

УДК 615.065:616.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Обзорная статья | Review



Устойчивость к антимикробным средствам — фактор риска системы биобезопасности

С.Н. Орехов^{1,✉}, А.А. Мохов², А.Н. Яворский²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина (МГЮА)», Садовая-Кудринская ул., д. 9, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Орехов Сергей Николаевич sorekhov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Устойчивость патогенных микроорганизмов к антимикробным средствам в последние годы стала глобальной проблемой, которая угрожает здоровью людей, животных и представляет риск для биобезопасности России.

Цель. Проанализировать распространенность устойчивости к антимикробным средствам, рассмотреть риски и негативные медицинские последствия этого биологического явления и представить направления оптимизации применения существующих и поиска новых антимикробных средств.

Обсуждение. Возникновение устойчивости к антибиотикам у бактерий является естественным биологическим процессом. Селекция устойчивых микроорганизмов происходит постоянно при использовании всего спектра антимикробных средств в здравоохранении, сельском хозяйстве и других сферах. Контроль за этими процессами осуществляет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта «Глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS)». В России принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» и создана нормативная правовая база, на основе которой действует государственная система профилактики развития и распространения микробной устойчивости. Для реализации стратегии предотвращения распространения устойчивости к антибиотикам проводятся организационные мероприятия и создаются инновационные лекарственные средства, действие которых основано на понимании молекулярных механизмов развития инфекции и микробной устойчивости. В обзоре рассмотрены основные подходы к дизайну некоторых поисковых исследований и оценке антимикробной активности полученных инновационных молекул. Быстрое развитие синтетической биологии повышает вероятность появления искусственно созданных патогенных биологических агентов, обладающих высокой вирулентностью и устойчивостью к антимикробным средствам, которые создают риски искусственных эпидемий.

Выводы. Система предупреждения устойчивости к антимикробным средствам в нашей стране должна относиться к числу стратегически значимых медицинских технологий, которые обеспечивают биобезопасность государства и общества.

Ключевые слова: антимикробные средства; антимикробная резистентность; факторы риска; нормативно-правовая база; организационные мероприятия; инновационные антибиотики; биобезопасность

Для цитирования: Орехов С.Н., Мохов А.А., Яворский А.Н. Устойчивость к антимикробным средствам — фактор риска системы биобезопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):336–347. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© С.Н. Орехов, А.А. Мохов, А.Н. Яворский, 2023

Antimicrobial Resistance: A Risk Factor for the Biosafety System

Sergey N. Orekhov^{1,✉}, Alexander A. Mokhov², Alexander N. Yavorsky²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Kutafin Moscow State Law University (MSAL),
9 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Sergey N. Orekhov** sorekhov@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. In recent years, antimicrobial resistance in pathogenic microorganisms has become a global problem that threatens the health of humans and animals and poses a risk to the biosafety of Russia.

Aim. The study aimed to analyse the prevalence of antimicrobial resistance, consider the risks and medical consequences of this biological phenomenon, and suggest ways to optimise the use of existing antimicrobial agents and search for new ones.

Discussion. The emergence of antibiotic resistance in bacteria is a natural biological process; the selection of resistant microorganisms occurs constantly with the use of the entire spectrum of antimicrobial agents in healthcare, agriculture, and other fields. The World Health Organisation (WHO) monitors these processes using the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Russia has adopted the Strategy to prevent the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation to 2030. The country has established a regulatory framework that supports the operation of the national antimicrobial resistance prevention system. The strategy to prevent the spread of antimicrobial resistance is being implemented through making organisational arrangements and developing novel medicines with mechanisms of action based on an understanding of the molecular mechanisms of infection and resistance. This review considers the main approaches to designing exploratory studies and evaluating the antimicrobial activity of the innovative molecules obtained. The rapid development of synthetic biology increases the likelihood of creating synthetic biological pathogens with high virulence and resistance to antimicrobial agents, which might pose risks of artificial epidemics.

Conclusions. The antimicrobial resistance prevention system in Russia should be considered a strategically essential medical technology ensuring the biosafety of the country and the people.

Key words: antimicrobial agents; antimicrobial resistance; risk factors; legal and regulatory framework; innovative antibiotics; organisational arrangements; biosafety

For citation: Orekhov S.N., Mokhov A.A., Yavorsky A.N. Antimicrobial resistance: a risk factor for the biosafety system. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):336–347. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-336-347>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of the federal academic leadership programme Priority 2030.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

За последние тридцать лет темпы и масштабы вспышек новых инфекционных заболеваний значительно возросли. Глобализация международной торговли и транспортных пассажиропотоков способствует малой эффективности общих карантинных мер по распространению возбудителей инфекционных заболеваний. Наглядным примером уязвимости сложившейся в прошлом системы санитарно-эпидемиологического надзора является пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная новым коронавирусом

SARS-CoV-2, ставшая самым масштабным испытанием для здоровья человечества в XXI веке [1]. Пандемия COVID-19 сопровождалась серьезными социально-экономическими, медицинскими и демографическими последствиями [2]. При этом наибольшему риску инфицирования и заболевания подвергались медицинские работники [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 10.05.2023 общее число заболевших COVID-19 в мире составило 765 903 278 человек, а 6 927 378 случаев закончилось летальным исходом¹. В условиях

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table>

пандемии COVID-19 лечение огромных контингентов пациентов проводилось с широким и зачастую избыточным использованием антибиотиков, что обострило интерес к проблеме развития антибиотикорезистентности². Министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Мурашко, участвуя в Интерактивном диалоге высокого уровня Генеральной ассамблеи ООН по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам, отметил широкое применение, а подчас и нецелесообразный прием антибиотиков и противовирусных препаратов во время пандемии COVID-19³.

