культурами, отриманими з

молока. Аналіз плазмід показав, що всі пацієнти були носіями однакової плазміди [100].

Спалах *S. enterica* serovar *Typhimurium* у 1998 р. у Данії був спричинений штамми з резистентністю до nalidixic acid і зниженою чутливістю до fluoroquinolone. PFGE показав, що унікальна резистентна модель була властива штамам *Salmonella*, отриманим з двох зразків свинини зі стада свиней та забійного цеху, в усіх пацієнтів [78].

Дослідження культур інфекцій сечовивідних шляхів, резистентних до гентаміцину, та фекальних культур *E. coli*, отриманих від людей і сільськогосподарських тварин, показали, що 84,1 % людських зразків та 75,5 % тваринних містили ген *aaaC2*, резистентний до гентаміцину [101].

J.R. Johnson зі співавт. за допомогою профілів PFGE та RAPD штамів *E. coli*, резистентних до фторхінолонів, отриманих з людської крові, зразків калу і забитих курчат, визначили, що у двох випадках вони були ідентичні резистентним культурам курчат, які виявлені в одних географічних регіонах. Людські штами *E. coli*, чутливі до лікарських засобів, генетично відрізнялися від бактерій, отриманих з птиці, що свідчило про те, що штами *E. coli*, резистентні до ципрофлоксацину, потрапили у людський організм, імовірно, із птиці [102, 103].

Інші дослідження підтвердили ширший зв'язок резистентних генів через продуктивний ланцюг. Резистентний ген *blaCMY* виявлено в усіх резистентних культурах *Salmonella enterica* серотип Newport, отриманих від людей, свиней, великої рогатої худоби та птиці. Плазміда, яка набула резистентності до дев'яти антимікробних засобів або більше, була здатна до поширення через злиття з клітиною *E. coli* [104].

Гомологія між генами *CMY-2* в *E. coli* та штамів *Salmonella*, резистентних до цефалоспору, свідчила про те, що плазміди з набутою резистентністю переносилися між обома бактеріальними видами. Автори виявили вищу частоту гена *CMY-2* у штаммах, отриманих від тварин, ніж у штаммах, отриманих від людей, що підтверджувало тваринне походження людського патогену [105].

Дослідження, проведене у 2000 р., виявило збіг профілів PFGE серед культур *Enterococcus faecium*, резистентних до ванкоміцину, отриманих від пацієнтів стаціонару, курчат та свиней у Данії. Молекулярні епідеміологічні дослідження також установили зв'язок генів резистентності

до тетрацикліну у штамів *Aeromonas*, отриманих від вирощеної на фермах риби, з патогенами *Aeromonas* у лікарнях [106]. Такі результати підтверджують клональне поширення резистентних культур у різних популяціях [107].

Хронологічні дослідження виникнення резистентності через продовольчий ланцюг припускають, що джерела резистентності серед тварин можуть спричинити підвищену резистентність у споживачів продовольчих продуктів тваринного походження. S. Bertrand зі співавт. прослідкували появу β -лактомаз (ESBL) CTX-M-2, гена широкого спектра дії в *Salmonella enterica* в Бельгії. Такий резистентний елемент вперше було знайдено в пуху птиці, а потім у м'ясі птиці та культурах, отриманих від людей [108].

Недавно проведене дослідження виявило зв'язок між бактеріями, резистентними до ceftiofur (патоген *Salmonella enterica* serovar Heidelberg та комменсал *E. coli*), отриманими від курятини у роздрібній торгівлі, та людськими інфекціями по всій Канаді. Тимчасове припинення ін'єкцій ceftiofur в яйця та шоки кардинально зменшило резистентність штамів, отриманих від курчат, та людських культур *Salmonella*, але вона знову зросла після відновлення застосування антибіотиків [109].

У трьох країнах (США, Іспанії та Нідерландах) документально підтверджено тісний тимчасовий взаємозв'язок між проведенням терапії з використанням fluoroquinolone (sarafloxacin та enrofloxacin) у птиці та появою штамів *Campylobacter*, резистентних до fluoroquinolone, при людських інфекціях. Спостерігали 8—16-разове збільшення частоти резистентності порівняно з 0—3 % до застосування зазначених антибіотиків у США і Нідерландах та майже 50 % резистентність в Іспанії протягом 1—3 років [92, 110, 111]. У Нідерландах збільшення частоти відзначене одночасно із зростанням рівня резистентності культур, отриманих від продовольчої продукції з курятини в роздрібній торгівлі [110]. В американському дослідженні використовували молекулярне субтипуння, щоб продемонструвати зв'язок між клінічними людськими культурами і штамми, отриманими з продовольчої продукції з курятини [92].

Існує теорія на підставі результатів молекулярних та епідеміологічних досліджень, що детермінанти резистентності, виявлені при спалахах інфекції, спричиненої *Salmonella* (штам DT104) у людей і тварин в Європі та Сполучених Штатах, імовірно, походять із сільськогоспо-

дарських ферм Далекого Сходу. Трансмисивний генетичний елемент містить ген флорфеніколу (*floR*) та ген тетрацикліну класу G, обидва були простежені до рибних патогенів *Vibrio* (*Vibrio damsela* та *V. anguillarum* відповідно). Обидва лікарські засоби широко застосовували в аквакультурі [18].

У наведених прикладах зв'язок із використанням антибіотиків не з метою лікування для тварин на фермах переважно опосередкований і великою мірою припускається, оскільки автори досліджень не мають статистичних даних щодо застосування антибіотиків на фермах. Інтерпретувати результати таких досліджень складно через велике поширення резистентності бактерій у тварин і людей до певних лікарських засобів та універсальний характер генів резистентності. Один і той самий фермер може використовувати антибіотики як для лікування, так і з іншою метою.

Складнощі сучасного продовольчого ланцюга спонукають до проведення контрольованих досліджень, що дадуть однозначні докази щодо наявності зв'язку між застосуванням антибіотиків для тварин та появою у бактерій резистентності до антибіотиків, які використовують для лікування захворювань у людей.

У невеликій кількості досліджень виявлено суттєве ослаблення переходу бактерій від тварин до людей. Наприклад, штам *Salmonella enteric*, резистентний до багатьох лікарських засобів, виявлений у 12-річного хлопчика зі штату Небраска, відстежили до телят його батька, яких недавно лікували від діареї. Культури, отримані від дитини та однієї з корів, належали до одного штаму CMY-2-mediated *S. enterica*, резистентного до цефтріаксону [112].

