

Научный обзор

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ МИКРОБНЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ПИЩИ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ СВЯЗАННОГО С НЕЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ. ЧАСТЬ 1

С.А. Шевелева, Ю.В. Смотрина, И.Б. Быкова

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Широкомасштабное применение антимикробных препаратов в сельском хозяйстве для лечения, профилактики заболеваний и стимуляции роста продуктивных животных провоцирует развитие антибиотикоустойчивости (антимикробной резистентности) у бактерий в организме животных, ее передачу по пищевой цепи и распространение в окружающей среде. Разработка эффективных мер по ее сдерживанию в продовольственном секторе, недопущению глобализации и минимизации негативных последствий для здоровья населения сегодня актуализирована повсеместно, в том числе за счет укрепления межотраслевых взаимодействий.

Рассмотрены современные аспекты противодействия формированию антимикробной резистентности у микроорганизмов, загрязняющих сырье и переработанную пищевую продукцию, организацию ее контроля в продовольственном секторе в России и в мире, тенденции и перспективы развития действенных мер.

В процессе исследования проведен анализ отечественных и международных нормативных и законодательных документов в области сдерживания и анализа риска антимикробной резистентности, обобщены и проанализированы современные научные исследования, опубликованные в реферативных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar.

В результате описан опыт организации мониторинга распространения антимикробной резистентности в зарубежных странах, обобщены международные рекомендации, рекомендации региональных и национальных систем мониторинга устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, освещены практические меры противодействия формированию и распространению антимикробной резистентности в продовольственном секторе. Обосновано, что особенностью оценки связанного с ней риска здоровью является характеристика присутствия в пище наряду с резистентными микроорганизмами генных детерминант антибиотикоустойчивости и остатков антибиотиков. Сформулированы основные принципы организации и проведения мониторинга антимикробной резистентности в пищевой цепи (с акцентом на критически важные для медицины антимикробные препараты), которые могут быть учтены при осуществлении плана по предупреждению антимикробной резистентности в РФ.

Ключевые слова: антимикробная резистентность, антимикробные ветеринарные препараты, мониторинг антимикробной резистентности, субингибиторные дозы антибиотиков, безопасность пищевых продуктов, факторы вреда антимикробной резистентности, маркеры антимикробной резистентности в пище, остаточные количества антибиотиков, гены антибиотикоустойчивости у пищевых изолятов, антибиотикоустойчивые пищевые изоляты.

Ежегодно в результате устойчивости к противомикробным препаратам в мире умирают около 500 тысяч человек [1].

Для противодействия формированию резистентности у зоонозных агентов в ответ на применение

антибиотиков в ветеринарии и профилактики обусловленных ими заболеваний у населения в последние годы предпринято множество усилий на международном и национальных уровнях. В рамках принятого 68-й Всемирной ассамблеей ВОЗ Глобаль-

© Шевелева С.А., Смотрина Ю.В., Быкова И.Б., 2022

Шевелева Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: Sheveleva@ion.ru; тел.: 8 (905) 521-97-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

Смотрина Юлия Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: yukorotkevich@mail.com; тел.: 8 (916) 341-74-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8842-0525>).

Быкова Ирина Борисовна – научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: bikova@ion.ru; тел.: 8 (916) 516-10-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).

ного плана действий по устойчивости к противомикробным препаратам провозглашен межотраслевой подход «Единое здоровье», предусматривающий комплексные меры борьбы с этим явлением и в здравоохранении, и в сельском хозяйстве. Он реализуется в нескольких направлениях: мониторинг устойчивости циркулирующих возбудителей, профилактика инфекций, рациональное использования антибиотиков, внедрение их альтернатив и др. ВОЗ и ФАО утвердили ряд основополагающих документов для поддержки странами мер в аграрном секторе, в том числе Руководство по использованию медицински важных препаратов для продуктивных животных и План действий ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам на 2016–2020 гг. [2, 3].

В принятой в 2017 г. Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. также закреплена необходимость изучения распространенности, своевременной разработки законодательных инициатив и реализации мероприятий, направленных на ее сдерживание в продовольственной сфере¹. Тогда же начат совместный проект Роспотребнадзора и ФАО по оказанию содействия странам-партнерам Восточной Европы и Центральной Азии по созданию национальных стратегий и планов противодействия устойчивости к противомикробным препаратам². Основные задачи проекта состоят в наращивании потенциала стран в сфере мониторинга устойчивости патогенных микроорганизмов и организации систем ее лабораторного контроля в пищевых продуктах с референс-центром в России.

Указанные стратегии, безусловно, оправданы, в первую очередь, в плане использования пищевых продуктов в качестве основного объекта слежения – ведь именно с пищей в организм поступает основное количество (до 70 %) контаминантов окружающей среды, притом, что резистентность – важнейший атрибут контаминантов микробного происхождения. А контроль ее у патогенов обусловлен задачами минимизации приведенных выше последствий пищевых токсикоинфекций (ПТИ) и поиска эффективной терапии.

Однако надо подчеркнуть, что главной целью борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам у бактерий пищевого происхождения является предупреждение как такового ее формирования и распространения в пищевой цепи, а также переда-

чи кишечной микробиоте [2, 3]. Тогда как даже хорошо налаженный мониторинг только патогенов (во многих странах это преимущественно возбудители сальмонеллеза в животном сырье) не может характеризовать масштабы явления, поскольку экспозиция населения непатогенными потенциальными транзиттерами резистентности с готовыми пищевыми продуктами намного выше и, значит, должна оцениваться по релевантным индикаторам.

Этот пример свидетельствует, что уже на начальном этапе в разработке и реализации действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам выявляются «узкие места». Соответственно, постоянное логическое осмысление проблемы, корректировка мер и гармонизация с лучшими практиками необходимы для своевременного расширения возможностей надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в каждой стране.

Цель исследования – рассмотреть актуальные современные аспекты сдерживания и контроля антибиотикоустойчивости микробных загрязнителей пищи, их тенденции и перспективы развития действенных мер.

Материалы и методы. В процессе исследования проведен анализ отечественных и международных нормативных и законодательных документов в области сдерживания и анализа риска антимикробной резистентности, обобщены и проанализированы современные научные исследования, опубликованные в реферативных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar. В анализ брали источники за период 2005–2021 гг. Поиск литературных источников проводили по ключевым словам: антимикробная резистентность, антибиотикоустойчивые пищевые изоляты, кормовые антибиотики, антимикробные ветеринарные препараты, мониторинг антимикробной резистентности, горизонтальный перенос генов антибиотикоустойчивости, субингибиторные дозы антибиотиков.

Организация деятельности: что необходимо для эффективной работы? Реализация мероприятий по противодействию резистентности к противомикробным препаратам в любой стране начинается с разработки и принятия национального плана. Правительством РФ в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. утвержден план на среднесрочный период 2019–2024 гг.³

¹ Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [Электронный ресурс] / утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (дата обращения: 29.11.2021).

