

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «ПРОФІЛАКТИКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ»

Виконав: студент денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

ПІБ: БЕНРХАНЕМ АЗЗЕДДІН

Керівник: ПІБ: КАЙДАШ СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

Рецензент: ПІБ: д.мед.н., проф. ОПРИШКО В.І.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 17 від 2 червня 2025 р.
Завідувач кафедри
к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Захищено на засіданні ЕК
протокол №3 від «16»червня 2025 р.
Оцінка «відмінно» / В /180
(за національною шкалою/ за
шкалою ECTS/ бал)
Голова ЕК
к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2025

ПЛАН

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	7
1.1. Проблеми антибіотикорезистентності.....	7
1.2. Механізми виникнення антибіотикорезистентності.....	9
1.3. Генетичні механізми.....	10
1.4. Негенетичні механізми.....	13
РОЗДІЛ 2. НАСЛІДКИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	17
2.1. Медичні наслідки.....	17
2.2. Фінансові наслідки.....	20
РОЗДІЛ 3. ЗАХОДИ ЩОДО БОРОТЬБИ З АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ.....	23
3.1. Раціональне використання антибіотиків.....	23
3.2. Створення нових антибіотиків.....	25
3.3. Контроль інфекцій та гігієна.....	27
РОЗДІЛ 4. МІЖНАРОДНА ТА МІСЦЕВА ДІЯЛЬНІСТЬ.....	29
4.1. Діяльність Всесвітньої організації охорони здоров'я.....	29
4.2. Специфічні плани країн.....	30

4.3. роль навчання та комунікацій	31
ВИСНОВКИ.....	33
ЛІТЕРАТУРА.....	34
АНОТАЦІЯ.....	39
ABSTRACT.....	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

IDSA-Товариство інфекційних захворювань Америки

SHEA-Товариство епідеміології охорони здоров'я Америки

HGT- Горизонтальний перенос генів (Horizontal gene transfer)

CDI- Інфекція *Clostridioides difficile*

FMT- фекальна мікробіота для трансплантації

ВВП- Валовий внутрішній продукт

США- Сполучені Штати Америки

GLASS- Глобальна система нагляду за резистентністю та використанням антимікробних препаратів (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System)

MDROs- Управління мультирезистентними організмами (Management of Multidrug-Resistant Organisms)

CDC- Центри контролю захворювань (Centers for Disease Control)

ВСТУП

Актуальність теми. Стійкість до антибіотиків є найбільшою загрозою для сучасної охорони здоров'я, яка підриває ефективність лікування інфекційних захворювань у всьому світі.

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є комплексний розгляд проблеми антибіотикорезистентності, зокрема дослідження механізмів її виникнення, оцінка медичних та економічних наслідків та розробка рекомендацій щодо ефективних стратегій протидії антибіотикорезистентності.

Методи та об'єкти дослідження. Головним методом, який використовувався при підготовці кваліфікаційної роботи, був інформаційний пошук (аналіз наукової літератури з метою дослідження теоретичної частини стійкості до антибіотиків, її механізму та наслідків). Об'єктом дослідження були інформаційні ресурси бібліотеки та інтернету, у тому числі база даних PubMed (наукові статті, монографії, посібники). Для пошуку інформації у пошуковому строку вводились ключові слова за темою дослідження (antibiotic resistance, antibiotic resistance mechanism, the effects of antibiotic resistance) та аналізувались отримані літературні джерела.

Новизна та практичне значення одержаних результатів. Сутність дослідження полягає в системному та комплексному аналізі проблеми резистентності до антибіотиків у теоретичному та практичному аспектах. Кваліфікаційна робота містить структуровану інформацію про механізми опору, а також чіткі рекомендації щодо розробки стратегії боротьби з феноменом. Результати отриманих даних мають важливе значення для розробки національних і міжнародних програм боротьби зі стійкістю до антибіотиків, а також для підвищення обізнаності серед медичних працівників і громадськості щодо виправданості використання антибіотиків.

Апробація результатів дослідження. Результати наукової роботи представлені у якості тез на XXV науковій медичній конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки», 26 травня 2025, м. Дніпро.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота має 40 сторінок, складається з вступу та 4 розділів аналізу літературних даних, включає анотацію, висновки, перелік умовних скорочень та список використаних джерел. Включає 2 таблиці, два малюнка, один графік. Кількість використаних джерел – 33.

РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

1.1. Проблеми антибіотикорезистентності.

Будь-які проблеми, пов'язані з використанням антибіотиків, були визнані з 1940-х років, коли антибіотики були вперше клінічно використані. Відтоді використання антимікробних засобів та їх зловживання значно зросло. З 23 000 пацієнтів, які щорічно вмирають від резистентності до антибіотиків у Сполучених Штатах, щороку витрачається понад 20 мільярдів доларів, з яких додаткові медичні витрати складають велику суму. Щоб змінити цю тривожну тенденцію, було введено концепцію управління антибіотиками, яка мала на меті протидіяти неналежному використанню антибіотиків для уповільнення зростання смертності та захворюваності, про що було вперше заявлено в 1996 році. Неналежне використання антимікробних засобів принаймні сприяло деякі серйозні інфекції: *Staphylococcus aureus*, ентерококи, стійкі до ванкоміцину, поширені ентеробактерії, що продукують лактамазу спектру В та інші інфекційні агенти. Основною метою програм управління є покращення клінічних результатів при одночасному зниженні витрат на охорону здоров'я та стійкості до антибіотиків. У 2007 році IDSA та SHEA випустили рекомендації щодо надзору над використанням антибіотиків та передбачали більшу підзвітність. Ці рекомендації також дозволили установам розробити більш комплексні програми управління антимікробними препаратами для кращого управління антибіотиками. Багато хто вважає антибіотики сильними та потужними ліками, які ефективно лікують захворювання, які раніше загрожували життю. Як і будь-які сильнодіючі ліки, антибіотики мають широкий спектр побічних ефектів. Правильне використання цих агентів дійсно має високий корисний ефект, який перекриває ризики. Тим не менш, коли антибіотики витрачаються на випадки, які їх не потребують, це призводить до того, що пацієнти не отримують жодної користі, залишаючись уразливими до побічних ефектів. Крім того, застосування антибіотиків змінює структуру інфекційного агента, викликаючи адаптацію або мутацію бактерій і, як наслідок, розвиток нових штамів, які можуть протистояти

призначеним антибіотикам. Широко поширене невідповідне використання антибіотиків може сприяти розвитку мультирезистентних штамів в інфікованої людини, і ці штами можуть потім передаватися іншим особам. Це значно ускладнює питання охорони здоров'я. У 2015 році 30% антибіотиків, призначених амбулаторно, були непотрібними, при цьому найбільший відсоток необґрунтованих призначень був при гострих респіраторних інфекціях – 50%.[1]

У таблиці наведено показники антибіотикорезистентності *Enterococcus faecalis* найпоширеніших бактерій, що викликають госпітальні інфекції та інфекції сечовивідних шляхів в Україні та деяких сусідніх європейських країнах (Польща, Словаччина, Угорщина, Румунія).

Таблиця 1 Поширеність антибіотикорезистентності (%) серед *E. faecalis* в Україні та сусідніх країнах Європи.[2]

Країна	Амінопеніциліни	Ванкоміцин	Гентаміцин, висока резистентність
Польща	1,4	3,5	41,6
Словаччина	1,3	0,4	40,0
Угорщина	0,5	0,4	38,0
Румунія	1,8	1,1	37,5
Україна	11,2*	1,9	68,2**

Примітка: *амоксцилін/клавуланат; **амікацин.

Проблема резистентності до антибіотиків широко вважається однією з найважливіших проблем глобальної охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я, Світовий банк і Організація Об'єднаних Націй є одними з багатьох організацій, які поставили її на перший план. Традиційні методи вирішення цієї проблеми вивчалися на інфікованих людях, переважно в таких місцях, як лікарні. Однак поширення резистентності до антибіотиків відбувається в різних екосистемах і регіонах, що створює занепокоєння єдиного

здоров'я, глобального здоров'я, яке потребує іншого набору визначень аналітичних рамок. Еволюція та передача резистентних штамів залежить від багаторівневих процесів, які ієрархічно організовані з багатьма факторами, починаючи від генів і закінчуючи всім мікробіомом тощо. [3]

1.2. Механізми виникнення антибіотикорезистентності.

