

Проблема антибиотикорезистентности при использовании кормовых добавок и фунгицидов в агропромышленном комплексе. Часть 1

✉ Е. Н. ОЛСУФЬЕВА¹, В. С. ЯНКОВСКАЯ²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева» (ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева), Москва, Российская Федерация

Резюме

В агропромышленном комплексе (АПК), по возможности, вместо нежелательных с точки зрения развития резистентности патогенных микроорганизмов антибиотических препаратов, рекомендуется использовать соединения, которые, как считается, не оказывают существенного влияния на проблему антибиотикорезистентности. Такие антибиотики рассматриваются в качестве кормовых добавок и стимуляторов роста для профилактики бактериальных инфекций и ускоренного роста молодняка, а также в качестве фунгицидов в ветеринарии и в растениеводстве. Антибиотики представлены разными классами соединений и имеют различные механизмы действия; они выступают как ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий и грибов, синтеза белка и функций клеточных мембран. В данном обзоре представлены структуры этих антибиотиков, механизмы их действия и возможности развития резистентности, включая фактор влияния на экосистему человека.

Ключевые слова: антибиотики; агро-промышленный комплекс (АПК); кормовые добавки; стимуляторы роста; антибиотикорезистентность; фунгициды

Для цитирования: Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Проблема антибиотикорезистентности при использовании кормовых добавок и фунгицидов в агропромышленном комплексе. Часть 1. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (1–2): 64–76. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-64-76>. EDN: SYVQDX.

The Use of Feed Additives and Fungicides in the Agro-Industrial Complex in Light of the Antibiotic Resistance Problem. Part 1

✉ EVGENIA N. OLSUFYEVA¹, VALENTINA S. YANKOVSKAYA²

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

² Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russian Federation

Abstract

In the agro-industrial complex (AIC), it is recommended, whenever possible, to use the compounds that are considered not to have a significant impact on the problem of antibiotic resistance instead of antibiotic drugs that are undesirable from the point of view of the development of resistance of pathogenic microorganisms. Antibiotics are represented by different classes of compounds and have different mechanisms of action; they act as inhibitors of bacterial and fungal cell wall synthesis, protein synthesis, and cell membrane functions. A number of such antibiotics are considered as feed additives and growth promoters for the prevention of bacterial infections and accelerated growth of young animals, as well as fungicides in veterinary medicine and plant growing. Antibiotics come in a variety of classes and have different mechanisms of action; they act as inhibitors of bacterial and fungal cell wall synthesis, protein synthesis, and cell membrane function. This review presents the structures of these antibiotics, their mechanisms of action, and the potential for resistance development, including their impact on the human ecosystem.

Keywords: antibiotics; agro-industrial complex (AIC); feed additives; growth promoters; antibiotic resistance; fungicides

For citation: Olsufyeva EN, Yankovskaya VS. The use of feed additives and fungicides in the agro-industrial complex in light of the antibiotic resistance problem. Part 1. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (1–2): 64–76. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-1-2-64-76>. EDN: SYVQDX.

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: olsufeva@list.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: olsufeva@list.ru



EDN: SYVQDX

Введение

Антибиотики представляют собой опасность как потенциальные индукторы развития перекрёстной устойчивости бактерий, причём проблема снижения антибиотикорезистентности тесно связана со свойствами конкретных классов антибиотиков. В связи с возникновением резистентных форм микроорганизмов к антибиотическим веществам и их распространением ставится задача поиска и подбора для нужд агропромышленного комплекса (АПК) антибиотиков, которые минимально использовались бы в медицинской практике и причиняли наименьший вред здоровью человека. В настоящее время по международно принятым рекомендациям антибиотики разделены на три группы:

- 1) используемые только у людей (не рекомендованы для лечения животных);
- 2) используемые у людей и животных (двойного назначения применяются у животных только по терапевтическим показаниям и под присмотром ветеринара);
- 3) разработанные и разрешённые для использования преимущественно у животных.

Важнейшие достижения в области создания современных антимикробных препаратов, используемых в медицине и сельском хозяйстве рассмотрены в монографии (пп. 1, 2 и 3) [1]. Также в опубликованном недавно обзоре [2] была обозначена проблема антибиотикорезистентности, связанная с вынужденным применением в ветеринарии для лечения животных лекарственных препаратов, которые предназначены для медицинской практики, включая препараты двойного назначения (пп. 1 и 2). В последнем обзоре антибиотики из п. 2 рассматривались как группы лекарственных средств, использование которых приносит минимальный вред здоровью людей.

Настоящий обзор (часть 1) является продолжением и дополнением предыдущей публикации [2] и, в соответствии с п. 3, рассматривает использование в АПК антибиотиков, которые в отличие от вышеупомянутых средств, не имеют, как считается, критического влияния на развитие резистентности микроорганизмов. К таким препаратам относят определённые классы стимуляторов роста и фунгицидов, которые в силу структурного отличия не относятся к классам лекарственных препаратов, применяемых в медицине. Особенно это актуально при использовании антибиотиков в качестве регуляторов роста, без которых современное животноводство пока не может обходиться.

Применение антипаразитарных препаратов, инсектицидов и пищевых добавок-консервантов в АПК в аспекте проблемы антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов будет опубликовано в следующих номерах журнала (часть 2). Под антибиотиками подразумевается классиче-

ское определение их как объектов, выделенных из природных источников и способных угнетать жизнедеятельность других микроорганизмов.

Антибиотики — стимуляторы роста

Хорошо известно, что противомикробные препараты используются не только для лечения инфекционных заболеваний животных, но и как кормовые и пищевые добавки для увеличения эффективности производства в разных отраслях сельского хозяйства: в животноводстве, птицеводстве, аквакультуре, а также в пищевой промышленности. В корм добавляют различные антибиотические препараты, активные в основном в отношении грамположительных бактерий. Введение их в рацион позволяет существенно ускорить рост сельскохозяйственных животных за счёт влияния на баланс полезных/вредных бактерий в микробиоте и улучшения усвоения питательных веществ [3].

Антибактериальные препараты как стимуляторы роста животных в ветеринарии представлены группами ингибиторов синтеза клеточной стенки бактерий (депсипептид эндурацидин, моюномицин) и ингибиторов синтеза белка (авиламицин и эвернимицин, носигептид, ортосомицин и эфротомоцин).

Антибиотики — ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий.

К ингибиторам клеточной стенки относятся депсипептиды эндурацидин и эвернимицин, а также липофосфоолигосахарид моюномицин.

Депсипептиды. Эндурацидин (Enduracidin, Энрамицин, Enramycin) продуцируется культурой *Streptomyces fungicidus*. Антибиотик представляет собой 17-членный циклический липодепсипептид (рис. 1) [4]. Он состоит из двух основных компонентов: эндурацидина А (**1a**) и эндурацидина В (**1b**), отличающихся один от другого конечным разветвлением липофильного заместителя (R = Me или Et).

