

## МИКРОБИОЛОГИЯ / MICROBIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.145.52>

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ. ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

Научная статья

Лыков И.Н.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-5326-0442;<sup>1</sup> Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Калуга, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (linprof47[at]yandex.ru)

**Аннотация**

Антибиотики широко применяются в медицине и ветеринарии для лечения или профилактики бактериальных инфекций. Они могут либо убивать, либо подавлять рост бактерий. Антибиотики использовались на протяжении тысячелетий для лечения инфекций, хотя примерно до прошлого столетия люди не знали, что инфекции вызываются бактериями. Появление современных антибиотиков внесло огромный вклад в резкое увеличение продолжительности жизни человека с момента их открытия благодаря их избирательному действию против патогенных микроорганизмов. В статье рассмотрена история открытия средств, применяемых при лечении бактериальных инфекций, дается краткий обзор эры антибиотиков, начиная с открытия первых антибиотиков и до настоящего времени. В качестве материала для ретроспективного исследования использованы научные публикации по рассматриваемой тематике.

**Ключевые слова:** история развития антибиотиков, современная эра антибиотиков.

## HISTORICAL ASPECTS OF ANTIBIOTIC USE. PAST AND PRESENT

Research article

Likov I.N.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-5326-0442;<sup>1</sup> K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russian Federation

\* Corresponding author (linprof47[at]yandex.ru)

**Abstract**

Antibiotics are widely used in medicine and veterinary care to treat or prevent bacterial infections. They can either kill or inhibit the growth of bacteria. Antibiotics have been used for thousands of years to treat infections, although until about the last century, people did not know that infections were caused by bacteria. The advent of modern antibiotics has contributed immensely to the dramatic increase in human life expectancy since their discovery due to their selective action against pathogens. The article reviews the history of discovery of agents used in the treatment of bacterial infections, giving a concise overview of the antibiotic era from the discovery of the first antibiotics to the present. Scientific publications on the discussed topic are used as material for the retrospective study.

**Keywords:** history of antibiotic development, modern era of antibiotics.

**Введение**

Устойчивые к антибиотикам бактерии существуют в окружающей среде уже миллионы лет и большинство генов, которые кодируют устойчивость, произошли от бактерий из естественной среды. Эти бактерии синтезируют и выделяют антибактериальные вещества, влияя на микробные популяции, с которыми они конкурируют за питательные вещества. Таким образом, большинство генов антибиотикоустойчивости постепенно развились из генов с другими функциями [1], [2], [3].

Устойчивые к антибиотикам бактерии были обнаружены в вечной мерзлоте возрастом 30000 лет, в пещерах возрастом до 4 миллионов лет, а также они обнаружены в желудочно-кишечном тракте особой из племен Амазонки, которые никогда не подвергались воздействию антибиотиков. Некоторые из этих бактерии являются комменсалами человека [4], [5], [6]. Важным фактором древней и все еще продолжающейся эволюции механизмов резистентности, является конкуренция за ресурсы между микроорганизмами. Микроорганизмы производят вторичные метаболиты, подобные многим антибиотикам, которые сегодня используются в качестве фармацевтических препаратов. Массовое применение антибиотиков способствовало горизонтальному переносу широкого спектра генов устойчивости к антибиотикам многим видам бактерий.

**Основные результаты**

Возможность количественно связать передачу специфических генов устойчивости от экологических штаммов к человеческим патогенам была трудной и сильно недооцененной, хотя древняя природа экологической устойчивости очевидна. Например, жизнеспособные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью были выращены в пещере Лечугилья в Нью-Мексико несмотря на то, что они были полностью изолированы более 4 миллионов лет назад [6]. Эти бактерии были устойчивы как минимум к одному антибиотику, а часто и к 7–8 антибиотикам, включая β-лактамы, аминогликозиды и макролиды, а также к новым препаратам, таким как даптомицин, линезолид, телитромицин и тигециклин. Были выявлены два различных новых механизма инактивации макролидов. Это позволяет предположить, что микробиом окружающей среды может быть использован для борьбы с резистентностью путем разработки новых антибиотиков, которые не будут инактивироваться этими механизмами.

Аналогичным образом ДНК, извлеченная из вечной мерзлоты Берингии возрастом 30000 лет, содержала гены, кодирующие устойчивость к  $\beta$ -лактамам, тетрациклинам и гликопептидам. Это подтверждает тот факт, что устойчивость возникла еще до использования антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве [1], [2], [3]. Более того, основные классы  $\beta$ -лактамаз появились еще до появления человека. Примерно 2,4 миллиарда лет назад возникли  $\beta$ -лактамазы класса А и были горизонтально перенесены в грамположительные бактерии около 800 миллионов лет назад. Бета-лактамазы СТХ-М считаются парадигмой в эволюции механизма устойчивости. Семейство генов, включающее предшественников СТХ-Мs, разошлось 200–300 миллионов лет назад. Таким образом, имеются убедительные доказательства широты резиста у штаммов, находящихся в окружающей среде, и внутренней способности всех бактерий приобретать устойчивость.

