

**DIAGNOSING ACUTE ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY AS AN ACTUAL PROBLEM OF FORENSIC MEDICINE***V.D. Mishalov<sup>1</sup>, S.V. Kozlov<sup>4</sup>, I.V. Irkin<sup>1</sup>, A.O. Havryliuk<sup>3</sup>, I.A. Fedotova<sup>2</sup>*

**Abstract.** The article highlights the current state of diagnosing the acute ischemic myocardial injury. The possibilities of application of various additional methods of research and their effectiveness have been considered. Taking into consideration the shortcomings of most of the known methods of diagnosing and the state of ensuring the regional bureaus of forensic medical examination, the necessity of the development of new research methods for pathologically changed tissues, has been justified.

**Key words:** acute ischemic injury, laser polarimetry, myocardium.

<sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>3</sup>Vinnitsa National Medical University

<sup>4</sup>Dnipropetrovsk Medical Academy

Рецензент – проф. В.Т. Бачинський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 231-233

Надійшла до редакції 17.11.2014 року

© В.Д. Мішалов, С.В. Козлов, І.В. Іркін, А.О. Гаврилюк, І.А. Федотова, 2014

УДК 615.33:614.31+615.015.8

*В.В. Патрабой, Д.В. Ротар*

**ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ – НОВА ЗАГРОЗА ФОРМУВАННЮ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті обговорені основні напрямки використання протимікробних засобів у харчовій промисловості та наслідки формування антибіотикорезистентного резервуару мікроорганізмів для системи охорони здоров'я. Основний наголос зроблений на відмінностях у контролі за використанням антибіотиків у тваринництві в Європейському Союзі, США та Україні,

а також якістю інформування служб охорони здоров'я про виявлення резистентних штамів мікроорганізмів.

**Ключові слова:** продукти харчування, протимікробні засоби, мікроорганізми, антибіотикорезистентність.

Відкриття протимікробних засобів у ХХ ст. сприяло зниженню смертності від інфекційних хвороб серед людей. Ветеринарна галузь стала активно впроваджувати протимікробні засоби у тваринництві як лікувальні та профілактичні засоби. Препарати з антимікробними властивостями, які були використані в лікуванні, можуть зберігатися в харчових продуктах із тваринної сировини. Тому важливою є проблема скринінгового виявлення в ній антимікробних залишків. Дослідження продуктів харчування тваринного походження на наявність антибіотиків почалося незабаром після уведення антибактеріальної терапії у ветеринарній медицині [1]. Спочатку це, в основному, був моніторинг їх застосування в молочній промисловості для запобігання проблемам у ферментації молочної продукції, але з початку 1970-х років стали нормуватись і м'ясні продукти [21]. Субтерапевтичні концентрації протимікробних препаратів, як правило, додаються в корми для тварин або джерел питної води як стимулятори росту і є невід'ємною частиною свинарства з початку 1950-х років [11]. Деякі протимікробні засоби, що використовуються для лікування тва-

рин або стимулювання їх росту, у сільському господарстві також використовуються для боротьби з хворобами в людей. Таке застосування антибіотиків призводить до перехресної резистентності в бактерій до протимікробних препаратів, що використовуються в медицині, та виникнення стійких мікроорганізмів, а їх передача від тварин до людини призводить до інфекцій, що тяжко піддаються лікуванню.

Одним із нових шляхів формування резистентних штамів є харчовий. Основною функцією харчових препаратів є продовження терміну придатності і збереження якості продуктів. Більшість традиційних харчових препаратів мають обмежене застосування в зв'язку з рН або хімічною взаємодією з компонентами продукту. Але це не зупиняє застосування протимікробних засобів у харчовій промисловості. Так, через ризик втрати чи псування продуктів виробники використовують різні методи обробки продуктів для знищення мікроорганізмів: від фізичної їх інактивації до додавання хімічних речовин. Протимікробні препарати, у тому числі хімічні дезінфікуючі засоби, що додаються в продукти харчування чи упаков-

