

- a set of measures for the development of technical means and methods of monitoring and diagnostic facilities and equipment exhaust design life;
- development and implementation of security systems for all types of vehicles used for the carriage of goods of biological optimization of transport;
- the development and creation of national legislative and regulatory frameworks on biosafety and biorisk management in Ukraine.
- inventory of biotechnology developments and assessment of potentially dangerous biotechnology;
- expansion of relations and cooperation with foreign scientific organizations;
- creation of a modern material and technical base of biotechnology institutions, providing the latest equipment, reagents, creating the necessary conditions ( with GMP and GLP rules);
- creation and maintenance of the National collection of cell cultures, animal, vegetable origin, strains of microorganisms, fungi, etc., which provides the basis for genetic engineering and biotechnology research and production;
- establishment of specialized units for the study biorisks and biosafety issues,
- streamlining the structure of biological resources, including livestock resources.

Effectiveness of biosecurity, as in the country, so the whole world depends on many factors, among which is the coordination and harmonization of rules and requirements in this area, the development and application of new methodologies for assessing biorisks. Therefore, SSCIBSM project developed of programs to build new and improve existing requirements on biorisks and biosafety in order to achieve non-proliferation guaranteed dangerous infectious diseases, as well as certification of laboratory testing and validation of methods for monitoring immunobiological means *in vitro*, aided by work experience of the National center of strains of microorganisms (NCSM) which is the scientific object constituting the National heritage of Ukraine

**Keywords:** biological safety, pathogens, risks.

УДК 636:636.087.8

## ОЦІНКА НЕБЕЗПЕКИ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЯК СКЛАДОВА АНАЛІЗУ РИЗИКУ ДЛЯ ЛЮДИНИ

Музика В.П.

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок, м. Львів, e-mail: brezvun@gmail.com

*Зважаючи на стратегічний курс України щодо вступу до Європейського Союзу надзвичайно важливим питанням є запровадження у практику норм і стандартів реєстрації нових протимікробних препаратів. Це дає можливість якісно класифікувати антимікробний засіб для тварин щодо його можливого потенційного впливу на розвиток антибіотикорезистентності у людей. У статті наведені дані щодо «аналізу ризику» і факторів, які можуть у подальшому негативно вплинути на здоров'я споживачів продуктів харчування, виготовлених з одержаної від таких тварин продукції.*

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, аналіз ризику

Нерозсудливе та нераціональне використання антимікробних препаратів у ветеринарній медицині приводить до зниження ефективності антибіотикотерапії через втрату чутливості мікроорганізмів до дії цих хіміотерапевтичних агентів. Результатом є зниження або втрата ефективності антибіотиків, які застосовуються у хіміотерапії в гуманній медицині та ряд негативних для здоров'я людини наслідків (збільшена тривалість хвороби, неефективне лікування, відсутність альтернативних варіантів антибіотикотерапії тощо) [1].

На думку представників групи по резистентності антибіотиків МЕБу, а також Управління по контролю за продуктами і ліками США (FDA), споживання продуктів харчування тваринного походження є найбільш вірогідним шляхом передачі людині стійких бактерій або детермінантів резистентності, поява яких є результатом застосування антимікробних препаратів для продуктивних тварин. Тому, їх оцінка щодо впливу на розвиток антибіотикорезистентності у людини в результаті споживання нею продуктів тваринництва – це найоптимальніший шлях якісно оцінити ризик для людського здоров'я.

Щоб охарактеризувати препарат, який застосовується у ветеринарній медицині для продуктивних тварин, щодо його безпечності здоров'ю людини, використовують термін «аналіз ризику». Під терміном «ризик» мають на увазі можливість негативної події та вірогідні масштаби її наслідків протягом певного періоду часу, а під терміном «аналіз ризику» – процес, що включає ідентифікацію небезпеки, оцінку ризику, управління ризиком і повідомлення про ризик [2]. Факторами ризику є антибіотикорезистентні штами бактерій або детермінанти резистентності, які з'явилися у організмі продуктивних тварин у результаті використання антимікробних препаратів, і які у подальшому можуть негативно вплинути на здоров'я споживачів продуктів харчування, виготовлених з одержаної від таких тварин продукції.

Метою аналізу ризику є проведення об'єктивної оцінки впливу антибіотиків, які застосовуються для продуктивних тварин, на здоров'я людини. У цьому зацікавлені, перш за все, виробники

ветеринарних антимікробних лікарських засобів і їх користувачі (особливо сільгосп підприємства тваринницької галузі) у забезпечені об'єктивною інформацією у ланцюзі: забезпечення раціональної і ефективної антибіотикотерапії тварин → здоров'я споживачів продукції тваринництва з метою попередження негативних наслідків для людського організму.