С незапамятных времен бактериальные инфекции занимали преобладающее место в заболеваниях человека и были одной из ведущих причин смертности среди людей. Несмотря на отсутствие четкого представления о причине этих болезней, в различных странах с древних времен предпринимались последовательные попытки борьбы с ними. Поэтому, вопреки распространенному мнению, антибиотики появились в лаборатории Александра Флеминга не однажды. Наоборот, случайное открытие пенициллина является частью серии интенсивных научных работ, направленных на борьбу с инфекционными заболеваниями, кульминацией которых стал XX век.

Антибиотики использовались на протяжении тысячелетий для лечения инфекций, хотя примерно до 18 века люди не знали, что инфекции вызываются бактериями. Плесневые грибы, производящие антибиотики, с древних времен использовались для лечения инфекционных заболеваний. О целебных свойствах плесени упоминали египтяне в «Папирусе Херста» (рецепты 89–92), относящемся к XVIII династии (1500 г. до н. э.). В Древнем Египте для дезинфекции порезов использовали плесневелый пшеничный хлеб, который прикладывали к гнойникам на коже головы. Египтяне считали, что использование этого средства поможет умилостивить духов или богов, ответственных за болезни и страдания. Хлеб с плесневыми грибами в лечебных целях применяли в Древней Сербии, Китае и Индии. Для предотвращения развития инфекций плесневый хлеб прикладывали к ранам [7], [8].

Жители Древнего Египта для лечения ран использовали не только хлеб с плесенью, но и самостоятельно изготовленные мази. Они готовили смесь из свиного сала и меда, которую наносили на раны и перевязывали специальной тканью. Такие мази обладали некоторым антибактериальным эффектом, в том числе благодаря содержащейся в меде перекиси водорода. Но египтяне не были первопроходцами в использовании меда. Первым упоминанием о его целебных свойствах считают запись на шумерской табличке, датируемую 2100–2000 гг. до н. э., где говорится, что мед можно использовать как лекарство и мазь. Об этом писал и Аристотель, который отмечал, что мед хорош для лечения ран [9], [10], [11], [12].

Папирус Эберса (около 1500 г. до н. э.), один из двух старейших медицинских документов, сохранил для нас наиболее обширные записи по истории медицины Египта. Он содержит 110 страниц по анатомии и физиологии, токсикологии, заклинаниям и лечению. В нем египтяне демонстрируют степень знания об устройстве человеческого тела, о работе сердца и кровеносных сосудов. В папирусе также имеется множество рецептов, показывающих лечение многих заболеваний, вызванных животными, растительными и минеральными токсинами, которые встречаются и сегодня. В нем также рекомендуется прикладывать заплесневелый хлеб к инфицированным ранам [7], [8], [9].

Лечебное средство, содержащее плесень (кутах байли или чамка), упоминается и в еврейском Талмуде. Оно представляло собой пюре из заплесневелой кукурузы, пропитанное финиковым вином. В Суданской Нубии (40 г. н. э.) люди случайно или намеренно употребляли заплесневелые зерна для получения терапевтического эффекта. В качестве целебных средств с древности использовались дрожжи для лечения фурункулов и в качестве припарок для лечения язв.

Упоминания об использовании плесени в лечебных целях встречаются в трудах персидского ученого Авиценны (II в.) и швейцарского врача и философа Парацельса. Боливийский специалист по этноботанике Энрике Облитас Поблете в 1963 г. описал применение плесени индейскими знахарями в эпоху инков (XV–XVI вв.) [13], [14], [15].

Земледельцы в России использовали заплесневелые теплые почвы для лечения инфицированных ран. Шумерские и вавилонские врачи для лечения болезней использовали пивной суп, смешанный с черепашками панцирями и змеиными шкурами, а также смесью лягушачьей желчи и кислого молока. Точно так же в армии Шри-Ланки использовала жмых в качестве влагопоглотителя и антибактериального средства при лечении ран.

В процессе исследования костей мумий древних нубийцев, живших на территории современного Судана примерно 2500 лет назад, ученые обнаружили в них большую концентрацию тетрациклина, источником которого были актиномицеты *Streptomyces*. Эти микроорганизмы образуют на поверхности пива колонии золотистого цвета. Поскольку золото почиталось древними культурами, то такое пиво было весьма привлекательным и по их мнению должно обладать необычными лечебными свойствами. Химический анализ костей древних нубийцев показывает, что они регулярно употребляли с пивом тетрациклин. Это является убедительным доказательством того, что искусство изготовления антибиотиков, которое официально датируется открытием пенициллина в 1928 году, было обычной практикой почти 2500 лет назад [16].

Другим примером древнего использования антибиотиков (тетрациклина) является гистологическое исследование образцов, взятых из середины бедренной кости скелетов позднеримского периода из оазиса Дахле (Египет). Предполагаемый прием пищевых продуктов, содержащих тетрациклин, возможно, имел защитный эффект. Поэтому уровень инфекционных заболеваний, зарегистрированных в оазисе Дахле, был низким [17].

