

УДК 579.61:615.28:615.33

**АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЯК ГЛОБАЛЬНА ПРОБЛЕМА
У КОНТЕКСТІ БІОБЕЗПЕКИ****О. С. ДЕМ'ЯНЮК**, доктор сільськогосподарських наук, професор, член-кореспондент НААН, <https://orcid.org/0000-0002-4134-9853>*Інститут агроекології і природокористування НААН*

E-mail: demolena@ukr.net

Л. Ю. СИМОЧКО, кандидат біологічних наук, доцент,
<https://orcid.org/0000-0002-6698-3172>*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,**Коїмбрський університет (Коїмбра, Португалія)*

E-mail: lyudmilassem@gmail.com

О. І. НАУМОВСЬКА, кандидат сільськогосподарських наук, доцент,
<https://orcid.org/0000-0002-5938-8471>*Національний університет біоресурсів і природокористування України*

E-mail: el.naumovskaya@gmail.com

І. С. ВЛАСЕНКО, доктор філософії, <https://orcid.org/0000-0001-6120-649X>*Національна академія аграрних наук України*

E-mail: innav_s@ukr.net

В. В. СИМОЧКО, кандидат біологічних наук, доцент,
<https://orcid.org/0000-0002-2557-8621>*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

E-mail: vitaliy.symochko@uzhnu.edu.ua

[https://doi.org/10.31548/dopovidi1\(101\).2023.001](https://doi.org/10.31548/dopovidi1(101).2023.001)

Анотація. Необґрунтоване, надмірне та безконтрольне використання антибіотиків у сфері охорони здоров'я та різних галузях сільського господарства стало основною причиною формування антибіотикорезистентності та поширення стійких до антибіотиків мікроорганізмів у навколишньому середовищі. З кожним роком фіксують зростання АР у світі, що стало викликом для людства. ВООЗ визнала проблему АР однією з 10 глобальних загроз здоров'ю населення, що стоять перед людством, яка спричиняє близько 700 тис. смертей в рік у світі, та ставить під загрозу можливість досягнення Цілей сталого розвитку ООН, зокрема цілі №3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці». А також несе значні соціально-економічні збитки та непередбачувані екологічні наслідки. Мета досліджень – аналіз сучасних даних щодо формування і поширення АР та сучасних підходів вирішення проблеми АР на глобальному рівні. За використання системного підходу, контент-аналізу, бібліосемантичного та наукометричного методів проведено аналіз та узагальнення даних сучасних наукових джерел, статистичних даних провідних

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

міжнародних організацій, які займаються моніторингом АР та вирішенням проблеми поширення АР. Цей огляд демонструє актуальність проблеми стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, основні механізми розвитку та розповсюдження АР, глобальні масштаби і наслідки АР та має на меті дати уявлення про міжнародні ініціативи щодо зниження АР, зокрема Концепцію «Єдине здоров'я» та стратегії, які нині імплементуються. Вирішення проблеми АР потребує комплексного підходу, що включає обов'язковий систематичний моніторинг стану стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, контроль застосування антимікробних препаратів та освітні програми для запобігання неправильного використання антибіотиків, екологічно безпечні методи утилізації відходів підприємств медичної, харчової та ін. галузей, які виробляють або використовують антибіотики, та їх безпечної утилізації тощо. У перспективі є актуальним дослідження екологічних наслідків, пов'язаних із відходами підприємств медичної, харчової галузей та сільського господарства, які виробляють або використовують антибіотики, та їх безпечної утилізації.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, резистом, здоров'я людини, здоров'я тварин, навколишнє середовище, Концепція «Єдине здоров'я», забруднення

Актуальність. Стійкість до протимікробних препаратів або антибіотикорезистентність (АР) є однією з ключових проблем у всьому світі, яка набула загрозливих соціально-економічних масштабів. Водночас цю проблему тривалий час розуміли і розглядали в аспекті охорони здоров'я людини, присвячуючи значну кількість наукових досліджень. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала проблему АР однією з 10 глобальних загроз здоров'ю населення, що стоять перед людством, та необхідність прийняття нагальних заходів щодо пом'якшення її наслідків.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Про приховану небезпеку антибіотиків і формування стійкості до них у мікроорганізмів та

підвищення ризику для здоров'я людей свідчить значна кількість публікацій за останні 50 років [1-9].

АР визначають як здатність мікроорганізмів протистояти дії антибіотика, до якого вони були раніше чутливі, що дає змогу мікроорганізмам виживати та розмножуватися [4, 11]. Тобто формування стійкості є звичайним еволюційним процесом для організмів, але цей процес прискорюється через селективний тиск різних чинників, зокрема неправильним або надмірним використанням антимікробних препаратів [12].

Розрізняють резистентність мікроорганізмів природну та набуту. Природна резистентність характеризується відсутністю в мікроорганізмів ферменту або

структурної молекули, на які діє антибіотик, або недоступністю для антибіотика ферментної системи або структурної молекули мікроорганізмів у результаті первинно низької проникності для антибіотика клітинної стінки мікроорганізму або інактивації антибіотика специфічними ферментами мікроорганізму. Під набутою резистентністю розуміють властивість окремих штамів бактерій зберігати життєздатність при таких концентраціях антибіотиків, що пригнічують основну частину мікробної популяції. Нині відомі наступні механізми набутої резистентності мікроорганізмів: модифікація мішені дії, інактивація антибіотика, активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс), порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини, формування метаболічного шунта. Набута резистентність у мікроорганізмів може забезпечуватись одним із наведених механізмів, а також їх комбінаціями [13, 14].

Формування АМ у всіх випадках зумовлено генетично, внаслідок набуття нової генетичної інформації або зміни рівня експресії власних генів. Мікроорганізми здатні передавати інформацію про стійкість до антибіотиків шляхом горизонтальної передачі генів під час безпосереднього контакту однієї бактерії з іншою. Отже, АР є

неминучим явищем, оскільки мікроорганізми розвивають генетичні мутації для пом'якшення летального ефекту антибіотиків [15]. Наприклад, бактерії мають тенденцію розвивати та використовувати стратегії резистентності до тих пір, поки проти них використовуються антибактеріальні препарати (тобто в їхньому середовищі існує тиск відбору) [4]. Проте, швидкість, з якою формується і розповсюджується резистентність мікроорганізмів, зокрема бактерій до антибактеріальних препаратів, вражає. Лікарські засоби, які ще декілька років тому були ефективними, нині втрачають свої позиції, а їх використання вимушено обмежується. І це є реальною загрозою для профілактики та лікування бактеріальних інфекцій та створює значне медичне та економічне навантаження на системи охорони здоров'я та населення [16-18]. Поточні оцінки експертів свідчать, що АР може скоротити світовий ВВП більше ніж на 3,5% щорічно до 2050 року.