Епідемічну *Vibrio cholera* (1992), резистентну до багатьох лікарських засобів, у Латинській Америці пов'язували з бактеріями, які набули резистентності до антибіотиків, унаслідок інтенсивного застосування антибіотиків у виробництві креветок в Еквадорі [113, 114].

Порівнявши плазмідні профілі мультирезистентних культур *Salmonella* Newport, отриманих від людей і тварин, S.D. Holmberg зі співавт. надали вагомі докази того, що інфекції, спричинені *Salmonella*, у 18 осіб з 4 штатів США були безпосередньо пов'язані зі споживанням гамбургерів з м'ясом великої рогатої худоби, яку годували із застосуванням хлоретрацикліну. Плазмідна з генами резистентності до тетрацикліну та ампіциліну, була наявна в

організмах, які спричиняють серйозні захворювання в осіб, котрі споживають гамбургери з м'ясом, а також застосовують похідні пеніциліну з інших причин [115].

Одне з найпереконливіших досліджень — відстеження Hummel поширення резистентності до nourseothricin, зареєстрованої в 1986 р. У Німеччині nourseothricin (антибіотик streptogramin) застосовували лише як стимулятор росту для свиней. Резистентність до нього рідко виявляли і ніколи плазмід-опосередковану резистентність. Проте через 2 роки його застосування плазмід-опосередковану резистентність було зафіксовано в *E. coli* не лише у свиней, які його отримували (33 %), а і у гної, річковій воді, їжі та кишковій флорі фермерських працівників (18 %), членів їх сімей (17 %), здорових амбулаторних пацієнтів (16 %) і 1 % випадків інфекцій сечовивідних шляхів [116]. Детермінанти резистентності виявлено переважно в штаммах *Salmonella* та *Shigella* у разі діареї у людей [117].

Дедалі частіше фіксують перенесення генів резистентності до антибіотиків і бактерій від сільськогосподарських тварин та риби до людей як прямо, так і опосередковано. Нетерапевтичне застосування антибіотиків не припускається в деяких з таких досліджень. Існує занепокоєння, що широке застосування антимікробних засобів на фермах і антимікробне забруднення середовища в цілому можуть бути непрямою причиною зростання резистентності. Наприклад, протягом 5 минутих років MRSA та MDR *Staphylococcus aureus* було зафіксовано у 25—50 % свиней та молочних телят в Європі, Канаді та США [118—121]. Н. Graveland зі співавт. відзначають, що частота виникнення резистентності була вищою в молочних телят, яких годували антибіотиками [119].

Дослідження виявили, що поява колоній резистентних бактерій у фермерів тісно пов'язана з формуванням колоній MRSA у великої рогатої худоби [119—122]. У Нідерландах утворення колоній у фермерів на свинофермах фіксували частіше в 760 разів, ніж у пацієнтів, госпіталізованих до лікарень [79]. При дослідженні мазків з носа у доглядачів телят і молочних телят, членів їх сімей та працівників на 102 фермах, де вирощували молочних телят, у Нідерландах Н. Graveland зі співавт. виявили, що носійство людського MRSA типу послідовності ST398 серед фермерів залежало від ступеня контакту з тваринами і кількості тварин з колоніями MRSA

на фермі. Якщо менше ніж 20 % телят були носіями, то поширення серед людей становило майже 1 %, що не перевищувало середній показник у загальній популяції, а якщо понад 20 % телят були носіями, то поширення серед працівників ферми становило понад 10 % [119].

Нещодавно у населення з'явився MRSA ST398. Жительку Голландії без будь-яких відомих чинників ризику було госпіталізовано з ендокардитом, спричиненим MRSA ST398 [123]. А. Voss зі співавт. продемонстрували передачу MRSA від тварин до людей та від людей до людей (між свинями та фермером на свинофермі, серед членів сім'ї фермера та між медсестрою і пацієнтом у лікарні). Всі культури мали ідентичні RAPD-профілі [124]. Збільшується кількість прикладів передачі штамів MRSA серед тварин і людей [125—130].

ОБГОВОРЕННЯ

Історично склалося так, що значну увагу приділяли незначній кількості бактерій, які спричиняють захворювання. Проте багато «безпечних» умовно-патогенних бактерій і бактерій у довкіллі безперервно обмінюються генами, що в цілому непомітно [131]. Група різноманітних видів зберігає здатність до перенесення і мобілізації генів резистентності до антибіотиків. Такі бактерії утворюють ігнорований багатьма дослідниками пул генів резистентності та забезпечують багато складних способів їх поширення серед тварин, імовірно, опосередковано серед людей через їжу, воду, осади і гній, які застосовують як добрива. Дослідження горизонтальної (або латеральної) передачі генів виявили, що злиття бактерій є найпоширенішим способом генетичного обміну. Існують лише декілька бар'єрів, котрі запобігають такому генетичному обміну між різними видами [132].

Багато досліджень були орієнтовані на бактерії товстої кишки, водні середовища, такі як аквакультура, осади, питна вода та стічні води, тоді як основні місця генетичного обміну вивчали мало через їх роль «змішаних джерел» та переносників генів від бактерій тварин, яких годують, застосовуючи антибіотики, до людей [131]. Окрім бактеріальної резистентності, застосування з нетерапевтичною метою антимікробних препаратів впливає на бактерії середовища. За оцінками, 75—90 % антибіотиків виводяться в навколишнє середовище з організму тварин у неметаболізованому стані [133, 134].

Антибіотики або резистентні бактерії було виявлено в пилюці на фермах [135], у повітряних потоках всередину і назовні з місць годування свиней [136—138], підземних водах [139, 140] та ґрунтах під продовольчими сільськогосподарськими культурами, які удобрювали гноєм, котрий містив антибіотики [141]. Такий витік антимікробних засобів у довкілля спричиняє вплив на велику кількість організмів незначної кількості антибіотиків, якої достатньо, щоб виникла бактерія з мутаціями резистентності, що спричиняє появу та передачу генів резистентності до антибіотиків серед видів бактерій [132]. Величезний вплив залишкових антибіотиків на бактерії у довкіллі, котрі прямо або опосередковано вступають у контакт з людиною, навряд чи можна дослідити.

Наявність великої кількості шляхів генетичного обміну перешкоджає спробам якісно та кількісно відстежити маршрут таких генів *in vivo*, тому є мало прямих доказів існування взаємопов'язаної резистентності у тварин і людей. Коли відбувається активний рух генів між різними господарями, маловірогідно, що ті самі господарі бактерій будуть виявлені у тварин і у людей, найімовірніше, що гени резистентності виявляться в кінцевих патогенах, якими інфікуються люди. Гени можуть змінювати маршрут через велику кількість проміжних господарів [105]. Збільшується кількість доказів існування складних генетичних «касет», в яких акумулюються гени резистентності до багатьох лікарських засобів [142, 143].