Термин «антибиотикорезистентность», по определению ВОЗ, является частью более широкого понятия «антимикробная резистентность» (antimicrobial resistance, AMP). В это понятие входит развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, противовирусным, противогрибковым и антипаразитарным веществам⁴.

При повышении устойчивости патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам сокращаются возможности лечения инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, в последние годы наблюдается активное распространение мультирезистентных бактерий во всех частях мира, что угрожает здоровью людей и животных [4]. Последствия использования антибиотиков включают увеличение сроков выздоровления, повышенную смертность, длительное пребывание в больнице, уязвимость прооперированных пациентов, а также увеличение расходов системы здравоохранения и общества в целом. Антибиотикорезистентность уже достигла тревожных уровней: по оценкам, приведенным Организацией Объединенных Наций (ООН), в 2019 г. 4,95 млн смертей в мире были связаны с инфекциями, вызываемыми микроорганизмами, устойчивыми к лекарственным средствам. К 2050 г. по этой причине прогнозируется до 10 млн смертей в год, что сопоставимо с числом смертей от рака в 2020 г.⁵ В Резолюции

Генеральной Ассамблеи ООН от 29.03.2022 № 76/257 «Повышение уровня профилактики пандемий, обеспечения готовности к ним и реагирования на них до самого высокого уровня политического руководства» было однозначно заявлено, что ООН «...признает угрозу, создаваемую устойчивостью к противомикробным препаратам, в частности, для предотвращения пандемии, обеспечения готовности и реагирования и постановляет провести в 2024 году совещание высокого уровня по устойчивости к противомикробным препаратам»⁶.

В последнее время потребление антибиотиков увеличилось на 36%, причем на Россию, Индию, Китай и Южную Африку приходится примерно 76% этого прироста [5]. В то же время разработка и производство новых антибиотиков значительно замедлились за последние 20 лет⁷.

Наряду со странами Южной Европы, в России устойчивость к антибиотикам всех видов является одной из самых высоких в мире [6]. По результатам исследований [7] больше половины штаммов *Enterobacter* spp. в России устойчивы к цефтазидиму (цефалоспорин III поколения, не гидролизующийся под действием большинства β-лактамаз); устойчивость *Klebsiella* spp. к этому препарату в отделениях интенсивной терапии также постоянно растет. В результате ежегодно дополнительные расходы российской системы здравоохранения, связанные с растущей устойчивостью микробов к антибиотикам, составляют минимум 13 млрд рублей⁸. Антибиотикорезистентные микроорганизмы обнаружены у человека и животных, а также в продуктах питания и окружающей среде⁹.

Таким образом, проблема антимикробной резистентности носит глобальный характер, а распространение инфекций, вызываемых резистентными формами патогенных микроорганизмов, сопровождается большими популяционными и экономическими потерями [8, 9].

² COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion; 2022. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:117915>

³ <https://minzdrav.gov.ru/special/news/2021/04/30/16549-mihail-murashko-prinyal-uchastie-v-dialoge-vysokogo-urovnya-generalnoy-assamblei-onn-po-voprosam-ustoychivosti-protivomikrobnym-preparatam>

⁴ Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. ВОЗ; 2001. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91617/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2a_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁵ Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

⁶ Resolution adopted by the General Assembly on 29 March 2022. 76/257. Elevating pandemic prevention, preparedness and response to the highest level of political leadership. <https://digitallibrary.un.org/record/3967619>

⁷ <https://www.who.int/ru/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>

⁸ <https://microbius.ru/news/rastuschaya-rezistentnost-k-antibiotikam-obhoditsya-v-13-mlrd-rublej-ezhedogno>

⁹ Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. 2023 United Nations Environment Programme. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

Цель работы – проанализировать распространенность устойчивости к антимикробным средствам, рассмотреть риски и негативные медицинские последствия этого биологического явления и представить направления оптимизации применения существующих и поиска новых антимикробных средств.

Задачи исследования:

1) рассмотреть нормативно-правовую базу и организационные мероприятия для снижения риска развития устойчивости к антимикробным средствам;

2) описать факторы риска и биологические механизмы развития устойчивости к антимикробным средствам;

3) показать значение искусственно вызванных эпидемий как фактора риска для биобезопасности;

4) представить перспективные направления разработки новых антибактериальных средств как условие снижения риска развития микробной устойчивости.

Нормативная правовая база и организационные мероприятия для снижения риска развития устойчивости к антимикробным средствам

По мнению аналитиков, в ближайшем будущем возможно развитие сценария, при котором человечество может лишиться эффективных и безопасных антибиотиков вследствие развития у бактерий множественной устойчивости ко всем известным антимикробным средствам [10]. В такой ситуации глобальное экономическое бремя составит около 12 трлн долларов. Принимая во внимание вышеизложенные факты, в 2015 г. ВОЗ разработала «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам»¹⁰. В нем были изложены 5 основных принципов:

1) повышение осведомленности населения о противомикробных препаратах;

2) расширение количества исследований и интерпретации научных данных об антибиотиках;

3) снижение частоты инфицирования людей, сельскохозяйственных животных и птиц путем соблюдения гигиены и проведения профилактики инфекций;

4) оптимизация использования противомикробных препаратов в здравоохранении человека и ветеринарии;

5) увеличение финансирования в сфере создания инновационных препаратов и диагностик за счет коммерческих инвестиционных фондов (при поддержке государственных структур).