² О реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 03.02.2017 № 185-р: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2018 года № 97 [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/551223268> (дата обращения: 29.11.2021).

³ Об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.: распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/docs/36320/> (дата обращения: 29.11.2021).

Исходя из специфики задач по борьбе с резистентностью в пищевой цепи, в него включили две группы мер, противодействующих и ее формированию, и распространению. Первое – это усовершенствование в краткосрочном периоде регуляторной базы (введение запрета на использование противомикробных препаратов для ветеринарии в нелечебных целях или препаратов, не включенных в санкционированные перечни, а также регламентации при изготовлении кормов). Под нелечебными целями понимается практика откорма здоровых животных с добавкой низких доз антибиотиков, хотя антимикробная профилактика при угрозе массовых заболеваний скота и птицы в интенсивном животноводстве остается допустимой.

Вторая группа мер направлена на предупреждение и ограничение циркуляции обладающих антимикробной резистентностью возбудителей, где центральным звеном является организация и проведение мониторинга остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и резистентности бактерий, выделяемых от животных, из продовольственного сырья и пищевых продуктов, в том числе в рамках международного сотрудничества. Согласно плану, намечено создание единой межведомственной (с участием Минздрава России, Роспотребнадзора, заинтересованных федеральных органов и исполнительной власти (ФОИВ)) базы данных о распространении антимикробной резистентности, оптимизация и стандартизация методов мониторинга устойчивости микроорганизмов, эта работа продолжается, на сегодня действуют две платформы: в сфере медицины – AMRmap⁴ и в сфере ветеринарии – AMRCloud⁵.

На 2021 г. намечено создание перечня противомикробных ветпрепаратов с ограничениями по использованию, включая продуктивных животных. Надо отметить, что в ВТО и ЕС в списки запрещенных в животноводстве препаратов внесены, например, хлорамфеникол, нитрофураны, метронидазол⁶ [4], а в РФ это важное положение утверждено впервые после многолетнего обсуждения.

В то же время в части плана по межведомственному взаимодействию на уровне субъектов РФ мало конкретики и неопределенность сроков

(2019–2024 гг.), что явно потребует корректировок для обеспечения реальных мер.

По ходу согласования плана федеральным собранием РФ принят ряд законодательных инициатив для высших ФОИВ. Так, Минздраву задано создать федеральную систему мониторинга резистентности ведущих возбудителей инфекций человека на базе сети локальных центров (лабораторий лечебно-профилактических учреждений) субъектов РФ с методическим верификационным центром в Смоленском медуниверситете, обеспечить их финансирование и материально-техническое оснащение. Этим закреплён и усилен потенциал бывшего федерального научно-методического центра мониторинга резистентности к антимикробным препаратам, ранее созданного по приказу ведомства в 2015 г., а также обеспечена логистика национальной базы антибиотикорезистентности и ее контроля в клинической медицине⁷.

Однако аналогичных решений по мониторингу штаммов неклинического происхождения, в первую очередь пищевого, не принято. Руководителям ФОИВ субъектов РФ, курирующих данную сферу, внесены предложения по усовершенствованию научно-методической и нормативной базы: Роспотребнадзору – разработка и гармонизация клинических рекомендаций с имеющимися в РФ клиническими рекомендациями по определению чувствительности к антимикробным препаратам бактерий, выделенных из пищевых продуктов и продовольственного сырья, основанных на использовании эпидемиологических пограничных значений оценки чувствительности штаммов, Минсельхозу – создание единых ветеринарных правил применения антимикробных препаратов в ветеринарии и животноводстве⁷.

Не умаляя важности вышеуказанных документов, следует признать, что их разработка – лишь шаг в комплексе мер по созданию необходимой у нас системы контроля антимикробной резистентности, передающейся с пищей. Во всех развитых странах ей придается не меньшее значение, чем в клинике, из-за объективно более высоких объемов антимикробных препаратов, используемых в современном производстве пищевого сырья. Так, консультативная группа ВОЗ по интегрированному надзору за устойчивостью к противомик-

⁴ AMRmap: онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [Электронный ресурс]. – URL: <https://amrmap.ru/> (дата обращения: 24.11.2021).

⁵ AMRcloud: онлайн-платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности [Электронный ресурс]. – URL: <https://amrcloud.net/ru/> (дата обращения: 29.11.2021).

⁶ Регламент Европейской комиссии 37/2010 от 22 декабря 2009 г. о фармакологически активных веществах и их классификации в отношении максимально допустимых остатков в пищевых продуктах животного происхождения. – Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2019. – 144 с.

⁷ Антибиотикорезистентность в России: распространенность и законодательные инициативы в решении проблем: решение заседания Экспертного совета по здравоохранению Комитета СФ по социальной политике от 3 июля 2018 г. № 3.8-13/1616 [Электронный ресурс] // Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций. – URL: <http://nasci.ru/?id=4261> (дата обращения: 29.11.2021); О федеральном научно-методическом центре мониторинга резистентности к антимикробным препаратам: Приказ Минздрава России от 03.06.2015 № 302 [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420281390> (дата обращения: 29.11.2021).

робным препаратам (AGISAR), приводя данные о дистрибуции антибиотиков в мире, показывает, что госпитальные закупки и аптечные продажи по сравнению с приобретением предприятиями, применяющими их для продуктивных животных и растений, соотносятся как 20:80 %. При расчете на 1 кг стандартизированной массы тела конечного потребителя в 1,5 раза больше таких препаратов продается для применения у животных, чем у людей [5].

Поэтому в условиях селективного давления антибактериальных препаратов из всех источников образующиеся детерминанты резистентности неизбежно поступают в окружающую среду и вовлекаются в совместный оборот (рисунок) [6].

Такая ситуация диктует необходимость противодействия в двух направлениях – путем ограничений и рационализации применения антибиотиков во всех сферах, а также прерывания путей распространения резистентности в окружающей среде, в том числе в самом подверженном контаминации ее объекте – пищевой цепи. Самым эффективным признается объединение всех заинтересованных сторон, создание единой базы данных о применяемых препаратах в медицине и ветеринарии, о резистентных изолятах и координация из единого центра.

В нашей стране мониторинг антибиотикорезистентности бактерий, циркулирующих в разных объектах окружающей среды, включая пищевую цепь, не систематизирован.

Штаммами от больных людей и объектов среды стационаров занимается лабораторная служба

медицинских организаций, но целевыми микробами здесь являются возбудители гнойно-воспалительных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), а не агенты ПТИ. При этом у нозокомиальных энтеробактерий наиболее высокая степень резистентности фиксируется к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином 3–4-го поколения (от 75 до 98 % штаммов), к фторхинолонам 3-го поколения (70 %) [7].