© В.В. Патрабой, Д.В. Ротар, 2014

ки, пригнічують ріст або знищують мікроорганізми, які призводять до їх псування. Використовується велика кількість антибіотиків широкого спектра, тому необхідні додаткові дослідження, такі, як вивчення ефективності антимікробних комбінацій і протимікробних препаратів у поєднанні з фізичними методами, крім того, вивчення впливу антибіотиків у їжі на формування стійких штамів мікроорганізмів [6]. Антибіотики застосовуються так широко і так довго, що антибіотикорезистентність стала однією з основних загроз здоров'ю населення, адже може настати час, коли антибактеріальні препарати будуть неактивними відносно будь-яких штамів мікроорганізмів [8].

Тобто, використання таким чином антибіотиків може призвести до формування потенційного резервуару для поширення резистентних бактерій [20]. Як було доведено, бактерії здатні легко обмінюватися генетичною інформацією в навколишньому середовищі, що дозволяє передачу різних механізмів резистентності від однієї бактерії до іншої [13, 14]. Передача генів, що кодують стійкість до антибіотиків фекальних, ґрунтових та водних мікроорганізмів, відбувається через кращу їх стійкість до умов зовнішнього середовища [19]. Тривале застосування та кумуляція антибіотиків потенційно впливають на виникнення резистентності до антибіотиків, на сталість чи рухливість генів, які її кодують. Ряд документів і звітів підтверджує зв'язок між застосуванням антибіотиків у харчовій промисловості та антибіотикорезистентністю в клініці [26].

Антибіотики, що використовуються у тваринництві, можуть потрапляти в навколишнє середовище, зокрема при виробництві антибіотиків, утилізації невикористаних препаратів та контейнерів, а також шляхом застосування відходів матеріалів, що містять ліки. Потрапляння антибіотиків у довкілля буває при аваріях на виробництві, розпиленні часток кормів, а також із рештками тварин і відходами. Багато антибіотиків не повністю всмоктуються в кишечнику, що призводить до екскреції вихідної сполуки та її метаболітів [22]. Практика внесення в ґрунт гною сприяє поширенню антибіотиків у навколишньому середовищі. Вони можуть транспортуватися в підземні води та поверхневі ґрунти [23].

Антибіотики складають групу органічних сполук, що мають широкий спектр функціональних груп, які впливають на їх хімічні властивості, характеризуються гідрофобністю, їх розчинність у воді інколи перевищує 1г/л. Тобто окремі антибіотики здатні легко поширюватись і накопичуватись у середовищі [7, 18].

До 50-х років ХХ ст. інформація про накопичення антибіотиків у природних умовах була обмежена. Так, згідно з дослідженнями ґрунтів, де розміщували рештки тваринницького виробництва, виявлено антибіотики групи тетрациклінів (198 і 7,3 мкг/кг), а в зразках води виявлено антибактеріальний сульфаніламідний препарат сульфадимезин [24]. Наявність антибактеріальних

препаратів у зовнішньому середовищі призводить до постійного їх контакту з мікроорганізмами і сприяє формуванню резистентності.

Велика кількість мікроорганізмів, які живуть у гної, часто стають стійкими до антибіотиків, які застосовуються у тваринництві. Так, у відходах свиней виявили, що 97 % *E.coli* стійких, принаймні до одного із таких антибактеріальних засобів: ампіцилін, хлорамфенікол, канаміцин, стрептомицин, сульфаніламід, тетрациклін [17]. Hellweger et al. [16] виявили, що 71 % *Enterococcus fecalis*, виділених із відходів свинарських ферм, були стійкими до тетрацикліну. У відстійниках відходів тваринництва від 4 до 32 % мікроорганізмів резистентні до тилозину [25]. Ці дані підкреслюють ту проблему, що стосується застосування антибіотиків у сільському господарстві, часто з акцентом на розвиток стійких до антибіотиків бактерій, механізмів переносу генів і наступних ризиків для здоров'я людини. Через збільшення числа стійких штамів було піднято питання про те, що одним із чинників, який призводить до антибіотикорезистентності, є широке застосування протимікробних препаратів у тваринництві [8].