Інфекція мікрорезистентних мікроорганізмів пов'язана з підвищеною смертністю порівняно з інфекціями, спричиненими сприйнятливими бактеріями, і це надзвичайно дорого, близько 20 мільярдів доларів щороку тільки в Сполучених Штатах. За консервативними оцінками Центру з контролю та профілактики захворювань, щонайменше 23 000 людей щорічно гинуть у Сполучених Штатах від потенційно небезпечної для життя інфекції, викликаній стійким до антибіотиків збудником. Крім того, згідно з нещодавнім звітом, стійкість до антибіотиків призведе до близько 300 мільйонів передчасних смертей до 2050 року і обійдеться світовій економіці в 100 трильйонів доларів. Цей факт посилюється неадекватним набором антибіотиків, що призводить до створення майже невиліковних інфекцій, для яких немає ефективного резервного варіанту, доступного клініцистам, щоб вилікувати інфікованих пацієнтів.

Щоб зрозуміти проблему антимікробної стійкості, корисно розглянути деякі відповідні концепції. Стійкість до антимікробних препаратів є давньою, і це неминучий результат взаємодії багатьох організмів з навколишнім середовищем. Більшість протимікробних агентів є природними сполуками, тому бактерії, які є співрезидентами, розробили засоби запобігання їх впливу, щоб вижити. Таким чином, такі мікроорганізми зазвичай описуються як внутрішньо стійкі до одного або кількох антимікробних засобів. Однак у випадку головоломки антимікробної стійкості бактерії з внутрішніми детермінантами резистентності не є головним центром проблеми. Швидше, у клінічній практиці ми зазвичай маємо на увазі прояв набутої резистентності в популяції бактерій, яка спочатку була сприйнятлива до антимікробного засобу. Як буде обговорюватися далі в цьому розділі, набута резистентність може бути функцією

мутації хромосомного гена або може бути наслідком придбання сторонніх генетичних детермінант резистентності, які, швидше за все, отримані від внутрішньо резистентних організмів, що живуть у навколишньому середовищі.

По-друге, слід визнати, що явище протимікробної резистентності в клінічному контексті є відносним і має кілька рівнів складності. Граничні значення клінічної чутливості (чутливі, проміжні та резистентні) визначаються головним чином на основі активності антибіотика *in vitro* проти репрезентативного зразка бактерій, включаючи деякі фармакологічні параметри (наприклад, концентрації антимікробних препаратів у місці інфекції та в кровотоці тощо). Таким чином, під час лікування бактерій, стійких до антибіотиків, інтерпретація моделей чутливості може відрізнятися залежно від клінічної картини та доступних варіантів лікування. Наприклад, досягнута концентрація гентаміцину в сечі може бути достатньою для лікування інфекції нижніх сечових шляхів, спричиненої організмом, який описується як стійкий до гентаміцину. Подібним чином, для *Streptococcus pneumoniae* були встановлені різні граничні значення пеніциліну залежно від того, чи викликає ізолят менінгіт чи інші інфекції, беручи до уваги концентрації препарату, які фактично проникають у спинномозкову рідину. Крім того, сприйнятливість організму *in vivo* до певного антибіотика може залежати від розміру бактеріального посіву, ситуація, яка була добре задокументована у випадку інфекцій, викликаних *Staphylococcus aureus*, які лікували специфічними цефалоспоринами.[4]

1.3. Генетичні механізми

Бактерії мають надзвичайну генетичну гнучкість, яка дозволяє їм реагувати на широкий спектр екологічних небезпек, таких як присутність молекул антибіотиків, які можуть загрожувати їхньому виживанню. Бактерії, які займають ту саму екологічну нішу, що й організми, що виробляють антимікробні засоби, розробили примітивні механізми протистояння дії токсичної молекули антибіотика, і, як наслідок, властива їм стійкість дозволяє їм виживати в її присутності. На молекулярному рівні бактерії використовують дві основні

генетичні стратегії, щоб протистояти «наступу» антибіотиків: мутації в генах, які загалом включають механізм дії сполуки, і горизонтальний генний перенос екзогенної ДНК, що кодує детермінанти стійкості.

Мутаційна резистентність: тут субпопуляція бактеріальних клітин у чутливій популяції зазнає мутацій у генах, які змінюють активність препарату, що призводить до тривалого виживання клітин у присутності антимікробного засобу. Як тільки виникає стійкий мутант, антибіотик вбиває сприйнятливую популяцію, і резистентні бактерії стають домінуючими. У більшості випадків мутаційні зміни, які викликають резистентність, шкідливі для клітинного гомеостазу (тобто знижують придатність) і зберігаються лише за необхідності в присутності антибіотика. Коротше кажучи, мутації стійкості до антибіотиків змінюють дію антибіотиків за допомогою одного з наступних механізмів: модифікація антимікробної мішені (зменшення афінності до препарату; див. нижче), зниження поглинання ліків, індукція систем витоку для вигнання токсичної молекули або загальні модифікації основних метаболічних шляхів шляхом регуляції регуляторних мереж. Отже, резистентність через набуті мутаційні зміни є складною та різноманітною гетерогенністю.

Бактерії традиційно збирають чужорідний генетичний матеріал трьома загальними методами: трансформація (захоплення вільної ДНК), трансдукція (опосередкована фагом) і кон'югація (бактеріальний «статевий зв'язок»). Трансформація є потенційно найпростішою формою HGT, але відносно небагато клінічно значущих видів бактерій можуть природним чином поглинати вільну ДНК для досягнення стійкості. Нарешті, одна з найефективніших систем для поглинання генів антимікробної стійкості пояснюється інтегронами, які є сайт-специфічними системами рекомбінації, які можуть захоплювати відкриті рамки зчитування як мобільні генні касети. Інтегрони є дуже ефективним і порівняно простим механізмом для введення нових генів у бактеріальні хромосоми разом із механізмом, необхідним для їх експресії: потужним механізмом обміну генами та однією з головних рушійних сил еволюції бактерій. Читачі спрямовані до

нещодавнього широкого огляду для розгляду механізмів горизонтального перенесення генів. [5]

У глобальному масштабі спостерігається збільшення виробництва та використання антибіотиків, а також явище резистентності до антибіотиків. Існування стійких до ліків інфекцій ставить під загрозу людське життя та викликає занепокоєння для глобальної охорони здоров'я, одночасно перевантажуючи світову економіку. Гени стійкості до антибіотиків є основною причиною стійкості бактерій. Дослідження гени стійкості до антибіотиків більш зосереджені в місцях, де активно використовуються антибіотики, наприклад у лікарнях і на фермах. Крім того, досліджено й узагальнено процес дії фагів і плазмід при горизонтальному переносі генів і механізм передачі гени стійкості до антибіотиків.[6]

Таблиця 2 описує механізми резистентності до карбапенемів при порівнянні Резистентність до карбапенемів внаслідок проникності мембрани та Резистентність до карбапенемів внаслідок продукції карбапенемаз, і щоб зменшити цей ризик, необхідно швидка діагностика для диференціації механізмів, протоколи стримування епідемічних штамів.

Таблиця 2 механізми Резистентність до карбапенемів. [7]

Резистентність до карбапенемів внаслідок проникності мембрани	Резистентність до карбапенемів внаслідок продукції карбапенемаз
нема горизонтального трансферу	активний горизонтальний трансфер
низька виживаність	висока виживаність
низька вірогідність інфікування контактних осіб	висока вірогідність інфікування контактних осіб – потрібні епідеміологічні заходи
як правило не мультирезистентні	часто мульти- та полірезистентні
комбіновані панелі чутливості автоматизованого бакпосіву дозволяють обрати ефективний антибіотик	комбіновані панелі чутливості автоматизованого бакпосіву дозволяють обрати комбінацію препаратів (колістин, аміноглікозиди, тігециклін)