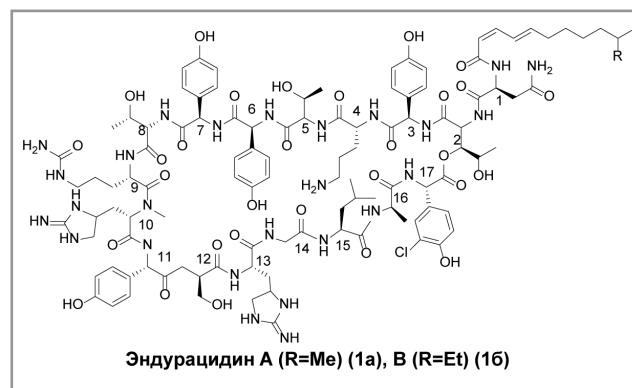


Рис. 1. Структура эндурацидинов А (**1a**) и В (**1b**).
Fig. 1. Enduracidins A (**1a**) and B (**1b**) structure.

Он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных бактерий, включая *Clostridium perfringens*, метициллинорезистентные стафилококки и ванкомицинорезистентные *Enterococci* sp. В 2002 г. эндурацидин был утверждён на использование в качестве кормовой добавки министерством сельского хозяйства Китая для свиней и цыплят для предотвращения некротического энтерита, вызванного грамположительными кишечными патогенами, такими как *Clostridium perfringens* и *Staphylococcus aureus* (MRSA) [5]. В работе отмечалось, что не наблюдалось перекрёстной резистентности между эндурацидином, ванкомицином или клинически используемыми бета-лактамами.

Антибиотик подавляет синтез клеточной стенки бактерий по механизму, отличному от гликопептидов группы ванкомицина. Он ингибирует стадию трансгликозилирования, останавливая превращение липида I в липид II в грамположительных бактериях. Его мишенями являются фермент MurG и липид I [6]. Уникальный механизм действия, общий для эндурацидина и применяемого в медицине рамаплагина, обеспечивает отсутствие перекрёстной резистентности с другими известными классами ингибиторов бактериальной клеточной стенки [4].

Антибиотик продаётся в РФ как ветпрепарат в виде порошка под названием «Энрамицин 8%» различными фирмами, например, «ООО РУБИКОН» [7].

Липофосфолигосахариды. Моеномицин A (Moenomycin, флавомицин, флавофосфолипид, барбермицин, bambermycin, flavomycin, flavofosfolipol, flavophospholipol, Gainpro) (2) — липофосфолигосахарид (флавофосфолипид) сложного строения (рис. 2), полученный в 1965 г. сотрудниками компании Hoechst AG (ныне Sanofi-Aventis) в составе антибиотического комплекса бамбермицин, продуцируемого *Streptomyces bambergiensis* [8]. Моеномицин A (2) — единственный антибиотик, специфически ингибирующий трансгликозилазы. В дополнение, 2 может оказывать влияние на работу и транспептидазы — другого фермента, участвующего

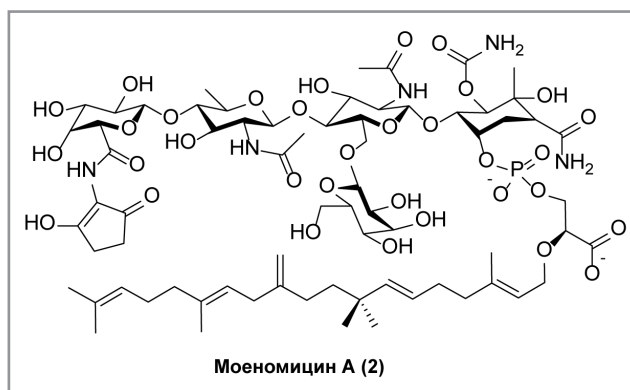


Рис. 2. Моеномицин A (2) — основной компонент бамбермицина (флавомицина).

Fig. 2. Moenomycin A (2) is the main component of bambermycin (flavomycin).

щего в построении зрелого пептидогликана наружной стенки бактерий. С помощью рентгеноструктурного анализа установлена аффинность к гидрофобному карману транспептидазы PBP1 из *E. coli* [9].

Антибиотик 2 как ветпрепарат под названием «Флавомицин 80» представлен в Реестре лекарственных средств РФ (РЛС) «Видаль» [10].

Антибиотики — ингибиторы синтеза белка

Ортосомидины.

К ортосомидинам относят антибиотики авиламицин A (4) и эвернимидин (5) (рис. 3). Они активны в отношении грамположительных бактерий *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, а также *Clostridium*, но не активны в отношении грамотрицательных бактерий.

Авиламицин A (Avilamycin A, LY 048740) (4) представляет собой замещённое олигосахаридное производное, которое продуцируется культурой *Streptomyces viridochromogenes*. Авиламицин A (4) рассматривался для медицинского использования фирмой Schering-Plough Corporation, но был забракован из-за побочных эффектов и недостаточной степени гидрофильности [11].

Антибиотик 4 используется в Европе и в РФ в качестве стимулятора роста для животных, в частности свиней, а также предотвращает некротический энтерит, вызванный *C. perfringens* у бройлеров [3]. Как кормовая добавка 4 имеет классификацию E717.

Среди штаммов энтерококков у человека, а также у штаммов *Clostridium perfringens* из различных видов пищевых животных, устойчивость к 4 не была обнаружена. В относительно высоких дозах авиламицин A (4) снижает вы-

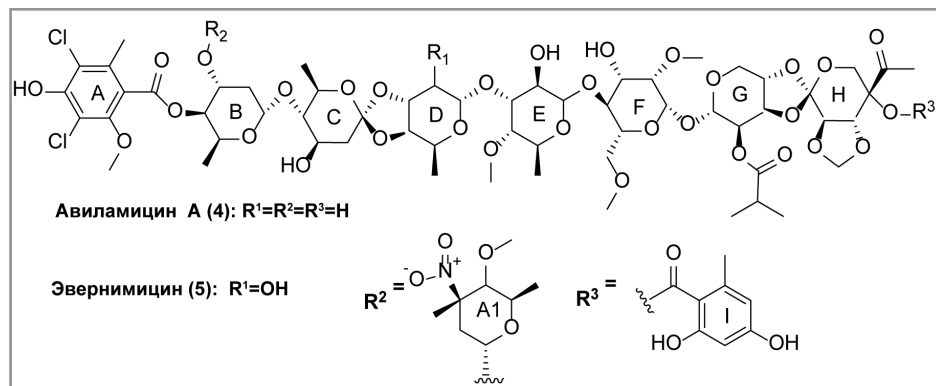


Рис. 3. Структуры авиламицина A (4) и эвернимидина (5).