Анализ микроорганизмов, выделенных от больных и павших животных на фермах, проводят областные ветлаборатории. По данным Россельхознадзора, в 2012 г., по сравнению с 2009 г., 50–90 % *E. coli*, *Salmonella*, *Enterococcus spp.* высокорезистентны к тетрациклам, хлорамфениколу, фуразолидону, отмечен рост резистентности *Salmonella spp.* к ампициллину, доксициклину, стрептомицину, ципрофлоксацину и норфлоксацину.

Изоляты нетифоидных сальмонелл от людей и из объектов окружающей среды, в том числе из пищи, изучают в национальном референс-центре Роспотребнадзора. В 2017 г. резистентность выявлена у 58,5 % изолятов, в том числе у *S. infantis* – в 93 %, *S. typhimurium* – в 69 %, *S. enteritidis* – в 47,5 % случаев. 4 % штаммов были резистентны к 10 препаратам и более. Наибольшее распространение имела устойчивость к цефуроксиму – 44 % изолятов, цефалотину – 29 %, тикарциллину – 16 %, амоксициллину – 15,5 %, пиперациллину и тикарциллин-клавулановой кислоте – по 15 %, цефотаксиму – 12 % и котримаксозолу – 11 %⁸.



Рис. Схема движения детерминант резистентности в биосфере

⁸ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад [Электронный ресурс] // Роспотребнадзор. – 2018. – 268 с. – URL: https://www.rospotrebнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (дата обращения: 29.11.2021).

С 2018 г. мониторинг остатков антибиотиков и резистентности бактерий из продовольственного сырья и пищевых продуктов стал проводить референс-центр, организованный в рамках упомянутого международного проекта на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора². На начало 2019 г. охарактеризован профиль 1068 штаммов патогенных бактерий (*Salmonella spp.*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*), изолированных из образцов, которые были отобраны среди семи групп пищевых продуктов с превышенной общей микробной обсемененностью [8]. Резистентными среди них оказались 42,7; 38,7 и 18,6 % штаммов соответственно.

Мониторинг непатогенных пищевых изолятов в РФ не проводится. Из научных публикаций известно, что уровни резистентности колиформных бактерий и энтерококков, присутствующих в доброкачественных отечественных молоко- и мясопродуктах, к разным антимикробным препаратам колеблются от 10 до 90 %. При этом частота обнаружения энтерококков, резистентных к ципрофлоксацину, составляет 80–90 %. Клебсиеллы и *E. coli* с мультирезистентностью (количественно вплоть до восьми антибиотиков) встречаются в 17,4 % случаев [9, 10]. Установлена практически тотальная устойчивость кампилобактерий из мяса птицы к фторхинолонам 3-го поколения (96 %), высокая к тетрациклам (88 %) и полусинтетическим пенициллинам (57 %) [11].

Как видно, в РФ высокое распространение резистентных штаммов реально имеет место не только в клинической среде, но и в объектах пищевой цепи, при этом в спектр препаратов также входят клинически значимые антибиотики последних поколений. Но даже с учетом этой прогрессивной информации судить о картине резистентности в целом и об эффекте принимаемых мер не представляется возможным, поскольку наряду с раздельностью мониторинга этому препятствует и отсутствие единой функциональной сети локальных центров контроля неклинических изолятов, и решений об их финансовом и материально-техническом обеспечении.

Обобщение международных рекомендаций, опыта региональных и национальных систем мониторинга устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам [3, 12, 13] позволило сформулировать оптимальные принципы ее мониторинга в пищевой цепи на национальном уровне:

- ♦ цель: защита здоровья людей и животных путем управления риском и минимизации резистентности у возбудителей зоонозов, комменсальных и технологических микроорганизмов, а также выбор эффективной терапии;

- ♦ межведомственный характер, координация национальным(-и) референс-центром(-ми);

- ♦ отбор образцов-источников штаммов во всех звеньях пищевой цепи: здоровые и больные животные, корма, продовольственное сырье и пищевые продукты, больные люди (потребители);

- ♦ стандартизованные протоколы отбора проб;
- ♦ дизайн и критерии выборки, отвечающие требованиям доказательности;

- ♦ штаммы-мишени: патогенные бактерии-возбудители ПТИ, непатогенные микроорганизмы (представители кишечной микробиоты, биотехнологические микроорганизмы);

- ♦ идентификация штаммов до уровня род / вид;

- ♦ определение фенотипической чувствительности штаммов к антимикробным препаратам стандартизованными методами;

- ♦ систематический контроль качества исследований;

- ♦ использование единых и гармонизированных критериев оценки (пограничных значений) для минимальных ингибирующих концентраций (МИК) и зон торможения роста категории «эпидемиологические»;

- ♦ определение детерминант, природы и механизмов антимикробной резистентности воспроизводимыми методами анализа, в том числе молекулярно-генетическими;

- ♦ криобанкирование оригинальных штаммов для изучения механизмов резистентности;

- ♦ конфиденциальность участников, прозрачность и картирование результатов, эффективное партнерство, валидированный подход.

Практика налаженного в странах мониторинга показывает важность одновременного осуществления надзора за спектром и количеством используемых противомикробных препаратов у людей и у животных путем сбора национальных данных о продажах, наблюдений за расходом на уровне лечебных учреждений и ферм, а также путем непосредственного контроля за наличием их остатков в кормах и получаемой продукции [5, 13].

Интегрированная таким образом система отвечает задачам подхода «Единое здоровье», а сопоставление данных о резистентности из разных источников дает компетентным органам целый ряд преимуществ в оценке и управлении риском на национальном уровне, в том числе позволяя проводить корреляцию данных об использовании препаратов и резистентности в разных социально-экономических секторах, выявлять новые и вновь возникающие риски устойчивости к противомикробным препаратам, приоритизировать эти риски по пищевой цепи (какой сектор? какие бактерии? какая устойчивость? какие продукты?) и обеспечивать достоверной базой для определения конкретной политики и эффективности мер.

Большинству этих положений отвечает Европейская система мониторинга резистентности зоонозных и индикаторных бактерий от людей, животных и из пищи, действующая с 2005 г. В 2017 г. был принят новый План по борьбе с устойчивостью, основным девизом которого стало «превращение ЕС в регион наилучшей практики». На ближайшие годы в него включено более 75 конкретных задач. Акцент

в них сделан на активизации исследований, разработок и инноваций, предоставление новых решений и инструментов для профилактики и лечения инфекций, а также улучшение диагностики распространения резистентности. Отдельным разделом является активизация усилий по формированию мер глобального характера и снижению рисков, связанных с резистентностью во всем мире.

В 2019 г. о решающем значении интеграции в борьбе с антимикробной резистентностью заявил и генеральный секретарь ООН Антониу Гутерриш на 73-й сессии Генеральной Ассамблеи по итогам осуществления национальных планов действий и мерах во исполнение политической декларации заседания высокого уровня 2015 г.: «Наряду с сектором здравоохранения человека в каждой стране срочно необходимо полное вовлечение секторов здоровья животных и растений и охраны окружающей среды ... и функционального многосекторального координационного механизма; национальные планы действий должны быть пересмотрены, чтобы отразить комплексный подход “Единого здоровья”» [14].