При генетичному перенесенні можуть реалізуватися декілька сценаріїв. Так, один і той самий господар та його гени переносяться в незміненому вигляді від тварин до організму людей. Деякі дослідники намагалися розробити математичні моделі, щоб передбачити вплив нетерапевтичних антимікробних засобів на захворюваність людей [144—148]. Моделі можуть бути корисними для визначення типів несхожих баз даних у цій галузі. Дехто досліджував увесь процес передачі «з вил на виделку» (від тварини до людини), інші вивчали лише окремі ланки цього надзвичайно складного ланцюга або спочатку досліджували людські інфекції, а потім з'ясовували компоненти, спричинені застосуванням нетерапевтичних антимікробних засобів у тварин.

Більшість моделей є дуже спрощеними і, за загальним визнанням, не враховують багато аспектів передачі генів резистентності. Крім

цього, існуючі моделі часто ґрунтуються на численних припущеннях і є предметом суперечок через певні недоліки (обмеження лише патогенами, визначення летальності з ігноруванням клінічних виявів захворювання та залежності від прогнозу) [145]. Привертає увагу нерозуміння функції умовно-патогенних мікроорганізмів, які можуть відігравати важливу роль у посиленні взаємозв'язку між тваринами і людьми.

Деякі моделі ґрунтуються на результатах дослідження різних штамів у тварин та людей, і, відповідно, виявляють низький рівень вірогідності випадкового взаємозв'язку між цими групами організмів [149]. Виявлення несхожих штамів не виключає існування невеликих субпопуляцій гомологічних штамів, які залишилися невиявленими в кишковій флорі тварин. Вони можуть зростати тимчасово залежно від антибіотика і переносити свої мобільні генетичні елементи різними складними маршрутами. Як наслідок, вони можуть досягнути рівня, коли їх неможливо відстежити або їх витіснять інші види. Можна також не виявити відмінності, які виникають при міграції генів та їх носіїв складними шляхами в середовищі.

Деякі дослідники повідомляють про складнощі відстеження генів резистентності, оскільки такі гени часто захоплюються в бактеріях різних видів або штамів, які більше не нагадують первинного господаря. Гени можуть зазнавати мутацій або потрапляти в генетичні касети, які змінюють їх генетичний профіль. Найсучасніші технології і дослідження часто необхідні для ідентифікації та відстеження штамів, що пов'язують тварин і людей.

У цілому недосконалість моделей зумовлена їх простотою і браком знань про мікробне навантаження на кожній стадії ланцюга передачі «з вил на виделку». Багато з доступних досліджень, які вивчали взаємозв'язок між тваринами і людьми, не мали змоги дослідити практику застосування антибіотиків у тварин на фермах. Необхідно отримати вагомші докази, що допомогло б у моделюванні діяльності, спрямованої на недопущення передачі резистентності, якщо дані про кількість і застосування антибіотиків на фермах було зафіксовано. Такі недоліки часто виникають через брак реєстрів про використання антибіотиків у тварин на фермах. Дослідження щодо частоти виникнення резистентності на всіх рівнях продовольчого ланцюга могли б допомогти заповнити прогалини в знаннях та доповнити матеріали з управління ризиками [150].

Створено локальні та міжнародні системи нагляду для відстеження людських патогенів. У США Національна система моніторингу резистентності до антимікробних засобів (National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)) відіграє ключову роль у спостереженні за резистентними патогенами, виявленими у сільськогосподарських тварин та людей [151]. Проте систему контролю за резистентністю умовно-патогенних мікроорганізмів ще не налагоджено.

База даних щодо джерел резистентності до антибіотиків (ROAR) (www.roarproject.org) — це спроба накопичити дані, зокрема щодо умовно-патогенних мікроорганізмів та бактерій у довкіллі як джерела генів резистентності до антибіотиків. З можливістю виявлення на генетичному рівні збільшується здатність відстежувати появу і поширення генів шляхом горизонтальної передачі. Збираючи у різних країнах географічні, фенотипні та генотипні дані про культури, отримані від тварин, з води, рослин і ґрунтів, у проєкті ROAR документально фіксують кількість, різноманітність і поширення генів резистентності та використовують умовно-патогенні мікроорганізми як барометри щодо появи резистентності в людських патогенів.

Заборона застосування антибіотиків не з лікувальною метою сприятиме не лише зменшенню додаткової шкоди, а і кращому збереженню майбутніх антимікробних засобів, коли їх ефективність викликає сумнів. Хоча цю проблему обговорювали протягом декількох десятиліть, не було запропоновано конкретних дій. Управління контролю за продовольчими товарами і лікарськими засобами (FDA) в США нещодавно зробило декілька кроків у цьому напрямку. Офіційно організація підтримує висновок, що застосування антимікробних засобів, які в медичному відношенні мають важливе значення, не з терапевтичною метою при вирощуванні тварин, від яких отримують продукти харчування, не сприяє розвитку охорони здоров'я. Не обов'язковий для виконання нормативний документ було видано в 2010 р. У ньому надано рекомендації щодо етапності заходів, які могли б обмежити застосування таких лікарських засобів для тварин і допомогли б зменшити селективне навантаження, котре спричиняє резистентність до антимікробних засобів.

Досвід Данії свідчить, що будь-які негативні наслідки захворювань у результаті заборони

нетерапевтичного використання антимікробних засобів були нетривалими і що змінені практика догляду за тваринами може спричинити зростання частоти виникнення захворювань [73]. Щодо стосується аквакультури, то було продемонстровано, що в галузі можуть бути впроваджені альтернативні процеси управління, це зменшить застосування антибіотиків без негативних фінансових наслідків [23].

Тривають суперечки щодо догляду за тваринами. Різні ситуації в США можуть спричинити зростання частоти ускладнень захворювань та смертності, що призведе через 10 років до фінансових витрат, оцінених в 1 млрд дол. США або більше.