Аналіз Ризику – це загальний термін, який узагальнює в цілому проблему небезпеки антибіотикорезистентності для людського здоров'я. Методологію аналізу ризику розроблено Групою по резистентності антибіотиків Міжнародного епізоотичного бюро (МЕБ) [3]. Подібні принципи аналізу ризику ще раніше були розроблені Національною Академією наук і Національною Дослідницькою Радою Сполучених Штатів Америки (NAS/NRC) [4].

Перш за все, потрібно зауважити, що інформація щодо оцінки ризику антибіотикорезистентності повинна надаватися спонсором (розробником) нового антимікробного препарату. Він повинен надати інформацію щодо його діючої речовини, яка б включала: хімічну назву, хімічну будову, клас антимікробних препаратів, механізм і вид антимікробної дії, спектр антимікробної активності, специфічні дані антимікробної чутливості, відносну важливість препарату для гуманної медицини. Рекомендується надавати інформацію щодо ідентифікації типу та видів бактерій, у яких розвиток резистентності до цього антибіотика має потенційне значення для людського здоров'я, а також щодо детермінантів резистентності, які можуть селекціонуватися та підтримуватися в людському організмі як результат використання антимікробного засобу для продуктивних тварин.

Оцінка ризику складається з початкової оцінки (реліз-оцінки), оцінки експозиції (проявлення), оцінки результату і загальної оцінки ризику. Загальна оцінка ризику разом з іншими даними і інформацією представляється на розгляд при реєстрації нового антимікробного лікувального засобу для тварин.

**Попередня оцінка ризику.** У попередній оцінці (реліз-оцінці) аналізуються ті фактори, пов'язані з використанням антимікробного препарату для тварин, які можуть привести до появи в них стійких штамів мікроорганізмів чи детермінантів резистентності. Насамперед, ідентифікують джерело появи у людей факторів ризику (м'ясо, субпродукти, молоко, яйце, мед). Для проведення попередньої оцінки ризику пропонується розглянути цілий ряд відповідних факторів, інформація про які повинна включати, але не обмежуватися, наступним:

- 1) опис препарату;
- 2) опис активно діючої речовини;
- 3) механізм і тип дії;
- 4) спектр антимікробної дії;
- 5) фармакокінетика і фармакодинаміка препарату;
- 6) механізми резистентності і генетична основа розвитку резистентності;
- 7) поява і ступінь передачі детермінантів резистентності;
- 8) селективний тиск на розвиток резистентності [5; 6];
- 9) інформація про підвищену резистентність;
- 10) інша інформація.

Особливого інтересу заслуговує інформація щодо рівня резистентності від часу завершення застосування препарату до забою тварини, чи отримання тваринної сировини для виготовлення харчового продукту.

Розглянувши всі наведені у попередній оцінці фактори, дається якісна узагальнююча характеристика ризику про вплив кожного з цих чинників на високий, низький чи середній розвиток резистентності. Висновки щодо важливості факторів ризику, розглянутих у реліз-оцінці, представляються в сумарному форматі у вигляді таблиці (табл. 1).

**Таблиця 1 – Узагальнення інтерпретації факторів, що розглядаються у попередній оцінці**

Фактори	Ступінь впливу фактора на появу резистентності
	Коментарі та висновки щодо факторів
Механізм дії	
Спектр дії	
Фармакокінетика	
Фармакодинаміка	
Механізм(и) опірності	
Передача опірності	
Селекційний тиск	
Інший фактор*	

**Примітка:\*** – інші параметри, що можуть ідентифікуватися в певних випадках, якщо є впевненість, що вони є важливими для оцінки.

Неповна або відсутня інформація щодо фактора, доречного для попередньої оцінки ризику, може розглядатися найконсервативніше у значенні цього чинника. Тобто, передбачається, що цей фактор мав би високий вплив на вірогідність розвитку резистентності.

Загальний висновок попередньої оцінки ризику антимікробного препарату може виражатися в термінах: «низька», «середня», чи «висока».

**Оцінка експозиції.** Оцінка експозиції підтверджує або заперечує проявлення у людини фактора ризику. Оцінка експозиції повинна забезпечити якісну оцінку достовірності походження проявленого агента ризику, який визначений як детермінант(и) резистентності до антимікробного препарату, і який з'являється в продуктивній тварини як результат його застосування, що має значення для здоров'я людини.