Fig. 3. Avilamycin A (4) and evernymycin (5) structure.

званную стрессом диарею у поросят после отъёма от свиноматки [12].

Авиламицин А (4) проявляет хорошую антимикробную активность в отношении важных ветеринарных грамположительных патогенов (например, *Clostridium perfringens*), он активен против гликопептидорезистентных энтерококков GRE [13]. Структура антибиотика (см. рис. 3) содержит одновременно такие элементы, как гептасахарид (циклические ацетали В-Н), ортоэфир (Н), оксоспиросоединения (С-Д и G-Н), сложный эфир 3,5-дихлор-4-гидрокси-6-метокси-1-метилбензойной кислоты (А при углеводе В), и третичный α -гидроксикетон (при углеводе Н).

Авиламицин А (4) играет роль бактериального метаболита и противомикробного агента. Он действует путём связывания с 30S субъединицей рибосомы и мешает синтезировать полипептиды, влияя на прикрепление аминоацил-тРНК к рибосомам. Однако имеются последние данные о том, что антибиотик также связывается с 50S субъединицей и предотвращает ассоциацию с IF2, что ингибирует образование зрелого иницирующего комплекса 70S и правильного позиционирования тРНК в аминоацильном сайте [14]. Было показано, что ортосомицины нарушают аккомодацию трансляционных факторов на рибосоме, связываясь с расширенным А сайтом на входе тРНК бактериальной рибосомы. Ортосомицины взаимодействуют с петлёй аминоацил-тРНК, с сайтом, который не блокируется никакими другими антибиотиками [15].

В РФ в инструкциях по применению коммерческих продуктов на основе авиламицина А (4) норма ввода по этому действующему веществу составляет в среднем 30 г/т комбикорма. Это субтерапевтическая дозировка, при которой он не действует напрямую в отношении патогенов, но «работает» как ростостимулятор за счёт уменьшения воспалительных процессов в кишечнике [16]. Содержание авиламицина А (4) необходимо анализировать в продуктах животного происхождения, полученных от свиней, домашней птицы и кроликов. Информация предоставлена на сайте продажи антибиотика 4 фирмы «Stylab» [17].

Эвернимидин. Антибиотик эвернимидин (Evernimicin, SCH 27899, Ziracin) (5) выделен из культуры *Micromonospora Carbonacea* var. Африкана [18]. Эвернимидин (5) применяется как кормовая добавка в пищу свиней и бройлеров. В последнее время эффективное действие 5 было продемонстрировано против видов боррелий *Legionella* [3]. Эвернимидин (5) продемонстрировал многообещающие антибактериальные свойства против устойчивых к лекарствам бактерий, включая метициллинорезистентные стафилококки и ванкомицинорезистентные стафилококки и энтерококки [19].

Эвернимидин (5) по структуре близок к авиламицину А (4). В его молекуле имеется дополнительно гидроксильная группа при углеводе D, остаток L-эвернитрозы (A1 при углеводе В) и остаток орселиновой кислоты I (при углеводе Н) (см. рис. 3). По механизму действия 5 подобен авиламицину А (4) [14].

Было продемонстрировано, что 5 не влияет на EF-G транслокацию, но является мощным ингибитором EF4-зависимой реакции обратной транслокации как IF2-зависимое образование иницирующего комплекса 70S. Эти выводы согласуются с предполагаемым сайтом связывания ортосомицинов относительно сайтов связывания EF-G, EF4 и IF2 на рибосоме [20, 21]. Компания Schering-Plough Corporation рассматривала возможность клинического применения 5 для людей [15]. Однако испытания фазы III были остановлены в 2000 г., ввиду того, что «баланс между эффективностью и результативностью не оправдал дальнейшее развитие этого препарата». Эвернимидин (зиракс) (5) на российском рынке не представлен.

Важно отметить, что авиламицин А (4), как и его близкий структурный аналог эвернимидин (5), не имеет родственных молекул в своём классе для лечения людей [22]. Благодаря тому, что оба препарата активно метаболизируются *in vivo*, их токсичность для окружающей среды очень низка, что ставит их на передний план препаратов со сниженной экологической опасностью. В настоящее время антибиотики 4 и 5 используются в ветеринарии в качестве кормовых добавок.

Тем не менее устойчивость к ортосомицинам отмечена для некоторых грамотрицательных бактерий. В частности, она возникла из-за нерибосомных механизмов, потому что эти антибиотики ингибируют внеклеточную трансляцию рибосом *E. coli*. Например, резистентность к авиламицину А вызвана мутацией в 23S рРНК [11].

Установлено также, что устойчивость к 4 и 5 у *Streptococcus pneumoniae* и археи *Halobacterium halobium* возникает из-за мутаций в спирали 89 (H89) и H91 23S рРНК из-за действия метилтрансфераз, которые модифицируют H89 и H91. Кроме того, устойчивость к 4 и 5 связана с мутациями в Arg-51, Ile-52 и Arg-56 рибосомального белка L16 у *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* [20, 23].

Носигептид. Носигептид (Nosiheptide, Multhiomycin) (6) продуцируется культурой *Streptomyces actosus*. Антибиотик не нашёл применения в медицине из-за низкой растворимости в воде и плохой резорбции из желудочно-кишечного тракта, поэтому используется в качестве кормовой добавки при выращивании птицы и свиней для стимулирования роста и общего состояния здоровья. Антибиотик (6) высокоактивен в отношении *Staphylococcus aureus*, *B. subtilis*, метициллинорезистентного *Staphylococcus epidermis* и ванкомицинорезистентного *En-*

terococcus faecalis VanA [24], а также клинического изолята *Mycobacterium abscessus* с врождённой лекарственной устойчивостью [25]. Активность в отношении внутриклеточных микобактерий делает носигептид (6) потенциальным противотуберкулёзным препаратом.

По структуре 6 относится к классу тиодепептидов и состоит из протеиногенных аминокислот, формирующих две циклические структуры (рис. 4).

Механизм действия нозигептида (6) и других тиопептидов (например, тиострептона) основан на прочном связывании с 50S рибосомальной субъединицей и ингибировании активности факторов элонгации, предотвращая синтез белка [26]. Компания NITA FARM выпускает препарат в РФ под названием «Нозифор» [27].

Изучены механизмы устойчивости к тиопептидам и к антибиотику 6 в штаммах продуцентах *Streptomyces actuosus* и *Streptomyces azureus*. Было обнаружено, что устойчивость к тиопептидам возникает вследствие мутации либо 23S рРНК, либо рибосомного белка L11 [28]. В частности, устойчивость к носигептиду у *Streptomyces actuosus* обусловлена 2'-О-метилированием 23S рРНК в нуклеотиде A1067 [29].