Після заборони в Данії нетерапевтичного використання антимікробних засобів витрати виробництва зросли лише на 1 % на свинофермах і були зовсім незначними в секторі вирощування птиці внаслідок заощадження коштів на антибіотики. Моделі показали, що вирощування свиней у Данії зменшилося лише на 1,4 % (на 1,7 % на експорт), а вирощування птиці зросло на 0,4 % (на 0,5 % на експорт) [76]. При розрахунках неможливо враховувати негативні зовнішні чинники, які виникли через резистентність до антибіотиків та забруднення довкілля неметаболізованими залишками антибіотиків з концентрованих кормів тварин. Опоненти обмеження застосування нетерапевтичних антимікробних засобів наголошують на тому, що бракує вичерпної оцінки ризиків, але такий аналіз неможливий без даних, які можуть бути не враховані системами нагляду. Хоча останні постійно вдосконалюють, таких систем мало і вони мають обмежену сферу застосування.

У 2002 р. на підставі зібраних доказів та з урахуванням браку знань щодо застосування антибіотиків у тварин APUA розробили низку норм, які досі чинні та можуть бути застосовані для регулювання політики і програми досліджень. Рекомендують застосування антимікробних засобів лише у випадку захворювання і за призначенням ветеринарного лікаря. Кількісні дані щодо застосування антимікробних засобів у сільському господарстві мають бути доступні. Екологія резистентності до антимікробних засобів у сільському господарстві має бути першочерговим дослідницьким завданням і враховуватися регуляторними органами під час оцінки пов'язаних ризиків для людського здоров'я. Така діяльність має сприяти вдосконаленню і поширенню програм нагляду за рези-

стентністю до антимікробних засобів. Можуть застосовуватися альтернативи нетерапевтичного використання антимікробних засобів, такі як щеплення, зміни у контролі за стадом, цільове застосування антимікробних засобів у лімітованих дозах і такої тривалості, щоб не спричинити резистентність до важливих терапевтичних засобів для людей.

Застосування антибіотиків має контролюватися Центрами контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention), Об'єднанням за раціональне використання антибіотиків (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics), Американською медичною асоціацією (American Medical Association), Американською академією педіатрії (American Academy of Pediatrics), Американським товариством інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America) та іншими професійними групами.

У математичній моделі, яка, зокрема, оцінює інфекції, спричинені умовно-патогенними бактеріями, представниками коменсальної флори, такими як ентерококи, К.Е. Smith зі співавт. дійшли висновку, що обмежене застосування антибіотиків у тварин є найбільш ефективним, якщо кількість бактерій, резистентних до антибіотиків, незначна. Вони зазначають важливість

своєчасного регулювання застосування антибіотиків у тварин — до виникнення проблеми резистентності в медицині.

ВИСНОВКИ

Брак даних спричиняє суперечки щодо нетерапевтичного використання антимікробних засобів у тварин, від яких отримують продукти харчування, зокрема щодо функції та кількісного визначення коменсальних джерел резистентності та резистентності у разі захворювань людей. Недоліки нагляду за резистентністю або спірні докази наявності взаємозв'язку між тваринами і людьми не завадили запровадженню заборони використання антибіотиків не з метою лікування. Тварини, від яких отримують продукти харчування, є джерелом резистентних генів, котре можна ефективно регулювати і таким чином зменшити негативний вплив такого джерела.

Неналежне та надмірне використання антибіотиків спричиняє резистентність, особливо у бактерій, пов'язаних з людськими інфекціями. Контролювати застосування антибіотиків можна шляхом запровадження норм щодо тварин, згідно з якими використання антимікробних препаратів дозволено лише з метою лікування за результатами оцінки стану здоров'я.

Подяка

Автори висловлюють подяку Всеукраїнській асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності за надання матеріалу для статті.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає. Роботу виконано в рамках науково-пошукової теми кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Література

1. Bonnie MM, Stuart BL. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Oct; 24(4):718-33. doi: 10.1128/CMR.00002-11.
2. Anonymous. 2010. Hearing on antibiotic resistance and the use of antibiotics in animal agriculture. House Energy and Commerce Committee, Washington, DC: <http://energycommerce.house.gov/hearings/hearingdetail.aspx?NewsID=8001>.
3. Carnevale RA. Antimicrobial use in food animals and human health. *Med Mal Infect.* 2005;35:105-6.
4. Cox LA, Jr., Ricci PF. Causal regulations vs. political will: why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics. *Environ Int.* 2008 May;34(4):459-75.
5. Phillips I, Casewell M, Cox T, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jan;53(1):28-52.
6. Fey PD, Safraneck TJ, Rupp ME, et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1242-9.
7. Holmberg SD, Wells JG, Cohen ML. Animal-to-man