Оцінка експозиції може здійснюватися шляхом об'єднання інформації, яка б характеризувала:

1) ймовірність потрапляння в організм людини бактерій через певний продукт харчування. Цей чинник не залежить від застосування препарату продуктивним тваринам. При його оцінці беруть до уваги: а) вірогідність забруднення продукту харчування бактеріями і, б) кількість спожитого харчового продукту на душу населення. Розглянемо такий приклад. У таблиці 2 дано оцінку рівня споживання м'яса різних тварин у США на душу населення за 2000 рік [7].

**Таблиця 2** – Споживання на душу населення червоного м'яса, м'яса птиці, риби і молюсків за 2000 рік

Продукт	Кількість у фунтах на душу населення*	Якісна оцінка**
Яловичина	64.4	Висока
Телятина	0.6	Низька
Свинина	47.7	Висока
Ягнятина і баранина	0.8	Низька
Курятина	52.9	Висока
Індичатина	13.6	Середня
Риба і молюски	15.2	Середня
Всього	195.2	

**Примітка:** \* – Чиста вага без кістки; \*\* – Якісна оцінка базується на відносній частці споживання окремого виду м'яса від загальної кількості м'яса на душу населення

У таблиці 3 наведені результати досліджень продуктів харчування щодо їх забрудненості сальмонелою, проведених протягом 1998–2001 рр. у США [8].

**Таблиця 3** – Рівень контамінації сальмонелою різних продуктів тваринного походження та попередня якісна оцінка забрудненості

Товар	Кількість контамінованого продукту за 1998-2001 рр. (%) *	Кількість контамінованого продукту за 2001 р. (%) *	Якісна оцінка**
Бройлери	20.0	11.9	Середня
Ринок свиней	8.7	3.8	Низька
Корови/бики	2.7	2.4	Низька
Бички/телиці	1.0	0.6	Низька
Яловичий фарш	7.5	2.8	Низька
Курячий фарш	44.6	19.5	Середня
Індичий фарш	49.9	26.2	Висока

**Примітка:** \* – Згідно даних USDA/FSIS; \*\* – низько (< 5%), – середньо (5 - 25%), – високо (> 25%).

У таблиці 4 показано, як можна поєднати ці дві інформації при оцінці експозиції.

**Таблиця 4 – Якісна оцінка ймовірності проявлення у людини певних бактерій, через споживання певних харчових продуктів**

Ймовірність контамінації харчового продукту	Ймовірність контакту людини з цією бактерією		
	Споживання на душу населення харчового продукту		
	Висока	Середня	Низька
Висока	Висока	Висока	Середня
Середня	Висока	Середня	Низька
Низька	Середня	Низька	Низька

2) Вірогідність, що бактерії, які з'явилися у людини, стійкі до певних антимікробних препаратів, або містять детермінанти опірності.

Рекомендується, щоб фірма-розробник препарату якісно класифікував цей чинник (як низька, середня, чи висока вірогідність).

Об'єднавши два вищенаведені ключові чинники (тобто, ймовірність появи бактерій в людському організмі і ймовірність, що ці бактерії стійкі), узагальнюють оцінку експозиції, яка б характеризувала вірогідність проявлення у людини ідентифікованого агента (чи агентів) ризику.

Тобто, простіше кажучи спонсорам (розробникам) нового антимікробного препарату рекомендується дати класифікацію експозиції через об'єднання класифікації ймовірності проявлення у людей (через споживання їжі) бактерій з класифікацією вірогідності, що бактерії будуть стійкі до антимікробних ліків. Приклад інтеграції цих двох класифікацій наведений у таблиці 5.

**Таблиця 5 – Оцінка ймовірності проявлення у людини ідентифікованого агента ризику**

Вірогідність, що ця бактерія є резистентною <sup>1</sup>	Ймовірність впливу на людину небезпечного агента		
	Ймовірність виявлення в людини бактерії <sup>2</sup>		
	Висока	Середня	Низька
Висока	Висока	Висока	Середня
Середня	Висока	Середня	Низька
Низька	Середня	Низька	Низька

**Примітка:** <sup>1</sup> – може ґрунтуватися на специфічних даних чутливості бактеріального ізоляту, виділеного від харчового продукту, або на даних результатів попередньої оцінки; <sup>2</sup> – класифікується згідно табл. 4.

Отже, при оцінці експозиції ймовірність впливу на людину фактора ризику рекомендується класифікувати за категоріями: «низька», «середня» або «висока».