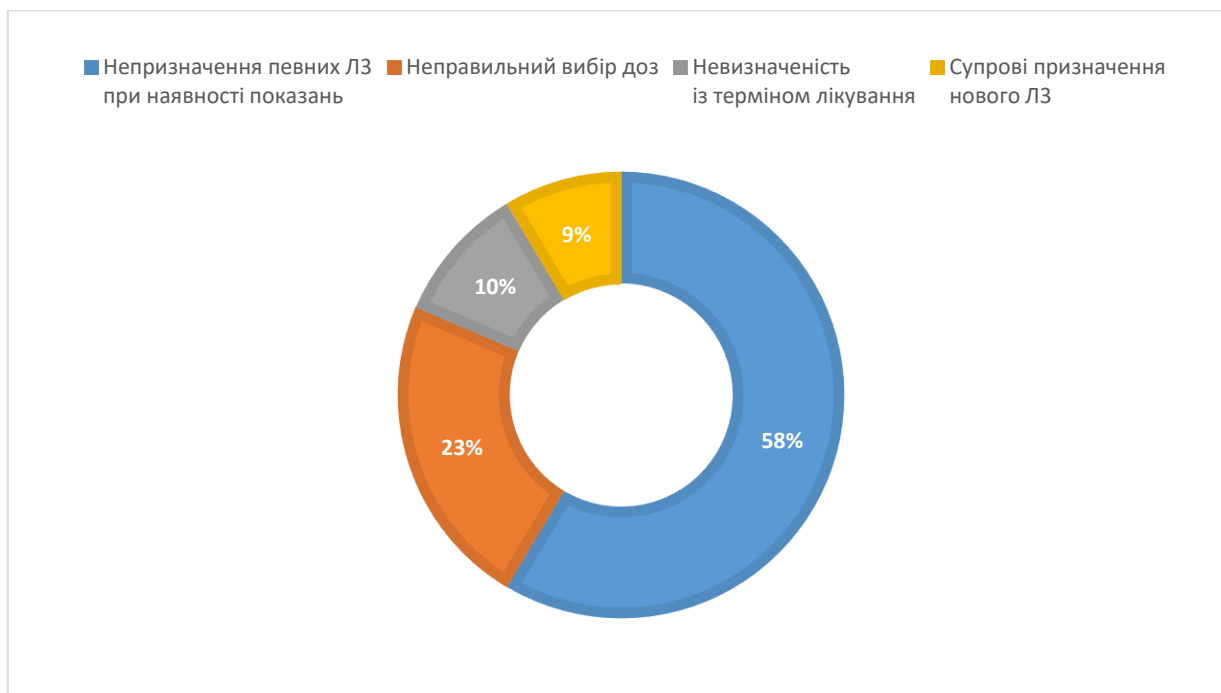
Придбання чужорідної ДНК через HGT є однією з найпотужніших сил, що рухають еволюцію бактерій, і дуже часто це сприяє виникненню стійкості до антимікробних препаратів. Більшість антимікробних речовин, які використовуються в терапії, є природними сполуками (або отриманими з них) у природі (переважно в ґрунті). Бактерії, які існують у тому самому середовищі, що й ці молекули, мають вбудовані генетичні детермінанти резистентності, і добре задокументовано, що такий «екологічний резистом» є дуже плідним джерелом процесу придбання генів стійкості до антибіотиків серед клінічно значущих бактерій. Крім того, цей обмін генами звинувачують у поширенні стійкості до більшості широко використовуваних антибіотиків. Історично бактерії отримують позаклітинний генетичний матеріал трьома основними стратегіями: трансформація (поглинання вільної ДНК), трансдукція (фаг) і кон'югація (бактеріальна «стать»). Трансформація, ймовірно, є найпростішим типом HGT, але менше ніж декілька клінічно значущих видів бактерій здатні поглинати вільну ДНК природним шляхом і отримувати стійкість. Розвиток резистентності в лікарняному середовищі, як правило, відбувається через кон'югацію, дуже ефективну систему передачі генів, яка включає міжклітинний контакт і, ймовірно, виникає з високою частотою в шлунково-кишковому тракті людини під час лікування антибіотиками. Кон'югація, як правило, використовує мобільні генетичні елементи як вектори для переміщення цінної генетичної інформації, причому прямий перенос хромосом також добре задокументований. Найважливішими мобільними генетичними елементами є плазмідні та транспозони, які є ключовими для придбання та поширення протимікробної резистентності серед важливих для медицини організмів. [8]

1.4. Негенетичні механізми

Наше суспільство вражене страхом, який посилюється засобами масової інформації та зацікавленими групами, які прагнуть на цьому отримати прибуток. Понад п'ятдесят років концепція стійкості до антибіотиків як феноменально катастрофічної події просочувалася в уми людей. Ця ідея говорить про те, що

одного дня ми досягнемо точки, коли суспільство страждатиме від високого рівня смертності, подібно до часів до антибіотиків. Нинішній стан медицини в заможних країнах дійсно допускає певний рівень оптимізму, але ця неослабна надія розкриває невтішну реальність. Поки суспільство збирає засоби для регулярного впровадження сучасної медицини, катастрофи смертності від інфекцій можна уникнути. Однак кошмар стійкості до антибіотиків залишається справжньою проблемою. Зусилля пом'якшити вплив бактерій на індивідуальному рівні призвели до того, що дослідники та громадськість не бачать різних вирішальних факторів. Це зміни, викликані глобальною еволюцією бактерій, завдяки якій природні інструменти генної інженерії сприяють взаємодії мікробів. Зрушення рівноваги разом зі зміною складу спільноти мікроорганізмів призводить до важких і небезпечних для життя інфекцій, таких як бактеріємія, що значно загрожує здоровій мікробіоті. Коротше кажучи, усі ці ризики надзвичайно загрожують добробуту та здоров'ю людства як основного члена біосфери, чия мікробіосфера перебуває у постійній небезпеці. Відстеження хімічних сигналів, відповідальних за підвищення рівня внутрішньої резистентності до антибіотиків, дозволить виявити нові, стратегічно важливі для створення антимікробних засобів, методи. [9] Малюнок 1.3. показує негенетичні механізми стійкості до антибіотикорезистентності представлений в проблеми, пов'язані з прийомом ліків.

«Рис.1.3» Проблеми, пов'язані з прийомом ліків (фармацевти), виявлені клінічними фармацевтами під час повної перевірки рецептів.[10]



У природі існують взаємозв'язки між різними субстратами та живими організмами, такими як тварини, вода та ґрунт. Ці взаємозв'язки полегшують переміщення резистентності до антибіотиків від одного елемента середовища до іншого. Пісок, вода та ґрунт є резервуарами, які містять стійкі бактерії та генетичні одиниці, які виживають і переносять туди. Крім того, передача антибіотикорезистентності з навколишнього середовища до рослин, комах і тварин відбувається через кілька механізмів. Сільськогосподарська діяльність, включаючи застосування антибіотиків у тваринництві та використання гною оброблених тварин на полях, переносить гени стійкості до землі. Водні об'єкти можуть бути забруднені бактеріями, стійкими до антибіотиків, і генетичними факторами через стоки з сільськогосподарських полів, особливо тих, які утворюють гноєм великої рогатої худоби. Комахи та інші водні організми можуть діяти як носії генів резистентності, тим самим поширюючи стійкість до антибіотиків у навколишньому середовищі. Діяльність людини є основною причиною викиду антибіотиків у навколишнє середовище. Це відбувається різними шляхами, включаючи муніципальні та лікарняні стоки, промислове виробництво, сільськогосподарські стоки та фільтрат звалищ. Тому стійкість до антибіотиків може потрапити в кишечник людини кількома шляхами. Люди

піддаються впливу бактерій, стійких до антибіотиків, і генетичних детермінант через забруднену їжу, воду та безпосередній контакт із навколишнім середовищем (наприклад, контакт із сім'єю, громадою чи медичним закладом).[11]

У цьому розділі можна зробити висновок, що бактерії розвиваються день за днем, що підвищує їх стійкість до антибіотиків. Так само випадкове використання цих антибіотиків підвищує резистентність та інші фактори, які ми згадували в цьому розділі.

2. НАСЛІДКИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

За оцінками, 7,7 мільйонів смертей щороку можуть бути пов'язані з бактеріальними атаками. З них 1,27 мільйона пов'язані зі стійкими до ліків бактеріальними патогенами. 4,95 мільйона з цих смертей можуть бути пов'язані зі стійкими до ліків патогенами. Кажуть, що доступ до ефективних антибіотиків продовжує тривалість життя, витрати на охорону здоров'я, інвалідність та забезпечує інші медичні досягнення. Однак антимікробна резистентність нівелює ці переваги. Це є перешкодою для досягнення Цілей сталого розвитку, таких як виживання немовлят, прогрес у закладах охорони здоров'я для старих та бідність. Негативний вплив резистентності до антимікробних препаратів поширюється протягом усього життєвого циклу людини як на інфекційні захворювання, що набуваються в громаді, так і в лікарнях, і навіть у випадку тварин і сільського господарства. Люди в дуже похилому віці, молоді або, на жаль, тяжко хворі, більш схильні до інфекції, особливо в бідніших регіонах, де більшість ефективних антибіотиків зменшилася. Це загострює увагу на конкретній проблемі, тобто на тому, як кількісно визначити проблему в глобальному масштабі. Існує явна й нагальна потреба в рішучих і дієвих доказах, щоб спонукати до змін і рішучості в контролі опору. Стеження має охопити весь світ.[12]

2.1. Медичні наслідки

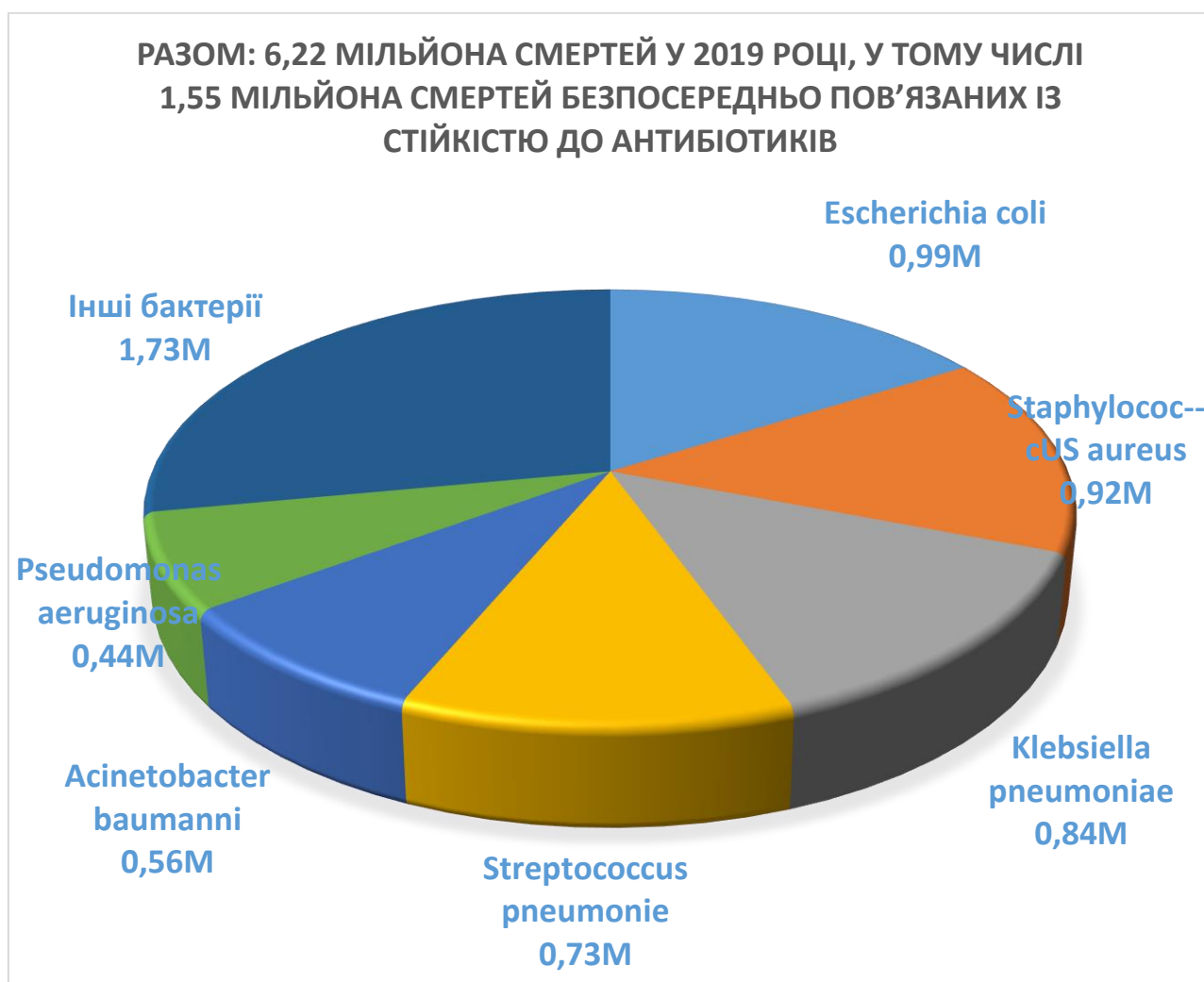
Давно визнано, що кишкова мікробіота є предиктором загального здоров'я господаря, і вона може бути змінена зовнішніми факторами, такими як використання антибіотиків. Зміни, які вносять антибіотики в мікробний склад, називають резистентністю до антибіотиків, що, без сумніву, є однією з найсерйозніших проблем глобальної охорони здоров'я сьогодні. І, з поважної причини; збільшення використання антибіотиків прямо пропорційне зменшенню мікробного різноманіття, зміненим функціональним властивостям решти

мікробіоти, утворенню мультирезистентних штамів і більшій чутливості господаря до патобіотика *Clostridioides difficile*. [13]

Формування кишкової мікробіоти у людей безпосередньо пов'язане з самопочуттям людини, а правильно розвинений кишковий мікробіом важливий для підтримки стійкості колонізації до інфекції. Зміна структури та функції кишкового мікробіому пов'язана зі зниженням резистентності до колонізації та декількома захворюваннями за межами кишечника та пов'язаних з ними систем. Одним із яскравих прикладів є інфекція, спричинена *Clostridioides difficile*, і рецидивуючі інфекції, що виникають після системного дисбактеріозу, викликаного антибіотиками. Антибіотики, які призначаються як стандарт лікування як при гострих, так і при рецидивуючих інфекціях, не усувають дисбактеріоз і часто загострюють його. Дисбактеріоз також не усувається моноклональними антитілами, які використовуються разом із стандартними антибіотиками для лікування, щоб зменшити ймовірність рецидиву CDI у пацієнтів із високим ризиком рецидиву. Трансплантація фекальної мікробіоти являє собою новий терапевтичний підхід, спрямований на штучне відновлення мікробіоти шляхом трансплантації фекального матеріалу від здорового донора з бажаними характеристиками мікробіоти. Незважаючи на те, що трансплантація фекальної мікробіоти ефективна для запобігання рецидивам CDI, вона обмежена такими факторами, як скринінг, отримання та обробка калу. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Сполучені Штати Америки знову висловило тривогу щодо потенційної передачі хвороботворних організмів через FMT. Однак це зміцнило розуміння того, що мікроби можуть бути корисними для відновлення кишкового мікробіому, що призвело до клінічного використання ряду новіших біотерапевтичних засобів, які є більш контрольованими, ніж FMT, у спробах краще відновити кишковий мікробіом для запобігання рецидиву CDI. Це підкреслює важливість посилення відновлення кишкового мікробіому проти колонізації збудника *C. difficile*. [14]

На малюнок показано кількість смертей через стійкість до антибіотиків. Це становить велику небезпеку, оскільки ці цифри зростають з року в рік, що вимагає від нас бити тривогу як країн, працівників сфери охорони здоров'я та громадян, щоб зменшити цю небезпеку.

