

СТРИМУВАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АУТОГЕННИХ ВАКЦИН У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Ушкалов В. О.¹, Салманов А. Г.², Виговська Л. М.¹, Мачуський О. В.¹, Кассіч В. Ю.³, Романько М. Є.⁴, Протченко Н. І.⁵, Курись М. М.⁵, Січкач Б. В.¹

¹Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ; e-mail: ushkalov63@gmail.com. ²Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. ³Сумський національний аграрний університет, м. Суми. ⁴Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ. ⁵Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ

Резюме. Дослідження передбачали аналіз небезпеки для громадського здоров'я поширення мікроорганізмів, стійких до протимікробних препаратів, та перспектив використання аутогенних імунобіологічних препаратів як альтернативи антимікробним засобам. Для аналізу використовували інформаційні Internet ресурси наукових журналів, нормативно-правові акти України, а також бази даних WHO – Всесвітньої організації охорони здоров'я, WOAH – Всесвітньої організації здоров'я тварин, FAO – Продовольчої та сільськогосподарської організації, CDC – Центру з контролю та профілактики захворювань США, ECDC – Європейського центру по нагляду та попередженню захворювань, EFSA – Європейського відомства з безпеки харчових продуктів, EUCAST – Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів, тощо.

Проведено аналіз даних щодо поширення стійкості до антимікробних препаратів та небезпеки для світової системи охорони здоров'я. Поширення мікроорганізмів стійких до дії протимікробних препаратів реєструється в усьому світі, ставлячи під загрозу можливості для ефективного лікування інфекційних хвороб і зводять на ніщо інші досягнення в галузі охорони здоров'я та медицини, зокрема – ветеринарної. У результаті запровадження заходів щодо оптимізації використання антибіотиків, згідно даним ECDC, виявляються позитивні тренди щодо поширення антибіотикорезистентності у індикаторних видів мікроорганізмів. В Україні, як і в інших розвинутих країнах світу, на законодавчому рівні прийняті суворі регламенти щодо обігу антимікробних засобів, що неминуче веде до обмеження їх використання. Міжнародний досвід свідчить про те, що обмеження застосування протимікробних засобів доцільно компенсувати заходами спрямованими на підвищення рівня біобезпеки, зокрема шляхом застосування аутогенних імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики інфекційних хвороб бактеріальної етіології.

Засвідчено, що запровадження нових правил щодо обігу ветеринарних антимікробних засобів і лікувальних кормів, суттєво вплинуть на рівень використання протимікробних препаратів в найближчому часі.

Компенсувати використання антимікробних препаратів при виробництві продукції тваринництва можливо шляхом запровадження заходів спрямованих на підвищення рівня біобезпеки, зокрема альтернативною протимікробним засобам є використання аутогенних імунобіологічних препаратів.

Ключові слова: стійкість до протимікробних засобів, мікроорганізми, збудники зоонозів, аутогенні вакцини.

Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO, 2017) стверджує, що стійкість мікроорганізмів до антимікробних засобів є серйозною загрозою, яка може суттєво знизити глобальний рівень охорони здоров'я та стати на заваді досягненню цілей сталого розвитку, збільшити розрив нерівності всередині та між країнами – тобто суттєво вплинути на глобальний добробут. Мікроорганізми, які розвивають антимікробну стійкість, іноді називають «супербактеріями».

Антибіотикорезистентність – це феномен стійкості мікроорганізму до дії одного або декількох антибактеріальних препаратів. Стійкість мікроорганізмів до антибіотиків може бути природною та набутою. 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 щодо певного 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. Можливість набуття мікроорганізмами резистентності до основних груп антибактеріальних препаратів пов'язана зі здатністю бактерій набувати нової генетичної інформації. Ключовим фактором поширення резистентності є здатність бактерій передавати цю інформацію за допомогою плазмід, кон'югації, трансдукції (Салманов та ін., 2022).

За даними ряду вчених (Jonas et al., 2017; Naylor et al., 2018; Cassini et al., 2019) лише в Європейському Союзі, антибіотикорезистентні мікроорганізми є відповідальними за 25 000 випадків загибелі людей щороку. Автори (Cecchini et al., 2015; O'Neill et al., 2016) розраховували можливі економічні втрати, спричинені поширенням стійких до антимікробних речовин мікроорганізмів і обґрунтовували економічні збитки на рівні 1,1-3,8% світового ВВП до 2050 р., що може привести до втрати 10 мільйонів життів.