Для встановлення норм вмісту антибіотиків у продуктах є декілька проблем. Перш за все, спектр антибіотиків, які використовуються у тваринництві, є широким та лабільним. Крім того, у багатьох випадках антибіотики піддаються метаболізму або взаємодії з іншими речовинами. Так, більшість із них після споживання тваринами окиснюються, гідролізуються або піддаються глюкуронуванню, зв'язуванню з гліцином або сульфуванню. Такі метаболіти часто більш токсичні, ніж вихідні сполуки. Наприклад, нітрофурани швидко перетворюються в токсичні метаболіти і залишаються стабільними протягом тривалих періодів [10].

По-друге, часто антибіотики знаходяться в продуктах у дуже малій кількості, й у різних країнах існують різні норми, а також для багатьох продуктів не існує встановленого максимального рівня залишків. І нарешті, дуже важливий склад матеріалу, який перевіряється на наявність антимікробних засобів. Регулюючий контроль залишків препаратів у м'ясі, молоці, яйцях або меді, як правило, виконується шляхом аналізу продукції тваринництва. Всі ці продукти, за винятком меду, багаті на білок (від 3 % у молоці, до 20 % у м'ясі), що утруднює виявлення антибіотиків, якщо вони зв'язуються білком. Антибіотики містять значну кількість двовалентних і тривалентних катіонів, що утворюють комплекси з деякими антибактеріальними засобами, збільшуючи їх накопичення в різних тканинах [9].

В Європейському Союзі (ЄС) були прийняті заходи з протистояння цій загрозі. Терапевтичне ветеринарне використання антибіотиків в ЄС регулюється, в основному, Директивою 2001/82/ЄС [12], яка встановлює процедуру авторизації для ветеринарних препаратів. На додаток до терапевтичного застосування, антибіотики викори-

стовуються в субклінічних дозах як стимулятори росту у тваринництві з початку 50-х років. Ця практика призвела до реєстрації збільшення стійкості бактерій до антибіотиків. В Європі, зокрема, використання авопарцину призвело до формування резистентних штамів до важливого в клінічній практиці антибіотика, ванкоміцину, що викликало заклопотаність у зв'язку із селекцією ванкоміцинрезистентних штамів ентерококів у харчовому ланцюзі. Це призвело до заборони використання авопарцину, спочатку в деяких державах-членах, а потім у ЄС у 1997 році. Згодом, у 2006 році, застосування антибіотиків як стимуляторів росту було повністю заборонено в ЄС. У свою чергу, Європейська заборона на використання антибіотиків як стимуляторів росту не призвела до негативних наслідків у тваринництві, а навпаки, була відмічена тенденція до зменшення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. В інших частинах світу, особливо в США, застосування антибіотиків як стимуляторів росту триває. Але в США існує система контролю за ліками і продуктами, яка обмежує застосування медичних препаратів у тваринництві, та створено декілька законодавчих актів, що регламентують їх використання. Крім цього, впроваджена тактика скорочення ризику поширення генів антибіотикорезистентності, що контролює наявність антибіотичних препаратів у кормах.

В Європейському Союзі збором і контролем за застосуванням протимікробних засобів займається організація EURO-ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). У США контролем резистентності мікроорганізмів займаються Центр з контролю і профілактики захворювань (CDC) та Центр науки в інтересах суспільства (CSPI). На їх основі діє Національна система моніторингу резистентності до антибіотиків (NARMS). У цій країні розроблена база даних таких випадків хвороб, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, що виявлені в продуктах тваринництва, з метою повідомлення співробітників органів охорони здоров'я та громадськості, та для заохочення ретельного відстеження цих спалахів у майбутньому. Каталогізація хвороб харчового походження, пов'язаних із стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, є важливим кроком у розумінні зв'язку між застосуванням найпоширеніших антибіотиків у тваринництві та медицині, сприяє вирішенню цієї проблеми [15]. Європейський досвід показує, що є альтернативи практики заборони на використання антибіотиків як стимуляторів росту.