Для оценки реализации этого плана ВОЗ создала «Глобальную систему по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS)»¹¹.

Примечательной основой борьбы с этой проблемой в нашей стране является «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утвержденная Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р¹². В соответствии с этим документом в России антимикробная резистентность рассматривается в качестве одной из глобальных биологических угроз XXI века.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-р утвержден План мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года¹³.

Глобальные медицинские и экономические последствия кризиса, вызванного пандемией COVID-19, стали мощным стимулом для формирования новых взглядов на происхождение современных биологических рисков и значение обеспечения биологической безопасности населения во многих странах мира. В нашей стране в течение первого года пандемии COVID-19 в ускоренном порядке был принят новый Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». Этим законом установлены основы государственного регулирования в области обеспечения биологической безопасности и определен комплекс мер, направленных на защиту населения и охрану окружающей среды от воздействия опасных биологических факторов, а также предотвращение биологических угроз для населения нашей страны. Принципиально важно, что этим законом было введено основное понятие «устойчивость к лекарственным препаратам, химическим

¹⁰ Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO; 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

¹¹ GLASS guide for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals. WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000421>

¹² <http://government.ru/docs/29477/>

¹³ <http://government.ru/docs/36320/>

и (или) биологическим средствам (резистентность) — способность патогенов и вредных организмов растений противостоять воздействию лекарственных, химических и (или) биологических средств».

Принятие данного закона стало дополнительным стимулом для выполнения «Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу», утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р [11]. Успешная реализация этой стратегии в повседневной медицинской практике становится все более актуальной, поскольку повышение устойчивости к антимикробным препаратам ощутимо влияет на выбор тактики лечения, особенно в экстренных случаях, когда имеет место генерализация инфекционного процесса [12].

В Министерстве здравоохранения Российской Федерации организационные мероприятия, направленные на выполнение комплексной программы контроля за антибиотикорезистентностью в масштабах страны, координирует профильная комиссия по направлению «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность».

В Министерстве науки и высшего образования координацию работ осуществляет Межведомственный совет по разработке и реализации комплексного плана научных исследований по снижению антимикробной резистентности, в том числе по изучению механизмов возникновения антимикробной резистентности, разработке противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

Минздравом России на базе НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России создан сотрудничающий центр ВОЗ по развитию потенциала в области проведения исследований и эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам. Это научное учреждение много лет успешно проводит исследования по мониторингу эффективности антимикробной химиотерапии

и антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в нашей стране [6].

В качестве примеров организационных мероприятий, направленных на реализацию Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности, можно привести следующие:

- создание клинических рекомендаций по стратегии и тактике применения антимикробных средств в стационарах страны «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ)¹⁴;
- разработка онлайн-платформ анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России AMRmap [13];
- создание карты антимикробной резистентности AMRmap, которая позволяет получать обновляемую и проверенную информацию об устойчивости к антибиотикам во всех регионах страны¹⁵;
- организация системы локального мониторинга антибиотикорезистентности в лечебных учреждениях страны на основе Практического руководства по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud¹⁶;
- объединение усилий профессионального врачебного сообщества для решения проблемы антимикробной резистентности в рамках Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)¹⁷.

Таким образом, в России имеются правовые предпосылки, создана организационная структура и осуществляется ряд мероприятий, направленных на проведение рациональной антибактериальной терапии и предупреждение распространения антимикробной резистентности. Однако в целях обеспечения биологической безопасности целесообразно принятие отдельного нормативного правового акта по вопросам рациональной антибактериальной терапии [14].

Факторы риска и биологические механизмы развития устойчивости к антимикробным средствам

В настоящее время этиология устойчивости к антибиотикам включает множество факторов: недостаточное регулирование и погрешности в применении антибиотиков, недостаточная

¹⁴ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН, ред. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

¹⁵ <https://scientificrussia.ru/articles/v-rossii-sozdana-karta-ustojcivosti-k-antibiotikam>

¹⁶ https://monitoring.amrcloud.net/docs/_print/

¹⁷ <https://www.antibiotic.ru>

информированность врачей о современных практиках, что способствует неоправданному или неумелому применению антибиотиков, использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста птицы и скота, а не для борьбы с инфекциями, а также интернет-маркетинг, который открыл неограниченный доступ к некачественным антибактериальным препаратам [15]. Дополнительными факторами, которые также являются мощными движущими силами развития антибиотикорезистентности, являются плохие санитарные условия и функционирование систем гигиены воды и пищи, недостаточные стандарты инфекционного контроля, низкое качество лекарственных средств, диагностики и терапии, отсутствие карантина для путешественников или мигрантов и др. [16].