Серед грамположитивних патогенів наразі становить найбільшу загрозу глобальна пандемія резистентних видів *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. У США фіксують найбільше смертей від *Staphylococcus aureus* (MRSA), ніж сукупно від ВІЛ/СНІД, хвороби Паркінсона, емфіземи легенів та вбивств. Грамнегативні

збудники викликають особливе занепокоєння, оскільки стають стійкими майже до всіх доступних видів антибіотиків, створюючи ситуації доантибіотичної ери. Найсерйозніші грамнегативні інфекції трапляються в медичних закладах і найчастіше спричиняються Enterobacteriaceae (переважно *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter*. MDR-грамнегативні збудники також стають все більш поширеними. До них належать *Escherichia coli* та *Neisseria gonorrhoeae*, що продукують бета-лактамази широкого спектру дії [16, 19].

Мета досліджень – аналіз сучасних даних щодо формування і поширення АР та сучасних підходів вирішення проблеми АР на глобальному рівні.

Матеріали і методи дослідження. За використання системного підходу, контент-аналізу, бібліосемантичного та наукометричного методів проведено аналіз та узагальнення даних сучасних наукових джерел, статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Глобальної системи нагляду за стійкістю до антимікробних препаратів (GLASS), Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (ФАО), Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (ВОАН) та ін. баз даних із питань АР.

Результати дослідження та їх обговорення. Ще у 2014 р. Всесвітньої організації охорони здоров'я зазначала, що криза резистентності до антибіотиків набуває жахливого характеру [20], а більшість організацій охорони здоров'я описали швидку появу резистентних бактерій як «кризу» або «кошмарний сценарій», який може мати «катастрофічні наслідки» [21]. Це ставить під загрозу можливість досягнення Цілей сталого розвитку Організації Об'єднаних Націй, зокрема цілі № 3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці».

У Європейському Союзі (ЄС) підтверджено близько 33 тис. смертей пов'язаних з АР, що еквівалентно майже 1,5 млрд євро на рік витрат на охорону здоров'я [22]. У США фіксують понад 2,8 млн випадків стійкості до антибіотиків на рік, у т.ч. понад 35 тис. смертей [23].

Загалом, статистичні дані підтверджують, що від резистентності до інфекцій щорічно помирає майже 700 тис. людей у світі. Прогнозують, що до 2050 р. 10 млн життів на рік і 100 трильйонів доларів економічного виробництва можуть опинитися під загрозою [24-26]. Крім смерті та інвалідності, затяжний перебіг хвороб призводить до подовження термінів госпіталізації, вимагає більш дорогого лікування та призводить до зростання фінансових

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

витрат для осіб, які зіткнулися з цією проблемою.

ВООЗ визначила АР як головну загрозу здоров'ю людству [27], а у звіті за 2017 р. зазначено, що сучасні антибіотики втрачають свою ефективність, оскільки були розроблені шляхом модифікації існуючих класів і мають короткі цикли впливу [28]. Проблема АР разом із дефіцитом інноваційних антибіотиків ще більш загострює ситуацію в глобальному масштабі через швидке поширення внаслідок продовольчого постачання, зростання населення в містах та міжнародні подорожі [29]. Відсутність розробки нових антибіотиків обмежує кількість ефективних сучасних препаратів проти бактерій, стійких до багатьох антибіотиків, і сприяє збільшенню поширення АР [30].

Основними причинами виникнення стійкості до протимікробних препаратів є неправильне та надмірне застосування протимікробних препаратів, втрата чутливості пацієнтів і самолікування, відсутність доступу людей, а також тварин до чистої води, засобів санітарії та гігієни, незадовільна профілактика інфекцій та інфекційний контроль у медичних закладах та сільськогосподарських підприємствах, обмежений доступ до якісних та прийнятних за ціною лікарських препаратів, вакцин та засобів діагностики, низький рівень

обізнаності та знань; та відсутність контролю за дотриманням законодавства та ін. [31-36.]

Вперше про потенційну небезпеку та ризики для здоров'я людини, пов'язані з невивірковим використанням значної кількості антибіотиків без дотримання норм, висловив Сванн ще наприкінці 70-х років минулого століття [37], а нині офіційні статистичні дані свідчать про щорічне зростання випадків АР від необґрунтованого, надмірного та неконтрольованого використання антибіотиків у медицині, тваринництві та інших галузях сільського господарства. Існує переконливий зв'язок між антимікробною інфекцією та надмірним використанням протимікробних препаратів [38-40]. Про значні обсяги використання антибіотиків свідчать і дані Експертної комісії США по боротьбі з антибіотикостійкими бактеріями, згідно з якими щорічно у світі використовують близько 73 млрд. разових доз антибіотиків або 300 тис. т на рік. Іншим чинником формування АР є збільшення доступності протимікробних препаратів у країнах, що розвиваються, з недосконалыми механізмами контролю.

Резистентні інфекції потребують більшої кількості, іноді сильніших препаратів, які можуть бути дорогими та мати серйозні побічні ефекти. Патогени, проти яких протимікробні препарати не ефективні і можуть

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

призвести до смерті пацієнта називають «панрезистентними», частково ефективні – «полірезистентними». Як приклад, полірезистентними мікроорганізмами є бета-лактамазо- та карбапенемазопродукуючі штами ентеробактерій, метицилін- та ванкомицинрезистентні стафілококи, панрезистентні штами – це *Pseudomonas aeruginosa* та бактерій роду *Acinetobacter*.

Лише протягом останнього десятиліття АР стали розглядати як комплексну проблему, яка поєднує здоров'я людини, здоров'я тварин і навколишнє середовище [3] та потребує узгоджених дій багатьох секторів з питань здоров'я людини, здоров'я тварин і рослин, виробництва продовольства і кормів, охорони навколишнього природного середовища та ін. Оскільки стійкі до протимікробних препаратів мікроорганізми присутні у людей і тварин, у продуктах харчування, рослинах та навколишньому середовищі (у воді, ґрунті та повітрі). Вони можуть передаватися від людини до людини або між людьми та тваринами, у тому числі з їжею тваринного походження. Це було задекларовано в Концепції «Єдине здоров'я» (One Health), яка зосереджена на наслідках, реакціях і діях у системі «тварина–людина–екосистеми» [41]. Особливо на нових та ендемічних зоонозах, які мають набагато більший вплив хвороб у

країнах, що розвиваються, вплив на суспільство в умовах бідних ресурсів, резистентність до антимікробних препаратів, оскільки резистентність може виникати у людей, тварин або навколишньому середовищі та може поширюватися між країнами.

Концепцією «Єдине здоров'я» визначено, що здоров'я людей, тварин і екосистем взаємопов'язані. Це передбачає застосування скоординованого, спільного, міждисциплінарного та міжгалузевого підходу для усунення потенційних або існуючих ризиків, які виникають у зв'язку між тваринами, людиною та екосистемами. Без синхронізованого та багатогалузевого підходу Концепції «Єдине здоров'я» світ може повернутися до епохи до антибіотиків [4, 36, 42].

