

© СМЕРНОВА Е.Э., 2024

Смирнова Е.Э.

АНТИБИОТИКИ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» университет,
197022, Санкт-Петербург, Россия



EDN: XTWDDD

*Антибиотики стали неотъемлемой частью современной медицины с момента открытия пенициллина А. Флемингом в 1928 г. Британский ученый, изучая колонии бактерий, заметил, что вокруг плесневого гриба *Penicillium notatum* образуется зона, свободная от бактерий. В последнее время антибиотикорезистентность превратилась в одну из самых серьезных проблем общественного здоровья. Исследования показывают, что нерациональное использование антибиотиков как в медицине, так и в сельском хозяйстве значительно усугубляет проблему. В статье приведен всесторонний анализ последствий применения антибиотиков, оценка их влияния на микробиом человека и окружающую среду. Для выполнения целей исследования использовался метод анализа данных из научной литературы по ключевым темам. Синтетические антибиотики можно рассматривать как «имитацию» природных. Человек создает аналогичные по действию вещества, но с улучшенными свойствами. Актуально внедрение экологически безопасных технологий и методов очистки сточных вод от антибиотиков, улучшение практики утилизации отходов, содержащих антибиотики, создание «умных» антибиотиков с разработкой препаратов, целенаправленно действующих на определенные мишени в бактериальной клетке, что снизит риск развития резистентности.*

Ключевые слова: Антибиотики; анализ, резистентность; исследования; разработка; экологическая безопасность

Для цитирования: Смирнова Е.Э. Антибиотики и экологическая безопасность: проблемы и перспективы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 222-227.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-222-227>

EDN: XTWDDD

Для корреспонденции: Смирнова Елена Эдуардовна, к.тех.н., доцент кафедры промышленной экологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», e-mail: esmimovae@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 09.11.2024

Принята к печати 13.12.2024

Smirnova E.E.

ANTIBIOTICS AND ENVIRONMENTAL SAFETY: PROBLEMS AND PROSPECTS

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197022, Saint Petersburg, Russia

*Antibiotics have become an integral part of modern medicine since the discovery of penicillin by A. Fleming in 1928. The British scientist, studying bacterial colonies, noticed that a bacteria-free zone was formed around the mold *Penicillium notatum*. Recently, antibiotic resistance has become one of the most serious public health problems. Research shows that the irrational use of antibiotics in both medicine and agriculture significantly exacerbates the problem. The article provides a comprehensive analysis of the consequences of antibiotic use, an assessment of their impact on the human microbiome and the environment. To achieve the objectives of the study, the method of analyzing data from scientific literature on key topics was used. Synthetic antibiotics can be considered as "imitations" of natural ones. A person creates substances similar in action, but with improved properties. It is important to introduce environmentally friendly technologies and methods for cleaning wastewater from antibiotics, improve the practice of recycling waste containing antibiotics, create "smart" antibiotics with the development of drugs that specifically act on specific targets in the bacterial cell, which will reduce the risk of developing resistance.*

Key words: Antibiotics; analysis, resistance; research; development; environmental safety

For citation: Smirnova E.E. Antibiotics and environmental safety: problems and prospects. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 222-227 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-222-227>

EDN: XTWDDD

For correspondence: *Elena E. Smirnova*, PhD in Engineering, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, e-mail: esmimovae@yandex.ru

Information about authors:

Smirnova E.E., <https://orcid.org/0000-0002-9860-9230>;

Funding. The study had no financial support.

Received 09.11.2024

Accepted 13.12.2024

Введение. Антибиотики стали неотъемлемой частью современной медицины с момента открытия пе-

нициллина А. Флемингом в 1928 г. Британский ученый, изучая колонии бактерий, заметил, что вокруг плесне-

вого гриба *Penicillium notatum* образуется зона, свободная от бактерий. Флеминг понял, что плесень выделяет вещество, убивающее бактерии. Это вещество было названо пенициллином. Открытие Флеминга стало отправной точкой для развития целого класса антибиотиков, которые революционизировали лечение инфекционных заболеваний. Однако с широким распространением антибиотиков стали появляться и негативные последствия их использования.