Метою цього дослідження є аналіз небезпеки поширення резистентних до протимікробних препаратів мікроорганізмів для громадського здоров'я та потенціалу використання аутогенних імунобіологічних засобів у ветеринарній медицині як альтернативи антимікробним засобам.

Матеріали і методи досліджень. Проведено аналіз нормативно-законодавчих документів України, Організації об'єднаних націй (а саме: Всесвітньої організації охорони здоров'я – WHO, Всесвітньої організації здоров'я тварин – WOAH, Продовольчої та сільськогосподарської організації – FAO), Центру з контролю та профілактики захворювань в США – CDC, Європейського Союзу (Європейського центру по нагляду та попередженню захворювань – ECDC, Європейського відомства з безпеки харчових продуктів – EFSA, Європейський комітет з тестування чутливості до антимікробних препаратів – EUCAST). З метою вивчення означених питань опрацьовано інформаційні ресурси Internet означених міжнародних організацій та спеціальної літератури, тощо.

Результати досліджень та їх обговорення. Поширення ознак стійкості до антимікробних засобів у широкого кола мікроорганізмів (як серед популяцій патогенних бактерій, так і серед коменсалів) є глобальною проблемою, яка зводить нанівець наукові здобутки в царині використання антибіотиків як засобу лікування інфекцій у людей і тварин, що несе загрозу не лише здоров'ю і якості життя людини, але негативно впливає на здоров'я, добробут та продуктивність сільськогосподарських тварин.

Авторами (Bengtsson and Wierup, 2006; Hoelzer et al., 2017) було підтверджено, що інфекції у людей, спричинені стійкими до антимікробних засобів патогенами, можуть бути пов'язані з неконтрольованим використанням антимікробних препаратів для продуктивних тварин. Тобто, надмірне та неправильне використання антибактеріальних засобів у ветеринарній медицині викликає правомірне занепокоєння як фахівців, так і суспільства в цілому (Magnusson et al., 2021).

Під егідою ООН, а саме – WHO, WOAH та FAO, було розроблено Глобальний план дій проти стійкості до антимікробних засобів (прийнятий Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у травні 2015 року), головною метою якого є збереження ефективності протимікробних засобів. Основні цілі плану були наступними (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>):

- покращити обізнаність і розуміння антимікробної резистентності шляхом ефективного спілкування, освіти та навчання;
- зміцнити базу знань і доказів шляхом спостереження та досліджень;
- знизити захворюваність на інфекційні хвороби шляхом проведення ефективних санітарно-гігієнічних заходів;
- **оптимізувати використання протимікробних засобів для забезпечення здоров'я людей і тварин;**
- розробити економічне обґрунтування сталого інвестування, ..., і **збільшити інвестиції у розробку нових ліків, діагностичних засобів, вакцин, тощо.**

У результаті запровадження Глобального плану дій у країнах ЄС було започатковано функціонування системи спостереження за поширенням серед сільськогосподарських тварин і продукції резистентних до антибіотиків популяцій бактерій. Враховуючи те, що надмірне використання антимікробних засобів сприяє появі стійких до антибіотиків клонів мікроорганізмів, застосування антибіотиків у тваринництві знаходиться в країнах ЄС під пильною увагою (FAO, 2016; OIE, 2016).

У звіті EFSA за 2017–2018 рр. було виявлено кілька позитивних трендів щодо поширення антибіотикорезистентності у індикаторних видів мікроорганізмів, а саме зареєстровано зниження поширеності *Escherichia coli* AmpC (утворюючих бета-лактамази розширеного спектру дії), у деяких країнах підвищився майже на 25 % рівень циркуляції чутливих до усіх досліджених антибіотиків *E. coli*, не виявлено карбепенемазопозитивних ешерихій, виділених від домашньої птиці (ECDC, 2020). Тобто, запроваджені заходи виявили певну ефективність.

Потенціал поширення «невиліковних» хвороб бактеріальної етіології, які зумовлені стійкими до протимікробних засобів мікроорганізмами, в наш час має ознаки глобальної загрози і веде до суттєвого зростання витрат на охорону здоров'я. Хоча стійкість до протимікробних засобів є

природним явищем, але негативні тенденції розвитку та поширення цього явища індуковані антропогенними чинниками. При цьому необхідно враховувати, що надмірне використання антибактеріальних засобів у ветеринарній медицині/тваринництві є однією з умов утворення і подальшого поширення харчовими ланцюгами резистентних збудників.