- transmission of antimicrobial-resistant *Salmonella*: investigations of U.S. outbreaks, 1971–1983. *Science*. 1984;225:833-5.
8. Kriebel D, Tickner J, Epstein P, et al. The precautionary principle in environmental science. *Environ Health Perspect*. 2001 Sep;109(9):871-6.
 9. The need to improve antimicrobial use in agriculture: ecological and human health consequences / MD Barza et al. (eds). *Clinical infectious diseases*. Infectious Diseases Society of America, Arlington, VA, 2002;34,3.
 10. Gorbach SL. Antimicrobial use in animal feed-time to stop. *N Engl J Med*. 2001 Oct 18;345(16):1202-3.
 11. Levy SB. *The antibiotic paradox: how the misuse of antibiotics destroys their curative powers*. 2nd ed. Perseus Publishing, Cambridge, MA, 2002.
 12. Levy SB, FitzGerald GB, Macone AB. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med*. 1976;295(11):583-8.
 13. Hershberger E, Oprea SF, Donabedian SM, et al. Epidemiology of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jan;55(1):127-30.
 14. Witte W. Selective pressure by antibiotic use in livestock. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Nov;16,1:S19-24.
 15. WHO October 1997. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: report of a WHO meeting. World Health Organization, Geneva, Switzerland: http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_EMC_ZOO_97.4.pdf.
 16. FDA 2009. Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM231851.pdf.
 17. Lauderdale TL, Shiao YR, Wang HY, et al. Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Environ Microbiol*. 2007 Mar;9(3):819-23.
 18. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006 Jul;8(7):1137-44.
 19. Heuer OE, Kruse H, Grave K, et al. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1248-53.
 20. FAO 2007. The state of world fisheries and aquaculture 2006. Fisheries and Aquaculture Department, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, Italy: <http://www.fao.org/docrep/009/a0699e/A0699E00.htm>.
 21. Petersen A, Andersen JS, Kaewmak T, et al. Impact of integrated fish farming on antimicrobial resistance in a pond environment. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Dec;68(12):6036-42.
 22. Fuhrman JA. Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects. *Nature*. 1999 Jun 10;399(6736):541-8.
 23. Sorum H. Antimicrobial drug resistance in fish pathogens In Aarestrup FM (ed.). *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press, Washington, DC, 2006:213-38.
 24. Benbrook CM. Antibiotic drug use in U.S. aquaculture. The Northwest Science and Environmental Policy Center, Sandpoint, ID, 2002: <http://www.healthobservatory.org/library.cfm?RefID=37397>.
 25. Mellon M, Benbrook C, Benbrook KL. *Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in livestock*. USC Publications, Cambridge, MA, 2001.
 26. WHO June 2006. Antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. Report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. WHO, Geneva, Switzerland: ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/aquaculture_rep_13_16june2006.pdf.
 27. Cabello FC. Antibiotics and aquaculture in Chile: implications for human and animal health. *Rev Med Chil*. 2004 Aug;132(8):1001-6.
 28. Graslund S, Holmstrom K, Wahlstrom A. A field survey of chemicals and biological products used in shrimp farming. *Mar Pollut Bull*. 2003 Jan;46(1):81-90.
 29. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am*. 1998 Mar;278(3):46-53.
 30. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S122-9.
 31. Alexander TW, Yanke LJ, Topp E, et al. Effect of subtherapeutic administration of antibiotics on the prevalence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteria in feedlot cattle. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Jul;74(14):4405-16.
 32. Diarra MS, Silversides FG, Diarrassouba F, et al. Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and *enterococcus* counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Oct;73(20):6566-76.
 33. Emborg HD, Vigre H, Jensen VF, et al. Tetracycline consumption and occurrence of tetracycline resistance in *Salmonella typhimurium* phage types from Danish pigs. *Microb Drug Resist*. 2007 Winter;13(4):289-94.
 34. Lauderdale TL, Shiao YR, Wang HY, et al. Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Environ Microbiol*. 2007 Mar;9(3):819-23.
 35. Sharma R, Munns K, Alexander T, et al. Diversity and distribution of commensal fecal *Escherichia coli* bacteria in beef cattle administered selected subtherapeutic antimicrobials in a feedlot setting. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Oct;74(20):6178-86.
 36. Voss A, Loeffen F, Bakker J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1965-6.
 37. Varga C, Rajić A, McFall ME, et al. Associations among antimicrobial use and antimicrobial resistance of *Salmonella spp.* isolates from 60 Alberta finishing swine farms. *Foodborne Pathog Dis*. 2009 Jan-Feb;6(1):23-31.
 38. Zhang XY, Ding LJ, Fan MZ. Resistance patterns and detection of aac(3)-IV gene in apramycin-resistant *Escherichia coli* isolated from farm animals and farm workers in northeastern of China. *Res Vet Sci*. 2009 Dec;87(3):449-54.
 39. Summers AO. Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun 1;34,3:S85-92.

40. Akwar TH, Poppe C, Wilson J, et al. Risk factors for antimicrobial resistance among fecal *Escherichia coli* from residents on forty-three swine farms. *Microb Drug Resist.* 2007;13(1):69-76.
41. Aubry-Damon H, Grenet K, Sall-Ndiaye P, et al. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis.* 2004 May;10(5):873-9.
42. Katsunuma Y, Hanazumi M, Fujisaki H, et al. Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and enterococci in the feces of livestock and livestock farmers in Japan. *J Gen Appl Microbiol.* 2007 Oct;53(5):273-9.
43. Van den Bogaard AE, Willems R, London N, et al. Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Mar;49(3):497-505.
44. Aarestrup FM, Carstensen B. Effect of tylosin used as a growth promoter on the occurrence of macrolide-resistant enterococci and staphylococci in pigs. *Microb Drug Resist.* 1998;4(4):307-12.
45. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Oct;34(4):507-14.
46. Aarestrup FM, Bager F, Andersen JS. Association between the use of avilamycin for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers: epidemiological study and changes over time. *Microb Drug Resist.* 2000;6(1):71-5.
47. Fairchild AS, Smith JL, Idris U, et al. Effects of orally administered tetracycline on the intestinal community structure of chickens and on tet determinant carriage by commensal bacteria and *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol.* 2005 Oct;71(10):5865-72.
48. Costa PM, Bica A, Vaz-Pires P, et al. Changes in antimicrobial resistance among faecal enterococci isolated from growing broilers prophylactically medicated with three commercial antimicrobials. *Prev Vet Med.* 2010 Jan 1;93(1):71-6.
49. Jackson CR, Fedorka-Cray PJ, Barrett JB, et al. Effects of tylosin use on erythromycin resistance in enterococci isolated from swine. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Jul;70(7):4205-10.
50. Schroeder CM, White DG, Ge B, et al. Isolation of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from retail meats purchased in Greater Washington, DC, USA. *Int J Food Microbiol.* 2003 Aug 15;85(1-2):197-202.
51. Berge AC, Atwill ER, Sischo WM. Animal and farm influences on the dynamics of antibiotic resistance in faecal *Escherichia coli* in young dairy calves. *Prev Vet Med.* 2005 Jun 10;69(1-2):25-38.
52. Khachatryan AR, Besser TE, Hancock DD, et al. Use of a nonmedicated dietary supplement correlates with increased prevalence of streptomycin-sulfatetracycline-resistant *Escherichia coli* on a dairy farm. *Appl Environ Microbiol.* 2006 Jul;72(7):4583-8.
53. Castanon JI. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci.* 2007 Nov;86(11):2466-71.
54. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, et al. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jul;45(7):2054-9.
55. Arnold S, Gassner B, Giger T, et al. Banning antimicrobial growth promoters in feedstuffs does not result in increased therapeutic use of antibiotics in medicated feed in pig farming. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 May;13(5):323-31.
56. Bartlett J. Antibiotics and livestock: control of VRE in Denmark. *Medscape Infect. Dis.* 2003: <http://www.medscape.com/viewarticle/465032?rss>.
57. Boerlin P, Wissing A, Aarestrup FM, et al. Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs. *J Clin Microbiol.* 2001 Nov;39(11):4193-5.
58. Borgen K, Sorum M, Kruse H, et al. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) on Norwegian broiler farms. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 Oct 15;191(2):255-8.
59. Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB, et al. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. *Microb Drug Resist.* 2002 Winter;8(4):355-61.
60. Kaszanyitzky EJ, Tenk M, Ghidan A, et al. Antimicrobial susceptibility of enterococci strains isolated from slaughter animals on the data of Hungarian resistance monitoring system from 2001 to 2004. *Int J Food Microbiol.* 2007 Apr 1;115(1):119-23.
61. Lauderdale TL, Shiao YR, Wang HY, et al. Effect of banning vancomycin analogue avoparcin on vancomycin-resistant enterococci in chicken farms in Taiwan. *Environ Microbiol.* 2007 Mar;9(3):819-23.
62. Van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Jul;46(1):146-8.
63. Wegener HC. Ending the use of antimicrobial growth promoters is making a difference. *ASM News* 2003;69:443-8.
64. Bager F, Madsen M, Christensen J, et al. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1997 Jul;31(1-2):95-112.
65. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist.* 1999;5(1):45-52.
66. Pantosti A, Del Grosso M, Tagliabue S, et al. Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):741-2.
67. Ferber D. Antibiotic resistance. Livestock feed ban preserves drugs' power. *Science.* 2002 Jan 4;295(5552):27-8.
68. DANMAP 2008. Consumption of antimicrobial agents and the occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. DANMAP, Denmark: http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2008.pdf.
69. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis*

- NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1992 Jun 1;72(2):195-8.
70. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Oct;54(4):744-54.
 71. Grave K, Kaldhusdal MC, Kruse H, et al. What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by poultry. *Prev Vet Med.* 2004 Jan 30;62(1):59-72.
 72. Grave K, Jensen VF, Odensvik K, et al. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev Vet Med.* 2006 Jul 17;75(1-2):123-32.
 73. Aarestrup FM, Jensen VF, Emborg HD, et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *Am J Vet Res.* 2010 Jul;71(7):726-33.
 74. Dumonceaux TJ, Hill JE, Hemmingsen SM, et al. Characterization of intestinal microbiota and response to dietary virginiamycin supplementation in the broiler chicken. *Appl Environ Microbiol.* 2006 Apr;72(4):2815-23.
 75. Berge AC, Moore DA, Besser TE, et al. Targeting therapy to minimize antimicrobial use in preweaned calves: effects on health, growth, and treatment costs. *J Dairy Sci.* 2009 Sep;92(9):4707-14.
 76. WHO 2002. Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. Department of Communicable Diseases, World Health Organization, Foulum, Denmark: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_ZFK_2003.1.pdf.
 77. Wierup M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microb Drug Resist.* 2001;7(2):183-90.
 78. Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med.* 1999 Nov 4;341(19):1420-5.
 79. Voss A, Loeffen F, Bakker J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005 Dec;11(12):1965-6.
 80. Aubry-Damon H, Grenet K, Sall-Ndiaye P, et al. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis.* 2004 May;10(5):873-9.
 81. Katsunuma Y, Hanazumi M, Fujisaki H, et al. Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and enterococci in the feces of livestock and livestock farmers in Japan. *J Gen Appl Microbiol.* 2007 Oct;53(5):273-9.
 82. Luangtongkum T, Morishita TY, Ison AJ, et al. Effect of conventional and organic production practices on the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in poultry. *Appl Environ Microbiol.* 2006 May;72(5):3600-7.
 83. Price LB, Graham JP, Lackey LG, et al. Elevated risk of carrying gentamicin-resistant *Escherichia coli* among U.S. poultry workers. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115(12):1738-42.
 84. Zhang XY, Ding LJ, Fan MZ. Resistance patterns and detection of *aac(3)-IV* gene in apramycin-resistant *Escherichia coli* isolated from farm animals and farm workers in northeastern of China. *Res Vet Sci.* 2009 Dec;87(3):449-54.
 85. Chaslus-Dancla E, Pohl P, Meurisse M, et al. High genetic homology between plasmids of human and animal origins conferring resistance to the aminoglycosides gentamicin and apramycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Mar;35(3):590-3.
 86. Aarestrup FM, Agerso Y, Gerner-Smidt P, et al. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000 Jun;37(2):127-37.
 87. Lee JH. Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Nov;69(11):6489-94.
 88. Perreten V. Resistance in the food chain and in bacteria from animals: relevance to human infections. In White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds.). *Frontiers in antimicrobial resistance: a tribute to Stuart B. Levy*. ASM Press, 2005. Washington, DC:446-64.
 89. Witte W. Selective pressure by antibiotic use in livestock. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Nov;16,1:S19-24.
 90. Alexander TW, Inglis GD, Yanke LJ, et al. Farm-to-fork characterization of *Escherichia coli* associated with feedlot cattle with a known history of antimicrobial use. *Int J Food Microbiol.* 2010 Jan 31;137(1):40-8.
 91. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jun;10(6):1102-9.
 92. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al.; Investigation Team. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med.* 1999 May 20;340(20):1525-32.
 93. De Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol.* 2009 Aug 31;134(1-2):52-6.
 94. Normanno G, Corrente M, La Salandra G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *Int J Food Microbiol.* 2007 Jun 30;117(2):219-22.
 95. Duran GM, Marshall DL. Ready-to-eat shrimp as an international vehicle of antibiotic-resistant bacteria. *J Food Prot.* 2005 Nov;68(11):2395-401.
 96. Heuer OE, Kruse H, Grave K, et al. Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct 15;49(8):1248-53.
 97. Sorum H. Antibiotic resistance in aquaculture. *Acta Vet Scand Suppl.* 1999;92:29-36.
 98. Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, et al. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med.* 2001 Oct 18;345(16):1161-6.
 99. Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, et al. Molecular characterization of gentamicin-resistant enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol.* 2003 Mar;41(3):1109-13.
 100. Tacket CO, Dominguez LB, Fisher HJ, et al. An outbreak of multiple-drug-resistant *Salmonella enteritidis* from raw milk. *JAMA.* 1985 Apr 12;253(14):2058-60.
 101. Ho PL, Wong RC, Lo SW, et al. Genetic identity of