В последнее время антибиотикорезистентность превратилась в одну из самых серьезных проблем общественного здоровья. Механизмы резистентности включают мутации и передачу генов устойчивости между бактериями. Антибиотики оказывают сильное воздействие на микробиом, снижая его разнообразие и устойчивость, что ослабляет иммунную систему человека [1]. Разработка новых классов антибиотиков, таких как линезолид, даптомицин и др., стала одним из способов борьбы с резистентностью, однако экономические и регуляторные ограничения тормозят их внедрение [2]. Попадание антибиотиков в окружающую среду ведет к нарушению экосистем и загрязнению почвы и воды [3]. Исследования показывают, что нерациональное использование антибиотиков как в медицине, так и в сельском хозяйстве значительно усугубляет проблему [4].

Антибиотики уничтожают полезные микроорганизмы, населяющие наш организм. Эта флора, называемая микробиомом, играет важную роль в иммунитете, участвуя в процессе пищеварения, синтезе витаминов и защите от патогенов. Организм человека населен огромным количеством бактерий, грибов, вирусов, формирующих сложную и взаимосвязанную экосистему. Функции микробиома заключаются в следующем: (1) микроорганизмы помогают переваривать пищу, расщепляя сложные углеводы, белки и жиры, делая их доступными для нашего организма; (2) синтезируют некоторые витамины, необходимые для нашего здоровья, например, витамин К, витамины группы В; (3) стимулируют иммунную систему, помогая ей отличать патогенные микроорганизмы от полезных и эффективно бороться с инфекциями; (4) конкурируют с патогенными бактериями за место и ресурсы, препятствуя их размножению [5].

Прием антибиотиков нарушает баланс сложной экосистемы. Антибиотики не различают «хороших» и «плохих» бактерий и уничтожают все попавшие в зону их действия микроорганизмы (разные способы действия антибиотиков на бактерии: ингибирование синтеза клеточной стенки, белка, нуклеиновых кислот, нарушение функции мембран). Это заканчивается дисбактериозом – нарушением естественного состава микрофлоры кишечника. Дисбактериоз проявляется в виде различных симптомов, таких как диарея, запоры, метеоризм, вздутие живота, а также повышает риск развития инфекций и аллергических реакций. Например, применение пенициллинов (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин) приводит к уменьшению количества лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике, ослабляется иммунная система и увеличивается риск инфекций. Цефалоспорины (цефалексин, цефтриаксон) нарушают баланс микрофлоры кишечника. Макролиды (азитромицин, эритромицин) вызывают дисбактериоз, способствуя развитию устойчивости к ним

у бактерий.

Цель: всесторонний анализ последствий применения антибиотиков, оценка их влияния на микробиом человека и окружающую среду.

Методы исследования. Для выполнения целей исследования использовался метод анализа данных из научной литературы по ключевым темам: антибиотикорезистентность, воздействие на микробиом, последствия для экологии, разработка новых классов антибиотиков. Были проведены поисковые запросы в базах данных (Semantic Scholar, PubMed и др.), отобраны релевантные научные публикации, которые позволяют всесторонне рассмотреть проблему.

Результаты исследования:

1. Одна из самых тревожных проблем, с которой сталкивается современная медицина, – возникновение устойчивых к антибиотикам бактерий, способных выживать, что делает лечение многих заболеваний практически невозможным. Как бактерии становятся резистентными? В результате случайных мутаций в генах бактерий возникают изменения, делающие их нечувствительными к определенному типу антибиотика. Гены резистентности передаются от одной бактерии к другой через плазмиды – внехромосомные фрагменты ДНК. Последние переносят гены резистентности даже между разными родами бактерий. Также следует назвать факторы, способствующие развитию резистентности. Прежде всего речь идет о нерациональном применении антибиотиков. Их употребление при вирусных инфекциях, самолечении, недостаточном курсе лечения и неправильном дозировании приводят к развитию резистентных штаммов бактерий. Бактерии, подобно человеку, способны адаптироваться к враждебной среде, развивая устойчивость к лекарственным препаратам [6-7].

Из-за того, что антибиотики широко распространены в животноводстве для лечения инфекций, а также в качестве стимуляторов роста, вредоносные бактерии в окружающей среде и пищевых продуктах становятся устойчивыми к поражающему воздействию. Они накапливаются в продуктах животного происхождения и в последствии попадают в организм человека. Например, *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* проникают в почву, воду и воздух, влияя на микроорганизмы, участвующие в круговороте веществ в природной среде [8-9].

Антибиотикорезистентные бактерии, в свою очередь, распространяются по экосистемам, способствуя переносу генов резистентности на другие микроорганизмы и формированию устойчивых к антибиотикам популяций. Это создает риск возникновения у человека и животных новых инфекций, трудных для лечения. Проблема усугубляется тем, что многие антибиотики плохо разлагаются в окружающей среде, накапливаясь в почве и воде, что создает долгосрочную угрозу для экосистем [10-11].