WHO визначила основні сучасні антропогенні чинники, що сприяють поширенню феномену стійкості до антибактеріальних засобів серед синантропних мікроорганізмів:

- нераціональне/надмірне використання протимікробних засобів для людей, тварин та рослин;
- обмежена доступність вакцин, засобів діагностики та належної терапії;
- відсутність доступу до чистої води, належного рівня санітарії та гігієни;
- неналежні рівні дотримання вимог профілактики інфекцій та вимог інфекційного контролю;
- передачу стійких патогенів по харчовому ланцюжку;
- неналежні системи утилізації відходів.

Серед означених антропогенних чинників, безпосередньо до сфери відповідальності галузі ветеринарної медицини відносяться:

а) нераціональне та надмірне використання протимікробних засобів для потреб ветеринарної медицини/тваринництва, що забезпечує поширення передачу стійких патогенів по харчовому ланцюгу;

б) неналежний рівень профілактики інфекцій серед продуктивних тварин через порушення умов їх добробуту;

в) обмежений доступ до відповідних засобів специфічної профілактики і терапії через недоступність належної своєчасної діагностики.

Тобто, виявляється, що ключовим фактором зниження ризиків утворення і поширення стійких до антибіотиків зоонозних патогенів є раціональне використання протимікробних препаратів у ветеринарній медицині, і зокрема – **невикористання** їх з метою **профілактики** захворювань.

З цією метою у сфері ветеринарної медицини, як вказують Magnusson U. et al. (2021), необхідно забезпечити:

- доступність ветеринарних послуг для споживачів/фермерів;
- обмеження обігу антибіотиків у ветеринарії і тваринництві (відпуск антибіотиків за рецептом);
- унеможливлення одержання додаткових прибутків від продажу або призначення антибіотиків;
- підвищення обізнаності ветеринарних лікарів стосовно переваг заходів профілактики (добробут тварин, ефективний біозахист, специфічна профілактика інфекційних хвороб/вакцинація);
- підвищення обізнаності фермерів **щодо переваги профілактичних заходів над лікуванням** у тваринництві.

В Україні на законодавчому рівні прийняті суворі регламенти щодо обігу антимікробних засобів (Закон України «Про ветеринарну медицину», 2022, Наказ Мінекономіки № 1177-21 «Про затвердження деяких нормативно-правових актів щодо використання протимікробних ветеринарних лікарських засобів у ветеринарній медицині та звітування про обсяги їх застосування», який зареєстровано в Міністерстві юстиції України 3 січня 2022 р. за № 32/37368). Тобто, проблема надмірного і нераціонального використання антимікробних засобів у ветеринарній медицині/тваринництві найближчим часом буде вирішена, що забезпечить зниження ризиків поширення антибіотикорезистентних клонів бактерій харчовими ланцюгами.

Формально, невирішеною проблемою, серед означених, в плані стримування поширення стійкості до антимікробних речовин, залишається недоступність до своєчасної належної діагностики збудників інфекційних хвороб тварин (як інструментальна, так і фінансова) та, відповідно, недоступність/відсутність засобів специфічної профілактики і терапії.

Необхідно відзначити, що в Україні, згідно Переліку ветеринарних імунобіологічних препаратів, зареєстровано 544 різних комерційних вакцин. Зокрема, 24 вакцини проти 6-ти інфекційних хвороб для різних видів с. г. тварин (в т. ч. 12 проти сказу); 302 вакцини (в т. ч. 46 полівалентних) проти 26-ти заразних хвороб птиці; 87 вакцин (в т. ч. 23 полівалентних) проти 21-ї заразної хвороби свиней, 58 вакцин (в т. ч. 30 полівалентних) проти 14-ти заразних хвороб ВРХ, 43 вакцини (в т. ч. 23 полівалентних) проти 11-ти інфекційних хвороб собак; 13 вакцин (в т. ч. 1 полівалентна) проти 3-х інфекційних хвороб кролів; 8 вакцин (в т. ч. 6 полівалентних) проти 8-ми інфекційних хвороб у котів; 4 вакцини (в т. ч. 2 полівалентні) проти 4-х інфекційних хвороб норок, 4 вакцини (в т. ч. 2 полівалентні) проти 3-х інфекційних хвороб у коней; а також 1 вакцина проти бореліозу собак, котів, коней. Виробниками вказаних вакцинних засобів є як зарубіжні біотехнологічні корпорації (переважно), так і вітчизняні виробники.

Проте ліцензовані ветеринарні вакцини не в повній мірі забезпечують профілактику інфекційних хвороб бактеріальної етіології, про що опосередковано свідчить висока питома вага (36 %, рис. 1) антимікробних засобів серед зареєстрованих в Україні лікарських хіміотерапевтичних засобів – що становить близько 1300 препаратів (згідно даним Реєстру Держпродспоживслужби щодо ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів).