«Рис.1.4» Смертні випадки (у мільйонах), пов'язані зі стійкістю до антибіотиків і безпосередньо пов'язані зі стійкістю до антибіотиків, за патогенами, у всьому світі в 2019 році.[15]



Дослідники вважають, що надмірне та нераціональне використання антибіотиків разом із індустріалізацією сільського господарства має деякі дуже серйозні наслідки. Тварини в сільському господарстві отримували молекули антибіотиків поколіннями, підвищуючи стійкість деяких бактерій і вимагаючи від фермерів використання ще більшої кількості антибіотиків. Крім того, майже

половина антибіотиків, вироблених у світі, призначена для сільського господарства. Цей відсоток зростає до 80 у Сполучених Штатах. Надмірне вживання цих препаратів призвело до того, що їх використання було простежено від стічних вод до їжі.[16]

2.2. Фінансові наслідки

«Економічні витрати від інфекцій, стійких до антимікробних препаратів, принаймні можна порівняти з вартістю фінансової кризи 2008 року», – сказав доктор Гітінджі А. Гітанга. «Це привертає увагу багатьох економістів, і наше дослідження Групи Світового банку говорить нам, що ці збитки зазвичай не враховуються». У звіті Світового банку під назвою «Лікарсько-стійкі інфекції: загроза нашому економічному майбутньому» економісти прогнозують вплив вищезазначених інфекцій і пов'язаної з ними резистентності до антимікробних препаратів і такої залежності в майбутньому, особливо зосереджуючись на країнах з низьким рівнем доходу. У доповіді прогнозується, що до 2050 року, якщо не буде вжито заходів, ВВП у цих країнах скоротиться більш ніж на 5 відсотків, а ще 28 відсотків людей, переважно в регіонах, що розвиваються, опиняться в стані бідності. Перш за все, не буде шансів на циклічне відновлення в середньостроковій або довгостроковій перспективі, враховуючи постійний вплив на економіку. Основні висновки дослідження, яке базується на глобальному економічному прогнозі Банку на 2017-2050 роки, такі:

Вплив на ВВП: прогнозується, що світовий ВВП впаде на 1,1% на рік за «оптимістичним» сценарієм (тобто, якщо припустити, що резистентність до антимікробних препаратів матиме низький вплив) і, як очікується, впаде на 3,8% і за найгіршим сценарієм. За таким «песимістичним сценарієм» країни з низьким рівнем доходу з часом зазнають втрат, які до 2050 року перевищать 5% ВВП. Глобальні наслідки бідності: за песимістичним сценарієм, згідно з прогнозами, резистентність до антимікробних препаратів призведе до крайньої бідності ще 28,3 мільйона людей до 2050 року, включаючи 26,2 мільйона людей із країн із

низьким рівнем доходу. Хоча загальна тенденція полягає в тому, що до 2030 року буде покінчено з крайньою бідністю, а частка людей, які живуть менше 1,90 доларів США, планується знизити до 3%, цьому протидіє небезпека стійкості до антимікробних препаратів. Вплив на світову торгівлю: у 2050 році обсяг світового експорту скоротиться на 1,1% у кращому випадку та на 3,8% у гіршому. Вплив на витрати на охорону здоров'я: очікується, що до 2050 року загальні витрати на охорону здоров'я зростуть приблизно на 300 мільярдів і 1 трильйон доларів США. Вплив на худобу: за оцінками, до 2050 року глобальне тваринницьке виробництво може скорочуватися на 2,6%–7,5% щороку.[17]

Безсумнівно, антибіотики ефективні в боротьбі з бактеріальними інфекційними захворюваннями. Однак стійкість до антимікробних препаратів сама по собі є постійно зростаючою загрозою. Це не лише ставить під загрозу успішне лікування інфекцій, але й створює значні проблеми для громадського здоров'я як на національному, так і на міжнародному рівнях. Епіднагляд є одним із найефективніших засобів боротьби з резистентністю до антибіотиків, оскільки він дає змогу ідентифікувати бактеріальні штами, стійкі до антибіотиків, допомагає зробити усвідомлений вибір, надає докази прийнятої політики та, що найважливіше, контролює дотримання та недотримання антибіотикотерапії. У цьому регіоні неналежна інфраструктура та управління даними, що супроводжується недостатньою співпрацею між відповідними секторами, призвели до браку компетентних лабораторій. Крім того, існує також загальний брак національного, міжнародного та регіонального співробітництва. Щоб належним чином вирішити ці проблеми, необхідно зосередити дії у сфері створення систем нагляду та моніторингу антибіотикорезистентності. Швидке та надійне діагностичне тестування вимагає належної лабораторної інфраструктури, обладнання та належного залучення в глобальних мережах спостереження. Також, нагальною потребою є впровадження національних планів дій, спрямованих на боротьбу з протимікробною стійкістю за допомогою лабораторних спостережень за антибіотикорезистентністю.[18]

Не менш важливою є проблема антимікробної резистентності умовно-патогенних мікроорганізмів. Зменшення хімічного навантаження, особливо антибіотиків, на водні екосистеми з одночасним контролем поширення резистентності до антибіотиків має бути більш глибоко усвідомленим і вважатися таким же важливим, як і боротьба з патогенами.[19]

У цьому розділі ми робимо висновок, що резистентність до антибіотиків становить глобальну загрозу, яка щорічно призводить до мільйонів смертей, впливаючи на медицину та економіку.

3. ЗАХОДИ ЩОДО БОРОТЬБИ З АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Проблема антибіотикорезистентності у всьому світі є серйозною проблемою охорони здоров'я, що є причиною незліченних смертей щороку. Намагаючись відреагувати на зростаючу проблему мультирезистентності, було зроблено численні правові обмеження щодо використання антибіотиків як кормових добавок для худоби, так і під час профілактичного лікування та в його регулюванні, яке було охоплено в регламенті ЄС 2019/6. Великі дослідження підтвердили, що бактерії розробили фенотипові та генотипові стратегії боротьби з антибіотиками та механізми резистентності. Переглянуті механізми, розроблені бактеріями, значно зменшують ефективність людей і тварин проти бактеріальної інфекції. Крім того, поряд з іншими штамми існує також явище бактерій, які мають множинну стійкість до лікарських засобів, яка широко поширена серед інших бактерій, співпадаючих з організмами людини та тварин, через велику кількість цих мультирезистентних штамів у навколишньому середовищі та грубий спосіб, у який гени стійкості до ліків передаються між різними видами бактерій, включаючи непатогенні та патогенні *e. coli*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Salmonella*, лістерії та стафілококи. [20]

3.1. Раціональне використання антибіотиків

Розвиток і поширення резистентності до антимікробних препаратів залишається безпрецедентною загрозою для всього світу, що призводить до численних смертей серед населення. антимікробних препаратів також впливає на структуру септицемії, яка вважається найбільш серйозним ускладненням певних форм інфекцій. Правильне використання протиінфекційних препаратів і дотримання правил лікування антибіотиками в системі охорони здоров'я можуть допомогти боротися з антимікробною реакцією та сприяти покращенню догляду за інфекційними пацієнтами. Заходи лікарського контролю, які зменшують частоту призначення ліків, будуть розпочаті, коли після інфікування буде

спрощена зміна способу введення ліків з наступним припиненням лікування у випадках, коли підозра на повторне загострення захворювання буде необґрунтованою. Дотримання кроків і адаптація рецепту відповідно до клінічних розробок і мікробіологічних даних є важливою запорукою міцного здоров'я. У разі протилежних розпоряджень зрозуміло, що слід завжди дотримуватися рекомендацій. Рекомендоване міждисциплінарне співробітництво при сепсисі з фахівцями з інфекційних захворювань та антимікробними препаратами покращує якість лікування та результати пацієнтів. Особливо для комплексних інфекцій, таких як ендокардит, випадки слід обговорювати міждисциплінарними групами, включаючи спеціалістів з інфекційних захворювань. Таким чином можна вжити рішучих заходів, щоб уповільнити поширення антимікробної інфекції та зберегти ефективність існуючих протиінфекційних препаратів.[21]

Щоб ефективно боротися зі стійкістю до антибіотиків, країни повинні надати пріоритет сильній системі охорони здоров'я, доступу до якісних антибіотиків, уникненню неправильного використання, дотриманню суворих нормативних умов для виробництва та маркетингу ліків, а також заохочуванню нових підходів. Необхідно проводити регулярне спостереження за резистентністю до антибіотиків, щоб відстежити ступінь проблеми, а також ефективність втручання. Система GLASS Всесвітньої організації охорони здоров'я є одним із наріжних каменів епідагляду в усьому світі, і дані, які вона надає, використовуються для формування національних і міжнародних дій. Найбільші інтереси включають використання антибіотиків у людей і тварин, рівні резистентності та дослідження молекулярної біології для характеристики генетичного походження резистентності, необхідну діяльність, щоб бути на крок попереду майбутніх загроз. Ключову роль у цій боротьбі також відіграє громадська обізнаність. Поширеними є неправильні уявлення про антибіотики, які, ймовірно, призведуть до неправильного використання та небезпечного ставлення, наприклад до самолікування. Необхідно пропагувати правильне