Резюмируя эти данные, можно сделать вывод, что в России назрела необходимость интегрированной оценки резистентности микроорганизмов не только в клинической сфере, но и в продовольственной. Для этого нужны безотлагательные законодательные инициативы в поддержку межотраслевых взаимодействий, образования межучрежденческой структуры с координационным научно-методическим центром и сетью локальных центров мониторинга.

Риск-ориентированный подход в реализации глобального противодействия резистентности в продовольственной сфере. В ответ на активизацию внимания к угрозе антимикробной резистентности для общественного здоровья в 2018 г. создана вторая межправительственная целевая группа Комиссии Codex Alimentarius. Её задача – подготовить научно обоснованное руководство по согласованному управлению вопросами устойчивости к противомикробным препаратам по всей продовольственной цепи [15]. РФ участвует в обеих частях этого проекта, касающихся пересмотра свода правил по минимизации и сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам в пищевых продуктах (CAC/RCP 61-2005) и разработки Руководства по интегрированному мониторингу и надзору за антимикробной устойчивостью пищевого происхождения.

Пересмотр CAC/RCP 61-2005 активно проводится в электронных рабочих группах, в которых принимает участие 41 страна и регион Евросоюза. Документ призван обеспечить основу для разработки мер по снижению риска резистентности, пере-

дающейся с пищей, которые страны могут реализовать в рамках своих национальных стратегий по антимикробной резистентности на основе своих приоритетов и возможностей и в течение разумного периода времени. Пройдено три ступени рассмотрения из восьми [16].

Данный Свод правил – неотъемлемая часть системы анализа риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения, ориентированная на управление риском. Все включенные в него предписания по соответствующим мерам и практикам вдоль пищевой цепи – от ответственного и разумного производства, регистрации, продажи, поставки, назначения, использования противомикробных препаратов в животноводстве, аквакультуре, растениеводстве, а также в кормах до мер по ограничению развития и распространения устойчивых к ним микроорганизмов, и детерминант резистентности при обработке, приготовлении, переработке, хранении, транспортировке, торговле, реализации и потреблении пищевой продукции – основаны на оценке и анализе риска [17]. Он взаимосвязан с Руководством по анализу риска устойчивости к противомикробным препаратам пищевого происхождения (CAC/GL 77-2011), которое было создано в 2011 г. в развитие всех составляющих анализа риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения, в том числе научно обоснованной методологии оценки риска.

Особенности методологии оценки риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения. В CAC/GL 77-2011 представлен процесс оценки риска для здоровья человека, связанного с присутствием в пищевых продуктах и кормах для животных и передачей через них резистентных микроорганизмов (AMRM), их детерминант (AMRD) и / или остатков антибиотиков (AMU), устойчивость к которым экспрессируется в этих продуктах [17]. В России руководство, включающее подобные вопросы, МР 2.1.10.0067-12 «Оценка риска здоровью населения при воздействии факторов микробной природы, содержащихся в продуктах питания», вступило в силу в 2012 г.⁹

Негативные последствия резистентности пищевых изолятов для здоровья людей не всегда носят urgentный характер и даже бывают неявными (в случае генных детерминант), поэтому их оценка сложнее, чем оценка риска резистентности в клинике или риска микробной контаминации пищи как таковой. Они должны быть вычленены из картины очевидных последствий, обусловленных фактором микробного вреда, соответственно, в методологии оценки должны быть специфические подходы.

⁹ МР 2.1.10.0067-12. Оценка риска здоровью населения при воздействии факторов микробной природы, содержащихся в пищевых продуктах. Методические основы, принципы и критерии оценки: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 44 с.

В целом оценка риска резистентности, передающейся с пищей, структурно не отличается от принятой методологии оценки микробиологического риска (ОМР) [18]. На начальном этапе описывается профиль риска, комбинация определенного продукта с AMRM, AMRD или AMU. Однако здесь нужно учесть значительно больше источников информации, чем это предусматривается при ОМР для самих возбудителей ПТИ. Помимо программ наблюдения, эпиданализов вспышек и спорадических случаев, вызванных резистентными микробами, клинических исследований и отчетов о заболеваемости инфекциями пищевого происхождения, о результатах антимикробной терапии и связи резистентности с частотой и тяжестью заболеваний, в расчет принимаются и национальные / региональные рекомендации по лечению ПТИ, расширенные данные о характеристиках микробов (патогенность, вирулентность, выживаемость и рост в пищевых продуктах и окружающей среде, устойчивость к селективному отбору и переносу генных элементов (*in vitro*, *in vivo*)) и детерминант резистентности (механизмы, локализация, перекрестная резистентность к другим антимикробным агентам, трансмиссия между микробами и распространение в окружающей среде), о связи между резистентностью, вирулентностью и адаптивностью, о фармакокинетике / фармакодинамике AMU при их использовании у людей и у животных, о взаимосвязи между использованием антимикробных средств и устойчивостью флоры у животных / сельскохозяйственных культур. Также необходим анализ данных о пищевых продуктах в плане их влияния на управление риском (параметры обработки перед употреблением в пищу, pH, A_w и др.), описание факторов и рисков, влияющих на безопасность рассматриваемого пищевого продукта на пути продвижения к потребителю (первичное производство → обработка → хранение → обработка → дистрибуция → потребление)⁹ [17].

Процесс оценки риска резистентности, передающейся с пищей, как и при ОМР, предусматривает идентификацию опасности, оценку воздействия, характеристику опасности и характеристику риска. Но в виду специфики проблемы неотъемлемой частью каждого этапа считаются эпиднаблюдения, не являющиеся традиционным компонентом ОМР⁹. На каждом из этапов это позволяет очертить связь с потреблением пищи, не просто загрязненной патогенами или остатками антибиотиков, а с пищей-носителем такого фактора вреда, как антимикробная резистентность. В том числе в дополнение к ОМР предпринимаются следующие шаги:

- на этапе идентификации помимо характеристик резистентности микроорганизмов и / или детерминант в кормах, аквакультуре, пищевых матрицах изучаются те же характеристики чувствительных штаммов таких же или родственных таксонов и / или наличие у них детерминант;

- при оценке воздействия вычисляются частота и количество резистентных микробов и / или детер-

минант как результата использования AMU во всех возможных областях распространения – от продуктивных животных до сельскохозяйственных культур (через отходы от этих животных) – и в готовых к употреблению продуктах после обработки. Когда целевой опасностью являются детерминанты резистентности, в том числе у комменсальных бактерий, то рассматривают показатели их переноса на человеческие патогены и симбионты, которые приобретают устойчивость. Синтез данных о частоте и количестве целевых агентов в пище с учетом факторов, которые могут влиять на эти показатели, и знаний о структуре потребления определяет нагрузку AMRM, AMRD или AMU на человека, группу людей или население в целом;

- на этапе характеристики опасности, оценивающей вероятность заражения, число случаев заболеваний и иных исходов в ответ на нагрузку, устанавливаются также дополнительные последствия для здоровья (увеличение частоты и тяжести патологий, в том числе их продолжительности, частоты инфекций кровотока, госпитализаций и смертности, неудач лечения), обусловленные устойчивостью штаммов. Аналогично первому этапу ОМР также используют оценку реакции чувствительных микроорганизмов;

- характеристика риска, являясь сплавом выводов предыдущих этапов, может выражаться такими показателями, как индивидуальный риск болезни от резистентности в пище, риск для населения (либо подгрупп), риск от одного приема пищи или от годового потребления (либо в виде расчета ущерба от болезней). Степень достоверности окончательной оценки при этом зависит от изменчивости, неопределенности и допущений, принятых в ходе ОМР.