Рисунок 1. Зареєстровані в Україні ветеринарні препарати

Міжнародний досвід свідчить про те, що компенсувати відсутність, або неналежну ефективність комерційних вакцин можливо, серед інших способів/засобів, за рахунок використання **аутогенних** імунобіологічних препаратів (вакцин, сироваток/глобулінів, тощо).

Аутогенний імунобіологічний ветеринарний лікарський засіб – засіб специфічної профілактики, виготовлений з ізоляту мікроорганізму, виділеного від хворої тварини, і призначений для цієї тварини або для поголів'я тварин, що контактували з цією хворою твариною в межах одного господарства. Аутогенні вакцини користуються попитом у практикуючих ветеринарів і власників тварин, і вони досить широко використовуються, і не лише у країнах Центральної Європи (Чехії, Угорщині та Словацькій Республіці), які за даними (Hera and Bures, 2004), ймовірно, мають найдавнішу традицію застосування таких продуктів. У ЄС, США, Канаді, Австралії, також, суттєвий сегмент ринку ветеринарних засобів займають аутогенні вакцини та сироватки, які є важливим і добре запровадженим інструментом ветеринарної медицини для заповнення прогалин, залишених ліцензованими вакцинами та сироватками для всіх категорій тварин. Використання таких засобів попереджує низку інфекційних, зокрема рідкісних захворювань, сільськогосподарських, зоопаркових, екзотичних тварин та тварин-компаньйонів, забезпечуючи елементи їх добробуту.

Застосування аутогенних вакцин і сироваток у межах науково обґрунтованих профілактичних заходів, може мати ключове значення для зниження рівня використання антимікробних речовин і водночас для розриву харчового ланцюгу поширення резистентних клонів мікроорганізмів та залишків антибіотиків і, відповідно, захисту навколишнього середовища. (Rieckmann et al., 2020). Важливо, що на відміну від традиційних вакцин, які регламентовано застосовувати для специфічної профілактики інфекційних захворювань, перевагою аутогенних вакцин є можливість їх використання і для лікування персистуючих інфекцій (Tollis, 2004; Salmanov et al., 2022).

Стосовно застосування аутогенних вакцин в аквакультурі. Бурхливий розвиток аквакультури, глобальний обсяг виробництва якої зріс за останні 10 років майже на 37 %, перевищивши 90 мільйонів тон у 2021 році, величезна видова різноманітність (понад 500) культивованих видів (FAO, 2022), інтенсифікація виробництва, що сприяє підвищенню частоті спалахів інфекційних хвороб і, відповідно, зростанню економічних витрат, враховуючи глобальну кризу антибіотикорезистентності та обмеження можливості використання антимікробних засобів і в аквакультурі, визначило питання стосовно більш широкого запровадження аутогенних вакцин в галузі (Sommerset et al., 2005; Barnes et al., 2021).

Автори (Palich and Aksentievich, 2022) вважають, що відносно проста та значно менш вартісна технологія безпечних і ефективних аутогенних вакцин має значний нерозкритий потенціал в аквакультурі, а спільні зусилля регуляторних органів, виробників і ветеринарних служб щодо аналіз ризиків, спостереження, дотримання принципів біозахисту та визначення цільових патогенів згідно рекомендацій (WOAH, 2021), сприятимуть не лише сталому виробництву в галузі, але і стримуванню поширеності антимікробної стійкості.

Аутогенні вакцини виробляють і використовують у провідних економічно розвинутих країнах світу. Наприклад, біотехнологічна компанія «Hygieia Biological Laboratories» (Вудленд, штат Каліфорнія, США) спеціалізується, зокрема, на дослідженнях, розробках та виробництві інноваційних аутогенних ветеринарних вакцин, які виробляються згідно з правилами 9CFR. Зокрема, виготовляють аутогенні вакцини для птиці, великої рогатої худоби, дрібних жуйних, а також для аквакультури. В тому числі – аутогенні бактеріальні вакцини із антигенів *Streptococcus* (зокрема *Streptococcus uberis*), *Salmonella*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Moraxella*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Pasteurella* та *Erysipelothrix*; аутогенні вірусні вакцини виготовляються із антигенів параміксовірусу, вірусу інфекційного бронхіту, вірусу пташиного грипу (низькопатогенного), аденовірусу, вірусу інфекційної бурсальної хвороби, реовірусу птиці. «Ceva Biovac» – підрозділ транснаціональної корпорації Ceva Santé Animale (5 місце на світовому ринку охорони здоров'я тварин у світі <https://www.ceva-biovac-campus.com/en>) – спеціалізується на розробці, виробництві та супроводі при використанні аутогенних вакцин.