В Корее издревле для лечения кишечных инфекций, вызываемых сальмонеллой, используют лимонник китайский *Schisandra chinensis*, плоды морозники и малины. Современные исследования показали, что лимонник действительно обладает антибактериальным действием, а фенолы, особенно эллаготанины, содержащиеся в плодах морозника и малины, ингибируют рост кишечных патогенных микроорганизмов [18], [19].

Многие ученые и практикующие врачи предпринимали попытки создания препаратов оказывающих антибактериальное действие при лечении различных инфекционных заболеваний и в то же время не оказывающие патогенное действие на организм человека. Так, например, Парацельс предпринимал попытки лечения сифилиса с использованием мышьяка, однако его опыты не увенчались успехом, и дальнейшее применение данного вещества было приостановлено.

Использование плесени в качестве метода лечения было предложено английским аптекарем Джоном Паркинтоном в 1640 году. В 1869–1871 годах русские врачи Вячеслав Авксентьевич Манассеин и Алексей Герасимович Полотебнов также отмечали лечебные свойства плесневого гриба *Penicillium* и изучали его антибактериальные свойства при заживлении кожных язв у человека [4], [20].

В 1871 году в «Военно-медицинском журнале» В.А. Манассеин опубликовал статью «Об отношении бактерий к зеленому кистевнику». Антимикробные свойства *Penicillium*, росшего на кожуре апельсина, А.Г. Полотебнов использовал при лечении различных кожных заболеваний (дерматозов). В 1872 году А.Г. Полотебнов опубликовал работу «Патологическое значение плесени», в которой обобщил свой опыт использования зелёной плесени в лечебных целях. Но впоследствии А.Г. Полотебнов не стал развивать это направление, а сосредоточился на проблемах дерматологии [20].

В 1870 году английский врач Джон Скотт Бердон-Сандерсон в своем докладе Кабинету Министров Великобритании сообщил, что в среде, содержащей плесень (пенициллиум), другие микроорганизмы не развиваются. Но полученные им данные так и не стали достоянием широкой общественности, хотя в 1871–1872 годах Джозеф Листер провёл серию опытов и доказал способность плесневого мицелия *Penicillium glaucum* подавлять рост бактерий. Однако Д. Листер тоже не опубликовал результаты своего эксперимента. Только в 1875 году Джон Тиндалл в своем докладе Королевскому обществу указал на антибактериальное действие грибка *Penicillium*.

В 1896 году Бартоломео Гозио из питательной среды с *Penicillium brevicompactum* выделил кристаллическое соединение – микофеноловую кислоту, подавляющую рост бактерий сибирской язвы. Однако это открытие не получило практического применения и было забыто [21].

В 1897 году французский врач Эрнест Дюшен обратил внимание на то, что арабские конюхи лечат раны лошадей плесенью *Penicillium glaucium*, соскабливаемой с сёдел. Дюшен провёл опыты на морских свинках и обнаружил, что эта плесень справляется с брюшным тифом. Об этом он упомянул в своей докторской диссертации. Но молодой Дюшен заболел и преждевременно умер, а его работа была оставлена без внимания [22].

Однако первым препаратом, который можно было назвать антибиотиком, была пиоцианаза, полученная в 1899 году Рудольфом Эммерихом и Оскаром Лёвом из *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*). Эммерих и Лёв заметили, что пиоцианаза была активна против ряда патогенных бактерий, и поэтому до 1910 года её использовали для лечения различных заболеваний. Дальнейшие исследования подтвердили продукцию антибиотических веществ *Pseudomonas aeruginosa*.

Таким образом, еще до А. Флеминга явление биологической конкуренции между микроорганизмами было известно. Но заслуга А. Флеминга состоит в том, что он не остановился на изучении явления антагонизма между микроорганизмами, а приложил большие усилия для практического применения пенициллина.

Начало современной эры антибиотиков было ознаменовано открытием Паулем Эрлихом в 1910 году сальварсана и неосальварсана для лечения сифилиса [23], [24]. Это открытие связано с идеей Эрлиха о «волшебной пуле», которая избирательно воздействует только на болезнетворные микробы, а не на хозяина. Эрлих заметил, что определенные химические красители окрашивают одни бактериальные клетки, но не окрашивают другие. Он пришел к выводу, что в соответствии с этим принципом должна быть возможность создавать вещества, которые могут избирательно убивать определенные бактерии, не нанося вреда другим клеткам [25]. Эрлих вместе с химиком Альфредом Бертхаймом и бактериологом Сахачиро Хата синтезировал сотни мышьякорганических производных. В 1909 году они обнаружили, что химическое соединение номер 606, названное арсфенамином, эффективно лечит сифилис. В 1910 году арсфенамин, протестированный в лаборатории Эрлиха, поступил в продажу под торговым названием *сальварсан*. Позднее Эрлих усовершенствовал *сальварсан*, выпустив *неосальварсан*, который имел меньшее содержание мышьяка и оказался более активным.