В первую очередь антибиотики уничтожают чувствительные к ним микроорганизмы, при этом некоторые нечувствительные формы бактерий получают преимущество в естественном отборе. Это приводит к чрезмерному росту устойчивой флоры, что, в свою очередь, является основной причиной ограничения использования антибиотиков в клинически доказанных случаях бактериальных инфекций [17]. Несмотря на опасность развития множественной лекарственной устойчивости, во всем мире по-прежнему наблюдается избыточное назначение антибиотиков. Так, в результате нескольких исследований было установлено, что показания к лечению, выбор препарата и продолжительность антибиотикотерапии не соответствовали установленным критериям клинических рекомендаций в 30–50% случаев [18].

Возникновение устойчивости у бактерий является естественным биологическим процессом. С эволюционной точки зрения бактерии используют две основные генетические стратегии для адаптации к действию антибиотиков [19]:

1) мутации в генах, как правило, связанные с механизмом действия антибактериального препарата;

2) приобретение чужеродной ДНК, кодирующей детерминанты устойчивости посредством горизонтального переноса генов.

В целом мутации, приводящие к устойчивости к противомикробным препаратам, изменяют действие антибиотика посредством одного из следующих механизмов [20]:

1) модификация антимикробной мишени (снижение сродства к препарату);

2) снижение поглощения препарата за счет изменения проницаемости клеточной стенки;

3) активация механизмов экскреции для выведения опасной молекулы;

4) глобальные изменения в важных метаболических путях через модуляцию регуляторных сетей.

Таким образом, резистентность, возникающая вследствие приобретенных мутационных изменений, разнообразна и различается по степени сложности.

Бактерии, живущие в среде, содержащей молекулы антибиотиков, обладают внутренними генетическими детерминантами устойчивости. Существуют убедительные доказательства того, что такой «экологический резистом» служит источником для приобретения генов устойчивости к антибиотикам у клинически значимых бактерий. Более того, этот генетический обмен явился причиной приобретения устойчивости ко многим часто используемым антибиотикам [21]. Бактерии приобретают внешний генетический материал с помощью трех основных механизмов [22–24]: 1) трансформации (включение чистой ДНК), 2) трансдукции (опосредованной фагами) и 3) конъюгации.

Трансформация является простым механизмом получения генетической информации, но лишь несколько клинически значимых видов бактерий способны «естественным образом» включать чистую ДНК для развития резистентности. Возникновение устойчивости в больничной среде часто связано с конъюгацией — эффективным методом переноса генов, который предполагает контакт между клетками и может происходить с высокой частотой в желудочно-кишечном тракте людей, проходящих лечение антибиотиками. Как правило, конъюгация использует мобильные генетические элементы в качестве транспортных средств для обмена генетической информацией, хотя прямой перенос от хромосомы к хромосоме также хорошо охарактеризован. Наиболее важными мобильными элементами являются плазмиды и транспозоны, которые играют решающую роль в развитии устойчивости к противомикробным средствам среди клинически значимых микроорганизмов.

Во всем мире антибиотики используются в качестве стимулятора роста сельскохозяйственных животных и птиц. По оценкам некоторых исследователей, около 80% антибиотиков продается в США только для использования в качестве добавок для роста и борьбы с инфекциями у животных [25, 26]. Т.Р. Van Voeckel и соавт. также спрогнозировали рост глобального

потребления противомикробных препаратов в животноводстве на 67% к 2030 г. В Бразилии, России, Индии, Китае и Южной Африке рост потребления противомикробных препаратов предположительно составит 99%, что в семь раз превышает прогнозируемое увеличение населения в этой группе стран [26]. Этот рост будет обусловлен увеличением потребительского спроса на продукцию животноводства в странах со средним уровнем дохода и переходом производства на крупные фермы, где антимикробные средства используются регулярно.

Недобросовестная практика использования антимикробных средств в качестве стимуляторов роста сельскохозяйственных животных и птиц встречается во многих развивающихся странах. С 2006 г. такая практика была запрещена в Европейском союзе. В Российской Федерации приказ Министерства сельского хозяйства об утверждении перечня лекарственных средств для животных, использование которых будет ограничено в рамках стратегии предупреждения антимикробной резистентности, вступил в силу лишь 01.03.2022¹⁸.

Нерациональное использование антимикробных средств в качестве стимуляторов роста у сельскохозяйственных животных также связано с передачей резистентности различным штаммам условно-патогенных или патогенных для человека микроорганизмов через продукты животного происхождения; важными патогенами, рассматриваемыми в этом аспекте, являются *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. Кроме того, у бактерий, выделенных от человека или животных, были обнаружены сходные механизмы резистентности [27]. В медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и других сферах широко используются бактерицидные вещества в качестве дезинфицирующих средств, что также способствует развитию резистентности микробов [28].

Одновременно следует отметить роль загрязнения внешней среды продуктами и отходами, содержащими антибиотики (стоки и выбросы

фармацевтической промышленности, сельского хозяйства и др.), что также увеличивает распространение антибиотикорезистентности в окружающей среде¹⁹.

Таким образом очевидно, что антибиотикорезистентность представляет собой глобальную угрозу здоровью людей, животных, растений и окружающей среды, борьба с которой требует мультидисциплинарного системного подхода. Реализацией такого системного подхода стал совместный план действий «Единое здоровье» (One Health), который был разработан Продовольственной и сельскохозяйственной программой ООН (Food and Agriculture Organisation of the United Nations, FAO), Программой ООН по окружающей среде (United Nations Environment Programme, UNEP), ВОЗ и Всемирной организацией охраны здоровья животных (World Organisation for Animal Health, WOAH), направленный в том числе на борьбу с устойчивостью к противомикробным средствам²⁰.