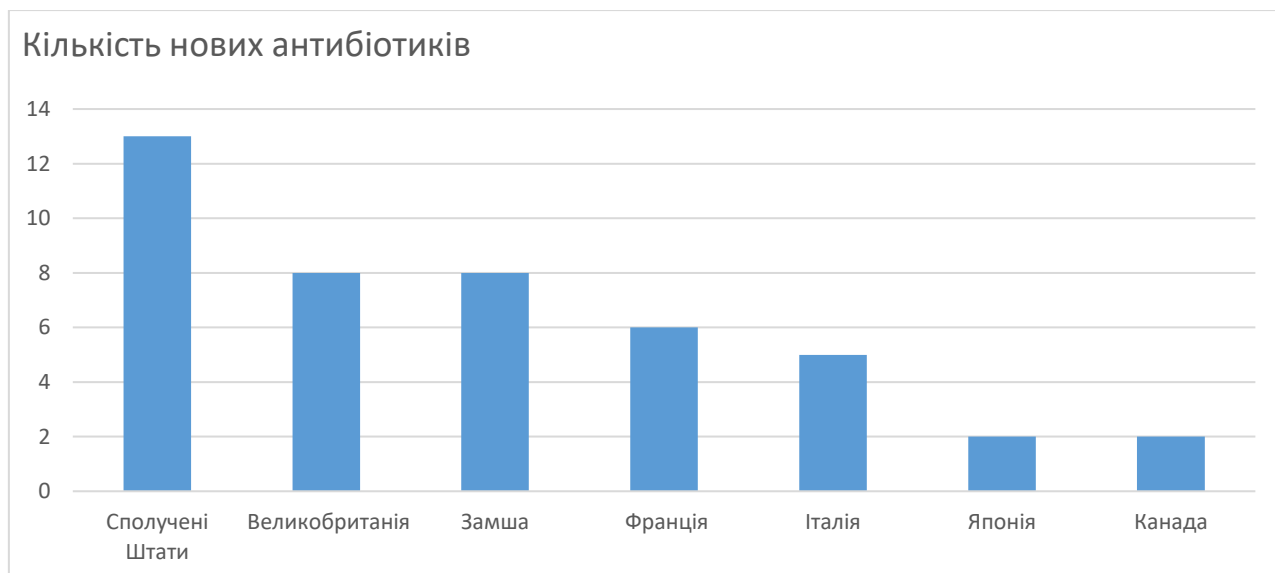
використання, інформуючи громадськість про те, що перед прийомом антибіотиків необхідно отримати медичну консультацію, і висвітлюючи варіанти симптомів, коли антибіотики будуть марними. Для покращення призначення антибіотиків медичні працівники також повинні проходити регулярну освіту та надавати їм оновлену правильну інформацію про антибіотики. Такі втручання, як антимікробна стратегія, забезпечують керівництво та підтримку, необхідні медичним працівникам для досягнення оптимального використання антибіотиків і зниження резистентності.[22]

3.2. Створення нових антибіотиків

«На відміну від інших галузей, відкриття ліків є складним багатогранним процесом. Жодна установа не забезпечує поетапного охоплення всіх аспектів розробки ліків, тому цей потенціал втрачається, якщо компанія не використовує його повністю, і зникає, коли цей потенціал їй потрібен найбільше», — говорить Махеш Пател, директор відділу досліджень і розробок Wockhardt. У 2016 році та пізніше світові виробники фармацевтичних препаратів почали об'єднуватися зі спільною метою використання альянс протимікробної промисловості для фінансування розробки антибіотиків як коаліції з понад 100 компаній приватного сектора зі штаб-квартирами в Швейцарії. Декілька компаній, які утворили — або раніше були частиною — альянсу, не мають антибіотиків або мають дуже мало антибіотиків у своїх клінічних портфоліо. Деякі члени альянсу взяли на себе зобов'язання через нещодавно створений фонд тимчасово заповнити фінансовий вакуум для розробки нових антибіотиків, поки не буде суттєвого фінансування з державних джерел. Згідно зі звітом 2022 року про стан інновацій в антибактеріальній терапії, який підтримує Організація біотехнологічних інновацій зазначає, що на малі фірми припадає 80% нових відкриттів антибіотиків, на великі фірми — 12%, а на некомерційні організації та університети — 8%.[23]

З 1980-х років не з'явилося нових класів антибіотиків. Клас — це група антибіотиків зі специфічним механізмом дії — наприклад, шляхом знищення бактерій або пригнічення їх розмноження — і які лікують певні типи інфекції. Антибіотики, які продавалися протягом останніх трьох десятиліть, є відгалуженнями ліків, які вже були відкриті. Важко знайти і створити дійсно нові антибіотики. Наука є складною, а процес досліджень і розробок тривалий, дорогий і часто марний. Щоб вивести новий антибіотик на ринок, може знадобитися 10-15 років і понад 1 мільярд доларів.[24]

«Рис.1.5» доступ Канади до 13 нових антибіотиків останнього покоління був нижчим, ніж у багатьох країнах у 2020 році.[25]



Було виявлено, що канадцям не вистачає 19 із 29 груп антибіотиків, які Всесвітня організація охорони здоров'я вважає резервними або крайніми антибіотиками. Ці протимікробні речовини мають вирішальне значення для лікування інфекцій, стійких до більшості ліків. Серед 29 резервних антибіотиків, 13 – нові класифіковані для різних способів лікування бактеріальних інфекцій. Інші країни, такі як США, Швеція та Великобританія, мали від 8 до 13 таких антибіотиків, доступних на своїх ринках. Станом на 2020 рік канадці мали на своєму ринку лише один із цих антибіотиків, а у 2021 році отримали ще один.

У випадках, коли пацієнт серйозно або невиліковно хворий, а існуючі методи лікування неефективні або невідповідні, медичні працівники Канади можуть отримати доступ до препарату, недоступного на канадському ринку, через спеціальну програму доступу Health Canada, якщо виробник погодиться на постачання препарату. У Канаді немає 11 із 13 нових антибіотиків. Відомо, що 9 із цих 11 антибіотиків були замовлені за програмою з 2012 по 2022 рік. Ми виявили, що Канадське агентство громадської охорони здоров'я, Santé Canada, Канадське агентство інспекції харчових продуктів і сільське господарство та сільське господарство Канади не зробили достатньо для впровадження необхідних заходів для боротьби зі стійкістю до антимікробних препаратів, досягнення повного епіднагляду та збереження ефективності основних протимікробних препаратів на медичному фронті. [25]

3.3. Контроль інфекцій та гігієна

Швидка ідентифікація інфекцій, стійких до антибіотиків на антибіотикограмі, важлива для антимікробного контролю, щоб лікарі та інші медичні працівники могли негайно розпочати втручання. За останні два десятиліття з моменту появи антибіотиків стандартні звичайні протимікробні заходи не принесли успіху в лікуванні інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги. Отримані результати також виправдовують розробку та використання кількох нових підходів для боротьби з різними патогенними мікроорганізмами в установах. Крім того, існує потреба забезпечити сучасні методи лікування для боротьби з інфекціями, відповідальними за резистентні збудники. Підсумовуючи, інтенсивні інфекційні технології будуть дуже важливі в майбутньому для контролю мультирезистентних інфекцій. Як результат вакцинації, використання антибіотиків буде менше, і нові механізми резистентності не будуть розроблені. [26]

Безсумнівно, гігієна рук є основною процедурою контролю та профілактики інфекцій, а також для усунення ризику передачі патогенних

мікроорганізмів. Це особливо корисно проти поширення MDROs, чий мікроорганізми особливо важко перемогти. Мікроорганізми, що вільно живуть на шкірі, класифікуються як тимчасова флора. Перехідні мікроорганізми – це ті мікроорганізми, які знаходяться на зовнішніх шарах шкіри, які можна легко видалити, і часто пов'язані з медичними працівниками, які контактують з пацієнтами або фомітами, і також можуть бути відповідальними за спричинення інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги.[27]

Стратегії боротьби зі стійкістю до антибіотиків включають правильне використання антибіотиків. Необхідно скоротити зловживання антибіотиками та ввести суворі правила та закони. Дослідження нових антибіотиків є цінним, але складним і дорогим завданням. Інфекційний контроль і гігієна, наприклад миття рук, запобігають поширенню мультирезистентних бактерій. Ефективне вирішення цієї проблеми вимагає міждисциплінарної координації та громадської обізнаності.