Итоговые результаты учитываются при обосновании системных мер профилактики заболеваний среди населения, внедрении новых технологий в сельское хозяйство и формировании перспективных направлений науки.

Спецификой также является необходимость перманентной переоценки риска из-за изменений номенклатуры AMU для сельского хозяйства или выявления новых механизмов резистентности⁹.

Развитие риск-ориентированного подхода в рамках интегрированной системы мониторинга и надзора. Несмотря на наличие легитимной методологии анализа риска в САС/GL 77-2011, собственно эталонных оценок риска на национальных и глобальном уровнях не осуществлено. В идеале анонсируемые в Руководстве ВОЗ – AGISAR интегрированные системы мониторинга и надзора должны разрабатываться с учетом знаний о возможных рисках здоровью, связанных с антимикробной резистентностью пищевого происхождения, и в том числе они должны выступать базой для оценки экспозиции населения резистентными микробами и / или детерминантами [5]. Но, как оказалось, такие знания в большинстве стран получить весьма сложно. И в первую очередь из-за плохого представления о мас-

штабах использования препаратов в сельском хозяйстве, от которых зависят масштабы формирования устойчивости у микробов, а также в связи с варьированием ее профилей у людей в зависимости от выбранных видов микроорганизмов и по географическим регионам [15]. Это подтверждают данные о том, что при общем объеме глобального рынка товаров для обеспечения здоровья животных в 22 млрд долларов (на 2011 г.) лишь в 22 % стран-членов ООН имеется полноценная система сбора данных об использовании противомикробных препаратов в животноводстве. Унифицированных данных о глобальном применении противомикробных препаратов у сельскохозяйственных животных сегодня нет [15].

Для преодоления этих проблем разработан проект нового Руководства по интегрированному мониторингу и надзору (ИМиН) за антимикробной устойчивостью пищевого происхождения, который соответствует концепции ВОЗ-AGISAR, но рассчитан на постепенное внедрение с учетом приоритетов, инфраструктуры, возможностей и ресурсов стран [19]. Проект содержит процедуру скоординированного систематического сбора данных или образцов на этапах всей пищевой цепи, их тестирования на AMRM, AMRD или AMU с использованием гармонизированных методов отбора и исследования, учета и отчетности, а также комплексного анализа соответствующей эпидемиологической информации о людях, животных, пищевых продуктах, сельхозкультурах, окружающей среде пищевых производств.

Из вышенаписанного ясно, что данные ИМиН за AMRM, AMRD и AMU в пищевой цепи, включая их передачу при обработке продуктов и распространение в окружающей среде, служат не только мерой в решении проблем безопасности пищи, но и предоставляют важную информацию для оценки рисков и принятия решений по управлению рисками для здоровья человека, растений и животных, связанных с антимикробной резистентностью. То есть являются полноценной, хорошо организованной и структурированной частью научно-практического процесса оценки риска и этапом анализа риска.

В этом контексте одним из главных вопросов в каждой стране, в том числе и в России, является надлежащее управление и координация системы ИМиН, подкрепление ее легитимности политическими решениями ФОИВ и нормативно-правовой базой. В соответствии с Планом мероприятий по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.³ организация и проведение мониторинга остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности бактерий, выделяемых от животных, из продовольственного сырья и пищевых продуктов, создание и развитие единой (межведомственной) базы данных о распростра-

нении антимикробной резистентности и включение ее в структуру баз данных формируемой государственной информационной системы обеспечения химической и биологической безопасности должно быть отражено в ведомственных актах Минздрава, Роспотребнадзора, заинтересованных ФОИВ в 2020 г.³ Однако достичь координации при раздельном участии в процессе органов здравоохранения и заинтересованных ФОИВ, так же, как и при внедрении отдельных систем прослеживаемости обращения противомикробных препаратов (мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения и федеральной государственной информационной системы в области ветеринарии), – сложная задача. Оба пункта требуют корректировки и обоснованных инициатив, особенно в плане назначения уполномоченного за их исполнение органа.

Вместе с тем идее нового Руководства отвечает стартовавший в 2018 г. мониторинг остаточных количеств антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности пищевых изолятов в рамках упоминавшегося выше международного проекта Роспотребнадзор – FAO². Для становления полноценного ИМиН на его основе необходимо распространение мониторинга на другие отрасли продовольственной цепи – ветеринарию, окружающую среду предприятий, здоровье потребителей. Это потребует корректировки нормативно-правовой базы.

Аспекты риск-ориентированного подхода в выборе направлений и объектов ИМиН. Внедрение данного прогрессивного подхода должно быть риск-ориентированным на всех его этапах, соответственно САС/RCP 61-2005 [16] и МР 2.1.10.0067-12⁹, учитывать имеющиеся знания о рисках, связанных с резистентностью, передающейся с пищей, принимать во внимание международный опыт и обеспечивать сопоставимость данных на глобальном уровне.

В начале мониторинга наиболее важным для правильного выбора объектов ИМиН (AMRM, AMRD и AMU, к которым экспрессируется устойчивость в пищевой цепи) является анализ легитимной информации о видах и объемах продаваемых в стране противомикробных препаратов для немедицинских целей, доли использованных в сельском хозяйстве, а также их значимости для здравоохранения.

В РФ на сегодняшний день эта сторона вопроса остается непрозрачной, хотя налаживание прослеживаемости применяемых в продовольственном секторе противомикробных препаратов запланировано как минимум в двух государственных стратегиях: наряду с упомянутой федеральной государственной информационной системой в области ветеринарии – также в единой информационной системе прослеживаемости пищевой продукции, включенной в Стратегию повышения качества пищевой про-

дукции в РФ до 2030 г.¹⁰. Это обеспечит транспарентность источников происхождения пищи, поступающей по импорту, и знания об использованных для ее получения антибиотиках. Но формирование системы не завершено.