Важная веха в истории микробиологии связана с именем шотландского микробиолога Александра Флеминга. В отличие от своих коллег Флеминг был неряшливым исследователем. Он часто не соблюдал правила работы в микробиологической лаборатории. Его лабораторный стол не убирался по 2–3 недели. В 1928 году, разбирая груды чашек Петри, в беспорядке находившихся на его столе, он случайно обратил внимание на зону лизиса стафилококка вокруг плесневого гриба *Penicillium notatum*. Он заметил, что грибы препятствуют росту бактерий вокруг него. Это показалось ему настолько необычным, что заставило более внимательно изучить этот феномен. Он предположил, что эта плесень выделяет антибиотическое вещество, позднее названное пенициллином. На заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете 13 сентября 1929 г. А. Флеминг выступил с докладом «Культура пенициллина», в котором впервые рассказал публике о своем открытии [26].

Выделить и очистить пенициллин, установить его химическое строение удалось много лет спустя, во время II мировой войны, Эрнсту Борису Чейни и Хауарду Уолтеру Флори. За это выдающееся открытие А. Флеминг, Э.Б. Чейни и Х.У. Флори в 1945 году получили Нобелевскую премию. Получая Нобелевскую премию, Флеминг справедливо отметил: «Мне говорят, что я изобрел пенициллин. Нет, я только обратил внимание на него людей и дал ему название» [26].

В Европе пенициллин преимущественно использовали для лечения военных. Но после пожара 28 ноября 1942 года в ночном клубе Бостона пенициллин стали применять и для лечения гражданских пациентов. У всех пострадавших были ожоги разной степени сложности. В то время такие пациенты зачастую умирали от бактериальных инфекций,

вызываемых, например, стафилококками. К 1946 году пенициллин стал широко использоваться в клинической практике.

Выдающееся, но не оцененное современниками открытие, сделал французский биолог Рене Дюбо. В 1924 году известный ученый Зельман Ваксман предложил Дюбо исследовать почвенные микроорганизмы на предмет выделения антимикробных веществ. В 1939 году Дюбо выделил из почвенной бактерии *Bacillus brevis* пептид тиротрицин (смесь антибиотиков грамицидина и тироцидина), способный ингибировать грамположительные бактерии. Но он оказался слишком токсичным, и его применение ограничилось промыванием гнойных ран и полосканием горла при ангине. Открытие Дюбо явилось стимулом для других ученых, которые начали искать новые антибиотики. В дальнейшем Дюбо отказался от проведения исследований в этом направлении. Он предвидел, что широкое использование химиотерапевтических препаратов будет способствовать лекарственной устойчивости [27], [28].

В 1939 г. Н. А. Красильников и А. И. Коренько из культуры фиолетового актиномицета *Actinomyces violaceus*, выделенного ими из почвы, получили мицетин – первый антибиотик актиномицетного происхождения. Они изучили условия биосинтеза и применения мицетина в клинике.

В 1942 г. советскими исследователями Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой был выделен из подмосковных почв новый штамм *Bacillus brevis*, синтезирующий антибиотик грамицидин С, отличающийся от грамицидина Дюбо большей эффективностью и меньшей токсичностью [29].

Более глубоко явление антагонизма микробов было изучено американским микробиологом Зельманом Абрахамом Ваксманом в 30-х годах прошлого столетия. Он ввел термины «антибиоз» и «антибиотики» (1942). Антибиотиками он называл все вещества, вырабатываемые микроорганизмами для уничтожения или нарушения развития других микроорганизмов-противников. В течение последующих четырех лет Ваксман и его коллеги исследовали около 10 тыс. различных почвенных микробов в поисках антибиотиков, которые могли бы разрушать бактерии, не причиняя вреда человеку [30].

Ваксману впервые удалось выделить антибиотики актиномицин (1940) стрептомицин (1942), гризеин (1946) и неомицин (1948). В 1947 году З.А. Ваксман опубликовал монографию «Антагонизм микробов и антибиотические вещества», вызвавшую огромный резонанс в ученом мире. З.А. Ваксман не был согласен с выводами многих ученых о том, что антибиотики являются обязательным признаком антагонизма бактерий. Он считал, что некоторые антибиотики, убивая одних микробов, могут способствовать росту других. Несколько десятилетий спустя, в 2008 году, американские ученые подтвердили, что почвенные бактерии могут утилизировать все известные на сегодняшний день классы антибиотиков. Многие из них не просто обладают устойчивостью к антибиотикам, но и могут расти, питаясь только ими. Это значит, что патогенные микроорганизмы в результате горизонтального переноса генов могут воспользоваться способностью почвенных микроорганизмов обеспечивать не только устойчивость к антибиотикам, но и биохимические механизмы их разложения как источник углерода. Бактерии, питающиеся антибиотиками, удивительно филогенетически разнообразны, и многие из них тесно связаны с патогенами человека. Более того, каждый микроорганизм, потреблявший антибиотики, был устойчив к нескольким антибиотикам в клинически значимых концентрациях. Этот резервуар детерминант устойчивости к антибиотикам может способствовать повышению уровня множественной устойчивости к антибиотикам у патогенных бактерий. Таким образом, термин «антибиотик» определяет только одну функцию природных антибиотиков – «против жизни». Но в действительности они могут выполнять прямо противоположную роль – поддержание жизни, то есть «за жизнь» [30], [31].