4. МІЖНАРОДНА ТА МІСЦЕВА ДІЯЛЬНІСТЬ

4.1. Діяльність Всесвітньої організації охорони здоров'я

У Національному плані дій щодо боротьби зі стійкими до антибіотиків бактеріями на 2020-2025 рр. зазначено, що він базуватиметься на попередньому 5-річному плані дій наступним чином: «додайте заходи, які, як доведено, знижують резистентність до антибіотиків і вже існують, як-от оптимізація використання антибіотиків як людьми, так і тваринами; продовжувати зосереджуватися на профілактиці інфекцій, щоб стримувати резистентні інфекції та зменшити кількість призначень антибіотиків; сприяти творчості в процесі розробки та впровадження діагностичних тестів і лікування; підкреслити та прийняти концепцію єдиного здоров'я, яка стосується взаємозв'язку між здоров'ям людини, здоров'ям тварин, здоров'ям рослин та здоров'ям навколишнього середовища; і збирайте та аналізуйте географічні дані, які відстежують території, де розвивається резистентність, щоб керувати створенням нових діагностичних і лікувальних заходів, а також покращувати координацію між країнами».[28]

Впровадження змін, які призведуть до оптимального інфекційного контролю та належної практики призначення антибіотиків. Визначення найкращих практик для різних рівнів догляду та забезпечення їх інтеграції та безперервності в різних дисциплінах в рамках Одного здоров'я, ціль 1: мобілізація всіх зацікавлених сторін для підтримки та схвалення рекомендацій щодо найкращої практики. Ціль 2: покращити тестування, збір даних і обмін даними, продовження підтримки співробітників лабораторії, забезпечення обслуговування випробувального обладнання та вдосконалення процедур тестування, електронний обмін інформацією про резистентність до антибіотиків та використання, встановлення та впровадження на практиці мінімальних стандартів вимірювання якості даних, переконайтеся, що є достатні ресурси для підтримки сховищ даних та ізоляції, запровадження нових федеральних

процедур і політики щодо безпечного та конфіденційного обміну та зберігання даних. Ціль 3: заохочувати розробку, впровадження та дослідження швидкої діагностики, вирішення непомірної ціни на деякі компоненти діагностичних тестів, подолання технічних проблем під час підготовки та отримання клінічних зразків, розпізнавання взаємодії ліків і мікробів, підвищення рентабельності інвестицій у нову діагностику. Ціль 4: проводити дослідження та створювати інноваційні методи лікування, вакцини та антибіотики, зниження високого рівня скорочення виробництва антибіотиків, пошук нових класів антибіотиків, ефективних проти грамнегативних бактерій, створення інших неантибіотичних методів лікування, скорочення затримки між завершенням і розповсюдженням результатів фундаментальних і прикладних досліджень. Ціль 5: розширення міжнародного співробітництва, створення всесвітньої угоди щодо перегляду міжнародних настанов, надання допомоги країнам, що співпрацюють, у більш точному виявленні розвитку та поширення стійкості до антибіотиків, вирішення потреби у значних і скоординованих ресурсах, таких як спроможність залучати спеціалістів для допомоги у стримуванні резистентності та створення ефективної глобальної мережі для виявлення та усунення стійкості до антибіотиків.[29]

4.2. Специфічні плани країн

Рекомендується об'єднання національних і міжнародних зусиль для запобігання, виявлення та контролю інфекцій, пов'язаних із збудниками, стійкими до антимікробних препаратів. Це стало основою резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я з 2015 року щодо резистентності до протимікробних препаратів, яка закликала країни розробити національні плани дій і співпрацювати з іншими країнами в їх реалізації. [30]

Основні моменти звіту Управління звітності уряду за 2020 рік : зроблено висновок, що чіткої величини чи тенденції стійкості до антибіотиків наразі не відомо. Частково проблема полягає у відсутності центральної системи моніторингу, коли різні частини Центрів контролю та профілактики захворювань

відстежують різні інфекції та захворювання. Після оприлюднення плану дій 2015 року CDC створив нові мережі для моніторингу появи резистентності до антимікробних препаратів, таких як: Мережа лабораторій антибіотикорезистентності у 2016 році, Програма нових інфекцій і Програма розширеного спостереження за ізолятами гонококів.[31]

4.3. Роль навчання та комунікацій

Глобальний план дій ВООЗ щодо антимікробної резистентності встановлює п'ять цілей, однією з яких є підвищення обізнаності, знань і розуміння антимікробної резистентності через спілкування, навчання та освіти. Освітні заходи для студентів медичних закладів є особливо важливими, оскільки ці майбутні спеціалісти, які призначають і видають антибіотики, відіграють важливу роль у стримуванні зловживання антимікробними препаратами. Дані попередніх досліджень свідчать про те, що студенти медичних закладів зазвичай мають недостатні знання про заходи профілактики та контролю інфекцій, а також про практику використання антибіотиків. Це вказує на нагальну потребу в цільових освітніх програмах, спрямованих на усунення дефіциту знань і ставлення до покращення раціонального використання антибіотиків. Усунення цієї прогалини може суттєво допомогти у посиленні боротьби з антимікробною інфекцією та покращити ефективне використання антибіотиків серед медичних працівників. Також важлива ефективність освітніх втручань і тренінгів щодо знань про антимікробну стійкість серед студентів.[32]

Щоб уникнути та боротися з поширенням стійкості до антибіотиків, необхідно: гарантувати створення сильного національного плану дій для боротьби зі стійкістю до антибіотиків; покращити нагляд за інфекціями, стійкими до антибіотиків; вдосконалювати політику, програми та заходи щодо запобігання інфекціям та контролю за ними; контролювати та сприяти раціональному використанню та доступу до якісних лікарських засобів; поширювати інформацію про наслідки стійкості до антибіотиків.[33]

З цього розділу можна зробити висновок, що проблема резистентності до антибіотиків потребує координації між медициною, сільським господарством та обізнаністю. Без цих заходів світ ризикує повернутися до епохи, коли звичайні хвороби стали смертельними.

ВИСНОВКИ

Стійкість до антибіотиків сьогодні є однією з найнебезпечніших загроз глобальному здоров'ю. Це спричиняє тривале перебування в лікарнях і збільшує смертність і витрати. Краще розуміння місцевого бактеріального середовища дає змогу створити об'єктивну поведінку, засновану на інформації.

Сучасна проблема мультирезистентності існує головним чином у грамнегативних бактерій, а саме: ентеробактерій, *A. baumannii* та, рідше, *P. aeruginosa*. Поширення цих надзвичайно стійких мікробів і відсутність нових антибіотиків створюють все більш часту загрозу терапевтичних тупиків. Щоб впоратися з цією реальністю, відповідь полягає не в тому, щоб шукати продукт, який запобігатиме розвитку резистентності, оскільки бактерії завжди знаходять спосіб адаптуватися, а в тому, щоб зберегти ефективність існуючих антибіотиків якомога довше. Окрім дослідження та розробки нових антибіотиків, елементарними та неминучими залишаються проста профілактика та боротьба з інфекціями, викликаними мульти- чи сильно стійкими бактеріями, щоб уникнути їх поширення та появи.

Оскільки поширення резистентності також сильно корелює з інтенсивністю тиску селекції, надія покладається виключно на спробу зупинити це поширення шляхом розумного, інтенсивного та раціонального застосування антибіотиків.

Необхідно також розробити та оновити різноманітні програми для моніторингу резистентності бактерій до антибіотиків на національному та місцевому рівнях, щоб забезпечити динамічну та цілеспрямовану адаптацію різних терапевтичних та профілактичних схем проти цього типу бактерій.