Эфротомидины. Эфротомидины — группа близкородственных антибиотиков, полученных культивированием культуры *Nocardia lacamduranns*, основным компонентом которых является эфротомидин A1 [30].

Эфротомидин (Eфротомисин) (7) (рис. 5, а) одобрен FDA и разрешён к применению в животноводстве для повышения эффективности кормления и для увеличения скорости набора массы. Антибиотик активен прежде всего в отношении штаммов стрептококков и стафилококков, а также штаммов *Clostridioides difficile*, *Clostridioides perfringens*, *Lactobacillus*, некоторые видов энтерококков, в то время как *Bacillus* относительно нечувствительны к эфротомидину. Хотя антибактериальный спектр узок у 7, он оказывает антибактериальное действие на часть грамположительных бактерий и на *Treponema pallidum* (грамотрицательные спирохеты) [31]. Антибиотик 7 относится к группе поликетидных антибиотиков группы киррамицинов и принадлежит классу органических соединений, известных как О-гликозидные производные. Это гликозиды, в которых группа сахара связана через один атом углерода с другой группой через О-гликозидную связь (рис. 5).

Антибиотик эфротомидин (7) (см. рис. 5, а) является О-гликозидом известного антибиотика авродокса (avrodox) (8) (рис. 5, б), кото-

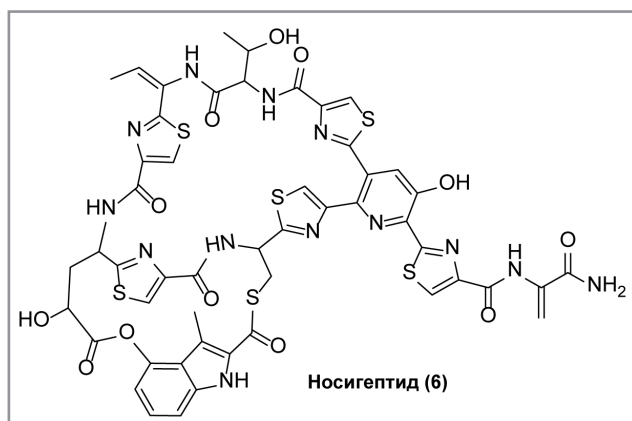


Рис. 4. Структура носигептида (6).

Fig. 4. Nosiheptide (6) structure.

рый представляет собой дигидрокситетрагидрофурановое кольцо, пиридоновую кольцевую систему и голдимииокоевую кислоту. Дисахарид присоединён к гексапирановому кольцу авродокса через аллозу C1'. Его (8) по структуре надо отнести также к классу С-гликозидных антибиотиков [3]. Механизм действия антибиотиков 7 и 8 заключается в подавлении роста бактерий за счёт образования недиссоциируемого фактора элонгации рибосомы Tu (EF-Tu) [32].

Недавно было обнаружено, что авродокс (8) помимо ингибирования синтеза белка, проявляет специфическое ингибирование бактериальной системы секреции III типа (ТЗSS), необходимой для проявления патогенности грамотрицательных бактерий, в частности энтеропатогенной *E.coli* [33].

Было показано, что эфротомидин (7), попадая с фекалиями животных в глиняную почву не наносит вреда окружающей среде [34].

Эфротомидин (8) и авродокс (9) на российском рынке не представлены, но применяются в Китае.

Антибиотики-фунгициды

Фунгициды делятся на классы ингибиторов: клеточной стенки грибов (никкомицины-полиок-

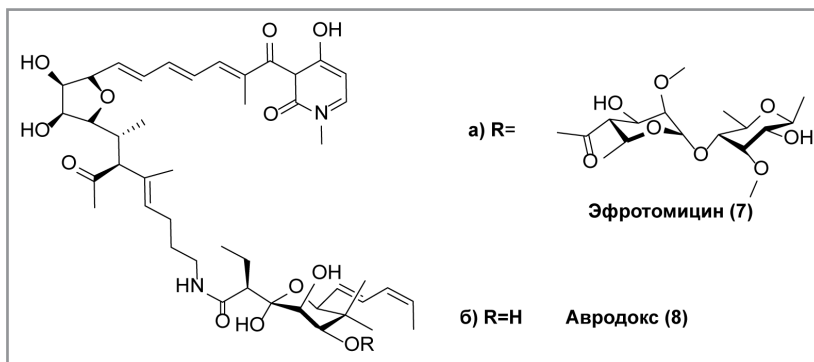


Рис. 5. Структуры эфротомидина (7) (а) и авродокса (8) (б).

Fig. 5. Euphrotomycin (7) (a) and avrodox (8) (b) structure.

сины), синтез белка (стрептотрицины, бластицидин, циклогексимид, трихотецин), функций клеточных мембран, которые представлены классическими ионофорами (салиномицин, нарасин и моненсин), полиеновыми макролидами (ауреофунгин, микогептин и розеофунгин) и универсальным противогрибковым антибиотиком гризеофульвином.

Большую роль в АПК играют фунгицидные антибиотики. Они широко применяются при лечении болезней человека, животных и растений, вызванных различными грибами и простейшими. Антифунгальные антибиотики относятся к соединениям разных классов с различным механизмом действия, которые делятся на группы: ингибиторы функций мембран — классические ионофоры (салиномицин, нарасин и моненсин) и полиеновые макролиды (ауреофунгин, микогептин и розеофунгин, ингибиторы клеточной стенки грибов хитина (никкомицины — полиоксины и гризеофульвин), ингибиторы синтеза белка (бластицидин S, циклогексимид, трихотецин).

Ингибиторы клеточной стенки грибов

Никкомицины и неополиоксины. К группе ингибиторов клеточной стенки грибов — хи-

тина — относятся антибиотики группы никкомицинов — полиоксина (9, 10) (рис. 6), а также гризеофульвин (11) (рис. 7).

Никкомицины и неополиоксины — класс природных пептидилнуклеозидных антибиотиков, содержащих в своей структуре элементы нуклеиновых оснований, пептидов и 3-гидроксипиридина (рис. 6). Эти антибиотики используются в качестве противогрибковых, а также противококцидийных агентов из-за их мощной способности ингибировать хитинсинтазу — фермента, ответственного за биосинтез клеточной стенки грибов [35].

Никкомицин Z (9в) был выделен из культуры *Streptomyces tendae* в 1976 г. Впоследствии были получены так называемые «неополиоксины» А–С из штамма-продуцента полиоксина *Streptomyces cacaoi*. Оказалось, что неополиоксины А и С структурно идентичны к никкомицину X и Z соответственно. Никкомицин X (неополиоксин А) (9а) в качестве гетероциклического основания содержит 4-формил-4-имидазолин-2-он, а неополиоксин Z (полиоксин С) (9в) — остаток урацила. Неополиоксин В (9б) отличается от неополиоксина А (9а) наличием в имидазолиноне карбоксильной группы вместо формильной (см. рис. 6).