Згодом було досягнуто консенсус на міжнародному рівні та створено Трансатлантичну робочу групу з протимікробної стійкості (2009 р.), створено Глобальну систему нагляду за стійкістю до протимікробних препаратів (GLASS) при ВООЗ (2015 р.), розроблено Глобальний план дій по боротьбі зі стійкістю до протимікробних препаратів (2015 р.), засновано Міжурядову координаційну групу (2016 р.) при ООН, створено і запущено G20 Global AMR Research and Development Hub (2018 р.), підготовлено звіт Міжвідомчої координаційної групи з

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

протимікробної резистентності (квітень 2019 р.), створено тристоронній спільний секретаріат FAO, Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (WOAH) і ВООЗ, ініційовано Глобальне партнерство з наукових досліджень та розробок антибіотиків (GARDP) та сформовано Глобальну групу лідерів боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів (2020 р.), що стало підтвердженням наростаючої глобальної проблеми, яка немає кордонів, і ставить під загрозу існування людства. Зазначені політичні рішення свідчать про готовність світу застосовувати широкий, скоординований підхід щодо усунення глибинних причин стійкості до протимікробних препаратів у багатьох секторах економіки та розробляти національні плани дій щодо стійкості до протимікробних препаратів на основі Глобального плану дій.

У глобальному контексті Концепція «Єдине здоров'я» об'єднує молекулярні, епідеміологічні аспекти, які сприяють розумінню еволюції або генетичного зв'язку AP у патогенах/переносниках, господарі (людина/тварина) та пов'язаному середовищі в глобальному масштабі. Соціально-економічні чинники, такі як світова торгівля, конфлікти, переміщення, подорожі, міграція людей і тварин, є важливими факторами глобального поширення AP [43, 44]. Тоді як на місцевому рівні

Концепція визначає географічно близькі екосистеми, які відіграють вирішальну роль у виникненні та поширенні AP. Наразі основна увага приділена залишкам антимікробних речовин у харчових продуктах, які можуть накопичуватися через неконтрольоване використання антибіотиків у тваринництві і сільському господарстві. Харчові продукти можуть бути забруднені AP протягом всього ланцюга від виробництва продукції тваринництва і рослинництва до споживання [45-46].

Для зменшення глобальних ризиків, пов'язаних із АМР, національні та міжнародні організації почали розробляти політику контролю за використанням антибіотиків та фінансувати дослідження, спрямовані на виявлення причин резистентності і вирішення проблем забруднення навколишнього середовища протимікробними препаратами та їх залишками. Так, наприклад у ЄС у рамках Європейського Зеленого Курсу була прийнята Стратегія від «Ферми до виделки», яка визначає зменшення загального обсягу продажів та застосування антимікробних препаратів для тварин та аквакультури на 50% до 2030 року.

Проте, згідно зі звітом ООН, лише 29 із 106 країн, що мають національні системи нагляду [47]. Тому важливо, щоб кожна країна включала зацікавлені сторони з

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

різних секторів, таких як уряд, промисловість, експерти, практики та міжнародні організації, щоб встановити досягну та практичну мету щодо зменшення споживання антибіотиків [24].

В Україні розроблено і затверджено Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 116-р Національний план дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів [48], який спрямовано на: забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів у сфері охорони здоров'я, ветеринарної медицини та харчової промисловості відповідно до кращих світових та європейських практик, впровадження дієвої системи епідеміологічного нагляду за антибіотикорезистентністю, її інтеграції до загальноєвропейської мережі, мінімізуванню ризиків формування та поширення внутрішньолікарняних штамів мікроорганізмів, які мають стійкість до протимікробних препаратів, приведення у відповідність до вимог ЄС лабораторної діагностики інфекційних хвороб та визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів, проведення наукових досліджень із проблем АР та впровадження новітніх методів діагностики у координації з провідними європейськими та світовими центрами.

Тобто ключові положення Концепції «Єдине здоров'я» нині ввійшли до Глобальних та національних плани дій боротьби з антимікробною резистентністю. Однак визнається, що більше уваги варто приділяти екологічним аспектам проблеми АР, а саме поглиблювати розуміння значення навколишнього середовища в поширенні стійких до антибіотиків мікроорганізмів і генів стійкості до них у середині та між людьми, рослинами та тваринами. Моніторинг навколишнього середовища може надати важливу інформацію для обмеження поширення АР, що включає оцінку генів стійкості до антибіотиків, що циркулюють серед людей, визначення ключових «гарячих точок» в еволюції та поширенні резистентності, інформування про епідеміологічні моделі та моделі оцінки ризику для здоров'я людини тощо [49].

З поширенням і виникненням епізоотій, зоонозів та епідемій ризику пандемій ставали все більш критичними не лише для людей, а й тварин. Ця ситуація посилювалась унаслідок забруднення навколишнього середовища, зростання непередбачуваних наслідків взаємодії людини, тварини та екосистеми, що впливало на еволюцію та появу нових патогенів та формування АР до існуючих небезпечних біологічних агентів. Останніми дослідженнями доведено,

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

що забруднення та інші фактори, пов'язані з індустріалізацією протягом останніх 150 років, є основним чинником розповсюдження АР [50, 51].

Протимікробні препарати, що застосовують для лікування людей, а також у тваринництві та рослинництві, потрапляють у навколишнє природне середовище та джерела води (у тому числі питної) з рідкими та твердими відходами, побутовими та каналізаційними стоками. Отже навколишнє природне середовище є резервуаром залишкових кількостей протимікробних речовин, резистентних патогенних мікроорганізмів та інших молекул із протимікробними властивостями, що підвищує поширення генів резистентності в угрупованнях мікроорганізмів. Це може сприяти більш інтенсивній появі та поширенню «супермікробів», стійких одразу до кількох видів протимікробних препаратів, та нести потенційну загрозу іншим живим організмам в екосистемах [52].

Отже, стійкі до антимікробних препаратів мікроорганізми є всюди і можуть поширюватися в нові екологічні ніші, передаючи резистентність іншим організмам [53]. Визнаючи це, у 2022 р. Глобальна група лідерів боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів напередодні сесії Асамблеї ООН з навколишнього

середовища закликала всі країни скорочувати обсяг протимікробних препаратів, що потрапляють у довкілля з відходами. Для цього, зокрема, необхідно виробити та здійснити заходи щодо безпечної утилізації відходів харчової промисловості, медицини, ветеринарії та виробничих підприємств, що містять залишки таких препаратів.

Поширенню стійкості до протимікробних препаратів можуть також сприяти кліматичні зміни, які впливають на екосистеми і біоту [54]. Дослідження доводять, що за підвищення глобальних та місцевих температур призвело до зростання стійкості до протимікробних препаратів та показників бактеріального інфікування серед людей, тварин, рослин [55]. Доведено, що підвищення температури на 10°C є причиною зростання стійкості до антибіотиків на 2,2–4,2% у поширених збудників бактеріальних інфекцій *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*, зв'язок між температурою та стійкістю до антибіотиків є постійним для більшості класів антибіотиків і патогенів та з часом може посилюватися [56].