Особую угрозу представляют бактерии, входящие в группу ESKAPE. Они обладают максимальной антибиотикорезистентностью и представляют серьезную проблему для больниц и стационаров. К этой группе относятся:

- *Enterococcus faecium*, особенно устойчивые штаммы к ванкомицину (VRE);
- *Staphylococcus aureus*, особенно устойчивые штаммы

мы к метициллину (MRSA) и ванкомицину (VISA);

- *Klebsiella* spp.;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Escherichia coli*.

Данные бактерии способны вызывать тяжелые внутрибольничные инфекции [12].

Другим опасным патогеном является *Mycobacterium tuberculosis*, возбудитель туберкулеза. Несмотря на прогресс в лечении, в последние годы наблюдается рост полирезистентности к антибиотикам у этого возбудителя. В результате, заболеваемость устойчивыми к антибиотикам инфекциями возрастает, а скорость открытия новых антибиотиков замедляется [13].

В последние годы появилась новая угроза – грибковая инфекция, вызываемая *Candida auris*. Эта разновидность грибка обладает множественной лекарственной устойчивостью и представляет серьезную проблему для медицинских работников.

2. Заражение резистентными штаммами в больницах, в общественных местах, в семье вносит свой вклад в резистентность бактерий. Рассмотрим их поподробнее:

1) метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA): его штамм, устойчивый к метициллину и многим другим антибиотикам, является одним из самых распространенных патогенов в больницах. Он вызывает тяжелые инфекции кожи, легких, крови и других органов;

2) ванкомицинорезистентный энтерококк (VRE): штамм энтерококка, устойчивый к ванкомицину – последней линии защиты от инфекций, вызываемых энтерококками. VRE инфицирует мочевыводящие пути, кровь, раневые поверхности и др.

3) карбапенемазапродуцирующие энтеробактерии (CPE): группа этих бактерий устойчива к карбапенемам – широко используемым антибиотикам. CPE – причина тяжелых инфекций легких, крови, мочевыводящих путей, брюшной полости.

3. Чтобы лучше понять механизмы устойчивости, рассмотрим химический анализ нескольких «супербактерий».

Резистентность MRSA обусловлена мутацией в гене *mecA*, кодирующем синтез белка PBP2a, который связывается с метициллином и препятствует его действию. Метициллин и другие бета-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) действуют на ферменты синтеза клеточной стенки бактерий, нарушая ее целостность. PBP2a имеет измененную структуру, которая не связывается с метициллином и другими бета-лактамами антибиотиками, что делает бактерию устойчивой к ним.

Резистентность VRE обусловлена наличием гена *vanA*, кодирующего синтез белка, модифицирующего клеточную стенку бактерии и делающего ее нечувствительной к ванкомицину. Антибиотик действует на последний этап синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Белок, кодируемый геном *vanA*, изменяет структуру пептидогликана, делая его недоступным для ванкомицина. VRE могут переноситься здоровыми людьми, которые контактировали с бактериями, обычно в больнице (внутрибольничная инфекция), хотя считается, что значительный процент интенсивно выращиваемых кур также явля-

ется носителем VRE. В других регионах (особенно в Иране) отмечена повышенная заболеваемость VRE и быстрое распространение резистентности среди энтерококков.

Устойчивость CPE основана на выработке фермента карбапенемазы, который разрушает молекулу антибиотика и препятствует его действию. Карбапенемы – широко используемый класс антибиотиков, действующих на ферменты синтеза клеточной стенки бактерий. Карбапенемазы – ферменты, которые разрушают молекулу карбапенема, делая его неэффективным.

4. Прием антибиотиков нарушает баланс сложной экосистемы, в которой пребывает человек. Антибиотики причиняют нежелательные реакции организму, от легких до тяжелых. Некоторые примеры:

– пенициллины: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, который бывает смертельным. Аллергические реакции на пенициллины проявляются в виде кожных высыпаний, зуда, крапивницы, отека лица и горла, а также бронхоспазма и анафилактического шока;

– цефалоспорины: тошнота, рвота, диарея, нарушения работы печени и почек, в редких случаях – аллергические реакции. В составе цефалоспоринов присутствуют нестойкие к кислотной среде лактонные кольца, которые разрушаются в желудке, вызывая диспепсию и тошноту. Цефалоспорины также вызывают повышенную чувствительность к солнечным лучам;