Контролем за застосуванням антибіотиків в Україні займається Державна санітарно-епідеміологічна служба України, яка має у своєму штаті акредитовані лабораторії та працює згідно з Державними санітарними нормами та правилами «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» [2]. У свою чергу, МОЗ України створено комісію з контролю за раціональним застосуван-

ням антибактеріальних та противірусних препаратів: наказ МОЗ України № 489/111 від 24.12.2002 р. [5] та наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 [3], які передбачають організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів. Організовано Науковий центр із моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що викликають неспецифічні інфекційні захворювання органів дихання [4]. Ці заходи та документи забезпечують контроль за застосуванням антибіотиків у медицині. Проте невирішеним питанням в Україні залишається проблема двостороннього контролю за поширеністю антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів із харчового ланцюга в зовнішнє середовище та спричинення захворюваності в людей.

Отже, узгодження напрямів використання антибіотиків у ветеринарії та медицині має стати ключовим питанням у проблемі подолання антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Реєстрація та каталогізація резистентних штамів із харчового ланцюга повинні забезпечити якісне інформування системи охорони здоров'я про спектр антибактеріальних засобів, які варто використовувати з обережністю. Відповідальне використання антибактеріальних засобів важливе для збереження їх терапевтичної цінності.

#### Література

1. Буценко Л.М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів / Л.М. Буценко, Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог. – К.: НУХТ, 2009. – 154 с.
2. Наказ № 1140 від 29.12.2012 «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» МОЗ України». – 2013. – режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0088-13#n14>.
3. Наказ № 236 від 04.04.2012 «Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів» МОЗ України. – 2012. – режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0912-12>.
4. Наказ № 42/500 від 07.07.2012 «Про створення Наукового центру з моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів неспецифічних інфекційних захворювань органів дихання в Україні» МОЗ України, НАМН України. - 2012. - режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120707\\_500.html](http://moz.gov.ua/ua/print/dn_20120707_500.html).
5. Наказ № 489/111 від 24.12.2002 «Про створення Комісії з контролю за раціональним використанням антибактеріальних та противірусних засобів в Україні» МОЗ України, НАМН України. – 2002. – режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2173>.
6. Aarestrup F.M. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies / F.M. Aarestrup, H.C. Wegener, P. Collignon // Expert Review of Antimicrobial Therapy. – 2008. – Vol. 6, № 5. – P. 619-635.
7. Antibiotic resistance in swine-manure-impacted environments / J. Chee-Sanford, S. Maxwell, K. Tsau [et al.] // Antimicrobial Resistance in the Environment – Wiley-Blackwell, 1<sup>st</sup> ed., 2012. – P. 203-223.
8. Antimicrobial drug resistance in Escherichia coli from humans and food animals, United States, 1950-2002 /