В 1952 году Ваксман был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие стрептомицина, первого антибиотика, эффективного при лечении туберкулеза». При этом было отмечено, что «в отличие от открытия пенициллина профессором Александром Флемингом, которое в значительной степени было обусловлено случаем, получение стрептомицина явилось результатом длительного, систематического и неутомимого труда большой группы ученых».

Стоит отметить, что З. А. Ваксман был большим другом русского микробиолога С. Н. Виноградского и его биографом. В 1955 году он опубликовал одну из лучших биографий С. Н. Виноградского.

В 1948 г. Девид Готтлиб выделил левомицетин, а Бенжамин М. Дуггар – хлортетрациклин. В 1949 г. Дж. Броттц получил из плесени *Cephalosporium acremonium* цефалоспорин С, а к 1955 г. антибиотиков насчитывалось уже более 500. Сейчас открыто и изучено примерно 10000 соединений этого класса, причем более 200 из них нашли применение в медицине.

Первые отечественные образцы антибиотиков (пенициллин и стрептомицин) были получены советским микробиологом Зинаидой Виссарионовной Ермольевой. Причем если в Великобритании применяли не особенно продуктивный штамм *Penicillium*, то З. В. Ермольева в 1942 году обнаружила более активный штамм *Penicillium crustosum*. Это позволило ей наладить производство антибиотика в условиях войны. Поначалу выделенный антибиотик назвали пенициллин-крустозин и его использовали во время Великой Отечественной войны для профилактики послеоперационных осложнений и лечения ран [32], [33].

З. В. Ермольева исследовала биохимию прокариот, что привело её к теоретическому обоснованию процессов жизнедеятельности микроорганизмов, вызывающих болезни человека, и к практическому применению антибактериальных препаратов (пенициллина, лизоцима и бактериофагов). Это позволило ей разработать методологию получения отечественных антибиотиков: пенициллина, стрептомицина, бициллина экмоновоциллина, экмолина, дипасфена [34], [35].

### Заключение

До 70-х годов XX века существовало представление о том, что применение антибактериальных средств, в конце концов, приведет к значительному сокращению случаев осложнений и снижению смертности, связанных с инфекционными заболеваниями. Но появление новых механизмов резистентности микроорганизмов стимулировало поиск новых классов антибиотиков. Подавляющее большинство классов противомикробных препаратов,