Из-за нерационального использования антибиотиков многие бактериальные патогены человека эволюционировали в формы микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Ярким примером этому является возникновение практически во всех странах резистентных штаммов микобактерий туберкулеза²¹. Другие тяжелые бактериальные инфекции обусловлены такими устойчивыми патогенами, как: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus pneumoniae*²².

С учетом этих обстоятельств и опыта борьбы с пандемией COVID-19 система предупреждения устойчивости к антимикробным средствам должна относиться к числу стратегически значимых медицинских технологий, которые обеспечивают биобезопасность государства и общества [29].

¹⁸ Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 18.11.2021 № 771 «Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, вызываемых патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, в отношении которых вводятся ограничения на применение в лечебных целях, в том числе для лечения сельскохозяйственных животных».

¹⁹ Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. UNEP; 2023. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

²⁰ <https://www.who.int/ru/news/item/17-10-2022-one-health-joint-plan-of-action-launched-to-address-health-threats-to-humans--animals--plants-and-environment>

²¹ Global tuberculosis report 2022. WHO; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

²² WHO implementation handbook for national action plans on antimicrobial resistance: guidance for the human health sector. WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041981>

Искусственно вызванные эпидемии как новый фактор риска для биобезопасности

По современным представлениям вспышки эпидемий могут иметь как естественное (природное), так и искусственное (лабораторное) происхождение [30]. Поэтому в настоящее время при возникновении вспышки эпидемии одной из первоочередных задач властей является разграничение естественной вспышки от преднамеренного или непреднамеренного (случайного) воздействия патогенного биологического агента на население. Вполне закономерно, что были предположения об искусственном происхождении коронавируса SARS-CoV-2²³.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, USA)²⁴ выделяет три категории агентов биологических угроз. Категория А включает агенты наивысшего приоритета, которые представляют риск для национальной безопасности из-за следующих особенностей:

- 1) способности легко распространяться или передаваться от человека к человеку, вызывая вторичные, а иногда и третичные случаи инфекции;
- 2) высокой смертности от вызываемых такими агентами заболеваний, которая повлечет увеличение нагрузки на медицинские учреждения;
- 3) способности вызвать общественную панику и социальную дезорганизацию;
- 4) их применение требует специальных мер по обеспечению готовности общественного здравоохранения.

Биологические агенты, представляющие наибольшую угрозу в случае их распространения, включают такие патогены как: *Bacillus anthracis* (сибирская язва), *Yersinia pestis* (чума), *Variola major* (оспа), *Clostridium botulinum toxin* (ботулизм), *Francisella tularensis* (туляремия), филовirusы (геморрагические лихорадки Эбола и Марбург) и аренавирусy и родственные им вирусy (лихорадка Ласса, хунинская, или аргентинская, геморрагическая лихорадка). Большинство заболеваний, вызываемых этими патогенами, контагиозны, а для их лечения и профилактики имеется ограниченное количество химиотерапевтических средств или вакцин [31]. Наибольшую озабоченность ввиду растущей

антибиотикорезистентности вызывают *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Clostridium botulinum* и *Francisella tularensis*.

Помимо наличия природных патогенов, обладающих эпидемическим потенциалом, существуют современные технологии синтетической биологии, позволяющие сконструировать синтетические патогены с «усиленными функциями» (gain-of-function), то есть с увеличенной способностью заражать людей и наносить им вред [32]. Нельзя исключить вероятность создания патогенов gain-of-function, одной из заданных биологических характеристик которых будет повышенная устойчивость к противомикробным средствам.

Разработки новых антибактериальных средств как условие снижения риска развития микробной устойчивости

Важной задачей современного здравоохранения является разработка инновационных лекарственных средств с учетом молекулярных механизмов развития инфекции и микробной устойчивости. Новые антибактериальные препараты должны селективно действовать на молекулярные мишени, которые представляют базисные биологические механизмы взаимодействия микроорганизма с организмом хозяина и определяют инициацию, развитие, течение и исход инфекционного процесса [33, 34]. Поиск новых антибактериальных препаратов активно проводится учеными многих стран. По данным, опубликованным ВОЗ в 2022 г., в мире на стадии доклинической разработки находится 217 новых антибактериальных лекарственных средств²⁵.

Ниже представлены примеры некоторых работ, посвященных разработке новых молекул, проявляющих антибактериальную активность.

По данным экспериментальных исследований L.L. Ling и соавт. [35], инновационный антибиотик теиксобактин оказался уникальным средством, уничтожающим не только метициллин-устойчивые штаммы патогенных микроорганизмов и туберкулезную палочку. Авторам работы не удалось обнаружить ни одной разновидности микроорганизмов, обладающих устойчивостью к этому антибиотику.