Ориентироваться на перечень нормируемых антибиотиков в пище тоже нецелесообразно. В РФ они контролируются по приоритетно-заявительному принципу: остатки широко распространенных в животноводстве препаратов (преимущественно 1–2-го поколения) подлежат обязательной проверке, другие – по информации изготовителя продукции¹¹. Из-за неотлаженности заявительной процедуры судить о масштабах использования всего спектра препаратов невозможно, поэтому мониторинг АМУ нельзя приравнять к системе оценки соответствия продукции. Резюмируя, можно сказать, что для этого рационально учитывать данные реестра зарегистрированных лекарственных средств ветеринарного применения, сведения ветсанэкспертизы о выявлении их остатков в продовольственном сырье, результаты мониторинга за рубежом и научные публикации, особенно по скринингу сырья с использованием технологий мультиэстабличной детекции и построения теплокарт⁹ [17].

Безусловным критерием в выборе объектов ИМиН является показатель медицинской значимости противомикробных препаратов³ [20]. В таблице приведена инфографика Перечня ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения, на основе шестого пересмотра в 2018 г.

Все антибактериальные медицинские препараты в Перечне разбиты на три группы по значимости: критически важные, очень важные и важные. Многие из них или их аналоги используются для продуктивных животных. Следствием таких параллелей являются селекция и распространение устойчивости к этим препаратам у бактерий в организме животных, индукция перекрестной и корезистентности, которые затем передаются людям через пищу³ [11]. Это резко ограничивает эффективность противомикробных препаратов в медицине, в первую очередь критически важных, являющихся единственно возможным видом терапии, либо очень важных, включаемых в стандарты лечения зоонозов и гнойно-воспалительных заболеваний у людей, которые способны индуцировать устойчивость к их возбудителям вне клиники, выбрасывая их, таким образом, из арсенала лекарственных средств.

Для снижения риска для здоровья от применения важных и критически важных для медицины антимикробных препаратов в сельском хозяйстве на основе подходов доказательной статистики обоснованы рекомендации об оптимизации и наилучшей практике их использования у продуктивных животных, которые включены в Руководство ВОЗ [2]. Рекомендовано полностью ограничить использование у продуктивных животных медицински значимых противомикробных препаратов:

- всех классов – для стимуляции роста и профилактики клинически не диагностированных инфекций;
- критически важных – для контроля распространения клинически диагностированных инфекций;
- критически важных, классифицированных как наивысший приоритет, – для лечения клинически диагностированных инфекций.

Соответственно, например, если в мясе цыплят выявляются остатки фторхинолонов или фенотипически устойчивые к ним *E. coli* или гены ДНК-гиразы, кодирующие резистентность к этим препаратам, это свидетельствует о невыполнении рекомендаций по использованию хинолонов в сельском хозяйстве и повышении риска устойчивости к ним в клинике. Поэтому рекомендации данного руководства должны приниматься во внимание как приоритетные для исследования всех объектов мониторинга с акцентом на продукты-носители, производимые на соответствующих этапах пищевой цепи (при откорме скота и птицы на мясо, получении молока от леченых коров и т.п.).

С позиций оценки риска при мониторинге антимикробной резистентности, передающейся с пищей, также важным является определение этапов вдоль пищевой цепи, на которых могут формироваться, распространяться или ингибироваться ее трансмиттеры в виде AMRM, AMRD и AMU. Этот вопрос дискутируется в связи с позицией многих практиков ограничивать мониторинг только сырьевыми пищевыми продуктами, во избежание методологических проблем при контроле переработанных, в том числе продуктов смешанного состава, даже несмотря на наличие рекомендаций о необходимости исследования последних [17].

Но из международной практики известно, что контроль сырья позволяет проводить оценку контаминации пищи AMRM, AMRD и AMU и управление этими рисками только в связи с сельскохозяйственным производством и не обеспечивает

¹⁰ Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г. [Электронный ресурс] / утв. распоряжением Правительства РФ от 29 июня 2016 года № 1364-р // КОДЕКС. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420363999?marker=6540IN> (дата обращения: 01.12.2021).

¹¹ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [Электронный ресурс] / утв. решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. от 8 декабря 2020 г.) // Роспотребнадзор. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/tsouz/doc/?ELEMENT_ID=922 (дата обращения: 29.11.2021).

Перечень ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицины [20]

	Класс противомикробных препаратов	Критерий / Критерий приоритетности (да = ●)					→	↓
		К1	К2	П1	П2	П3		
Критически важные	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ						<p>К1 – Критерий 1. Данный класс противомикробных препаратов является <i>единственно возможным видом терапии или одним из ограниченного круга имеющихся препаратов</i> для лечения тяжелых бактериальных инфекций у людей.</p> <p>К2 – Критерий 2. Данный класс противомикробных препаратов применяется для лечения инфекционных заболеваний у людей, вызванных возбудителями, которые (1) <i>могут передаваться человеку от других источников</i>, помимо людей, или (2) <i>могут приобретать гены резистентности вне человеческой популяции</i></p> <p>П1 – Критерий приоритетности 1. Большое число людей в популяции или в определенных группах высокого риска (например, среди пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в медицинских учреждениях), страдающих заболеваниями, для лечения которых имеется <i>крайне ограниченный выбор противомикробных препаратов</i>.</p> <p>П2 – Критерий приоритетности 2. <i>Высокая частота использования данного класса противомикробных препаратов по любым медицинским показаниям</i> или в определенных группах высокого риска (например, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в медицинских учреждениях), поскольку их использование может способствовать селекции резистентных штаммов.</p> <p>П3 – Критерий приоритетности 3. Данный класс противомикробных препаратов применяется в медицине для лечения инфекционных заболеваний, в отношении которых накоплен значительный объем данных, подтверждающих <i>возможность передачи людям антибиотикорезистентных бактерий</i> (например, небрюшнотифозной <i>Salmonella spp.</i> и <i>Campylobacter spp.</i>) или генов резистентности (в первую очередь от <i>E. coli</i>, <i>Enterococcus spp.</i>) <i>от источников вне популяции людей</i>.</p>	
	<i>Самые приоритетные</i>							
		Цефалоспорины (3-го, 4-го и 5-го поколений)	●	●	●	●		●
		Гликопептиды	●	●	●	●		●
		Макролиды и кетолиды	●	●	●	●		●
		Полимиксины	●	●	●	●		●
		Хинолоны	●	●	●	●		●
	<i>Высокоприоритетные</i>							
		Аминогликозиды	●	●		●		●
		Ансамбицины (рифамицины)	●	●	●	●		
		Карбапенемы и другие пенымы	●	●	●	●		
		Глицилциклины	●	●	●			
		Липопептиды	●	●	●			
		Монобактамы	●	●	●			
		Оксазолидиноны	●	●	●			
	Пенициллины	●	●		●			
	(антипсевдомонадные)							
	Пенициллины (аминопенициллины)	●	●		●	●		
	Пенициллины (аминопенициллины, комбинированные с ингибиторами β-лактамаз)	●	●		●	●		
	Производные фосфоновой кислоты	●	●	●	●			
	Лекарственные средства, используемые исключительно для лечения туберкулеза или других заболеваний, вызванных микробактериями	●	●	●	●			
Очень важные	ОЧЕНЬ ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ							
		Амфениколы		●				
		Цефалоспорины (1-го и 2-го поколений) и цефамицины		●				
		Линкозамиды		●				
		Пенициллины (амиднопенициллины)		●				
		Пенициллины (антистафилококковые)		●				
		Пенициллины (узкого спектра действия)		●				
		Псевдомониевые кислоты		●		н/п		
		Риминофеназины	●					
		Антибиотики стероидной структуры		●				
		Стрептограминны		●				
		Сульфаниламиды, ингибиторы дигидрофолатредуктазы и их комбинации		●				
		Сульфоны	●					
		Тетрациклины	●					
	Важные	ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ						
		Амфениколы		●				
		Циклические полипептиды		●				
		Производные нитрофурана		●				
		Нитроимидазолы		●				
	Плевромутилины		●					