– аминогликозиды (гентамицин, амикацин): ототоксическое и нефротоксическое действие, нарушение кроветворения, а также аллергические реакции. Аминогликозиды негативно воздействуют на органы слуха и почки, угнетают костный мозг. Поражение органов слуха приводит к снижению и потере слуха, шуму в ушах, а почек – к нарушению мочеиспускания, повышению креатинина в крови;

– тетрациклины (тетрациклин, доксициклин): пожелтение зубов у детей, нарушение роста костей, тошнота, рвота, диарея, фоточувствительность. Тетрациклины приводят к повреждению печени и почек, угнетению кроветворения (снижению количества красных и белых кровяных тел). Поражение печени заканчивается желтухой и повышением печеночных ферментов;

– макролиды (азитромицин, эритромицин): тошнота, рвота, диарея, нарушение работы печени, аллергические реакции. Макролиды обладают циклической структурой и в своем составе содержат большое количество атомов кислорода. Именно это делает их эффективными против бактерий, но также увеличивает риск побочных эффектов. Макролиды – причина пролонгированного QT интервала на электрокардиограмме, вызывающего нарушение ритма сердца, оказывают иммунодепрессивное действие (чем выше доза антибиотика и длительнее время его употребления, тем больше риск побочных эффектов).

5. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), возникновение и распространение антибиотикорезистентных бактерий угрожают сделать многие инфекции снова смертельно опасными, что требует срочных мер для разработки новых терапий [14-15].

В таких условиях разработка новых антибиотиков остается одним из приоритетов. За последние десятилетия несколько новых препаратов уже были внедре-

ны в клиническую практику. Однако сдерживающими факторами являются высокие затраты, сложные требования к регуляции и ограничения в использовании новых препаратов [16].

Приведем примеры антибиотиков нового поколения, которые обладают улучшенной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы [4].

Цефтолозан: новый цефалоспорин, активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе MRSA и СРЕ. Он отличается от предыдущих цефалоспоринов более широким спектром действия и более длительным периодом полувыведения. Цефтолозан, будучи новым представителем класса цефалоспоринов, эффективен против множества патогенных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, которая особенно известна своей устойчивостью к антибиотикам. В комбинации с тазобактамом, цефтолозан демонстрирует высокую эффективность против грамотрицательных бактерий, что делает его важным инструментом в борьбе с резистентными инфекциями. Антибиотик активно применяется в тяжелых случаях, но его доступность и эффективность ограничена из-за сложного процесса производства и высоких затрат.

Тетрациклин это средство нового поколения: это средство активно в отношении многих бактерий, в том числе резистентных к тетрациклам предыдущих поколений.

Линезолид: оксизолидинон, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE. Он отличается от других антибиотиков своим механизмом действия, который не связан с клеточной стенкой бактерии, что делает его эффективным в отношении штаммов, устойчивых к другим антибиотикам.

Теикопланин: гликопептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе VRE.

Даптомицин: липопептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе MRSA и VRE.

Ортавациклин: новый антибиотик, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе MRSA и СРЕ.

6. Фаготерапия, или использование вирусов – бактериофагов – для лечения бактериальных инфекций, рассматривается как многообещающий альтернативный подход в условиях кризиса антибиотикорезистентности. Бактериофаги специфичны для бактерий и могут эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы без ущерба для микробиома пациента. Это отличие позволяет фаготерапии быть точечным методом лечения, что минимизирует воздействие на полезные микроорганизмы и снижает риск дисбактериоза [17]. Преимущества фаготерапии включают: специфичность действия (фаги атакуют только определенные виды бактерий, что снижает вероятность побочных эффектов); быстрая адаптация (фаги, эволюционируя вместе с бактериями, повышая эффективность в борьбе с устойчивыми штаммами); снижение риска резистентности (фаги проникают внутрь бактерий и разрушают их изнутри, что затрудняет развитие резистентных мутаций).

Комбинированием антибиотиков с фагами можно

предотвратить развитие устойчивости и расширить спектр возможных терапевтических решений для пациентов с трудноизлечимыми инфекциями.

7. Исследования природных антибактериальных соединений из растений, грибов и других природных источников выявили множество молекул, которые эффективны против патогенов. Примеры таких веществ включают эфирные масла, экстракты трав и антимикробные пептиды, способных воздействовать на мембраны бактерий, изменять их метаболизм или ингибировать синтез белка [2]. Эти соединения уже проявили антимикробную активность в лабораторных условиях и могут стать основой для новых классов антибиотиков.