используемых сегодня, были выделены в золотую эру открытия антибиотиков из ограниченного числа экологических ниш и таксономических групп, в основном из почвенных актиномицетов. Однако дальнейшее изучение этой экологической ниши в сочетании с более новыми технологиями, такими как бесклеточные анализы и высокопроизводительный скрининг, за последние 20 с лишним лет не привело к появлению каких-либо новых классов лекарств.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance / J. Davies, D. Davies // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2010. — Vol. 74(3). — P. 417-433. — DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
2. Finley R.L. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment / R.L. Finley, P. Collignon, D.G. Larsson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57(5). — P. 704-710. — DOI: 10.1093/cid/cit355.
3. Allen H.K. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments / H.K. Allen, J. Donato, H.H. Wang [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* — 2010. — Vol. 8(4). — P. 251-259. — DOI: 10.1038/nrmicro2312.
4. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future / R.I. Aminov // *Front. Microbiol.* — 2010. — Vol. 1. — P. 134. — DOI: 10.3389/fmicb.2010.00134
5. Selvarajan R. Evolution and Emergence of Antibiotic Resistance in Given Ecosystems: Possible Strategies for Addressing the Challenge of Antibiotic Resistance / R. Selvarajan, C. Obize, T. Sibanda [et al.] // *Antibiotics.* — 2023. — Vol. 12. — P. 28. — DOI: 10.3390/antibiotics12010028
6. Uddin T.M. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects / T.M. Uddin, A.J. Chakraborty, A. Khusro [et al.] // *J. Infect. Public. Health.* — 2021. — Vol. 14(12). — P. 1750-1766. — DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
7. Metwaly A.M. Traditional ancient Egyptian medicine: A review / A.M. Metwaly, M.M. Ghoneim, I.H. Eissa [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* — 2021. — Vol. 28(10). — P. 5823-5832. — DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.06.044.
8. Shuhata M.H. History of Egyptian Medicine / M.H. Shuhata, A. Alhili, M.M. Al-Taei [et al.] // *History of Medicine* — 2022. — Vol. 8(2). — P. 12–21. — DOI: 10.17720/2409-5834.v8.2.2022.002.
9. Hartmann A. Back to the roots – dermatology in ancient Egyptian medicine / A. Hartmann // *J. Dtsch. Dermatol Ges.* — 2016. — Vol. 14(4). — P. 389-396. — DOI: 10.1111/ddg.12947.
10. Quack J.F. Methoden und Möglichkeiten der Erforschung der Medizin im Alten Agypten / J.F. Quack // *Medizinhist J.* — 2003. — Vol. 38(1). — P. 3-15.
11. Mandal M.D. Honey: its medicinal property and antibacterial activity / M.D. Mandal, S. Mandal // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* — 2011. — Vol. 1(2). — P. 154-160. — DOI: 10.1016/S2221-1691(11)60016-6.
12. Meo S.A. Role of honey in modern medicine / S.A. Meo, S.A. Al-Asiri, A.L. Mahesar [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* — 2017. — Vol. 24(5). — P. 975-978. — DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.12.010.
13. Moosavi J. The place of avicenna in the history of medicine / J. Moosavi // *Avicenna J. Med. Biotechnol.* — 2009. — Vol. 1(1). — P. 3-8.
14. Hajar R.M.D. The air of history (part v) ibn sina (avicenna): the great physician and philosopher / R.M.D. Hajar // *Heart Views.* — 2013. — Vol. 14(4). — P. 196-201. — DOI: 10.4103/1995-705X.126893.
15. Leprêtre M. Paracelsus, His Herbarius, and the Relevance of Medicinal Herbs in His Medical Thought / M. Leprêtre // *Daphnis.* — 2021. — Vol. 49(3). — P. 324-378. — DOI: 10.1163/18796583-12340023
16. Nelson M.L. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE / M.L. Nelson, A. Dinardo, J. Hochberg [et al.] // *Am. J. Phys. Anthropol.* — 2010. — Vol. 143(1). — P. 151-154. — DOI: 10.1002/ajpa.21340.
17. Cook M. Fluorochrome labelling in Roman period skeletons from Dakhleh Oasis, Egypt / M. Cook, E. Molto, C. Anderson // *Am. J. Phys. Anthropol.* — 1989. — Vol. 80(2). — P. 137-143. — DOI: 10.1002/ajpa.1330800202.
18. Mocan A. Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Schisandra chinensis* leaves and fruits / A. Mocan, G. Crişan, L. Vlase [et al.] // *Molecules.* — 2014. — Vol. 19(9). — P. 15162-15179. — DOI: 10.3390/molecules190915162.
19. Nohynek L.J. Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens / L.J. Nohynek, H.L. Alakomi, M.P. Kähkönen [et al.] // *Nutr. Cancer.* — 2006. — Vol. 54(1). — P. 18-32. — DOI: 10.1207/s15327914nc5401\_4.
20. Лыков И. Н. Микроорганизмы: Биология и экология / И. Н. Лыков, Г. А. Шестакова. — Калуга: СЕРНА, 2014. — 451 с.
21. Bentley R. Bartolomeo Gosio, 1863-1944: an appreciation / R. Bentley // *Adv. Appl. Microbiol.* — 2001. — Vol. 48. — P. 229-250.
22. Shama G. La Moisissure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne / G. Shama // *Endeavour.* — 2016. — Vol. 40(3). — P. 188-200. — DOI: 10.1016/j.endeavour.2016.07.005.