**Оцінка результату (наслідку).** Оцінка результату проявлення в організмі людини антибіотикорезистентних бактерій характеризує взаємовідношення між існуванням в організмі людини вказаного біологічного агента (агента ризику) і наслідками цього існування. Мається на увазі, що певні антимікробні препарати для продуктивних тварин мають більшу значимість для хіміотерапії в гуманній медицині, ніж інші антимікробні ліки.

*Фактори, пов'язані з ефективністю антимікробного лікарського засобу*

Єдино можлива або обмежена у виборі антибіотикотерапія.

Альтернативна терапія.

Спектр антимікробної дії.

Значимість антимікробних препаратів значною мірою залежить від спектру їх антимікробної дії.

Так, одні антибіотики активні тільки по відношенню до грамнегативних бактерій, інші – по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів. Існує велика група антимікробних препаратів широкого спектру дії.

4. Застосування препарату *per os*.

5. Важливість для лікування інфекцій харчового походження.

6. Унікальність механізму дії.

*Фактори, пов'язані з розвитком антибіотикорезистентності.*

1. Перехресний опір в межах класу препаратів.

2. Перехресна резистентність між різними класами антибіотиків [9].

3. Легкість, з якою передається резистентність [10-12].

Прикладом легкої передачі може служити опірність до *macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS)*, що спричинює розвиток резистентності до макролідів, лінкозамідів і антибіотиків класу стрептограмінів і передається плазмідами і транспозонами. Ця форма резистентності показана, як така, що передається плазмідами і транспозонами [13].

4. Перехресна резистентність між антибіотиками, що застосовуються для тварин і антибіотиками, що застосовуються для людей.

Проаналізувавши вище наведені чинники, розробник нового антимікробного засобу для продуктивних тварин робить висновки щодо оцінки результату, яка основана на важливості препарату для людської медицини, і кваліфікує її як «висока», «середня» або «низька».

**Загальна оцінка ризику.** Загальна оцінка ризику об'єднує результати попередньої оцінки, оцінки експозиції та оцінки результату проявлення. Всі три складові оцінки ризику є важливими факторами, і повинні бути інтегровані і розглядатися як єдине ціле. Кінцевий висновок повинен оцінити значення застосування ветеринарного антимікробного препарату для продуктивних тварин для здоров'я людини. У табл. 6 наведено схему інтерпретації результатів реліз-оцінки, оцінки експозиції та оцінки результату в загальну оцінку ризику. Загальну оцінку ризику препарату кваліфікують як «висока», «середня», або «низька».

**Таблиця 6 – Загальна оцінка ризику, заснована на інтеграції попередньої оцінки, оцінки експозиції та оцінки результату**

Попередня оцінка	Оцінка експозиції	Оцінка результату	Загальна оцінка
низька	низька	низька	низька
низька	низька	середня	низька
низька	середня	низька	низька
середня	низька	низька	низька
низька	низька	висока	середня
низька	середня	середня	середня
низька	середня	висока	середня
низька	висока	низька	середня
низька	висока	середня	середня
низька	висока	висока	середня
середня	середня	низька	середня
середня	середня	середня	середня
середня	середня	висока	середня
середня	низька	висока	середня
середня	низька	середня	середня
середня	висока	низька	середня
середня	висока	середня	середня
висока	низька	низька	середня
висока	низька	середня	середня
висока	низька	висока	середня
висока	середня	низька	середня
висока	середня	середня	середня
висока	висока	низька	середня
середня	висока	висока	висока
висока	середня	висока	висока
висока	висока	середня	висока
висока	висока	висока	висока

**Висновки.** Оцінка ризику є важливою складовою загального аналізу безпечності використання нових ветеринарних антимікробних препаратів для здоров'я людини. Вона надає можливість якісно класифікувати антимікробний засіб для тварин щодо його можливого потенційного впливу на розвиток антибіотикорезистентності у людей. Ця класифікація дозволить визначити певні кроки, необхідні для управління ризиком (наприклад, відмова у реєстрації, реєстрація за певних умов, які б забезпечили екологічну безпечність антимікробного засобу тощо), що дасть можливість зменшити ймовірність поширення та розвитку антибіотикорезистентності у людей.

Звичайно, оцінка ризику може служити одним із найважливіших факторів схвалення чи несхвалення нових ветеринарних антимікробних препаратів при їх реєстрації. Зважаючи на стратегічний курс України щодо майбутнього вступу до Євросоюзу запровадження у практику норм та стандартів реєстрації нових антимікробних препаратів для тварин, які прийняті в країнах ЄС, матиме важливе значення для гармонізації процесу впровадження у виробництво нових, так і контролю ефективності та екологічної безпеки вже зареєстрованих антибіотиків.