ФАО зазначає, що поява АР у харчовому ланцюзі є проблемою, пов'язаною з широким використанням антибіотиків у аквакультурі, тваринництві та рослинництві [57].

Антибіотики десятиліттями використовують не лише в медичних цілях, а й як профілактичний засіб у різних сферах, включаючи тваринництво та інші галузі сільського господарства [58]. Вважається, що лікування худоби антимікробними препаратами покращує загальний стан здоров'я тварин, забезпечуючи більший приріст маси та отримання більш якісного продукту [20]. Водночас 60% усіх інфекційних мікроорганізмів людини походять саме від тварин [59].

Однак, наявна доволі значна доказова база, яка свідчить, що використання та неправильне використання антибіотиків у тваринництві, як стимуляторів росту або як неспецифічних засобів профілактики та лікування інфекцій, підвищило споживання антибіотиків та стійкість серед бактерій у середовищі існування тварин. Цей резервуар резистентності може прямо чи опосередковано передаватися людям через споживання їжі та/або прямий чи непрямий контакт. Стійкі бактерії можуть спричинити серйозні наслідки для здоров'я безпосередньо або через передачу ознак резистентності до антибіотиків патогенним мікроорганізмам, спричиняючи хвороби, які важко лікувати, а тому мають вищі показники захворюваності та смертності. Крім того, відбір і поширення стійких до антибіотиків

штамів може поширюватися в навколишнє середовище через відходи тваринного походження, посилюючи резервуар стійкості, який існує в мікробіомі навколишнього середовища [60, 61].

Стійкі до антибіотиків бактерії, виявлені в організмі тварин, можуть бути патогенними для людини, легко поширюватися харчовими ланцюгами та широко поширюватися в екосистемі через відходи тваринництва. В організмі людини це може спричинити розвиток складних, невиліковних і тривалих інфекцій [34, 62].

Шляхи впливу АР є непрямими через споживання їжі та прямими через контакт із зараженими тваринами або біологічними компонентами (тобто кров, сеча, фекалії, слина, сперма) [63]. Це відбувається через послідовність: 1) використання антибіотиків при вирощуванні тварин, які знищують або пригнічують чутливі бактерії, що дає змогу розвиватися стійким до антибіотиків бактеріям; 2) стійкі бактерії передаються людині через їжу; 3) ці бактерії з високою ймовірністю можуть викликати інфекції у людей з подальшими ускладненнями для здоров'я [64]. Передачу резистентних бактерій від сільськогосподарських тварин людині вперше було помічено понад 40 років тому, коли в мікробіомі кишківника тварин було виявлено високі показники стійкості до

антибіотиків. Молекулярними методами доведено, що стійкі бактерії у сільськогосподарських тварин потрапляють до споживачів через м'ясні продукти [16, 65].

У тваринництві антибіотики часто використовують із профілактичною метою та прогнозується, що до 2030 року таке використання зросте майже на 67% у всьому світі [66].

Стойкі до антимікробних препаратів бактерії та/або гени стійкості до антимікробних препаратів (перенесення в патогенних бактеріях) можуть забруднювати їжу на будь-якому етапі, від поля до роздрібної торгівлі і споживання. Тому важливо контролювати використання антибіотиків під час виробництва продуктів харчування, як для тваринництва, так і для рослинництва для зменшення ризику АР у людей [67].

Морепродукти, вирощені в аквакультурних системах і на фермах, позначаються як «гарячі точки» АР через більш значний генетичний обмін, який робить морепродукти більш сприйнятливими до отримання резистентності. АР у харчових продуктах, отриманих з аквакультури, може знизити антибактеріальну ефективність у людей. Аквакультура також уможливила непряму передачу резистентних генів із водного середовища (бактерій) патогенам, пов'язаним з людиною [68, 69].

Кілька досліджень демонструють, що стійкі до антибіотиків мікроорганізми та гени АР, виявлені у людей, присутні у тварин, які не контактували з людьми. Це свідчить про передачу АР людям через споживання зараженої їжі та неправильне поводження з їжею [70].

Шляхи розповсюдження мікроорганізмів і генів АР у навколишньому середовищі нині активно досліджуються. Наприклад у тваринництві це може бути через контакт із зараженими м'ясними продуктами, професійний контакт (фермери, м'ясники, пакувальники, тощо) і потенційне вторинне поширення у ширшій спільноті від тих, хто професійно піддається впливу, або поширюватися екологічними шляхами, включаючи повітря, воду або ґрунт, у районах поблизу тваринницьких ферм або ферм, де гній використовують як добриво [71]. Доведено поширення *Staphylococcus aureus* на великі відстані повітряним шляхом через прикріплення до часточок пилу [72].

Воду, зокрема питну, забруднену фекаліями тварин або людини, що містить АР, розглядають як ключове джерело поширення АР, залишків антибіотиків, позаклітинних мобільних генетичних елементів, пов'язаних із стійкими до АР організмами, та джерело нових генів стійкості до антибіотиків [73]. Міські стічні води та від тваринницьких комплексів, оборотна вода, стоки від

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

підприємств з виробництва антимікробних препаратів визначені як гарячі точки для стійких до антибіотиків бактерій і генів, що поширюються в навколишнє середовище та потребують особливого моніторингу [74-76].

У рослинництві потенційним шляхом розповсюдження АР є генетично модифіковані рослини. Під час генетичної модифікації гени-маркери АР використовують для ідентифікації трансформованих клітин. Гени стійкості потенційно можуть передаватися комменсальним бактеріям, пов'язаним із рослинами, ґрунтом і тваринами [77, 78].

Забруднення антибіотиками або їх залишками, які надходять із різних джерел, є важливим чинником формування резистому ґрунту – сукупності ґрунтових мікроорганізмів із високим рівнем стійкості до антибіотиків, що несе потенційну загрозу здоров'ю людині

Список використаних джерел

1. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). WHO, 2020.
2. Nwobodo D.C., Ugwu M.C., Anie O.C. et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal.* 2022. Vol. 36. e24655. doi: 10.1002/jcla.24655
3. Aljeldah M.M. Antimicrobial resistance and its spread is a global threat. *Antibiotics.* 2022. Vol. 11. e1082. doi: 10.3390/antibiotics11081082
4. Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusro A. et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health.* 2021. Vol. 14. No 12. P. 1750–1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020

та має у перспективі невизначені і важкоконтрольовані екологічні наслідки [76].

Висновки і перспективи.

Проблема АР, яка несе реальну загрозу людству, визнана на глобальному рівні і нині у більшості країн світу розробляються й впроваджуються національні стратегії/плани дій боротьби з антимікробною резистентністю, які базуються на Концепції «Єдине здоров'я» і спрямовані на поглиблення розуміння значення навколишнього середовища в поширенні стійких до антибіотиків мікроорганізмів і генів стійкості. У перспективі є актуальним дослідження екологічних наслідків, пов'язаних із відходами підприємств медичної, харчової галузей та сільського господарства, які виробляють або використовують антибіотики, та їх безпечної утилізації.