²³ Meyerowitz-Katz G. Was COVID-19 made in a lab? An epidemiologist reviews the evidence. 31 May 2021. <https://www.sciencealert.com/the-lab-leak-theory-of-covid-19-may-be-possible-but-that-doesn-t-make-it-likely>

²⁴ <https://www.cdc.gov/>

²⁵ WHO antibacterial preclinical pipeline review. WHO; 2022. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-antibacterial-preclinical-pipeline-review>

Более 50 лет поиск новых антибиотических средств в значительной степени осуществлялся методом полусинтеза — химической модификации натуральных компонентов. Этот метод не подходит для создания препаратов, эффективных для борьбы с инфекциями на фоне быстро развивающейся микробной антибиотикорезистентности, так как полусинтетические антибиотики имеют ограниченную сферу применения, а модифицировать их молекулярный каркас удается крайне редко [35]. При соответствующем усовершенствовании синтетической технологии производства таких соединений вышеперечисленные недостатки могут быть полностью устранены. Учеными была предложена инновационная структурно-ориентированная технология на основе компонентов жесткого оксепанопропилового каркаса, прочно связанного с аминооктозным остатком клиндамицина [36]. Результатом явилось создание высокоэффективного антибиотика с широким спектром действия — ибоксамидина, который проявил высокую активность против таких патогенов, как *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., включая штаммы, экспрессирующие ферменты рибосомной РНК-метилтрансферазы Egm и Cfr, то есть продукты генов, которые придают устойчивость ко всем клинически значимым антибиотикам, нацеленным на большую рибосомную субъединицу, а именно фениколам, линкозамидам, оксазолидинонам, макролидам и плевомутилинам [36].

Распространение микробной резистентности заставляет ученых искать новые неординарные пути решения проблемы. Некоторые бактерии способны к уничтожению других бактерий, но не все такие микроорганизмы удается культивировать в лабораторных условиях. С помощью методов биоинформатики ученые проанализировали геномные последовательности бактерий и представили прогноз возможности синтеза ряда антибиотиков. Особый интерес представляют нерибосомные липопептиды, так как многие подобные соединения подавляют рост бактерий [37]. Был проведен анализ около 10 000 последовательностей бактериальных геномов в поисках неохарактеризованных кластеров генов биосинтеза. Особое внимание исследователи сосредоточили на кластере *cil*. Соответствующие последовательности ввели в алгоритм, который

предложил несколько соединений, которые, вероятно, производит *cil*. Таким образом были синтезированы два линейных липопептида и шесть циклических. Одно из соединений, получившее в дальнейшем название цилагидин, оказалось эффективным против всех протестированных грамположительных патогенов, в том числе антибиотикорезистентных (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*), а также ванкомицин-резистентных энтерококков и *Clostridioides difficile*. При этом даже в самых высоких концентрациях цилагидин не наносил вреда человеческим клеткам. Цилагидин — бактерицид, снижающий через несколько часов экспозиции число живых бактерий более чем на четыре порядка. Попытка получения резистентных к нему мутантных бактерий с целью изучения механизма действия препарата не оказалась успешной [37].

Еще одним направлением поиска новых антибиотиков против полирезистентных бактерий является создание молекул, способных менять свою структуру. Теоретической основой для создания таких молекул стало новейшее направление химии — клик-химия (click chemistry), методы которой позволяют быстро и эффективно соединять друг с другом молекулярные фрагменты. Авторы этого открытия Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal и K. Barry Sharpless в 2022 г. были удостоены Нобелевской премии по химии за разработку клик-химии и биоортogonalной химии²⁶.

Используя технологию клик-химии, ученые создали комбинированную молекулу, в которой две молекулы антибиотика ванкомицина соединены с молекулой бульвалена, строение которой позволяет образовывать многочисленные структурные конфигурации. В результате перманентного изменения молекулярной структуры комплексной молекулы, содержащей ванкомицин, распознавание антибиотика рецепторами бактерий затрудняется, и снижается вероятность формирования резистентности [38].

Российские ученые также участвуют в поиске инновационных антибиотиков. Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России объявил о создании фториазинона, антибиотика с новым механизмом действия, который

²⁶ The Nobel Prize in Chemistry 2022. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Thu. 4 May 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/>

сможет преодолеть проблему формирования лекарственной устойчивости бактерий [39]. В Тюменском государственном университете работают над созданием нового антибиотика эмерицеллипсин А на основе нерибосомального пептида, активного не только в отношении бактерий, но и грибов [40]. В Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе среди липогликопептидов, продуцируемых *Streptomyces* sp. INA-Ас-5812, обнаружены биологически активные вещества гаусемицин А и В, которые обладают выраженной активностью в отношении грамположительных бактерий [41].

Заключение

Устойчивость к противомикробным препаратам признана международным сообществом быстро растущей глобальной угрозой, которая может существенно ограничить возможности системы здравоохранения как по лечению больших контингентов пациентов, так и по обеспечению биологической безопасности населения в случае возникновения эпидемий. Быстрое развитие синтетической биологии также повышает вероятность появления искусственно созданных патогенных биологических агентов, неправомерное использование которых может представлять риск для биобезопасности человека и животных.

В нашей стране создана нормативная правовая база, выстроена организационная система и проводятся мероприятия по противодействию развитию устойчивости к противомикробным средствам. Оптимальной стратегией организации борьбы с этой угрозой, по мнению авторов статьи, следует считать одновременное использование двух концептуальных подходов:

1) рациональное применение существующих в настоящее время противомикробных лекарственных средств с целью сохранения их клинической эффективности и снижения риска появления и распространения устойчивых бактерий;

2) разработка инновационных противомикробных лекарственных средств, обладающих высокой клинической эффективностью и минимальной способностью вызывать устойчивость (резистентность) микроорганизмов.