Оцінка ризику антимікробних препаратів щодо розвитку антибіотикорезистентності потребує конкретних професійно-технічних навичок від менеджерів та оцінювачів ризику за допомогою МЕБ та країн-членів ЄС державам, які прагнуть вступити до Європейського співтовариства. Оцінка ризику повинна виконуватися командою висококваліфікованих спеціалістів і проводитися у постійній широкій консультації менеджерів та оцінювачів ризику із науковими установами та державними виконавчими структурами ветеринарної та гуманної медицини.

*Список літератури*

1. Ковалець Магдалена. Антибіотики – бомба уповільненої дії // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 3. – С. 29-31.
2. Tollefson L., Altekruze S.F., Potter M. E. Therapeutic antibiotics in animal feeds and antibiotic resistance // Rev. Sci. Tech. – 1997. – Vol. 16. – P. 709-715.
3. Закон України "Про ветеринарну медицину".
4. Vose, et al. Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. In: Review of Science and Technology. – Vol. 20(3), – P.811-827. Office of International Epizootics. Paris, 2001.
5. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, Commission on Life Sciences, and National Research Council. 1983. Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. National Academy Press, Washington, D.C.
6. National Academy of Sciences Committee on Drug Use in Food Animals // The use of drugs in food of animals: Benefits and risks. National Academy Press, Washington D.C.
7. Сидоренко С.В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т 44. – № 12. – С. 19- 22.
8. United States Department of Agriculture, Economic Research Service, Food Consumption Data.
9. United States Department of Agriculture (USDA), Food Safety and Inspection Service (FSIS), Progress Report on *Salmonella* Testing of Raw Meat and Poultry Products, 1998-2001.
10. Tran J.H., Jacoby G.A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance // Proc. Nat. Acad. Sci., – 2002. – Vol. 99. – P. 5638-5642. 11. Brunder W., Karch H. Genome plasticity in Enterobacteriaceae // Int. J. Med. Microbiol. – 2000. – Vol. 290. – P. 153-165.
11. Madsen L., Aarestrup F.M., Olsen J.E. Characterisation of streptomycin resistance determinants in Danish isolates of *Salmonella typhimurium* // Veter.Microbiol. – 2000. – Vol.75, – № 1. – P. 73-82.
12. Willson P.J. Haemophilus, Actinobacillus, Pasteurella: Meehanisms of resistance and antibiotic therapy // Canad. J. veter. Res. – 1990. – Т. 54. – P. 73-77.
13. Guidance for Industry Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. DRAFT GUIDANCE. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine September. – 6, 2002.

**ANTIBIOTIC RESISTANCE AS RISK ASSESSMENT COMPONENT FOR HUMAN**

**Muzyka V.P.**

State scientific research control institute of veterinary medicinal products and feed additives, Lviv

*Taking into account the strategic direction of Ukraine towards the association with European Union the implementation of norms and standards of new antimicrobial medicinal product registration is very important. It gives an opportunity to qualitatively classify antimicrobial medicinal product for animals due to its impossible potential influence on the development of antibiotic resistance in humans. The article presents the data about risk assessment and factors that can negatively influence the consumers' health manufactured products from such animals.*

**Keywords:** antibioticresistantce, risk assessment.

**УДК 636.09:579.882:598.265(477)**

**ВИЯВЛЕННЯ CHLAMYDIA AVIUM У СИНАНТРОПНИХ ГОЛУБІВ УКРАЇНИ**

**Романишина Ю.Р., Скрипник В.Г.**

Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів,  
м. Київ, e-mail: yuliaromanyshyna@gmail.com

**Скрипник А.В.**

Блек енд Вітч Спешіал Проджектс корп., м. Київ

*У статті наведено результати дослідження превалентності орнітозу серед синантропних голубів міст Києва та Білої Церкви (Київської області) методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Визначено, що 11,1 % птахів є переносниками Chlamydia psittaci та 4,6 % - Chlamydia avium. Стверджується, що обидва патогени спричиняють безсимптомне хламідієносійство у 17,1 %, при цьому C. psittaci зустрічається у 12,4% та C. avium у 4,7% клінічно здорових птахів*

**Ключові слова:** полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі, хламідіоз, синантропні голуби, Chlamydia avium, Chlamydia psittaci.

Голуб сизий (*Columba livia*) – поширений на деяких континентах птах, що походить від одомашненого дикого скелястого голуба, який з часом знову здичавів і повернувся у напівсвійську