Вначале эти соединения предполагалось использовать в качестве терапевтических агентов, однако широкого распространения они не получили вследствие их относительной токсичности. В настоящее время никкомицины — неополиоксины (полиоксины) используются во всём мире, включая РФ, в качестве сельскохозяйственных антибиотиков. Никкомицин Z (9а) применяют при острой кокцидиальной пневмонии животных и иногда человека [36].

Кроме того, никкомицины — неополиоксины эффективны при грибковых заболеваниях растений (*Pyricularia oryzae*, *Cochliobolus miyabeanus*), например, риса. Применяются антибиотики этой группы также при различных заболеваниях, вызванных фитопатогенными нитчатными грибами, такими как серая гниль плодов (*Botrytis cinerea*) и болезнь чёрных пятен у японской груши (*Alternaria kishichiana*).

К сожалению, не все грибы чувствительны к никко-

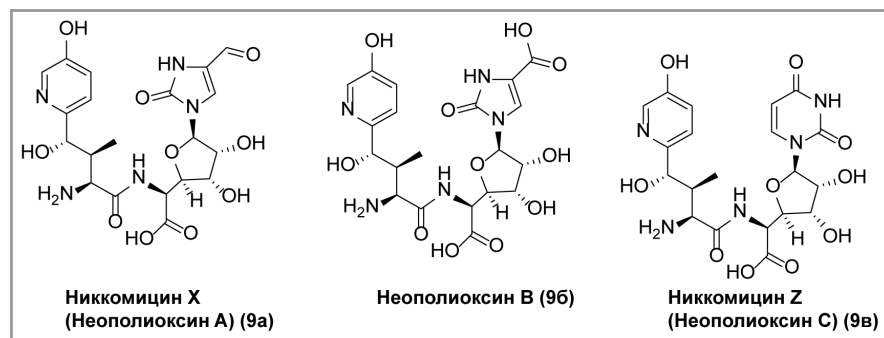


Рис. 6. Структуры никкомицинов и неополиоксинов (9а–в).

Fig. 6. Nikkomycins and neopolyoxins (9a–c) structure.

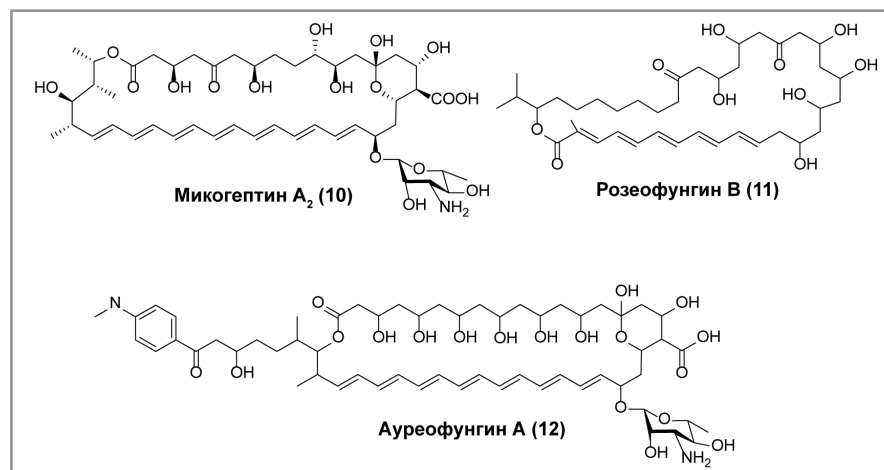


Рис. 7. Структуры микогептина А2 (10), розеофульвина (11) и ауреофунгина А (12).

Fig. 7. Mycoheptin A2 (10), roseofulvin (11), and aureofungin A (12) structure.

мицинам. Эти антибиотики ограниченно активны *in vitro* против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Антибиотики этой группы более эффективны против *Coccidioides immitis* и *Blastomyces dermatitidis*, чем против *C. albicans*, поэтому используется в сочетании с другими препаратами, такими как каспофунгин, ранконазол и амфотерицин В, флуконазол или итраконазол [37]. Кроме того, никкомицины мало активны в отношении анаэробных грибов рода *Aspergillus* [38].

Никкомицины и неополиооксины легко разлагаются в окружающей среде, что делает их идеальными «зелёными» пестицидами. Являясь специфическим ингибитором хитина клеточной стенки в низких концентрациях, эти антибиотики не токсичны для животных и растений. Эти соединения называют «грибковыми пенициллинами», поскольку они специфически в низких концентрациях ингибируют синтез хитина — основного полисахарида клеточной стенки грибов. Хитин представляет собой β -(1/4)-связанный полимер N-ацетилглюкозамина и требуется для структурной жёсткости клеточной стенки грибов. Подавление мишени транслоказы — фермента, ответственного за биосинтез хитина, может вызывать нарушение осмоса и остановку роста, что приводит к гибели клеток. Реакция, катализируемая транслоказой MraY, является реакцией фосфопереноса, в которой UDPMurNAc-пентапептид расщепляется с высвобождением UMP и фосфо-MurNAc-пентапептида и превращается в ундекапренилфосфат [39]. Отмечена устойчивость гриба *Mucor rouxii* к этому антибиотику (**9a**) [40]. Также всё более заметной становится устойчивость штаммов *Candida* к никкомицину Z (**9a**) [41]. Антибиотик **9a** присутствует на рынке препаратов в РФ [42].

Ингибиторы функций мембран

Ингибиторы мембран условно делятся на группы: полиеновые макролиды и ингибиторы синтеза белка.

Полиеновые макролиды. К полиеновым макролидам, применяемым в АПК, относятся микогептин A₂ (**10**), розеофунгин (**11**) и ауреофунгин А (**12**) (см. рис. 7), а также натамицин, который будет рассмотрен в следующей статье в главе «Консерванты». Известно, что для антибиотиков группы полиеновых макролидов антибиотикорезистентность развивается достаточно медленно.

В основе терапевтического эффекта этих антибиотиков лежит их взаимодействие со стеринами мембраны [43]. Они нарушают функции мембран грибов путём взаимодействия макроциклического кольца, содержащего гептаеновый фрагмент, с эргостерином — компонентом клеточной мембраны грибов, и гораздо слабее — с холестеринем, входящим в состав мембраны кле-

ток млекопитающих. Биологическая активность полиеновых макролидов зависит от наличия эргостерина в клеточных мембранах. Поэтому, грибы, мембрана которых не содержит эргостерин, к полиенам не чувствительны [44].