- D.A. Tadesse, S. Zhao, E. Tong [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 741-750.
9. Armağan Ö. Overview on liquid chromatographic analysis of tetracycline residues in food matrices / Ö. Armağan // Food Chemistry. – 2011. – Vol. 127, № 11. – P. 197-203.
  10. Broad specificity indirect competitive immunoassay for determination of nitrofurans in animal feeds / J. Li, J. Liu, H.C. Zhang [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 678, № 1. – P. 1-6.
  11. Cogliani C. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe / C. Cogliani, H. Goossens, C. Greko // Microbe. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 274-279.
  12. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the council / Official J. of the European Communities. – 2001. – P. 1-66.
  13. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste / J.C. Chee-Sanford, R.I. Mackie, S. Koike [et al.] // Journal of Environmental Quality. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 1086-1090.
  14. Fate and transport of antimicrobials and antimicrobial resistance genes in soil and runoff following land application of swine manure slurry / S.R. Joy, L.S. Bartelt-Hunt, D.D. Snow [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2013. – Vol. 47, № 21. – P. 12081-12088.
  15. Halloran J. The overuse of antibiotics in food animals threatens public health / J. Halloran // Consumer union. Policy & action for consumer reports. – 2012. – режим доступу: <https://consumersunion.org/news/the-overuse-of-antibiotics-in-food-animals-threatens-public-health-2/>.
  16. Hellweger F.L. Simple model of tetracycline antibiotic resistance in aquatic environment: accounting for metal coselection / F.L. Hellweger // Journal of Environmental Engineering. – 2013. – Vol. 139, № 6. – P. 913-921.
  17. Jones S.E. Dairy farm age and resistance to antimicrobial agents in *Escherichia coli* isolated from dairy topsoil / S.E. Jones, J.M. Burgos // Current Microbiology. – 2011. – Vol. 62, № 4. – P. 1139-1146.
  18. Joy R.S. Fate of antimicrobials and antimicrobial resistance genes in simulated swine manure storage / R.S. Joy, Xu Li, D.D. Snow // Science of The Total Environment. – 2014. – Vol. 481. – P. 69-74.
  19. Li J. Plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic residues in wastewater and soil adjacent to swine feedlots: potential transfer to agricultural lands / J.Li, T.Wang, B.Shao // Environmental Health Perspectives. – 2012. – Vol. 120, № 8. – P. 1144-1149.
  20. Novais C. Spread of multidrug-resistant *Enterococcus* to animals and humans: an underestimated role for the pig farm environment / C. Novais, A.R. Freitas, E.Silveira // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 12. – P. 2746-2754.
  21. Pikkemaat M.G. Microbial screening methods for detection of antibiotic residues in slaughter animals / M.G. Pikkemaat // Anal. Bioanal. Chem. – 2009. – Vol. 395, № 4. – P. 893-905.
  22. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China / X. Pan, Z. Qiang, W. Ben [et al.] // Chemosphere. – 2011. – Vol. 84, № 5. – P. 695-700.
  23. Tetracycline resistance genes persist at aquaculture farms in the absence of selection pressure / M. Tamminen, A. Karkman, A. Lõhmus [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 386-391.
  24. Spielmeyer A. Simultaneous determination of 14 sulfonamides and tetracyclines in biogas plants by liquid-liquid-extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry / A. Spielmeyer, J. Ahlborn, G. Hamscher // Anal. Bioanal. Chem. – 2014. – Vol. 406, № 11. – P. 2513-2524.
  25. Whitehead T.R. Stored swine manure and swine faeces as reservoirs of antibiotic resistance genes / T.R. Whitehead, M.A. Cotta // Letters in Applied Microbiology. – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 264-267.
  26. Wright G.D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? / G.D. Wright // Current Opinion in Microbiology. – 2010. – Vol. 13, № 5. – P. 589-594.

## ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ - НОВАЯ УГРОЗА ФОРМИРОВАНИЮ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

*В.В. Патрабой, Д.В. Ротарь*

**Резюме.** В статье обсуждены основные направления использования противомикробных средств в пищевой промышленности и последствия формирования антибиотикорезистентного резервуара микроорганизмов для системы здравоохранения. Основное ударение сделано на различиях в контроле за использованием антибиотиков в животноводстве в Европейском Союзе, США и Украине, а также качеством информирования служб здравоохранения о выявлении резистентных штаммов микроорганизмов.

**Ключевые слова:** продукты питания, противомикробные средства, микроорганизмы, антибиотикорезистентность.

## ANTIMICROBIAL AGENTS IN FOOD PRODUCTS AS A NEW THREAT OF FORMATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MICROORGANISMS

*V.V. Patraboy, D.V. Rotar*

**Abstract.** In the article there have been discussed the main directions of use of antimicrobial agents in the food industry and the consequences of formation of reservoir of antibiotic resistance of microorganisms for the healthcare system. The main emphasis was made on the differences between the control of use of antibiotics in animal husbandry in the European Union, the USA and Ukraine, as well as the quality of informing healthcare services about detection of resistant strains of microorganisms.

**Key words:** food product, antimicrobial agents, microorganisms, antibiotic resistance.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 233-236

Надійшла до редакції 07.10.2014 року