Обіг аутогенних імунобіологічних засобів в різних країнах має особливості: у США (Schmellik-Sandage, Hill, 2004), Сполученому Королівстві (Hott, 2004), Австралії (APVMA, <https://apvma.gov.au/node/1108#Introduction>), Франції (ANSES <https://www.anses.fr/en/content/clinical-trials-veterinary-medicinal-products>).

У країнах ЄС також обіг аутогенних вакцин і сироваток не підпадає під узгоджене регулювання; регулювання варіюється від *практичної відсутності* регуляторних заходів у деяких країнах до досить складного та вимогливого регулювання в інших країнах. Тобто, аутогенні продукти, *не підпадали* під дію Директиви 2001/82/ЄС, і тому виробництво та використання аутогенних засобів регулюється з певними особливостями в кожній країні ЄС. Проте, запровадження стандартизованих вимог та інструкцій стосовно правил виробництва та використання аутогенних засобів є базою для розробки гармонізованих міжнародних вимог на національному рівні щодо стандартів безпеки та якості таких специфічних засобів у європейських країнах (Attia et al., 2013).

Інтереси виробників спеціальних (аутогенних) вакцин і сироваток для тварин в ЄС, представляє Асоціація європейських виробників аутогенних вакцин і сироваток (EMAV), яка об'єднує, на цей час, 9 виробників аутогенних вакцин і сироваток для тварин з 11 країн-членів ЄС і Сполученого Королівства. Необхідно підкреслити, що в ЄС аутогенні ветеринарні засоби, як правило, використовуються у випадку відсутності зареєстрованих вакцин для сільськогосподарських тварин, або при їх неналежній профілактичній ефективності. Враховуючи те, що використання цієї групи імунобіологічних засобів несуть певні ризики, виникає необхідність гармонізації вимог щодо обігу аутогенних вакцин в національних законодавствах.

У минулому році в країнах Європейського Союзу набув чинності Регламент 2019/6 Європейського Парламенту та Ради ЄС від 11 грудня 2018 року про ветеринарні лікарські засоби та про скасування Директиви 2001/82/ЄС, який, зокрема, окреслив і загальні умови стандартизації виробництва та використання аутогенних вакцин (EMA, 2019; FAO, FAOLEX, 2019). В цьому документі (п. 70) зазначено, що при виробництві аутогенних імунобіологічних засобів необхідно дотримуватися принципів *належної виробничої практики* (GMP,) але настанови належної виробничої практики повинні бути розроблені спеціально для цих продуктів, оскільки такі продукти виробляються оригінальними способами, які відрізняються від продуктів виготовлених за промисловими/традиційними технологіями. На цей час, за пропозицією Асоціації європейських виробників аутогенних вакцин і сироваток (EMAV) узгоджуються спільні позиції щодо майбутнього спеціального керівництва GMP для аутогенних вакцин.

В Україні виготовлення аутогенні вакцин на замовлення пропонує компанія «БіоТестЛаб» (<https://www.biotechlab.ua/ua/products/vaccines-autologous/>), а також, традиційно, науково-дослідні інститути НААН.

У нашій державі чинним Законом України «Про ветеринарну медицину», задекларована можливість виробництва і використання аутогенних вакцин, проте на цей час вимоги до виробництва ще не розроблені. Законом передбачено, що «...застосування аутогенних імунобіологічних ветеринарних лікарських засобів дозволяється лише за ветеринарним рецептом у виняткових випадках, якщо відсутні зареєстровані імунобіологічні ветеринарні лікарські засоби...». У статті 3 «Закону...» вказано, що «...Виробництво та обіг аутогенних імунобіологічних ветеринарних лікарських засобів, ..., регулюються відповідно до вимог, затверджених центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізацію державної політики у сфері ветеринарної медицини». Тобто, розробка вказаних регуляторних документів покладено на фахівців Держпродспоживслужби, підпорядковані науково-дослідні установи та стейкхолдерів в особі громадських об'єднань. Враховуючи міжнародний досвід, вважаємо, що на часі розробка та запровадження національного керівництва з GMP аутогенних імунобіологічних лікарських засобів в Україні.