ЛІТЕРАТУРА

- 1- Habboush, Yacob. and Nilmarie Guzman. “Antibiotic Resistance.” StatPearls, StatPearls Publishing, 20 June 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277>
- 2- https://health-ua.com/inf_zabolevaniya/antibiotikorezistentnist/63909-stan-antibiotikorezistentnost-v-ukran-rezultati-doslidzhennya-aura-chastina-2
- 3- Gil-Gil, Teresa et al. “Antibiotic resistance: Time of synthesis in a post-genomic age.” Computational and structural biotechnology journal vol. 19 3110-3124. 21 May. 2021 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/34141134/>
- 4- Munita JM.Arias CA.Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr.2016
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- 5- Munita JM.Arias CA. . Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr.2016 <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- 6- Jian, Zonghui et al. “Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control.” Journal of basic microbiology vol. 61,12 (2021)
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jobm.202100201>
- 7- <https://dila.ua/innovation/antibiotic-resistance.html>
- 8- Munita JM.Arias CA.Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr.2016
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- 9- Baquero, Fernando. “Threats of antibiotic resistance: an obliged reappraisal.” International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology vol. 24,4 (2021) <https://doi.org/10.1007/s10123-021-00184-y>
- 10- <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-239951-antimikrobna-rezistentnist-ta-organizatsijni-pitannya-administruvannya-antimikrobnih-preparativ-v-ukrayini>

- 11- Liang Z, Liang Z, Hu HW, et al. Food substances alter gut resistome: Mechanisms, health impacts, and food components. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2025. <https://europepmc.org/article/MED/40047321>
- 12 - Okeke, Iruka N et al. "The scope of the antimicrobial resistance challenge." *Lancet* (London, England) vol. 403,10442 (2024)
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(24\)00876-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(24)00876-6)
- 13 - Patangia, Dhrati V et al. "Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health." *MicrobiologyOpen* vol. 11,1 (2022)
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mbo3.1260>
- 14- Seekatz, Anna Maria et al. "The role of the gut microbiome in colonization resistance and recurrent *Clostridioides difficile* infection." *Therapeutic advances in gastroenterology* vol. 15 17562848221134396. 18 Nov. 2022
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/36425405/>
- 15- <https://popsciences.universite-lyon.fr/ressources/antibioresistance-comment-eviter-une-crise-mondiale/>
- 16- Samuel Belaud. Antibiorésistance : comment éviter une crise mondiale ?. Université Claude Bernard Lyon 1 23 mai 2023.
<https://popsciences.universite-lyon.fr/ressources/antibioresistance-comment-eviter-une-crise-mondiale/>
- 17- Groupe de la Banque mondiale. 19 septembre 2016.
<https://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-global-economic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis#:~:text=Cette%20%C3%A9tude%20montre%20que%2C%20selon,dans%20les%20pays%20en%20d%C3%A9veloppement>

18- Bunduki, Gabriel Kambale et al. “Antimicrobial resistance in a war-torn country: Lessons learned in the Eastern Democratic Republic of the Congo.” One health (Amsterdam, Netherlands) vol. 9 100120. 16 Dec. 2019

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-7714\(19\)30074-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-7714(19)30074-6)

19- Stec, Joanna et al. “Opportunistic Pathogens of Recreational Waters with Emphasis on Antimicrobial Resistance-A Possible Subject of Human Health Concern.” International journal of environmental research and public health vol. 19,12 7308. 14 Jun. 2022 <https://www.mdpi.com/resolver?pii=ijerph19127308>

20- Urban-Chmiel, Renata et al. “Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review.” Antibiotics (Basel, Switzerland) vol. 11,8 1079. 9 Aug. 2022

<https://www.mdpi.com/resolver?pii=antibiotics11081079>

21 - Stegemann, Miriam. “Antibiotic Stewardship” [Antibiotic stewardship]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin vol. 118,6 (2023)

<https://dx.doi.org/10.1007/s00063-023-01047-2>

22- Capuozzo, Maurizio et al. “Optimizing Antibiotic Use: Addressing Resistance Through Effective Strategies and Health Policies.” Antibiotics (Basel, Switzerland) vol. 13,12 1112. 21 Nov. 2024 <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/12/1112>

23- Whither New Antibiotics? Ed. Sunita Narain. DOWN TO EARTH, 16-31 JULY 2023. https://health-ua.com/inf_zabolevaniya/antimikrobnaterapiia/77401-de-nov-antibiotiki-chastina-2

24- wellcome. article was first published on 21 January 2020.

<https://wellcome.org/news/why-is-it-so-hard-develop-new-antibiotics>

25- _D’après des données de l’OMS et Oxford University Press, Patient Access in 14 High Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug

Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010 2020, 2022 et Santé Canada, Base de données sur les produits pharmaceutiques. https://www.oag-bvg.gc.ca/internet/Francais/att_f_44347.html

26 - Elbehiry, Ayman et al. “The Development of Technology to Prevent, Diagnose, and Manage Antimicrobial Resistance in Healthcare-Associated Infections.”

Vaccines vol. 10,12 2100. 8 Dec. 2022

<https://www.mdpi.com/resolver?pii=vaccines10122100>

27- Sartelli, Massimo et al. “Preventing and Controlling Healthcare-Associated Infections: The First Principle of Every Antimicrobial Stewardship Program in Hospital Settings.” Antibiotics (Basel, Switzerland) vol. 13,9 896. 20 Sep. 2024

<https://www.mdpi.com/resolver?pii=antibiotics13090896>

28- PCAST (President’s Council of Advisors on Science and Technology). National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria, 2020-2025. Washington, DC: The White House. Federal Task Force on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577283/>

29- FTF CARB (Federal Task Force on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria). National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria 2020-2025. Washington, DC: Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation, Department of Health and Human Services; 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577283/box/box7-6/?report=objectonly>

30- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Antibiotic resistance threats in the United. States, 2019. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532> .

31- GAO. Antibiotic resistance: Additional federal actions needed to better determine magnitude and reduce impact. Washington, DC: Government Accountability Office; 2020. <https://www.gao.gov/high-risk-list>

32- Orok, Edidiong et al. “Impact of educational intervention on knowledge of antimicrobial resistance and antibiotic use patterns among healthcare students: a pre- and post-intervention study.” *BMC medical education* vol. 25,1 283. 20 Feb. 2025

<https://bmcmmededuc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-025-06856-x>

33- Résistance aux antibiotiques, l'OMS. 2020

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

АНОТАЦІЯ :

Антибіотикорезистентність є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в 21-му столітті та загрозою повернути назад успіхи медицини за останні десятиліття. У цій кваліфікаційній роботі розглядаються різні характеристики антибіотикорезистентності, включаючи його механізми розвитку, наслідки та шляхи їх подолання. Робота розпочинається з історичного контексту та важливості проблеми, наголошується на швидкому поширенні антибіотикорезистентності через нераціональне та недопустиме застосування антибіотиків у медицині, сільському господарстві та ветеринарії.

У роботі описуються генетичні та негенетичні механізми резистентності, включно з тим, як бактерії набувають і поширюють гени резистентності через горизонтальну передачу генів, мутації та інші стратегії виживання. У роботі також пояснюються медичні та економічні наслідки антибіотикорезистентності, зокрема, підвищення захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я, а також його вплив на світову систему охорони здоров'я.

Значна частина роботи присвячена втручанням проти антибіотикорезистентності, включаючи раціональне використання антибіотиків, розробку нових антимікробних засобів і політику інфекційного контролю. Згадуються міжнародні агентства, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і національні плани дій, включаючи моніторинг, освіту та обізнаність широкої громадськості. Підкреслена нагальність колективних міжнародних дій щодо стримування побічних реакцій медичними працівниками, дослідниками, політиками та представниками широкої громадськості. Робота пропонує збільшити інвестиції в дослідження та інновації нових антибіотиків, вдосконалення діагностичних інструментів і сприяння раціональному використанню антибіотиків для підтримки ефективності існуючих засобів.

ABSTRACT:

Antibiotic resistance is one of the most pressing public health challenges in the 21st century, and the threat of reversing the triumph of medicine in recent decades. This qualification essay discusses various characteristics of Antibiotic resistance , including its mechanisms, consequences, and mechanisms for overcoming them. The article begins with the historical context and importance of the problem, emphasizing the rapid spread of antibiotic resistance due to the unjustified and inadmissible use of antibiotics in medicine, agriculture, and veterinary medicine.

The book describes in detail the genetic and non-genetic mechanisms of resistance, including how the bacteria acquire and spread the resistance genes through horizontal gene transfer, mutations, and other survival strategies. It also explains the medical and economic consequences of antibiotic resistance, including increased morbidity, mortality, and healthcare costs, and its impact on the world's healthcare systems.

A lot of the work is dedicated to interventions against antibiotic resistance , including rational antibiotic use, development of new antimicrobials and infection control policy. Reference is given to global agencies, the World Health Organization (WHO), and to national plans of action including monitoring, education and awareness among the general public. The urgency of collective international action to curb adverse reactions by healthcare professionals, researchers, policymakers, and the general public is emphasized. The article calls for increased investment in research and innovation of new antibiotics, improved diagnostic tools and facilitation of rational use of antibiotics to maintain efficacy of existing remedies.