5. Molnar A. Antimicrobial Resistance Awareness and Games. *Trends Microbiol.* 2018. Vol. 27. P. 1–3.

6. Symochko L., Meleshko T., Symochko V., Boyko N. Microbiological control of soil-borne antibiotic resistance human pathogens in agroecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences.* 2018. Vol. 8. No 3. P. 591–598. doi: 10.31407/ijeess8320

7. Symochko L., Hamuda H., Demyanyuk O., Symochko V., Patyka V. Soil microbial diversity and antibiotic resistance in natural and transformed ecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences.* 2019. Vol. 9. No 3. P. 581–590. doi: 10.31407/ijeess

8. Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59. No 2. P. 71–75.

9. Von Wintersdorff C.J.H., Penders J., Van Niekerk J.M. et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2016. Vol. 7. e173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173

10. Symochko L., Bugyna L., Hafiiyak O. Ecological aspects of biosecurity in modern agroecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences*. 2021. Vol. 11. No 1. P. 181–186. doi: 10.31407/ijeec.11.124

11. Zaman S.B., Hussain M.A., Nye R. et al. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*. 2017. 9(6). e1403. doi: 10.7759/cureus.1403

12. WHO. Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016–2018 Early Implementation. 2018. URL: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf

13. Bassetti M., De Waele J.J., Eggimann P. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41. No 5. P. 776–795. doi: 10.1007/s00134-015-3719-z

14. Peterson E., Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 2018. Vol. 9. e2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928

15. Subramaniam G., Girish M. Antibiotic resistance – a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr*. 2020. Vol. 87. P. 937–944. doi: 10.1007/s12098-019-03180-3

16. Golkar Z., Bagazra O., Pace D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries*. 2014. Vol. 8. No 2. P. 129–136.

17. Smith K.M., Machalaba C.C., Seifman R. et al. Infectious disease and economics: The case for considering multi-sectoral impacts. *One Health*. 2019. Vol. 7. doi: 10.1016/j.onehlt.2018.100080

18. World Bank. People, Pathogens and our Planet: The Economics of One Health. Washington, DC. 2012. URL:

<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/11892>

19. Rossolini G.M., Arena F., Pecile P., Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Clin Opin Pharmacol*. 2014. Vol. 18. P. 56–60.

20. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014. 2. P. 145.

21. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes*. 2014. Vol. 5. No 1. P. 3–4.

22. European Commission. Public Health. EU Action on Antimicrobial Resistance. URL: https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en

23. University of Oxford. New Resistance-Busting Antibiotic Combination Could Extend the Use of ‘Last-Resort’ Antibiotics. 2021. URL: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-12-14-new-resistance-busting-antibiotic-combinationcould-extend-use-last-resort>

24. O’Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations; Review on Antimicrobial Resistance: London, UK, 2016, Vol. 10. P. 1–84. URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

25. Woolhouse M., Waugh C., Perry M.R., Nair H. Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *J Glob Health*. 2016. Vol. 6. doi: 10.7189/jogh.06.010306

26. Subramaniam G., Girish M. Antibiotic resistance – a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr*. 2020. Vol. 87. P. 937–944. doi: 10.1007/s12098-019-03180-3

27. World Health Organization. Ten Threats in Global Health in 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-globalhealth-in-2019>

28. World Health Organization. The World is Running Out of Antibiotics, WHO Report Confirms. September 2017. URL: <https://www.who.int/news/item/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>

29. Holmes A.H., Moore L.S.P., Sundsfjord A. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 176–187.
30. Quadri F., Mazer-Amirshahi M., Fox E.R. et al. Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: Implications for clinical practice. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60. P. 1737–1742.
31. Gilbert N. Industry Says Voluntary Plan to Curb Antibiotic Pollution is Working, but Critics Want Regulation. *Science*. 2020. doi: 10.1126/science.abb0393 URL: <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/industry-says-voluntary-plan-curb-antibiotic-pollution-working-critics-want-regulation>.
32. Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis.* 2019. Vol. 11. P. 36–42. 10.4103/jgid.jgid_110_18
33. Mahmoud M.A., Aldhaeefi M., Sheikh A., Aljadhey H. Community pharmacists perspectives about reasons behind antibiotics dispensing without prescription: a qualitative study. *Biomed Res.* 2018. Vol. 29. doi: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-1112
34. Sreeja M.K., Gowrishankar N.L., Adisha S., Divya K.C. Antibiotic resistance-reasons and the most common resistant pathogens – a review. *Res J Pharm Technol.* 2017. Vol. 10. P. 1886–1890. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00331.6
35. Nathan C. Antibiotics at the crossroads. *Nature*. 2004. Vol. 431. P. 899–902.
36. Aslam B., Wang W., Arshad M.I. et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018. Vol. 11. P. 1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867
37. Swann M.M. Use of Antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine; Stationery Office: London, UK, 1969. Vol. 791. P. 1525–1531. URL: <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1969/nov/20/use-of-antibioticsin-animal-husbandry>
38. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 579–587.
39. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 482–490.
40. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. 2096.
41. Mackenzie J.S., Jeggo M. The One Health Approach-Why Is It So Important? *Trop Med Infect Dis.* 2019. Vol. 4. No 2. P. 88. doi: 10.3390/tropicalmed4020088
42. World Health Organization. Antimicrobial Resistance; WHO: Geneva, Switzerland, 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
43. Hernando-Amado S., Coque T. M., Baquero F., Martínez J.L. Defining and Combating Antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat. Microbiol.* 2019. Vol. 4. No 9. P. 1432–1442. doi: 10.1038/s41564-019-0503-9
44. McMichael C. Climate change-related migration and infectious disease. *Virulence*. 2015. Vol. 6. No 6. P. 548–553. doi: 10.1080/21505594.2015.1021539
45. Aslam B., Khurshid M., Arshad M.I. et al. Antibiotic resistance: One Health One World Outlook. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. 771510. doi: 10.3389/fcimb.2021.771510
46. Buschhardt T., Günther T., Skjerdal T. et al. A One Health glossary to support communication and information exchange between the human health, animal health and food safety sectors. *One Health*. 2021. Vol. 13. e100263. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100263
47. United Nations. Follow-Up to the Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance; A/73/869; United Nations: New York, NY, USA, 2019. URL: <https://digitallibrary.un.org/record/3807197?ln=en>
48. Офіційний сайт Кабінету Міністрів України. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/proogo-planu->

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

dij-shchodo-borotbi-iz-stijkisty-protimikrobnih-preparativ

49. Liguori K., Keenum I., Davis B.C. et al. Antimicrobial resistance monitoring of water environments: A Framework for Standardized Methods and Quality Control. *Environmental Science & Technology*. 2022. Vol. 56. No 13. P. 9149–9160. doi: 10.1021/acs.est.1c08918

50. Baquero F., Coque T.M., Martínez J.L., Aracil-Gisbert S., Lanza V.F. Gene transmission in the one health microbiosphere and the channels of antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*. 2019. Vol. 10. 2892. doi: 10.3389/fmicb.2019.02892

51. Hernando-Amado S., Coque T.M., Baquero F., Martínez J.L. Antibiotic resistance: moving from individual health norms to social norms in one health and global health. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. 1914. doi: 10.3389/fmicb.2020.01914

52. UNEP (2017). *Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern*. United Nations Environment Programme, Nairobi. 84 p. URL: <https://www.unep.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>

53. Gonzalez-Zorn B., Escudero J.A. Ecology of antimicrobial resistance: Humans, animals, food and environment. *Int. Microbiol.* Vol. 2012. 15. P. 101–109.

54. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. 2021. *Antimicrobial Resistance and the Climate Crisis*. URL: <https://www.amrleaders.org/resources/m/item/antimicrobial-resistance-and-the-climate-crisis>

55. McGough S., MacFadden D.R., Hattab M.W. et al. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro surveillance*. 2020. Vol. 25. No 45. e1900414. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414

56. MacFadden, D.R., McGough, S.F., Fisman, D. *et al.* Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nature Clim Change*. 2018. 8. P. 510–514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6

57. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *Status Report on Antimicrobial Resistance*. Rome: Food and

Agriculture Organization of the United Nations. 2015. URL: <http://www.fao.org/3/a-mm736e.pdf>

58. Gajdacs M., Albericio F. Antibiotic resistance: from the bench to patients. *Antibiotics*. 2019. Vol. 8. 10.3390/antibiotics8030129

59. Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.E. Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 2001. Vol. 356. No 1411. P. 983–989. doi: 10.1098/rstb.2001.0888

60. Economou V., Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*. 2015. Vol. 8. P. 49–61. doi: 10.2147/IDR.S55778

61. Silbergeld E.K., Graham J., Price L.B. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annual Review of Public Health*. 2008. Vol. 29. P. 151–169. doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904

62. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*. 2018. Vol. 23. 10.3390/molecules23040795

63. Chang Q., Wang W., Regev-Yochay G. et al. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: How worried should we be? *Evol. Appl.* 2014. Vol. 8. P. 240–247.

64. Офіційний сайт Centers for Disease Control and Prevention. URL: <http://www.cdc.gov/>

65. Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2013. Vol. 56. No 10. P. 1445–1450.

66. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M. et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. Vol. 112. P. 5649–5654.

67. Samtiya M., Matthews K.R., Dhewa T., Puniya A.K. Antimicrobial resistance in the food Chain: Trends, Mechanisms, Pathways, and Possible Regulation Strategies. *Foods*. 2022. Vol. 11. 2966. doi: 10.3390/foods11192966

68. Tate H., Ayers S., Nyirabahizi E. et al. Prevalence of antimicrobial resistance in select bacteria from retail seafood – United States, 2019. *Front Microbiol.* 2022. Vol. 13. e928509. doi: 10.3389/fmicb.2022.928509

69. Watts J.E.M., Schreier H.J., Lanska L., Hale M.S. The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: sources, sinks and solutions. *Mar. Drugs.* 2017. Vol. 15. 158.

70. Marshall B.M., Levy S.B. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24. P. 718–733.

71. Graham D.W., Bergeron G., Bourassa M.W. et al. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2019. Vol. 1441. No 1. P. 17–30. doi: 10.1111/nyas.14036

72. Hartung J., Seedorf J., Trickl T., Gronauer H. Emission of particulates from a pig farm with central air exhaust in the pig stall. *DTW. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 1998. Vol. 105. P. 244–245.

73. Larsson D.G.J., Flach C.F. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol.* 2022. Vol. 20. P. 257–269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x

74. Burgmann H., Frigon D., Gaze W. et al. Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS Microbiology Ecology.* 2018. Vol. 94. No 9. fiy101. doi: 10.1093/femsec/fiy101

75. Rizzo L., Manaia C., Merlin C. et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the total environment.* 2013. Vol. 447. P. 345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032

76. Symochko L., Mariychuk R., Demyanyuk O., Symochko V. Antibiotics in agroecosystems: soil microbiome and resistome. *Agroecological journal.* 2019. Vol. 4. P. 85–92. doi: 10.33730/2077-4893.4.2019.189463

77. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants. *EFSA J.* 2004. Vol. 2. 48.

78. European Food Safety Authority (EFSA). Statement on the safe use of the nptII antibiotic resistance marker gene in genetically modified plants by the Scientific Panel on genetically modified organisms (GMO). *EFSA J.* 2007. Vol. 5. 742.

References

1. WHO (2020). *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)*.

2. Nwobodo, D.C., Ugwu, M.C., Anie, O.C., Al-Ouqaili, M.T.S., Ikem, J.C., Chigozie, U.V., & Saki, M. (2022). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*, 36, e24655. doi: 10.1002/jcla.24655

3. Aljeldah, M.M. (2022). Antimicrobial Resistance and Its Spread Is a Global Threat. *Antibiotics*, 11, 1082. doi: 10.3390/antibiotics11081082

4. Uddin, T.M., Chakraborty, A.J., Khusro, A., Zidan, B.M.R.M., Mitra, S., Emran, T.B., Dhama, K., Ripon, Md.K.H., Gajdacs, M., Sahibzada, M.U.K., Hossain, Md.J., & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1750-1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020

5. Molnar, A. (2018). Antimicrobial Resistance Awareness and Games. *Trends Microbiol*, 27, 1–3.

6. Symochko, L., Meleshko, T., Symochko, V., & Boyko, N. (2018). Microbiological control of soil-borne antibiotic resistance human pathogens in agroecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences*, 8(3), 591–598. doi: 10.31407/ijeec8320

7. Symochko, L., Hamuda, H., Demyanyuk, O., Symochko, V., & Patyka, V. (2019). Soil microbial diversity and antibiotic resistance in natural and transformed ecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences*, 9(3), 581–590. doi: 10.31407/ijeec

8. Spellberg, B., & Gilbert, D.N. (2014). The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*, 59, (suppl 2), 71–75.

9. Von Wintersdorff, C.J.H., Penders, J., Van Niekerk, J.M., Mills, N.D., Majumder, S., Van Alphen, L.B., Savelkoul, P.H., & Wolfs,

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

P.F. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*, 7, e173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173

10. Symochko, L., Bugyna, L., & Hafiiyak, O. (2021). Ecological aspects of biosecurity in modern agroecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences*, 11(1), 181-186. doi: 10.31407/ijeess11.124

11. Zaman, S., Hussain, M.A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K.T., & Hossain, N. (2017). A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. doi: 10.7759/cureus.1403

12. WHO (2018). *Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016–2018 Early Implementation*. URL: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf

13. Bassetti, M., De Waele, J.J., Eggimann, P., Garnacho-Montero, J., Kahlmeter, G., Menichetti, F., Nicolau, D.P., Paiva, J.A., Tumbarello, M., Welte, T., Wilcox, M., Zahar, J.R., & Poulakou, G. (2015). Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*, 41(5), 776-795. doi: 10.1007/s00134-015-3719-z

14. Peterson, E., & Kaur, P. (2018). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9, e2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928

15. Subramaniam, G., & Girish, M. (2020). Antibiotic resistance – a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr*, 87, 937-944. doi: 10.1007/s12098-019-03180-3

16. Golkar, Z., Bagazra, O., & Pace, D.G. (2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries*, 8(2), 129–136.

17. Smith, K.M., Machalaba, C.C., Seifman, R., Feferholtz, Y., & Karesh, W.B. (2019). Infectious disease and economics: The case for considering multi-sectoral impacts. *One Health*, 7. doi: 10.1016/j.onehlt.2018.100080

18. World Bank (2012). *People, Pathogens and our Planet: The Economics of*

One Health. Washington, DC. URL: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/11892>

19. Rossolini, G.M., Arena, F., Pecile, P., & Pollini, S. (2014). Update on the antibiotic resistance crisis. *Clin Opin Pharmacol*, 18, 56–60.