- aminoglycoside-resistance genes in *Escherichia coli* isolates from human and animal sources. *J Med Microbiol.* 2010 Jun;59(Pt 6):702-7.
102. Johnson JR, Kuskowski MA, Menard M, et al. Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to ciprofloxacin resistance status. *J Infect Dis.* 2006 Jul 1;194(1):71-8.
 103. Johnson JR, Sannes MR, Croy C, et al. Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jun;13(6):838-46.
 104. Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serotype newport isolated from humans and food animals. *J Clin Microbiol.* 2003 Dec;41(12):5366-71.
 105. Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman LJ, et al. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Oct;45(10):2716-22.
 106. Rhodes G, Huys G, Swings J, et al. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tet A. *Appl Environ Microbiol.* 2000 Sep;66(9):3883-90.
 107. Hammerum AM, Fussing V, Aarestrup FM, et al. Characterization of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* isolates from humans, chickens and pigs by RiboPrinting and pulsed-field gel electrophoresis. *J Antimicrob Chemother.* 2000 May;45(5):677-80.
 108. Bertrand S, Weill FX, Cloeckaert A, et al. Clonal emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):2897-903.
 109. Dutil L, Irwin R, Finley R, et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jan;16(1):48-54.
 110. Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, et al. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Feb;27(2):199-208.
 111. Sanchez R, Fernandez-Baca V, Diaz MD, et al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Sep;38(9):1879-82.
 112. Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, et al. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1242-9.
 113. Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004 Oct-Nov;51(8-9):374-9.
 114. Weber JT, Mintz ED, Canizares R, et al. Epidemic cholera in Ecuador: multidrug-resistance and transmission by water and seafood. *Epidemiol Infect.* 1994 Feb;112(1):1-11.
 115. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, et al. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med.* 1984 Sep 6;311(10):617-22.
 116. Hummel R, Tschape H, Witte W. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J Basic Microbiol.* 1986;26(8):461-6.
 117. Tschape H. The spread of plasmids as a function of bacterial adaptability. *FEMS Microbiol Ecol.* 1994;15:23-31.
 118. De Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, et al. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 2007 Jun 21;122(3-4):366-72.
 119. Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One.* 2010 Jun 8;5(6):e10990.
 120. Khanna T, Friendship R, Dewey C, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 2008 Apr 30;128(3-4):298-303.
 121. Lewis HC, Mølbak K, Reese C, et al. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2008 Sep;14(9):1383-9.
 122. Smith TC, Male MJ, Harper AL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One.* 2009;4(1):e4258.
 123. Ekkelenkamp MB, Sekkat M, Carpaij N, et al. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006 Nov 4;150(44):2442-7.
 124. Voss A, Loeffen F, Bakker J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005 Dec;11(12):1965-6.
 125. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis.* 2006 Dec;12(12):1933-8.
 126. Lee JH. Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Nov;69(11):6489-94.
 127. Van Belkum A, Melles DC, Peeters JK, et al. Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):479-83.
 128. Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007 Dec;13(12):1834-9.
 129. Van Rijen MM, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):261-3.
 130. Witte W, Strommenger B, Stanek C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):255-8.
 131. Marshall BM, Ochieng DJ, Levy SB. Commensals: underappreciated reservoirs of resistance. *Microbe* 2009;4:231-8.
 132. Kruse H, Sorum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural

- microenvironments. *Appl Environ Microbiol.* 1994 Nov;60(11):4015-21.
133. Chee-Sanford JC, Aminov RI, Krapac IJ, et al. Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. *Appl Environ Microbiol.* 2001 Apr;67(4):1494-502.
134. Kumar K, Gupta SC, Chander Y, et al. Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. *Adv Agron.* 2005. 87:1-54.
135. Hamscher G, Pawelzick HT, Sczesny S, et al. Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers? *Environ Health Perspect.* 2003 Oct;111(13):1590-4.
136. Chapin A, Rule A, Gibson K, et al. Airborne multidrug-resistant bacteria isolated from a concentrated swine feeding operation. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):137-42.
137. Gibbs SG, Green CF, Tarwater PM, et al. Isolation of antibiotic-resistant bacteria from the air plume downwind of a swine confined or concentrated animal feeding operation. *Environ Health Perspect.* 2006 Jul;114(7):1032-7.
138. Sapkota AR, Ojo KK, Roberts MC, et al. Antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Enterococcus spp.* and *Streptococcus spp.* recovered from the indoor air of a large-scale swine-feeding operation. *Lett Appl Microbiol.* 2006 Nov;43(5):534-40.
139. Brooks JP, McLaughlin MR. Antibiotic resistant bacterial profiles of anaerobic swine lagoon effluent. *J Environ Qual.* 2009 Oct 29;38(6):2431-7.
140. Campagnolo ER, Johnson KR, Karpati A, et al. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *Sci Total Environ.* 2002 Nov 1;299(1-3):89-95.
141. Dolliver H, Kumar K, Gupta S. Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. *J Environ Qual.* 2007 Jun 27;36(4):1224-30.
142. Labbate M, Case RJ, Stokes HW. The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. *Methods Mol Biol.* 2009;532:103-25.
143. Post V, Recchia GD, Hall RM. Detection of gene cassettes in Tn402-like class 1 integrons. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3467-8.
144. Anderson SA, Yeaton Woo RW, Crawford LM. Risk assessment of the impact on human health of resistant *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. *Food Control.* 2001.12:13-25.
145. Bailar JC, Travers K. Review of assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1;34 Suppl 3:S135-43.
146. Bartholomew MJ, Vose DJ, Tollefson LR, et al. A linear model for managing the risk of antimicrobial resistance originating in food animals. *Risk Anal.* 2005 Feb;25(1):99-108.
147. Cox LA Jr, Popken DA. Assessing potential human health hazards and benefits from subtherapeutic antibiotics in the United States: tetracyclines as a case study. *Risk Anal.* 2010 Mar;30(3):432-57.
148. Hurd HS, Malladi S.A stochastic assessment of the public health risks of the use of macrolide antibiotics in food animals. *Risk Anal.* 2008 Jun;28(3):695-710.
149. Cox LA Jr, Popken DA. Quantifying human health risks from virginiamycin used in chickens. *Risk Anal.* 2004 Feb;24(1):271-88.
150. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Oct;34(4):507-14.
151. Gilbert JM, White DG, McDermott PF. The US national antimicrobial resistance monitoring system. *Future Microbiol.* 2007 Oct;2(5):493-500.