предупреждения негативных эффектов от данных факторов вреда на этапах ее переработки, хранения, транспортировки, реализации, в том числе при поступлении по импорту, потребления [21]. Кроме того, ряд технологий переработки животного сырья (сушка, вяление, сгущение, конденсация) способен концентрировать остатки АМУ и не разрушает АМРД. В частности, нами обнаруживались колиформные бактерии, устойчивые к восьми и четырем антибиотикам одновременно, именно в предназначенных для непосредственного употребления продуктах (творог и сыр рассольный) [9, 10]. Поэтому можно заключить, что мониторинг маркеров антимикробной резистентности, передающейся с пищей – АМРМ, АМРД и АМУ, должен распространяться вдоль всей пищевой цепи, вплоть до потребления.

Выводы. Внедрение и совершенствование системы по интегрированному мониторингу и над-

зору будут вести к более широкому использованию полученной информации для оценки реальной экспозиции потребителей такими факторами вреда, как антибиотикорезистентные микроорганизмы, их гены, остаточные количества антибиотиков, и для характеристик риска загрязненных ими пищевые продукты. Особенно это может быть полезно при устойчивости к противомикробным препаратам, появлении новых путей воздействия на пищевую цепь, изменении паттернов остатков антибиотиков у людей и животных, методологии испытаний.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы фундаментальных научных исследований (тема Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FGMF-2022-0003).

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015 [Электронный ресурс] // WHO. – 2015. – 265 p. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf (дата обращения: 29.11.2021).
2. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. – Geneva: WHO, 2017. – 68 p.
3. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016–2020 [Электронный ресурс]. – Rome: FAO, 2016. – 17 p. – URL: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
4. СХ/МРЛ 2-2018. Максимально допустимые уровни (МДУ) и рекомендации по управлению рисками (РУР) для остатков ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. Продовольственная и сельскохозяйственная Организация Объединенных Наций. – URL: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXM%2B2%252FMRL2r.pdf> (дата обращения: 27.11.2021).
5. Irwin R. WHO Guidance on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO AGISAR) [Электронный ресурс] // WHO Department of Food Safety and Zoonoses. – 2016. – 23 p. – URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-804-05%252FSIDE%20EVENTS%252FCurrent%20guidance%20on%20integrated%20surveillance.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
6. Andremont A., Fleck F. What to do about resistant bacteria in the food-chain // Bull. World Health Organ. – 2015. – Vol. 93, № 4. – P. 217–218. DOI: 10.2471/BLT.15.030415
7. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, О.В. Шевченко, Д.В. Тапальский, И.С. Азизов, Дж.В. Д'соуза, А.В. Тимохова, М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 132–152.
8. Чеботарь И.В. О деятельности Референс-центра Роспотребнадзора по мониторингу остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности бактерий [Электронный ресурс] // ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2019. – URL: <https://snipchi.ru/updoc/2019/Prezent/%D0%A7%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%8C%20%D0%98%D0%92.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
9. Короткевич Ю.В. Анализ резистентности к антибиотикам энтеробактерий и энтерококков, выделяемых из пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 5–13.
10. Частота выделения и антибиотикорезистентность бактерий рода *Klebsiella*-контаминантов пищевых продуктов / А.А. Станкевич, И.М. Нитяга, И.Б. Быкова, Н.Р. Ефимочкина // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 347–350.
11. Шевелева С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья) // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 342–354. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354
12. National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance / B.E. Karp, H. Tate, J.R. Plumblee, U. Dessai, J.M. Whichard, E.L. Thacker, K.R. Hale, W. Wilson [et al.] // Foodborne Pathog. Dis. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 545–557. DOI: 10.1089/fpd.2017.2283
13. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018 // EFSA Journal. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. e06007. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6007
14. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance: Report of the Secretary-General [Электронный ресурс] // United Nations General Assembly. – 2019. – 25 p. – URL: <https://undocs.org/pdf?symbol=en/A/73/869> (дата обращения: 28.11.2021).
15. Устойчивость к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. Продовольственная и сельскохозяйственная Организация Объединенных Наций. – URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance/ru/> (дата обращения: 29.11.2021).

16. CAC/RCP 61-2005. Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. – 15 p. – URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr_wg/amr_kanren.data/CXP_061e.pdf (дата обращения: 29.11.2021).

17. CAC/GL 77-2011. Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance [Электронный ресурс] // FAO/WHO. – URL: <http://www.fao.org/3/i4296t/i4296t.pdf> (дата обращения: 30.11.2021).

18. CAC/GL 30-1999. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment (Adopted 1999. Amendments 2012, 2014) [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius, FAO/WHO. – URL: http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG_030e_2014.pdf (дата обращения: 01.12.2021).

19. Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR): U.S. Delegate's Report, 7th Session of the Codex Alimentarius [Электронный ресурс] // USDA. – Pyeongchang, Republic of Korea, December 9–13, 2019. – 8 p. – URL: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/tfamr-delegate-report.pdf> (дата обращения: 27.11.2021).

20. Перечень ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325038/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-rus.pdf?ua=1> (дата обращения: 29.11.2021).

21. CAC/GL 71-2009. Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals [Электронный ресурс] // FAO/WHO Joint Publications. – URL: <https://www-pub.iaea.org/iaemeetings/cn222pn/SatelliteEvent/12Montes.pdf> (дата обращения: 30.11.2021).

Шевелева С.А., Смотровина Ю.В., Быкова И.Б. Современные аспекты контроля антибиотикоустойчивости микробных загрязнителей пищи с учетом особенностей оценки связанного с ней риска здоровью. Часть 1 // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 58–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06

UDC 613.2: 579.674: 579.252.55
DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06.eng

Read
online



Review

CONTEMPORARY ASPECTS IN CONTROL OVER RESISTANT TO ANTIBIOTICS MICROBIAL CONTAMINANTS OF FOOD, TAKING INTO ACCOUNT PECULIARITIES OF RELATED HEALTH RISK ASSESSMENT. PART 1

S.A. Sheveleva, Yu.V. Smotrina, I.B. Bykova

The Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14 Ust'inskii passage, Moscow, 109240, Russian Federation

Antimicrobials are widely used in agriculture to prevent and treat diseases and to stimulate growth of food-producing animals. However, this induces developing antimicrobial resistance among animal bacteria, and this resistance is then transmitted along food chains and spreads in the environment. It is commonly accepted at the moment that effective measures should be taken to contain it in food production, to prevent it from spreading on the global scale and to minimize related negative health outcomes. This can be achieved, among other things, due to intensifying inter-branch interactions.