23. Bosch F. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize / F. Bosch, L. Rosich // *Pharmacology*. — 2008. — Vol. 82(3). — P. 171-179. — DOI: 10.1159/000149583
24. Christensen S.B. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and  $\beta$ -Lactams / S.B. Christensen // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26(19). — DOI: 10.3390/molecules26196057.
25. Strebhardt K. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress / K. Strebhardt, A. Ullrich // *Nat. Rev. Cancer*. — 2008. — Vol. 8. — P. 473–480. — DOI: 10.1038/nrc2394.
26. Моруа А. Жизнь Александра Флеминга / А. Моруа. — Москва: Молодая гвардия, 1964. — 72 с.
27. Van Epps H.L. René Dubos: unearthing antibiotics / H.L. Van Epps // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203(2). — P. 259. — DOI: 10.1084/jem.2032fta
28. Honigsbaum M. Antibiotic antagonist: the curious career of René Dubos / M. Honigsbaum // *Lancet*. — 2016. — Vol. 387(10014). — P. 118-119. — DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00840-5.
29. Андрюков Б. Г. К 80-летию создания грамицидина С: от изучения асимметрии бактериальных молекул к открытию антимикробных пептидов / Б. Г. Андрюков, Н. Н. Беседнова, Т. С. Запорожец // *Антибиотики и химиотер.* — 2022. — Т. 3–4. — С. 85–92. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92
30. Kresge N. Selman Waksman: the Father of Antibiotics / N. Kresge, R.D. Simoni, R.L. Hill // *Journal of Biological Chemistry*. — 2004. — Vol. 279, Issue 48. — P. e7-e8. — DOI: 10.1016/S0021-9258(20)67861-9.
31. Mast Y. Editorial: Regulation of Antibiotic Production in Actinomycetes / Y. Mast, E. Stegmann, Y. Lu // *Front. Microbiol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 1566. — DOI: 10.3389/fmicb.2020.01566
32. Сидоренко О.Д., Академик Зинаида Виссариевна Ермольева и антибиотики (К 120-летию со дня рождения) / О.Д. Сидоренко // *Известия ТСХА*. — 2019. — Вып. 5. — С. 168-170. — DOI 10.34677/0021-342x-2019-5-168-170.
33. Горшенин А.В. История научной деятельности отечественного микробиолога З.В. Ермольевой: краткий обзор советской историографии / А.В. Горшенин // *Самарский научный вестник*. — 2019. — Т. 8. — № 4. — С. 204–208. — DOI: 10.24411/2309-4370-2019-14216.
34. Блинкова Л.П. Ермольева З.В. – выдающийся микробиолог, создатель отечеств. пенициллина и других антибактериальных препаратов / Л.П. Блинкова // *Успехи медицинской микологии*. — 2018. — Т. 19. — С. 387–391.
35. Долженко Е.С. История жизни З.В. Ермольевой и её роль в изобретении первого советского антибиотика / Е.С. Долженко, Е.К. Косицина // *Вестник современных исследований*. — 2020. — № 3–2. — С. 7–9.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance / J. Davies, D. Davies // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2010. — Vol. 74(3). — P 417-433. — DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
2. Finley R.L. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment / R.L. Finley, P. Collignon, D.G. Larsson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57(5). — P. 704-710. — DOI: 10.1093/cid/cit355.
3. Allen H.K. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments / H.K. Allen, J. Donato, H.H. Wang [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* — 2010. — Vol. 8(4). — P. 251-259. — DOI: 10.1038/nrmicro2312.
4. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future / R.I. Aminov // *Front. Microbiol.* — 2010. — Vol. 1. — P. 134. — DOI: 10.3389/fmicb.2010.00134
5. Selvarajan R. Evolution and Emergence of Antibiotic Resistance in Given Ecosystems: Possible Strategies for Addressing the Challenge of Antibiotic Resistance / R. Selvarajan, C. Obize, T. Sibanda [et al.] // *Antibiotics*. — 2023. — Vol. 12. — P. 28. — DOI: 10.3390/antibiotics12010028
6. Uddin T.M. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects / T.M. Uddin, A.J. Chakraborty, A. Khusro [et al.] // *J. Infect. Public. Health.* — 2021. — Vol. 14(12). — P. 1750-1766. — DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
7. Metwaly A.M. Traditional ancient Egyptian medicine: A review / A.M. Metwaly, M.M. Ghoneim, I.H. Eissa [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* — 2021. — Vol. 28(10). — P. 5823-5832. — DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.06.044.
8. Shuhata M.H. History of Egyptian Medicine / M.H. Shuhata, A. Alhili, M.M. Al-Tae'e [et al.] // *History of Medicine* — 2022. — Vol. 8(2). — P. 12–21. — DOI: 10.17720/2409-5834.v8.2.2022.002.
9. Hartmann A. Back to the roots – dermatology in ancient Egyptian medicine / A. Hartmann // *J. Dtsch. Dermatol Ges.* — 2016. — Vol. 14(4). — P. 389-396. — DOI: 10.1111/ddg.12947.
10. Quack J.F. Methoden und Möglichkeiten der Erforschung der Medizin im Alten Agypten [Methods and possibilities of research in medicine in ancient Egypt] / J.F. Quack // *Medizinhist J. [Medical Journal]* — 2003. — Vol. 38(1). — P. 3-15. [in German]
11. Mandal M.D. Honey: its medicinal property and antibacterial activity / M.D. Mandal, S. Mandal // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* — 2011. — Vol. 1(2). — P. 154-160. — DOI: 10.1016/S2221-1691(11)60016-6.
12. Meo S.A. Role of honey in modern medicine / S.A. Meo, S.A. Al-Asiri, A.L. Mahesar [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci.* — 2017. — Vol. 24(5). — P. 975-978. — DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.12.010.
13. Moosavi J. The place of avicenna in the history of medicine / J. Moosavi // *Avicenna J. Med. Biotechnol.* — 2009. — Vol. 1(1). — P. 3-8.
14. Hajar R.M.D. The air of history (part v) ibn sina (avicenna): the great physician and philosopher / R.M.D. Hajar // *Heart Views*. — 2013. — Vol. 14(4). — P. 196-201. — DOI: 10.4103/1995-705X.126893.
15. Leprêtre M. Paracelsus, His Herbarius, and the Relevance of Medicinal Herbs in His Medical Thought / M. Leprêtre // *Daphnis*. — 2021. — Vol. 49(3). — P. 324-378. — DOI: 10.1163/18796583-12340023
16. Nelson M.L. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE / M.L. Nelson, A. Dinardo, J. Hochberg [et al.] // *Am. J. Phys. Anthropol.* — 2010. — Vol. 143(1). — P. 151-154. — DOI: 10.1002/ajpa.21340.