Эфирные масла, например, обладают широким спектром антибактериальных и антигрибковых свойств и в некоторых случаях используются в качестве местных антисептиков. Кроме того, антимикробные пептиды – это естественные молекулы, защищающие организм от инфекций. Их внедрение в терапию исследуется как способ борьбы с резистентными патогенами.

8. Современные генетические технологии, такие как CRISPR-Cas, позволяют целенаправленно изменять геном бактерий, что открывает новые возможности для борьбы с антибиотикорезистентностью. CRISPR-Cas позволяет вносить изменения в гены бактерий, ответственных за резистентность и даже полностью уничтожать бактериальные клетки с определенными генами устойчивости [4]. Эту технологию также можно привлечь для создания «профилактических» фагов, нацеленных на резистентные бактерии и обеспечивающих профилактику инфекций, устойчивых к традиционным антибиотикам. Хотя CRISPR-терапия еще находится на стадии исследования, ее потенциал огромен, и она – один из перспективных методов лечения инфекций. Однако для ее широкого применения необходимо решить несколько проблем, таких как доставка CRISPR-компонентов в инфицированные клетки и минимизация побочных эффектов.

9. Использование комбинаций антибиотиков и альтернативных методов лечения, таких как фаготерапия, антимикробные пептиды или растительные экстракты, становится эффективной стратегией в борьбе с резистентными инфекциями. Комбинированные методы способны снижать риск развития резистентности, так как бактериям сложнее адаптироваться к нескольким факторам одновременно. Такой подход активно исследуется и показывает многообещающие результаты в лабораторных условиях и клинических испытаниях.

Выводы. Нерациональное использование антибиотиков, как в медицине, так и в сельском хозяйстве, способствует распространению устойчивых штаммов бактерий и усугубляет экологическую ситуацию. Проблема антибиотикорезистентности является глобальной угрозой, требующей комплексного подхода. Синтетические антибиотики можно рассматривать как «имитацию» природных. Человек пытается создать аналогичные по действию вещества, но с улучшенными свойствами (например, более длительным сроком действия). Природные антибиотики часто обладают более узким спектром действия, нацеливаясь на конкретные группы бактерий. Синтетические имеют более широкий спектр, но и более высокий риск побочных эффектов. Природные антибиотики являются

результатом длительной эволюции, что делает их более «настроенными» на поддержание экосистем. Синтетические препараты провоцируют неожиданные последствия, так как их взаимодействие с организмом не всегда предсказуемо. Однако эволюция микроорганизмов более быстрая, чем прогресс лекарств, что позволяет им развить свою резистентность. Для решения этой проблемы необходимо: оптимизировать назначение антибиотиков, снизить их необоснованное применение в животноводстве; продолжать разрабатывать новые препараты, обладающие широким спектром действия и низким риском развития резистентности; применять альтернативные подходы – развитие фаготерапии, использование антимикробных пептидов, растительных экстрактов и других природных антибактериальных средств (лизозим, лактопероксидаза, бактериоцины и т.д.); внедрение экологически безопасных технологий и методов очистки сточных вод от антибиотиков, улучшение практики утилизации отходов, содержащих антибиотики. Также актуально создание «умных» антибиотиков с разработкой препаратов, целенаправленно действующих на определенные мишени в бактериальной клетке, что снизит риск развития резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patangia D.V., Anthony Ryan C., Dempsey E., Paul Ross R., Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*. 2022; 11(1): e1260.
2. Muteeb G., Rehman T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(11): 1615.
3. Shrivastava S., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*. 2017; 32(1): 76–77.
4. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 318e27.
5. Feldgarden M., Brover V., Haft D.H., Prasad A.B., Slotta D.J., Tolstoy I., et al. Validating the AMRfinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(1): e00483-19.
6. Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T., et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2023; 141: 119–128.
7. Werth B.J., Barber K.E., Tran N., Nonejuie P., Sakoulas G., Pogliano J., Rybak M.J. Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(2): 489–493.
8. Kunhikannan S., Thomas C.J., Franks A.E., Mahadevaiah S., Kumar S., Petrovski S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes. *Microbiology Open*. 2021; 10(3): e1197.
9. Li Y., Xu Z., Han W., Cao H., Umarov R., Yan A., et al. HMD-ARG: hierarchical multi-task deep learning for annotating antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 2021. 9(1): 40.
10. Кряжевских А.А., Бардина В.И., Склярлова Н.А. Методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде. *Формулы фармации*. 2022; 4(1): 61-69.
11. Склярлова Н.А., Склярлова Л.В., Коваленко М.Ю. Современные подходы к биоиндикации лекарственных средств и их метаболитов в воде питьевой. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: Сб. материалов X Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. Электрогорск: ЭКОлаб, 2023.
12. Kizny Gordon A.E., Mathers A.J., Cheong E.Y.L., Gottlieb T., Kotay S., Walker A.S., Peto T.E.A. et al. The hospital water environment as a reservoir for carbapenem - resistant organisms causing hospital - acquired infections: A systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2017; 64(10): 1435–1444. doi: 10.1093/cid/cix132
13. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME Journal*. 2015; 9(1): 207–216.
14. Bertagnolio S., Suthar A.B., Tosas O., Van Weezenbeek K. Antimicrobial resistance: Strengthening surveillance for public health action. *PLoS Med*. 2023; 20(7): e1004265.
15. CDC. Centre for Disease Control and Prevention, 2019 Antibiotic Resistance Threats Report. URL: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> (дата доступа: 12.11.2024).
16. Захарова О.И., Лискова Е.А., Михалева Т.В., Блохин А.А. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2018; 64(3): 13–21.
17. Chaïbi K., Chaussard M., Soussi S., Lafaurie M., Legrand M. Not all β -lactams are equal regarding neurotoxicity. *Critical Care*. 2016; 20(1): 350.