20. Michael, C.A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. (2014). The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*, 2, 145.

21. Viswanathan, V.K. (2014). Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes*, 5(1), 3–4.

22. European Commission. *Public Health. EU Action on Antimicrobial Resistance*. URL: https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en

23. University of Oxford (2021). *New Resistance-Busting Antibiotic Combination Could Extend the Use of ‘Last-Resort’ Antibiotics*. Available online: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-12-14-new-resistance-busting-antibiotic-combinationcould-extend-use-last-resort>

24. O'Neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations; Review on Antimicrobial Resistance*: London, UK, 2016, 10, 1–84. URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

25. Woolhouse, M., Waugh, C., Perry, M.R., & Nair, H. (2016). Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *J Glob Health*, 6. doi: 10.7189/jogh.06.010306

26. Subramaniam, G., & Girish, M. (2020). Antibiotic resistance - a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr*, 87, 937-944. doi: 10.1007/s12098-019-03180-3

27. WHO (2019). *Ten Threats in Global Health in 2019*. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-globalhealth-in-2019>

28. WHO (2017). *The World is Running Out of Antibiotics, WHO Report Confirms*. URL: <https://www.who.int/news/item/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>

29. Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P.J., & Piddock, L.J.V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, 387, 176-187.
30. Quadri, F., Mazer-Amirshahi, M., Fox, E.R., Hawley, K.L., Pines, J.M., Zocchi, M.S., & May, L. (2015). Antibacterial Drug Shortages From 2001 to 2013: Implications for Clinical Practice. *Clin. Infect. Dis*, 60, 1737-1742.
31. Gilbert, N. (2020). Industry Says Voluntary Plan to Curb Antibiotic Pollution is Working, but Critics Want Regulation. *Science*, doi: 10.1126/science.abb0393 URL: <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/industry-says-voluntary-plan-curb-antibiotic-pollution-working-critics-want-regulation>.
32. Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., & Horng, H. (2019). Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis*, 11, 36-42. doi: 10.4103/jgid.jgid_110_18
33. Mahmoud, M.A., Aldhaefi, M., Sheikh, A., & Aljadhey, H. (2018). Community pharmacists perspectives about reasons behind antibiotics dispensing without prescription: a qualitative study. *Biomed Res*, 29. doi: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-1112
34. Sreeja, M.K., Gowrishankar, N.L., Adisha, S., & Divya, K.C. (2017). Antibiotic resistance-reasons and the most common resistant pathogens – a review. *Res J Pharm Technol*, 10, 1886-1890. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00331.6
35. Nathan, C. (2004). Antibiotics at the crossroads. *Nature*, 431, 899-902.
36. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M.I., Khurshid, M., Muzammil, S., Nisar, M.A., Alvi, R.F., Aslam, M.A., Qamar, M.U., Salamat, M.K.F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist*, 11, 1645-1658. doi: 10.2147/IDR.S173867
37. Swann, M.M. (1969). *Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine; Stationery Office*: London, UK, 791, 1525-1531. URL: <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1969/nov/20/use-of-antibioticsin-animal-husbandry>
38. Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., & Elseviers, M. (2005). ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet*, 365, 579-587.
39. Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K., & Goossens, H. (2007). Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 369, 482-490.
40. Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., & Hay, A. (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340, 2096.
41. Mackenzie, J.S., & Jeggo, M. (2019). The One Health Approach-Why Is It So Important? *Trop Med Infect Dis*, 4(2), 88. doi: 10.3390/tropicalmed4020088
42. WHO (2020). *Antimicrobial Resistance*. Geneva, Switzerland Available online: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>
43. Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., & Martínez, J.L. (2019). Defining and Combating Antibiotic Resistance From One Health and Global Health Perspectives. *Nat. Microbiol*, 4(9), 1432-1442. doi: 10.1038/s41564-019-0503-9
44. McMichael, C. (2015). Climate Change-Related Migration and Infectious Disease. *Virulence*, 6(6), 548-553. doi: 10.1080/21505594.2015.1021539
45. Aslam, B., Khurshid, M., Arshad, M.I., Muzammil, S., Rasool, M., Yasmeen, N., Shah, T., Chaudhry, T.H., Rasool, M.H., Shahid, A., Xueshan, X., & Baloch, Z. (2021). Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 11, 771510. doi: 10.3389/fcimb.2021.771510
46. Buschhardt, T. Günther, T., Skjerdal, T., Torpdahl, M., Gethmann, J., Filippitzi, M.E., Maassen, C., Jore, S., Ellis-Iversen, J., & Filter, M. (2021). A One Health glossary to support communication and information exchange between the human health, animal

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

health and food safety sectors. *One Health*, 13, e100263. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100263

47. United Nations (2019). *Follow-Up to the Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance*. A/73/869; United Nations: New York, NY, USA. URL: <https://digitallibrary.un.org/record/3807197?ln=en>

48. Official website of the Cabinet of Ministers of Ukraine. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/proogo-planu-dij-shchodo-borotbi-iz-stijkistyu-do-protimikrobnih-preparativ>

49. Liguori, K., Keenum, I., Davis, B.C., Calarco, J., Milligan, E., Harwood, V.J., & Pruden, A. (2022). Antimicrobial Resistance Monitoring of Water Environments: A Framework for Standardized Methods and Quality Control. *Environmental Science & Technology*, 56(13), 9149-9160. doi: 10.1021/acs.est.1c08918

50. Baquero, F., Coque, T.M., Martínez, J.L., Aracil-Gisbert, S., & Lanza, V.F. (2019). Gene transmission in the one health microbiome and the channels of antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2892. doi: 10.3389/fmicb.2019.02892

51. Hernando-Amado, S., Coque, T.M., Baquero, F., & Martínez, J.L. (2020). Antibiotic resistance: moving from individual health norms to social norms in one health and global health. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1914. doi: 10.3389/fmicb.2020.01914

52. UNEP (2017). *Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern*. United Nations Environment Programme, Nairobi. 84 p. URL: <https://www.unep.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>

53. Gonzalez-Zorn, B., & Escudero, J.A. (2012). Ecology of antimicrobial resistance: Humans, animals, food and environment. *Int. Microbiol*, 15, 101–109.

54. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance (2021). *Antimicrobial Resistance and the Climate Crisis*. URL: <https://www.amrleaders.org/resources/m/item/antimicrobial-resistance-and-the-climate-crisis>

55. McGough, S., MacFadden, D.R., Hattab, M.W., Molbak, K., & Santillana, M. (2020). Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro surveillance*, 25(45), e1900414. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414

56. MacFadden, D.R., McGough, S.F., Fisman, D., Santillana, M., & Brownstein, J.S. (2018). Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nature Clim Change*, 8, 510–514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6

57. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2015). *Status Report on Antimicrobial Resistance*. URL: <http://www.fao.org/3/a-mm736e.pdf>

58. Gajdacs, M., & Albericio, F. (2019). Antibiotic resistance: from the bench to patients. *Antibiotics*, 8. doi: 10.3390/antibiotics8030129

59. Taylor, L.H., Latham, S.M., & Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci*, 356(1411), 983-989. doi: 10.1098/rstb.2001.0888

60. Economou, V., & Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 8, 49-61. doi: 10.2147/IDR.S55778

61. Silbergeld, E.K., Graham, J., & Price, L.B. (2008). Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annual Review of Public Health*, 29, 151-169. doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904

62. Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*, 23. doi: 10.3390/molecules23040795

63. Chang, Q., Wang, W., Regev-Yochay, G., Lipsitch, M., & Hanage, W.P. (2014). Antibiotics in agriculture and the risk to human health: How worried should we be? *Evol. Appl*, 8, 240–247.

64. Official website of the Centers for Disease Control and Prevention. URL: <http://www.cdc.gov/>

65. Bartlett, J.G., Gilbert, D.N., & Spellberg, B. (2013) Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis*, 56(10), 1445–1450.
66. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112, 5649–5654.
67. Samtiya, M., Matthews, K.R., Dhewa, T., Puniya, A.K. (2022). Antimicrobial Resistance in the Food Chain: Trends, Mechanisms, Pathways, and Possible Regulation Strategies. *Foods*, 11, 2966. doi: 10.3390/foods11192966
68. Tate, H., Ayers, S., Nyirabahizi, E., Li, C., Borenstein, S., Young, S., Rice-Trujillo, C., Saint Fleurant, S., Bodeis-Jones, S., Li, X., Tobin-D'Angelo, M., Volkova, V., Hardy, R., Mingle, L., M'ikanatha, N.M., Ruesch, L., Whitehouse, C.A., Tyson, G.H., Strain, E., & McDermott, P.F. (2022). Prevalence of Antimicrobial Resistance in Select Bacteria from Retail Seafood - United States, 2019. *Front Microbiol*, 13, e928509. doi: 10.3389/fmicb.2022.928509
69. Watts, J.E.M., Schreier, H.J., Lanska, L., & Hale, M.S. (2017). The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Mar. Drugs*, 15, 158.
70. Marshall, B.M., & Levy, S.B. (2011). Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin. Microbiol. Rev*, 24, 718–733.
71. Graham, D.W., Bergeron, G., Bourassa, M.W., Dickson, J., Gomes, F., Howe, A., Kahn, L.H., Morley, P.S., Scott, H.M., Simjee, S., Singer, R.S., Smith, T.C., Storrs, C., & Wittum, T.E. (2019). Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann N Y Acad Sci*, 1441(1), 17–30. doi: 10.1111/nyas.14036
72. Hartung, J., Seedorf, J., Trickl, T., & Gronauer, H. (1998). Emission of particulates from a pig farm with central air exhaust in the pig stall. *DTW. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr*, 105, 244–245.
73. Larsson, D.G.J., & Flach, C.F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*, 20, 257–269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x
74. Burgmann, H., Frigon, D., Gaze, W., Manaia, C., Pruden, A., Singer, A.C., Smets, B.F., & Zhang, T. (2018). Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. *FEMS Microbiology Ecology*, 94(9), fiy101. doi: 10.1093/femsec/fiy101
75. Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M.C., Michael, I., & Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the Total Environment*, 447, 345–360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
76. Symochko, L., Mariychuk, R., Demyanyuk, O., & Symochko, V. (2019). Antibiotics in agroecosystems: soil microbiome and resistome. *Agroecological journal*, 4, 85–92. doi: 10.33730/2077-4893.4.2019.189463
77. European Food Safety Authority (2004). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants. *EFSA J*, 2, 48.
78. European Food Safety Authority (2007). Statement on the safe use of the nptII antibiotic resistance marker gene in genetically modified plants by the Scientific Panel on genetically modified organisms (GMO). *EFSA J*, 5, 742.

ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A GLOBAL PROBLEM IN THE CONTEXT OF BIOSECURITY

O. Demyanyuk, L. Symochko, O. Naumovska, I. Vlasenko, V. Symochko

Abstract. *Unreasonable (Unjustified), excessive and uncontrolled use of antibiotics in the field of healthcare and agriculture sectors has become the main*

Дем'янюк О. С., Симочко Л. Ю., Наумовська О. І., Власенко І. С., Симочко В. В.

reason for the formation of antibiotic resistance (AR) and the spread of antibiotic-resistant microorganisms in the environment.

Every year the growth of AR is recorded in the world, which has become a challenge for humanity. The WHO (World Health Organization) has recognized the problem of AR as one of the 10 global threats to public health facing humanity, which causes about 700,000 deaths per year in the world, and endangers the possibility of achieving the UN Sustainable Development Goals, in particular goal No. 3 " Ensuring healthy lifestyles and promoting well-being for everyone at all ages."

And it also causes(carries) significant socio-economic losses and unpredictable environmental consequences. The purpose of the research is to analyze modern data on the formation and spread of AR and modern approaches to solving the AR problem at the global level. By using a systematic approach, content analysis, bibliosemantics and scientometrics methods, analysis and generalization of data from modern scientific sources, statistics (statistical data) of leading international organizations involved(engaged) in monitoring AR and solving the problem of spreading AR were carried out.

This review demonstrates the relevance of the problem of resistance of microorganisms (problem of antimicrobial resistance) to antibiotics, the main mechanisms of the development and spread of AR, the global scope(scale) and consequences of AR, and aims to provide an insight into international initiatives to reduce AR, in particular the Concept of "One Health" (the "One Health" Concept) and the strategies that are currently being implemented.

Solving the AR problem requires a comprehensive (an integrated) approach, which includes mandatory systematic monitoring of the state of resistance of microorganisms to antibiotics, control of the use of antimicrobial drugs and educational programs to prevent the misuse of antibiotics, environmentally safe methods of waste disposal of medical, food and other industries that produce or use antibiotics, and their safe disposal, etc. In perspective (In the future), it is relevant to study the environmental consequences associated with the waste of(from) medical, food, and agricultural enterprises that produce or use antibiotics, and their safe disposal.

Key words: *antibiotic resistance (antimicrobial resistance), resistome, human health, animal health, environment, "One Health" Concept, pollution*