17. Cook M. Fluorochrome labelling in Roman period skeletons from Dakhleh Oasis, Egypt / M. Cook, E. Molto, C. Anderson // *Am. J. Phys. Anthropol.* — 1989. — Vol. 80(2). — P. 137-143. — DOI: 10.1002/ajpa.1330800202.
18. Mocan A. Comparative studies on polyphenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Schisandra chinensis* leaves and fruits / A. Mocan, G. Crişan, L. Vlase [et al.] // *Molecules.* — 2014. — Vol. 19(9). — P. 15162-15179. — DOI: 10.3390/molecules190915162.
19. Nohynek L.J. Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens / L.J. Nohynek, H.L. Alakomi, M.P. Kähkönen [et al.] // *Nutr. Cancer.* — 2006. — Vol. 54(1). — P. 18-32. — DOI: 10.1207/s15327914nc5401\_4.
20. Lykov I.N. Mikroorganizmy: Biologiya i ekologiya [Microorganisms: Biology and Ecology] / I. N. Lykov, G.A. Shestakova. — Kaluga: SerNa Publishing House, 2014. — 451 p. [in Russian]
21. Bentley R. Bartolomeo Gosio, 1863-1944: an appreciation / R. Bentley // *Adv. Appl. Microbiol.* — 2001. — Vol. 48. — P. 229-250.
22. Shama G. La Moississure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne / G. Shama // *Endeavour.* — 2016. — Vol. 40(3). — P. 188-200. — DOI: 10.1016/j.endeavour.2016.07.005.
23. Bosch F. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize / F. Bosch, L. Rosich // *Pharmacology.* — 2008. — Vol. 82(3). — P. 171-179. — DOI: 10.1159/000149583
24. Christensen S.B. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and  $\beta$ -Lactams / S.B. Christensen // *Molecules.* — 2021. — Vol. 26(19). — DOI: 10.3390/molecules26196057.
25. Strebhardt K. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress / K. Strebhardt, A. Ullrich // *Nat. Rev. Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 473-480. — DOI: 10.1038/nrc2394.
26. Morua A. Zhizn' Aleksandra Fleminga [The Life of Alexander Fleming] / A. Morua. — Moscow: Young guard, 1964. — 72 p. [in Russian]
27. Van Epps H.L. René Dubos: unearthing antibiotics / H.L. Van Epps // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203(2). — P. 259. — DOI: 10.1084/jem.2032fta
28. Honigsbaum M. Antibiotic antagonist: the curious career of René Dubos / M. Honigsbaum // *Lancet.* — 2016. — Vol. 387(10014). — P. 118-119. — DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00840-5.
29. Andryukov B. G. K 80-letiyu sozdaniya gramicidina S: ot izucheniya asimmetrii bakterial'nyh molekul k otkrytiyu antimikrobnih peptidov [To the 80th anniversary of the creation of gramicidin C: from studying the asymmetry of bacterial molecules to the discovery of antimicrobial peptides] / B. G. Andryukov, N. N. Besednova, T. S. Zaporozhec // *Antibiotiki i himioter. [Antibiotics and chemotherapy].* — 2022. — Vol. 67. — No. 3-4. — P. 85-92. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92. [in Russian]
30. Kresge N. Selman Waksman: the Father of Antibiotics / N. Kresge, R.D. Simoni, R.L. Hill // *Journal of Biological Chemistry.* — 2004. — Vol. 279, Issue 48. — P. e7-e8. — DOI: 10.1016/S0021-9258(20)67861-9.
31. Mast Y. Editorial: Regulation of Antibiotic Production in Actinomycetes / Y. Mast, E. Stegmann, Y. Lu // *Front. Microbiol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 1566. — DOI: 10.3389/fmicb.2020.01566
32. Sidorenko O.D. Akademik Zinaida Vissarionovna Ermol'eva i antibiotiki (K 120-letiyu so dnya rozhdeniya) [Academician Zinaida Vissarionovna Ermolyeva and antibiotics (To the 120th anniversary of her birth)] / O.D. Sidorenko // *Izvestiya TSKHA. [News of TSHA].* — 2019. — Issue 5. — P. 168-170. — DOI 10.34677/0021-342x-2019-5-168-170. [in Russian]
33. Gorshenin A.V. Istoriya nauchnoj deyatel'nosti otechestvennogo mikrobiologa Z.V. Ermol'evoy: kratkij obzor sovetskoj istoriografii [History of the scientific activity of the domestic microbiologist Z.V. Ermolyeva: a brief overview of Soviet historiography] / A.V. Gorshenin // *Samarskij nauchnyj vestnik. [Samara Scientific Bulletin].* — 2019. — Vol. 8. — № 4. — P. 204-208. — DOI: 10.24411/2309-4370-2019-14216. [in Russian]
34. Blinkova L.P. Ermol'eva Z.V. – vydayushchijsya mikrobiolog, sozdatel' otechestvennogo penicillina i drugih antibakterial'nyh preparatov [Ermoleva Z.V. – outstanding microbiologist, creator of domestic penicillin and other antibacterial drugs] / L.P. Blinkova // *Uspekhi medicinskoj mikologii. [Advances in medical mycology].* — 2018. — Vol. 19. — P. 387-391. [in Russian]
35. Dolzhenko E.S. Istoriya zhizni Z.V. Ermol'evoy i eyo rol' v izobretenii pervogo sovetskogo antibiotika [Life story of Z.V. Ermolyeva and her role in the invention of the first Soviet antibiotic] / E.S. Dolzhenko, E.K. Kosicina // *Vestnik sovremennyh issledovanij [Bulletin of modern research].* — 2020. — № 3-2. — P. 7-9. [in Russian]