Стосовно ефективності застосування аутогенних вакцин з метою стримування поширення феномену антибіотикорезистентності. На скільки це дієво? Як приклад, наводимо зведені дані

щодо застосування аутогенної вакцини проти маститу у корів (Sichkar and Ushkalov 2022). Застосування аутогенної вакцини в товарному господарстві дало змогу знизити рівень захворюваності корів на клінічний мастит на 60,0 %, прояви субклінічного маститу знизились на 27,8 %, рівень проявів післяродового ендометриту знизився на 37,5 %, рівень виникнення розладів функції травного каналу у новонароджених телят – знизився на 31,3 % відповідно.

У **перерахунку на стадо із 100 корів**, застосування даної вакцини забезпечило попередження (**тварина не захворіла**) захворювання 60 корів на мастит, 37 корів на ендометрит і попередило виникнення діареї у 31 теляти. Тобто, припустимо, всього **не захворіло** 128 тварин; виходячи з того, що курс антибіотикотерапії в середньому триває 5 днів, застосування аутогенної вакцини запобігло 640 дням антибіотикотерапії; добова доза антибіотика (за діючою речовиною) в середньому – 2 г, тобто в перерахунку це 1280 г антибіотика (за діючою речовиною) відповідно.

Іншими словами, застосування аутогенних імунобіологічних засобів можливо розглядати обґрунтованим заходом у межах впровадження системної боротьби з поширенням антибіотикорезистентності серед популяцій зоонозних патогенних мікроорганізмів.

Висновок. Нові правила щодо створення та обігу ветеринарних засобів розроблені у відповідності до Глобального плану дій, стратегічною метою якого є забезпечення здоров'я людей і тварин, збереження ефективності створених раніше протимікробних засобів шляхом оптимізації їх використання. Запровадження нових правил щодо обігу ветеринарних антимікробних засобів і лікувальних кормів, повинні суттєво вплинути на рівень використання протимікробних засобів в Україні в найближчому майбутньому.

Міжнародний досвід свідчить, що для зменшення потреби у використанні антимікробних засобів при виробництві продукції тваринництва використовують широкий спектр заходів, зосереджуючись як на рівні окремих тваринницьких підприємств (підвищення рівня біобезпеки), так і на національному та галузевому рівнях – створення умов для розробки і застосування нових засобів терапії, діагностики, специфічної профілактики. Обґрунтованою альтернативою протимікробним засобам є використання аутогенних імунобіологічних засобів, проте застосування таких обмежує відсутність нормативно-правових актів щодо їх обігу в Україні.

Подяки. Дослідження виконані за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України (НДР 110/9-пр-2022).

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). (2017) 'Fact sheets on the Sustainable Development Goals – health targets. Antimicrobial resistance', WHO, Geneva, Switzerland, 7 pp. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348224/Fact-sheet-SDG-AMR-FINAL-07-09-2017.pdf.
2. Salmanov, A. H., Shcheglov, D. V., Artomenko, V. V., Mamonova, M. Yu. and Ushkalov, V. O. (2022) 'Containment of antimicrobial resistance using "One Health" approaches : Monograph' [Strymuвання antymikrobnio rezystentnosti na pidkhodakh «ledyne zdorovia»: Monohrafiia], K.: AhrarMediaHrup, 380 p. ISBN 978-617-646-517-1. [in Ukrainian].
3. Jonas, O. B., Irwin, A., Berthe, F. C. J., Le Gall, F. G. and Marquez, P. V. (2017) 'Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol. 2): final report. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative', World Bank Group, Washington, DC, United States of America. Available at: documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report
4. Naylor, N. R., Atun, R., Zhu, N., Kulasabanathan, K., Silva, S., Chatterjee, A., Knight, G. M. and Robotham, J. V. (2018) 'Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review', *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, Article No. 58. doi:10.1186/s13756-018-0336-y.
5. Cassini, A., H?gberg, L. D. [...] and Burden of AMR Collaborative Group. (2019) 'Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis', *Lancet Infect Dis*, 19 (1), pp. 56–66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
6. 'Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations': the review on antimicrobial resistance. (2016) / chaired by Jim O'Neill, Wellcome Trust, London, United Kingdom, 81 pp. Available at: amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
7. Cecchini, M., Langer, J. and Slawomirski, L. (2015) 'Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: economic issues, policies and options for action', *Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France*, 75 pp. Available at: www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf.
8. Hoelzer, K., Wong, N., Thomas, J., Talkington, K., Jungman, E. and Coukell, A. (2017) 'Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?', *BMC Vet Res*, 13, Article No. 211. doi:10.1186/s12917-017-1131-3-5.
9. Bengtsson, B. and Wierup, M. (2006) 'Antimicrobial resistance in Scandinavia after ban of antimicrobial growth promoters', *Anim Biotechnol*, 17(2), pp. 147–156. doi:10.1080/10495390600956920
10. Magnusson, U., Moodley, A. and Osbj?r, K. (2021) 'Antimicrobial resistance at the livestock-human interface: implications for Veterinary Services', *Rev Sci Tech*, Aug, 40(2), pp. 511–521. English. doi:10.20506/rst.40.2.3241. PMID: 34542097.