Микогептин (Мусоheptin) (**10**) — отечественный 38-членный макролидный гептаеновый антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Streptovorticillium musohepticum* [45]. По структуре **10** близок к применяемому в медицине амфотерицину В, он преимущественно состоит из компонента микогептина А₂ (~80%) (см. рис. 7) [46].

Микогептин (**10**) активен в отношении возбудителей глубоких системных микозов, дрожжеподобных грибов. Препарат применяется при висцеральных микозах — заболеваниях внутренних органов и тканей, вызванных паразитарными грибами: при кокцидиоидомикозе, гистоплазмозе, криптококкозе, аспергиллёзе, кандидозе, бластомикозе, споротрихозе, фикомикозе, хромомикозе; межпальцевой эрозии, хейлите, поражениях складок кожи и наружных половых органов [45].

Важным свойством **10** является способность угнетать рост возбудителя кокцидиоидоза — одного из наиболее опасных и трудно поддающихся лечению грибковых заболеваний. Разработаны лекарственные формы микогептина — таблетки для приёма внутрь, и мазь для воздействия на грибковую флору слизистых оболочек и кожу [47]. Применяются также производные антибиотика в виде водорастворимых натриевой соли микогептина и тонкодисперсной смеси микогептина с поливинилпирролидоном [48].

Микогептин **10** рекомендован для применения в ветеринарии [49]. Антибиотик **10** также имеется в РЛС как лекарственный медицинский препарат [50].

Розеофунгин (Roseofungin) (**11**) выделен из культуры *Actinomyces roseoflavus* var. *Roseofungini*. Антибиотик обладает противогрибковыми свойствами и относится к группе 36-членных пентаеновых макролидов (см. рис. 7). В отличие от других полиенов в структуре розеофунгина (**11**) не содержится углевода [51]. Розеофунгин (**11**) применяется наружно в виде мази под названием «Roseofungin-AS» для лечения грибковых заболеваний кожи человека и животных [52]. Антибиотик **11** присутствует на рынке медицинских препаратов РФ [53].

К **11** наиболее чувствительны возбудители дерматомикозов, а также дрожжеподобные и некоторые фитопатогенные грибы. Розеофунгин (**11**) по сравнению с другими полиенами этой группы более активен и менее токсичен.

Установлена высокая противогрибковая активность антибиотика **11** в отношении клинических возбудителей кандидоза (штаммы *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candidatropicis*, *Candida*

glabrata и *Candida parapsilosis*); минимальная подавляющая концентрация находилась в пределах 1,66–2,5 мкг/мл [54].

Препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%» относится к 5-му классу токсичности — малотоксичных средств, поскольку доклиническое исследование хронической токсичности в течение 30 и 90 суток показало, что при накожных аппликациях данный препарат не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных [55].

Антибиотик **11** представляет собой смесь двух компонентов (1 : 0,75) — розеофунгина А и его гомолога, розеофунгина В, отличающихся на одну CH_2 -группу: $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{O}_{10}$ (А) и $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_{10}$ (В) [46].

Предполагают, что **11** также обладает эффектом, способствующим росту растений. Так, применение ферментационного бульона штамма *S. roseoflavus* NKZ-259, продуцирующего розеофунгин, стимулировало рост растений, в частности, значительно способствовало выращиванию рассады томатов и перца в теплицах и полевых условиях [56].

Ауреофунгин (Aureofungin) (**12**) — противогрибковый 38-членный гептаеновый макролидный антибиотик, продуцируемый культурой *Streptomyces cinnatoneus*. Антибиотик содержит в структуре бокового радикала агликонового фрагмента 4-метиламинофенильную группу (см. рис. 7), и относится к группе ароматических полиенов [57].

Ауреофунгин (**12**) используется для контроля роста грибковых инфекций у растений при различных заболеваниях сельскохозяйственных культур, но его нельзя использовать в клинических целях у животных из-за его токсичности и низкой растворимости в воде [58].

Исследования показали, что даже при самой низкой дозе 0,108 г/л, **12** в виде порошка эффективно используется для борьбы с мучнистой росой. В частности, проведённые в Индии эксперименты продемонстрировали, что спреи, содержащие **12**, эффективны для борьбы с антракнозом в полевых условиях для увеличения урожайности винограда, который очень восприимчив к ложной мучнистой росе *Plasmopara viticola* и аскомицетам из рода мучнисторосяных грибов *Uncinula necator* — возбудителя пепелицы виноградной лозы [59] и грибкового заболевания риса, вызванного *Magnaporthe grisea*. В РФ препарат **12** не зарегистрирован, производится в Индии [60].

Ингибиторы синтеза белка

Бластицидин S (Blasticidin S) (**13**) — антибиотик, который вырабатывается микроорганизмом *Streptomyces griseochromogenes* (рис. 8). Антибиотик используется для уничтожения грибковых вредителей [61]. Особенно антибиотик активен в отношении грибка *Piricularia oryzae*.

Бластицидин S (**13**) широко используют в Японии для предупреждения заболевания риса

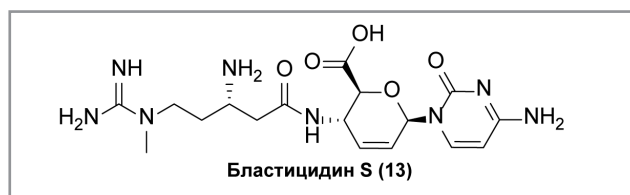


Рис. 8. Структура бластицидина S.

Fig. 8. Blasticidin S structure.

очень опасной грибной болезнью — пирикулярриозом и лечения больных посевов растений. Особенно широко бластицидин S применяется для лечебного действия против рисового взрыва — серьёзного заболевания, поражающего рис, вызванного грибом *Magnaporthe grisea* [61], который может также инфицировать другие важные с точки зрения сельского хозяйства зерновые: рожь, ячмень и перловое просо.

Этот грибок вызывает болезни, которые ежегодно приводят к значительным экономическим потерям урожая. Он встречается в 85 странах мира и ежегодно уничтожается достаточно риса, чтобы накормить более 60 млн человек. Однако этот антибиотик метаболизируется в соединение, которое в 10–100 раз токсичнее ртутноорганических препаратов. При частой обработке посевов грибок вызывает некротичную пятнистость листьев риса и небезвреден для людей [62].

Бластицидин S предотвращает рост как эукариотических, так и прокариотических клеток. Он работает путём ингибирования рибосомой стадии терминации трансляции и образования пептидной связи (в меньшей степени). При этом клетки не могут производить новые белки путём трансляции мРНК [63].