This review aimed to consider contemporary aspects in preventing development of antimicrobial resistance in microorganisms that contaminate raw materials and processed food products; to dwell on how the issue is controlled in food production both in Russia and abroad; to focus on trends and prospects of developing new effective measures in the sphere.

© Sheveleva S.A., Smotrina Yu.V., Bykova I.B., 2022

Svetlana A. Sheveleva – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: Sheveleva@ion.ru; tel.: +7 (905) 521-97-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

Yuliya V. Smotrina – Junior Researcher at the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: yukorotkevich@mail.com; tel.: +7 (916) 341-74-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8842-0525>).

Irina B. Bykova – Researcher at the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: bikova@ion.ru; tel.: +7 (916) 516-10-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).

The review involved analyzing domestic and foreign regulatory and legal documents concerning prevention of antimicrobial resistance and analysis of related risks; generalizing and analyzing latest scientific research works published in reference databases including Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar.

As a result, we described the experience accumulated in organizing monitoring over prevalence of antimicrobial resistance in foreign countries, to generalize international recommendations as well as regional and national ones on monitoring over microorganisms that are resistant to antimicrobials, and to highlight practical activities aimed at preventing occurrence and spread of antimicrobial resistance in food production. We substantiated certain peculiarities of related health risk assessment, namely, occurrence of genetic determinants of antimicrobial resistance and antibiotic residues in food together with resistant microorganisms. We also formulated basic principles of organizing and conducting monitoring over antimicrobial resistance in food chains (with the focus on antimicrobial medications that are crucially important in medicine). These principles can be applied in the Russian Federation within programs aimed at preventing antimicrobial resistance.

Key words: antimicrobial resistance, antimicrobial veterinary medications, monitoring over antimicrobial resistance, sub-inhibitory doses of antimicrobials, food safety, harmful factors related to antimicrobial resistance, markers of antimicrobial resistance in food, antibiotic residues, genes of antimicrobial resistance in food isolates, food isolates with antimicrobial resistance.

References

1. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. WHO, 2015, 265 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf (29.11.2021).
2. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva, WHO, 2017, 68 p.
3. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016–2020. Rome, FAO, 2016, 17 p. Available at: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf> (29.11.2021).
4. CX/MRL 2-2018. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. Codex Alimentarius. FAO/WHO. Available at: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf> (27.11.2021).
5. Irwin R. WHO Guidance on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO AGISAR). WHO Department of Food Safety and Zoonoses, 2016, 23 p. Available at: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-804-05%252FSIDE%20EVENTS%252Fcurrent_guidance_on_integrated_surveillance.pdf (29.11.2021).
6. Andremont A., Fleck F. What to do about resistant bacteria in the food-chain. *Bull. World Health Organ.*, 2015, vol. 93, no. 4, pp. 217–218. DOI: 10.2471/BLT.15.030415
7. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., Tapalskiy D.V., Azyzov I.S., D'souza J.W., Timokhova A.V., Sukhorukova M.V., [et al.]. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria producing metallo- β -lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 132–152 (in Russian).
8. Chebotar I.V. O deyatel'nosti Referens-tsentra Rospotrebnadzora po monitoringu ostatochnogo kolichestva antibiotikov v prodovol'stvennom syr'e i pishchevykh produktakh i antibiotikorezistentnosti bakterii [On the activities of the Reference Center of Rospotrebnadzor regarding monitoring over the residual amount of antibiotics in food raw materials and food products and antibiotic resistance of bacteria]. *Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being Central Research Institute of Epidemiology*, 2019. Available at: <https://snipchi.ru/updoc/2019/Prezent/%D0%A7%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%8C%20%D0%98%D0%92.pdf> (29.11.2021) (in Russian).
9. Korotkevich Yu.V. Antibiotic resistance analysis of Enterococcus spp. and Enterobacteriaceae spp. isolated from food. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. 2, pp. 5–13 (in Russian).
10. Stankevich A.A., Netyaga I.M., Bykova I.B., Efimochkina N.R. Frequency detection and antibiotic resistance of bacteria of the genus Klebsiella – contaminants of foodstuffs. *Trudy Vserossiiskogo NII eksperimental'noi veterinarii im. Ya.R. Kovalenko*, 2018, vol. 80, no. 2, pp. 347–350 (in Russian).
11. Sheveleva S.A. Antimicrobial-resistant microorganisms in food as a hygienic problem. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 4, pp. 342–354. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354 (in Russian).
12. Karp B.E., Tate H., Plumblee J.R., Dessai U., Whichard J.M., Thacker E.L., Hale K.R., Wilson W. [et al.]. National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance. *Foodborne Pathog. Dis.*, 2017, vol. 14, no. 10, pp. 545–557. DOI: 10.1089/fpd.2017.2283
13. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. *EFSA Journal*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. e06007. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6007
14. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance: Report of the Secretary-General. *United Nations General Assembly*, 2019, 25 p. Available at: <https://undocs.org/pdf/symbol=en/A/73/869> (28.11.2021).

15. Antimicrobial resistance. *Codex Alimentarius, FAO/WHO*. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance> (29.11.2021).
16. CAC/RCP 61-2005. Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance. *Codex Alimentarius*, 15 p. Available at: http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr_wg/amr_kanren.data/CXP_061e.pdf (29.11.2021).
17. CAC/GL 77-2011. Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. *FAO/WHO*. Available at: <http://www.fao.org/3/i4296t/i4296t.pdf> (30.11.2021).
18. CAC/GL 30-1999. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment (Adopted 1999. Amendments 2012, 2014). *Codex Alimentarius, FAO/WHO*. Available at: http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG_030e_2014.pdf (01.12.2021).
19. Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR): U.S. Delegate's Report, 7th Session of the Codex Alimentarius. *USDA*. Pyeongchang, Republic of Korea, December 9–13, 2019, 8 p. Available at: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/tfamr-delegate-report.pdf> (27.11.2021).
20. WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. WHO, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325036/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-eng.pdf?ua=1> (29.11.2021).
21. CAC/GL 71-2009. Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals. *FAO/WHO Joint Publications*. Available at: <https://www-pub.iaea.org/iaameetings/cn222pn/SatelliteEvent/12Montes.pdf> (30.11.2021).

Sheveleva S.A., Smotrina Yu.V., Bykova I.B. Contemporary aspects in control over resistant to antibiotics microbial contaminants of food, taking into account peculiarities of related health risk assessment. Part 1. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 58–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06.eng

Получена: 06.12.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 11.03.2022