КОНЦЕПЦИЯ «ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»: ПЕРЕДАЧА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОТ ЖИВОТНЫХ К ЛЮДЯМ

**А.Г. Салманов¹, И.Я. Коцюмбас², В.В. Стибель³,
В.П. Музыка², О.М. Брезвин², Г.В. Савчук⁴**

¹ Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, Львов, Украина

³ Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого, Львов, Украина

⁴ Главное управление ветеринарной медицины в г. Киеве, Киев, Украина

Реферат

Антимикробные препараты — это терапевтические средства, эффективность которых существенно уменьшается с появлением и распространением резистентных к антибиотикам микроорганизмов. Есть много доказательств того, что применение антибиотиков является важным фактором для возникновения резистентности, появление которой возможно не только там, где непосредственно применили определенные препараты, но и в других местах через горизонтальную генетическую передачу. Использование антимикробных средств у животных (кроме лечения) приводит к увеличению количества бактерий, резистентных к антибактериальным средствам, — как патогенов, которые способны прямо или опосредствованно инфицировать людей, так и условно-патогенных бактерий, которые могут переносить детерминанты

резистентности в организм человека разными способами: непосредственно через контакт с животными и опосредствованно — через продовольственную цепь, воду, воздух, почвы, удобренные навозом, или сточные воды. Длительное применение антибиотиков не для лечения, а, например, для стимулирования роста сельскохозяйственных животных, от которых получают продукты питания, увеличивает пул резистентных генов, а также их плотность, поскольку бактерии свободно мигрируют в окружающую среду. Актуальным является изучение последствий применения нетерапевтических антимикробных средств у животных для здоровья людей, а также исследование передачи резистентности к антибиотикам от животных к людям условно-патогенными микроорганизмами и бактериями из окружающей среды.

Ключевые слова: концепция «Единое здоровье», патогены, инфекции, антибиотики, антибиотикорезистентность, медицина, ветеринария, сельское хозяйство.

«ONE HEALTH» APPROACH: TRANSFER OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE FROM ANIMALS TO HUMANS

A.G. Salmanov¹, I.Ya. Kotsyumbas², V.V. Stybel³,
V.P. Muzyka², O.M. Brezbyn², G.V. Savchuk⁴

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² State Scientific and Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

³ Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhyskyi, Lviv, Ukraine

⁴ Directorate of Veterinary Medicine in Kyiv, Kyiv, Ukraine

Summary

Antimicrobials are valuable therapeutics whose efficacy is seriously compromised by the emergence and spread of antimicrobial resistance. The current science provides overwhelming evidence that antibiotic use is a powerful selector of resistance that can appear not only at the point of origin but also nearly everywhere else. The latter phenomenon occurs because of the enormous ramifications of horizontal gene transfer. A mounting body of evidence shows that antimicrobial use in animals, including the nontherapeutic use of antimicrobials, leads to the propagation and shedding of substantial amounts of antimicrobial-resistant bacteria — both as pathogens, which can directly and indirectly infect humans, and as commensals, which may carry transferable resistance determinants across species borders and reach humans through multiple routes of transfer. These pathways include not only food but also water and sludge and manure applications to food crop soils. Continued nontherapeutic use of antimicrobials in food animals will increase the pool of resistance genes, as well as their density, as bacteria migrate into the environment at large. The lack of species barriers for gene transmission argues that the focus of research efforts should be directed toward the genetic infrastructure and that it is now imperative to take an ecological approach toward addressing the impacts of NTA use on human disease. The study of animal-to-human transmission of antibiotic resistance therefore requires a greater understanding of the genetic interaction and spread that occur in the larger arena of commensal and environmental bacteria.

The provision of antibiotics to food animals encompasses a wide variety of nontherapeutic purposes that include growth promotion. The concern over resistance emergence and spread to people by nontherapeutic use of antimicrobials has led to conflicted practices and opinions. Considerable evidence supported the removal of nontherapeutic antimicrobials in Europe and North America, based on the «precautionary principle». Still, concrete scientific evidence of the favorable versus unfavorable consequences of nontherapeutic antimicrobials is not clear to all stakeholders. Substantial data show elevated antibiotic resistance in bacteria associated with animals fed nontherapeutic antimicrobials and their food products. This resistance spreads to other animals and humans-directly by contact and indirectly via the food chain, water, air, and manured and sludge-fertilized soils. Modern genetic techniques are making advances in deciphering the ecological impact of nontherapeutic antimicrobials, but modeling efforts are thwarted by deficits in key knowledge of microbial and antibiotic loads at each stage of the transmission chain. Still, the substantial and expanding volume of evidence reporting animal-to-human spread of resistant bacteria, including that arising from use of nontherapeutic antimicrobials, supports eliminating antibiotics use in order to reduce the growing environmental load of resistance genes.

Key words: «One Health» approach, pathogens, infection, antibiotics, antimicrobial resistance, human health, veterinary medicine, agriculture.

Citation: Salmanov AG, Kotsyumbas IYa, Stybel VV, Muzyka VP, Brezbyn OM, Savchuk GV. «One Health» approach: transfer of antimicrobial resistance from animals to humans. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Mar; 2 (1):64-83. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-1.18.06> [in Ukrainian].

Адреса для листування

Салманов Айдін Гурбанович
Кафедра мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9
04112, Україна, м. Київ
Тел./факс + 38 (044) 205-49-67
E-mail: mozsago@gmail.com

Інформація про авторів

Салманов А.Г. — д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна
E-mail: mozsago@gmail.com

Коцюмбас І.Я. — д. вет. н., професор, академік НААН України, директор Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна
E-mail: dir@scivp.lviv.ua

Стибель В.В. — д. вет. н., професор, ректор Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, Україна
E-mail: vstybel@ukr.net

Музика В.П. — д. вет. н., професор, заступник директора з наукової роботи Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна
E-mail: muzyka@scivp.lviv.ua

Брезвин О.М. — д. вет. н., ст. наук. співр., вчений секретар Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна
E-mail: brezvun@gmail.com

Савчук Г.В. — к. вет. н., начальник об'єднання — державний інспектор ветеринарної медицини об'єднання ветеринарної медицини в м. Києві, Київ, Україна
E-mail: kiev-vet@ukr.net

Address for correspondence

Aidyn Salmanov
Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Str. Dorohozhytska 9
04112, Ukraine, Kyiv
Tel./fax +38 (044) 205-49-67
E-mail: mozsago@gmail.com

About the authors

Aidyn Salmanov — MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
E-mail: mozsago@gmail.com

Igor Kotsyumbas — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Director of State Scientific and Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine
E-mail: dir@scivp.lviv.ua

Volodymyr Stybel — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Rector of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyi, Lviv, Ukraine
E-mail: vstybel@ukr.net

Viktor Muzyka — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work of State Scientific and Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine
E-mail: muzyka@scivp.lviv.ua

Oksana Brezvyn — Doctor of Veterinary Sciences, Senior Research Fellow, Scientific Secretary of State Scientific and Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine
E-mail: brezvun@gmail.com

Gennady Savchuk — MVD, PhD, Head of Directorate of Veterinary Medicine in Kyiv, Kyiv, Ukraine
E-mail: kiev-vet@ukr.net

Стаття надійшла 21.02.2018 р.
Прийнята до друку 5.03.2018 р.

Received 21.02.2018
Accepted 5.03.2018