Бластицидин S-дезаминаза (BSR) обезвреживает бластицидин, катализируя его дезаминирование. Поэтому ген BSR успешно используется в биологических исследованиях, в частности в генной инженерии, он используется для отбора трансформированных клеток, которые были сконструированы так, чтобы нести ген устойчивости к нему [64].

Циклогексимид (Cycloheximide, paramycin A, актидион) (**14**) — фунгицид, продуцируемый бактерией *Streptomyces griseus* (рис. 9) [65]. Циклогексимид (**14**) представляет собой дикарбоксимид, состоящий из 4-(2-гидроксиэтил) пиперидин-2,6-диона (имитирующего остаток нуклеинового основания урацила), в котором один из атомов водорода, присоединённый к атому углерода, несущему гидроксигруппу, заменён на 3,5-диметил-2-оксоциклогексильную группу (см. рис. 9). Он активен против сапрофитных грибов, но в то же время не влияет на развитие диморфных грибов.

Циклогексимид также выделяется как побочный продукт при производстве стрептомицина при ферментации *Streptomyces griseus*.

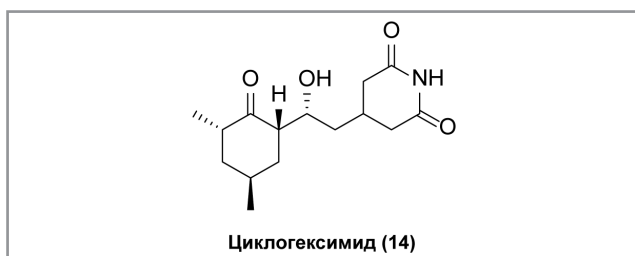


Рис. 9. Структура циклогексимида (14).
Fig. 9. Cycloheximide (14) structure.

Циклогексими́д — ингибитор синтеза белка, действующий как фунгицид и регулятор роста. Он используется для борьбы с ложной мучнистой росой лука и корневой гнилью японской лиственницы, но обладает высокой фитотоксичностью по отношению к семенам гороха [66].

Фунгицид **14** проявляет активность, вмешиваясь в этап транслокации в синтезе белка (перемещение двух молекул тРНК и мРНК относительно рибосомы), тем самым блокируя удлинение трансляции. Циклогексими́д блокирует фазу элонгации эукариотической трансляции. Он связывается с рибосомой и ингибирует транслокацию, опосредованную eEF22 [67]. Эксперименты по футпринтингу выявили защиту одного цитидинового нуклеотида (С3993) в Е-сайте 60S субъединицы рибосомы, определяя связывающий карман для ингибитора в рибосоме. Эти результаты проливают новый свет на молекулярный механизм ингибирования элонгации трансляции циклогексими́дом.

Показано, что **14** подавляет трансляцию в нескольких штаммах дрожжей, а у *Saccharomyces cerevisiae* известно несколько мутаций, обеспечивающих устойчивость к **14**. Наиболее распространённая мутация связана с заменой глутамата на глутамин в рибосомном белке L28, известном как *сyh215* [67].

И хотя циклогексими́д применяется в качестве фунгицида в сельском хозяйстве, сейчас его использование сокращается, поскольку риски для здоровья стали более очевидными. Циклогексими́д не подходит для человека в качестве терапевтического соединения из-за значительных токсических побочных эффектов, включая повреждение ДНК, тератогенез и другие репродуктивные эффекты (врождённые дефекты и токсичность для сперматозоидов).

Однако **14** нередко используется для лечения грибковых заболеваний глаз человека вследствие кератопластики, вызванными *Candida* spp. [68].

В настоящее время это популярный ингибитор синтеза белка иногда применяется в качестве репеллента для отпугивания грызунов и других вредителей [69]. Также **14** нашёл своё применение в лабораторных и экспериментальных условиях как регулятор роста растений для стимулирования

производства этилена, в качестве родентицида и пестицида для животных, а также для обнаружения нежелательных бактерий в среде при брожении пива путём подавления роста дрожжей и плесени в тестовой среде [70].

Трихотецин (Triothecin) выделен из культуры спорулирующего штамма плесневого гриба *Trichothecium roseum* и продуцируются также многими грибами рода *Fusarium*, *Myrothecium*, *Spicellum*, *Stachybotrys*, *Cephalosporium*, и *Trichoderma* [71].

Антибиотик характеризуется широким противогрибковым и противовирусным действием без проявления антибактериальных свойств. В России трихотецин применяется в ветеринарии для лечения болезней сельскохозяйственных животных, вызываемых патогенными грибами; он также используется в растениеводстве против заболеваний, вызываемых *Fusarium*, отдельными видами *Penicillium* и *Aspergillus* [72]. Этот препарат хорошо действует против корневых гнилей пшеницы и ячменя, а в теплицах — против мучнистой росы огурца [63].

Трихотецин относится к классу сесквитерпенов и представляет собой смесь родственных соединений, у которых имеется общий структурный мотив трихотецен (**15**) (рис. 10). Наиболее важными структурными особенностями, обуславливающими биологическую активность трихотеценов, является 12,13-эпоксидное кольцо, а также двойная связь в положениях 9,10 бициклического ядра и ацильная группа при ядре трихотецена (**15**).

Механизм действия в основном заключается в подавлении синтеза белка и окислительном повреждении клеток с последующим нарушением синтеза нуклеиновых кислот и апоптозом. Трихотецин нековалентно связывается с пептидилтрансферазным участком рибосом, что приводит к ингибированию синтеза белка [73].

Трихотецин в составе трихотецинового линимента применяется также для лечения трихофитоза (стригущего лишая) крупного рогатого скота [74]. При изучении в лабораторных условиях изолятов *Fusarium proliferatum* и *Fusarium oxysporum* были установлены эффлюксные насосы как источник устойчивости к трихотеценам. Впервые были обнаружены три новых белка,

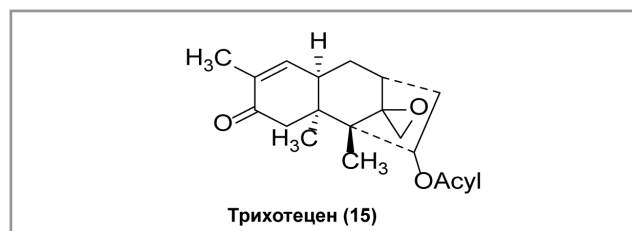


Рис. 10. Трихотецен (15) — структурный мотив трихотецина.

Fig. 10. Trichothecene (15) — structural motif of trichothecin.