REFERENCES

1. Patangia D.V., Anthony Ryan C., Dempsey E., Paul Ross R., Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*. 2022; 11(1): e1260.
2. Muteeb G., Rehman T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(11): 1615.
3. Shrivastava S., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*. 2017; 32(1): 76–77.
4. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 318e27.
5. Feldgarden M., Brover V., Haft D.H., Prasad A.B., Slotta D.J., Tolstoy I., et al. Validating the AMRfinder tool and resistance gene database by using antimicrobial resistance genotype-phenotype correlations in a collection of isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(1): e00483-19.
6. Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T., et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2023; 141: 119–128.
7. Werth B.J., Barber K.E., Tran N., Nonejuie P., Sakoulas G., Pogliano J., Rybak M.J. Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(2): 489–493.
8. Kunhikannan S., Thomas C.J., Franks A.E., Mahadevaiah S., Kumar S., Petrovski S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes. *Microbiology Open*. 2021; 10(3): e1197.
9. Li Y., Xu Z., Han W., Cao H., Umarov R., Yan A., et al. HMD-ARG: hierarchical multi-task deep learning for annotating antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 2021. 9(1): 40.
10. Kryazhevskikh A.A., Bardina V.I., Sklyarova N.A. Biotesting methods for detecting drugs in the aquatic environment. *Formuly farmatsii*. 2022; 4(1): 61-69. (in Russian)
11. Sklyarova N.A., Sklyarova L.V., Kovalenko M.Yu. Modern approaches to bioindication of drugs and their metabolites in drinking water. Perspektivy vnedreniya innovatsionnykh tekhnologiy v meditsine i farmatsii: Sb. materialov X Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem. Elektrogorsk: EKOlalab, 2023. (in Russian)
12. Kizny Gordon A.E., Mathers A.J., Cheong E.Y.L., Gottlieb T., Kotay S., Walker A.S., Peto T.E.A. et al. The hospital water environment as a reservoir for carbapenem - resistant organisms causing hospital - acquired infections: A systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2017; 64(10): 1435–1444. doi: 10.1093/cid/cix132
13. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME Journal*. 2015; 9(1): 207–216.
14. Bertagnolio S., Suthar A.B., Tosas O., Van Weezenbeek K. Antimicrobial resistance: Strengthening surveillance for public health action. *PLoS Med*. 2023; 20(7): e1004265.

15. CDC. Centre for Disease Control and Prevention, 2019 Antibiotic Resistance Threats Report. URL: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> (дата доступа: 12.11.2024).
16. Zakharova O.I., Liskova E.A., Mikhaleva T.V., Blokhin A.A. Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2018; 64(3): 13–21. (in Russian)
17. Chaïbi K., Chaussard M., Soussi S., Lafaurie M., Legrand M. Not all β -lactams are equal regarding neurotoxicity. *Critical Care*. 2016; 20(1): 350.