11. Global action plan on antimicrobial resistance. (WHO 2015) 'WHO Library Cataloguing-in-Publication Data'. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
12. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2016) 'FAO action plan on antimicrobial resistance: 2016–2020', FAO, Rome, Italy, 25 pp. Available at: www.fao.org/3/a-i5996e.pdf.
13. World Organisation for Animal Health (OIE). (2016) 'The OIE strategy on antimicrobial resistance and the prudent use of antimicrobials', OIE, Paris, France, 12 pp. Available at: www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf.
14. European Food Safety Agency (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2020) 'The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018', *EFSA J*, 18(3), Article No. e06007. doi:10.2903/j.efsa.2020.6007.
15. Magnusson, U., Moodley, A. and Osbjør, K. (2021) 'Antimicrobial resistance at the livestock-human interface: implications for Veterinary Services', *Rev Sci Tech*, Aug, 40(2), pp. 511–521. English. doi:10.20506/rst.40.2.3241. PMID: 34542097.
16. 'Law of Ukraine "On Veterinary Medicine." (2022) [Zakon Ukrainy «Pro veterynarnu medytsynu»]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1206-20#Text>. [in Ukrainian].
17. 'Order of the Ministry of Economy No. 1177-21 'On the approval of some normative legal acts regarding the use of antimicrobial veterinary medicinal products in veterinary medicine and reporting on the scope of their use.' (2022) [Nakaz Minekonomiky No 1177-21 «Pro zatverdzhennia deiakykh normatyvno-pravovykh aktiv shchodo vykorystannia protymikrobykh veterynarnykh likarskykh zasobiv u veterynarnii medytsyni ta zvituvannia pro obsiah yikh zastosuvannia», zareiestrovano v Ministerstvi yustytzii Ukrainy 3 sichnia 2022 r. za No. 32/37368.]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0032-22#Text>. [in Ukrainian].
18. 'List of veterinary immunobiological drugs registered in Ukraine.' (2020) [Perelik veterynarnykh imunobiologichnykh preparativ, shcho zareiestrovani v Ukraini.]. Available at: <https://www.biocontrol.com.ua/index.php/uk/about/derzhfarmkomisiia>. [in Ukrainian].
19. 'Register of veterinary drugs, feed additives, premixes and ready feeds.' (2020) [Reiestr veterynarnykh preparativ, kormovykh dobavok, premiksiv ta hotovykh kormiv.]. Available at: <https://data.gov.ua/dataset/8f3e00b2-16e8-4b30-af7d-b9212837b0a6>. [in Ukrainian].
20. Hera, A. and Bures, J. (2004) 'Veterinary autogenous vaccines', *Dev Biol (Basel)*, 117, pp. 19–25. PMID: 15597612.
21. Rieckmann, K., Pendzialek, S. M. and Vahlenkamp, T. (2020) 'A critical review on the protective efficacy of autogenous *Streptococcus suis* bacteria used in Europe', *Porcine Health Manag*, 6, p. 12. doi:10.1186/s40813-020-00150-6.
22. Tollis, M. (2004) 'Current concepts and future approaches to the development of autologous/autogenous vaccines for veterinary use', *Dev Biol (Basel)*, 117, pp. 5–60. PMID: 15597617
23. FAO (Food and Agriculture Organisation of the United Nations). (2022) 'The State of World Fisheries and Aquaculture 2022', *Towards Blue Transformation*. Rome, FAO. doi:10.4060/cc0461en.
24. Sommerset, I., Krossoy, B., Biering, E. and Frost, P. (2005) 'Vaccines for fish in aquaculture', *Expert Review Vaccines*, 4(1), pp. 89–101.
25. Barnes, A. C., Silayeva, O., Landos, M., Dong, H., Lusiatuti, A., Pkuoc, L. and Delamare-Deboutteville, J. (2021) 'Autogenous vaccination in aquaculture: A locally enabled solution towards reduction of the global antimicrobial resistance problem', *Review in Aquaculture*, 14, pp. 907–918. doi:10.1111/raq.12633.
26. Palich, D. and Aksentieva, K. (2022) 'Autogenous vaccines in aquaculture: a tool to combat bacterial resistance to antibiotics?', *Veterinary Herald*, 76 (2), pp. 91–102. doi:10.2298/VETGL220926016P.
27. WOA (World Organisation for Animal Health). (2021) 'Aquatic Animal Health Code and Manual', 06.09.2021. WOA, Paris.
28. Schmellik-Sandage, C. S. and Hill, R. E. (2004) 'Regulation of Autogenous Biologics in the United States', *Development of biological preparations*, 117, pp. 9–13. PMID 15597610.
29. Illott, M. (2004) 'Autogenous vaccines: legal framework and regulations in the UK', *Development of biological preparations*, 117, pp. 15–8. PMID 15597611.
30. The Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA). Available at: <https://apvma.gov.au/node/1108#Introduction>.
31. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety. Available at: <https://www.anses.fr/en/content/clinical-trials-veterinary-medicinal-products>.
32. Attia, Y., Schmerold, I. and H?nel, A. (2013) 'The legal foundation of the production and use of herd-specific vaccines in Europe', *Vaccine*, Aug 12, 31(36), pp. 3651–5. doi:10.1016/j.vaccine.2013.05.099. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764532. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764532/>.
33. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en>.
34. FAO, FAOLEX, Access information on Multilateral Environmental Agreements Available at: <https://leap.unep.org/countries/eu/national-legislation/regulation-eu-20196-european-parliament-and-council-veterinary>.
35. Sichkar, B. V. and Ushkalov, V. O. (2022) 'The effectiveness of the use of autogenous vaccine for mastitis of cows in 'Veprik Plus' LLC' [Efektyvnist zastosuvannia autohennoi vaktsyny pry mastyti koriv v TOV «Veprik Plus», «Iedyne zdorov'ia – 2022» : Materialy Mizhnarodnoi naukovoï konferentsii, prysviachenoï 100-richchiu kafedr fakultetu veterynarnoi medytsyny], 22-24 veresnia, 2022 r., pp. 295-297. [in Ukrainian].

**CONTAINMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND PROSPECTS FOR THE USE OF
AUTOGENOUS VACCINES IN VETERINARY MEDICINE**

Ushkalov V. O.(1), Salmanov A. G.(2), Vygovska L. M.(1), Machuskyy O. V.(1), Kassich V. Yu.(3), Romanko M. Y.(4), Protchenko N. I.(5), Kurys M.M. (5), Sichkar B. V.(1)

¹National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: ushkalov63@gmail.com. ²National University of Health Care of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv. ³Sumy National Agrarian University, Sumy. ⁴State Scientific and Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary-Sanitary Expertise, Kyiv. ⁵State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of Microorganisms, Kyiv

Abstract. *The study included an analysis of the public health risk of the spread of antimicrobial-resistant microorganisms and the furcated perspectives autogenous immunobiological preparations' implementation as an alternative to antimicrobials. Internet resources of scientific journals, normative legal acts of Ukraine, as well as databases of WHO – World Health Organization, WOHA – World Organization for Animal Health, FAO – Food and Agricultural Organization, CDC – Center for Control and of disease prevention in the USA, ECDC – European Center for Disease Control and Prevention, EFSA – European Food Safety Authority, EUCAST – European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing were analyzed.*

An analysis of the data on the spread of resistance to antimicrobial drugs and the danger to the global health care system was carried out. The spread of antibiotic resistance of microorganisms is registered all over the world, endangering the possibilities for effective treatment of infectious diseases and leveling other achievements in the field of health care and medicine, in particular – veterinary medicine. As a result of the implementation of measures to optimize the use of antibiotics, according to ECDC data, positive trends regarding the spread of antibiotic resistance in indicator species of microorganisms are revealed. In Ukraine, as in other developed countries of the world, strict regulations on the circulation of antimicrobial agents have been adopted at the legislative level, which inevitably leads to restrictions on their use. International experience demonstrates that it is advisable to compensate for the limitation of the use of antimicrobial agents with measures aimed at increasing the level of biosafety, in particular by using autogenous immunobiological drugs in particular, for the specific prevention of infectious diseases of bacterial etiology.

It is proven that the introduction of new rules regarding the circulation of veterinary antimicrobials and medicated feeds will significantly affect the level of use of antimicrobials in the near future. It is possible to compensate for the use of antimicrobial drugs in the production of livestock products by introducing measures aimed at increasing the level of biosafety, in particular, an alternative to antimicrobial agents is the use of autogenous immunobiological drugs.

Key words: resistance to antimicrobial agents, microorganisms, pathogens of zoonoses, autogenous vaccines.

DOI: 10.31073/onehealthjournal2023-I-02