Для реализации этих подходов целесообразно организовать синхронное выполнение действий по нескольким направлениям:

1) создание и совершенствование инструментов для проведения эпидемического надзора за использованием противомикробных препаратов и распространением устойчивых микроорганизмов;

2) организация мероприятий по надлежащему и ответственному применению противомикробных средств;

3) разработка инновационных противомикробных средств на основе изучения молекулярных механизмов развития устойчивости микроорганизмов;

4) совершенствование нормативного правового регулирования, направленного на содействие прорывным научным открытиям в биомедицине и принятие организационных решений.

Особую важность в сложившихся условиях приобретает также ускоренное внедрение в практику перспективных разработок в области медицины и здравоохранения, направленных на снижение риска появления и распространения микробной устойчивости и создание инновационных противомикробных лекарственных средств с высокой клинической эффективностью и безопасностью.

Литература / References

1. Супотницкий МВ. *COVID-19: трудный экзамен для человечества*. М.: Русская панорама; 2021. Supotnitskiy MV. *COVID-19: a difficult exam for humanity*. Moscow: Russkaya panorama; 2021 (In Russ.).
2. Колбин АС, Гомон ЮМ, Балыкина ЮЕ, Белоусов ДЮ, Стрижелецкий ВВ, Иванов ИГ. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):24–34. Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, Belousov DYu, Strizheletskiy VV, Ivanov IG. Socioeconomic and global burden of COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2021;(1):24–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-24-34>
3. Орехов СН, Яворский АН. Пандемия коронавируса: риски для биобезопасности на лечебном и лабораторном уровнях. В кн.: Синюков ВН, Мохов АА, ред. *Право и противодействие пандемии: возможности и перспективы: монография*. М.: Проспект; 2021. С. 416–33. Orekhov SN, Yavorsky AN. The coronavirus pandemic: biosafety risks at the therapeutic and laboratory levels. In: Sinyukov VN, Mokhov AA, eds. *Law and countering the pandemic: opportunities and prospects: monograph*. Moscow: Prospect; 2021. P. 416–33 (In Russ.).
4. Zaniboni D, Ceretti E, Gelatti U, Pezzotti M, Covolo L. Antibiotic resistance: is knowledge the only driver for awareness and appropriate use of antibiotics? *Ann Ig*. 2021;33(1):21–30. <https://doi.org/10.7416/ai.2021.2405>
5. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742–50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)

6. Козлов РС, Голуб АВ. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):310–15. (In Russ.).
Kozlov RS, Golub AV. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):310–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.310-315>
7. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect*. 2001;48(3):161–76.
<https://doi.org/10.1053/jhin.2001.0987>
8. Dolecek C, Shakoor S, Basnyat B, Okwor T, Sartorius B. Drug-resistant bacterial infections: We need urgent action and investment that focus on the weakest link. *PLoS Biol*. 2022;20(11):e3001903.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001903>
9. Pariente N; PLOS Biology Staff Editors. The antimicrobial resistance crisis needs action now. *PLoS Biol*. 2022;20(11):e3001918.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001918>
10. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645–58.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
11. Давыдов ДС. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):50–6.
Davydov DS. The national strategy of the Russian Federation for preventing the spread of antimicrobial resistance: challenges and prospects of controlling one of the global biological threats of the 21st century. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):50–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
12. Кисиль ОВ, Габриэлян НИ, Малеев ВВ. Устойчивость к антибиотикам — что можно сделать? *Терапевтический архив*. 2023;95(1):90–5.
Kisil OV, Gabrielyan NI, Maleev VV. Antibiotic resistance — what can be done? A review. *Therapeutic Archive*. 2023;95(1):90–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202040>
13. Кузьменков АЮ, Виноградова АГ, Трушин ИВ, Эйдельштейн МВ, Авраменко АА, Дехнич АВ, Козлов РС. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198–204.
Kuzmenkov AYU, Vinogradova AG, Trushin IV, Edelstein MV, Avramenko AA, Dekhnich AV, Kozlov RS. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204.
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>
14. Мохов АА. Антибактериальная терапия в медицине и биологическая безопасность. В кн.: Мохов А.А., Сушкова О.В., ред. *Правовые основы биоэкономики и биобезопасности: монография*. М.: Проспект; 2020. С. 171–7.
Mokhov AA. Antibacterial therapy in medicine and biological safety. In: Mokhov AA, Sushkova OV, eds. *Legal basics of bioeconomics and biosafety: monograph*. Moscow: Prospect; 2020. P. 171–7 (In Russ.).
15. Ефименко ТА, Терехова ЛП, Ефременкова ОВ. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(5–6):64–8.
Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5–6):64–8 (In Russ.). EDN: GJTLZH
16. Hollis A., Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2474–6.
<https://doi.org/10.1056/nejmp1311479>
17. Khare A. Achilles' heel of antibiotic resistance. *Nat Microbiol*. 2021;6(11):1339–40.
<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00985-x>
18. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring appropriate antimicrobial use: attempts at opening the black box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639–44.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw658>
19. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
20. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482–501.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
21. Perry JA, Wright GD. The antibiotic resistance “mobilome”: searching for the link between environment and clinic. *Front Microbiol*. 2013;4:138.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00138>
22. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2009;153(Suppl. 1):S347–S357.
<https://doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0707607>
23. Chen J, Quiles-Puchalt N, Chiang YN, Bacigalupe R, Fillo-Salom A, Juan Chee MS, et al. Genome hypermobility by lateral transduction. *Science*. 2018;362(6411):207–12.
<https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
24. Ringel PD, Hu D, Basler M. The role of type VI secretion system effectors in target cell lysis and subsequent horizontal gene transfer. *Cell Rep*. 2017;21(13):3927–40.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.020>
25. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18):5649–54.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
26. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT*. 2015;40(4):277–83. PMID: 25859123
27. Захарова ОИ, Лискова ЕА, Михалева ТВ, Блохин АА. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия. *Аграрная наука Северо-Востока*. 2018;64(3):13–21.
Zakharova OI, Liskova EA, Mikhaleva TV, Blokhin AA. Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences. *Agricultural Science Euro-North-East*. 2018;64(3):13–21 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21>
28. Ковальчук СН, Федорова ЛС, Ильина ЕН. Молекулярные механизмы микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(1–2):45–56.
Kovalchuk SN, Fedorova LS, Ilina EN. Molecular mechanisms of microbial resistance to disinfectants. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(1–2):45–56 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-45-56>
29. Мохов АА. Стратегически значимые медицинские технологии: правовой аспект. *Государство и право*. 2020;(11):106–14.
Mokhov AA. Strategically significant medical technologies: legal aspect. *State and Law*. 2020;(11):106–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S102694520012528-1>
30. Супотницкий МВ. *Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и био-*

- логических поражений: монография. М.: Русская панорама; 2013.
- Supotnitskiy MV. *Biological warfare. Introduction to the epidemiology of artificial epidemic processes and biological lesions: monograph*. Moscow: Russkaya panorama; 2013 (In Russ.).
31. Jansen HJ, Breeveld FJ, Stijns C, Grobusch MP. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):488–96.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12699>
32. Кириллов ИА. Мир вступил в эпоху синтетического биологического оружия. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022;6(4):303.
Kirillov IA. The world has entered the era of synthetic biological weapons. *Journal of NBC Protection Corps*. 2022;6(4):303 (In Russ.). EDN: [WBRXBK](https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1)
33. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Broenstrup M, Hamann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem*. 2021;5(10):726–49.
<https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
34. Супотницкий МВ. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011;(2):4–13.
Supotnitskiy MV. Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2011;(2):4–13 (In Russ.). EDN: [RDTUFZ](https://doi.org/10.1038/nature14098)
35. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015;517(7535):455–9.
<https://doi.org/10.1038/nature14098>
36. Mitcheltree MJ, Pispipati A, Syroegin EA, Silvestre KJ, Klepacki D, Mason JD, et al. A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*. 2021;599(7885):507–12.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04045-6>
37. Wang Z, Koirala B, Hernandez Y, Zimmerman M, Brady SF, et al. Bioinformatic prospecting and synthesis of a bifunctional lipopeptide antibiotic that evades resistance. *Science*. 2022;376(6596):991–6.
<https://doi.org/10.1126/science.abn4213>
38. Ottonello A, Wyllie JA, Yahiaoui O, Sun S, Koelln RA, Homer JA, et al. Shapeshifting bullvalene-linked vancomycin dimers as effective antibiotics against multidrug-resistant gram-positive bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(15):e2208737120.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2208737120>
39. Tsarenko SV, Ziganirova NA, Soloveva AV, Bondareva NE, Koroleva EA, Sheremet AB, et al. A novel antivirulent compound fluoro-thiazinone inhibits *Klebsiella pneumoniae* biofilm in vitro and suppresses model pneumonia. *J Antibiot (Tokyo)*. 2023;76:397–405.
<https://doi.org/10.1038/s41429-023-00621-2>
40. Sadykova VS, Gavryushina IA, Kuvarina AE, Markelova NN, Sedykh NG, Georgieva ML, et al. Antimicrobial activity of the lipopeptide emericellipsin A isolated from *Emericella alkalina* against biofilm-forming bacteria. *Appl Biochem Microbiol*. 2020;56:292–7.
<https://doi.org/10.1134/S0003683820030102>
41. Tyurin AP, Alferova VA, Paramonov AS, Shuvalov MV, Kudryakova GK, Rogozhin EA, et al. Gausemycins A,B: cyclic lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2021;60(34):18694–703.
<https://doi.org/10.1002/anie.202104528>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Основной вклад распределен следующим образом: С.Н. Орехов – концепция работы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Мохов и А.Н. Яворский – написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sergey N. Orekhov* conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Alexander A. Mokhov* and *Alexander N. Yavorsky* drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Орехов Сергей Николаевич, канд. биол. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9162-3881>
sorekhov@yandex.ru

Мохов Александр Анатольевич, д-р юрид. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-7932>
med-farm-law@mail.ru

Яворский Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8631-0303>
200-31-11@mail.ru

Sergey N. Orekhov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9162-3881>
sorekhov@yandex.ru

Alexander A. Mokhov, Dr. Sci. (Jurid.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-7932>
med-farm-law@mail.ru

Alexander N. Yavorsky, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8631-0303>
200-31-11@mail.ru

Поступила 29.05.2023

После доработки 09.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Received 29 May 2023

Revised 9 August 2023

Accepted 30 August 2023