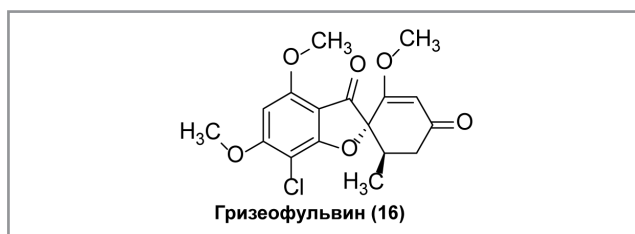


Рис. 11. Структура гризеофульвина (16).
Fig. 11. Griseofulvin (16) structure.

обеспечивающих устойчивость к токсинам: MFS1, GNAT1, TRP1 из *Paramyothecium roridum* [75].

В низких концентрациях трихотецин относительно не токсичен, хотя его относят к микотоксинам. Но важно отметить, что патогенные микотоксины класса трихотеценов производимые *Fusarium*, образуются в растениях в больших количествах при неправильном хранении и транспортировке урожая, прежде всего зерновых. Эти микотоксины поражают животных, корм и продукты питания на всех этапах производства и приводят к большому спектру неблагоприятных воздействий на их здоровье. Известны массовые отравления и гибель животных и человека, вызванные продуктами, заражёнными трихотеценами [75].

Гризеофульвин (Griseofulvin) (16) — универсальный противогрибковый антибиотик в лечении человека, животных и растений, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans* (griseofulnum), представляет собой хлорорганическое соединение, содержащий 1-бензофуран и оксаспиросоединение.

Гризеофульвин (16) (рис. 11) был открыт в 1939 г. из почвенного гриба *Penicillium griseofulvum*. Он включён в Список основных лекарственных средств ВОЗ [76]. Антибиотик 16 используется в борьбе против заболеваний растений, вызываемых грибами, и прежде всего *Botrytis*. Антибиотик активен в отношении возбудителей ржавчины, мучнистой росы. Он активен в отношении грибов рода *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые грибы устойчивы к гризеофульвину. Антибактериальной активностью 16 не обладает.

Гризеофульвин (16) применяется при микозах кожи, волосистой части головы и ногтей, микроспории гладкой кожи, онихомикозах, паховой эпидермофитии [77].

Препарат гризеофульвин (16) назначается внутрь, при местном применении практически не оказывает действия. Из побочных эффектов наиболее опасны гемопоэз, гранулоцитопения и гепатотоксичность [78].

Гризеофульвин (16) часто применяется также в ветеринарии для лечения лишая собак и кошек, больных кожной инфекцией микроспорией. Выборочно антибиотик может концентрироваться

в кератине волос, поэтому подходит для лечения дерматофитных микозов [77]. Однако, по мнению других авторов [79], полезность лечения гризеофульвином собак и кошек, инфицированных геофильным дерматофитом *Microsporium gypsum*, подвергается сомнению.

Гризеофульвин (16) также используется как средство защиты растений. Он подавляет прорастание семян некоторых видов растений и рост корней некоторых растений как пестицид. Антибиотик 16 как лекарственный препарат применяется в виде порошка или таблеток.

Механизм действия 16 недостаточно изучен. Предполагается, что фунгистатическое действие связано с образованием прочного комплекса его с микротубулярными белками клетки гриба, в результате чего происходит разрыв веретенообразных митотических структур и остановка митотического деления клеток гриба в метафазе, подавляется синтез белка, нарушается формирование клеточной стенки у хитин-содержащих грибов [80].

В литературе описано выделение устойчивого к этому антибиотику штамма *Tr. ectothrix macroides*, выделенного при лечении гризеофульвином (16) больных трихофитией [81]. Ветеринарный препарат 16 входит в состав ветпрепарата «Дермикоцид», продаётся в РФ например, в «ВЕТГОРТЕ» [82]. Как медицинский он зарегистрирован в ЛРС «Видаль» [83].

Заключение

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что в процессе использования ко многим препаратам микроорганизмы приобретают устойчивость. И, хотя рассмотренные антибиотики в силу структурного отличия, не несут непосредственную угрозу развития резистентности к конкретным применяемым в медицине препаратам, то это не значит, что они не могут влиять на повышение уровня резистентности других микроорганизмов, циркулирующих в окружающей среде. Опасность их применения заключается в том, что мутировавшие микроорганизмы способны образовывать гены резистентности и передавать их другим микроорганизмам, включая клинически значимые изоляты. Важно отметить, что по тому же принципу многие микроорганизмы, обитающие в природе и обладающие природной устойчивостью к антибиотикам, при обмене генетического материала с патогенными штаммами способны снижать их чувствительность к антибиотикам.

Недавно была зафиксирована ещё одна опасность применения антибиотиков при вскармливании животных. Исследования показали, что чрезмерное использование противомикробных препаратов в животноводстве может привести к эволюции бактерий, более устойчивых к первой линии иммунного ответа человека. Было установ-

лено, что свиньи и куры на фермах могут содержать большие резервуары перекрёстно-резистентных бактерий, которые могут способствовать будущим эпидемиям [84].

К сожалению, перечень антибиотиков, применяемых в АПК РФ несколько шире, чем список препаратов, разрешённых к применению и нормируемых в сельскохозяйственном сырье и продуктах его переработки. В этой связи, некоторые антибиотики (авиламицин, флавомицин) Решением комиссии Европейского Союза от 23 июня 2023 г. N 70 подлежат периодической проверке контролирующих органов [85].

Например, большое внимание уделяется проблеме контаминации антибиотиками молока и молочной продукции, поскольку это касается здоровья подрастающего поколения. Так, например, для флавомицина (моеномицина) предельно допустимые концентрации в молоке составляют не более 0,7 мг/кг [86].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что естественная среда может быть ключевым

фактором распространения генов, устойчивых к антибиотикам. Понимание взаимосвязи почвы, воды и применяемых в АПК кормовых добавок и антимикотиков имеет фундаментальное значение для повышения осведомлённости о необходимости программ экологического мониторинга и преодоления текущего кризиса проблемы антибиотикорезистентности [87].

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи. Данное исследование было проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работа выполнена без привлечения внешнего финансирования.

Участие авторов. Олсуфьева Е. Н. — анализ и интерпретация литературы, редактирование, финальное утверждение рукописи; Янковская В. С. — анализ и интерпретация литературы, написание текста.

Литература/References

1. Шекотихин А. Е., Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Антибиотики и родственные соединения. Научное издание. М.: Лаборатория знаний, 2022; 511 с. [Shchekotikhin AE, Olsufyeva EN, Yankovskaya VS. Antibiotiki i rodstvennyye soedineniya. Nauchnoe izdanie. Moscow: Laboratoriya Znanij, 2022; 511. (in Russ.)]. ISBN 978-5-93208-247-8.
2. Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности в агропромышленном комплексе. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2024; 69 (9–10): 108–132. [Olsufyeva EN, Yankovskaya VS. Analysis of the problem of antibiotic resistance in the agricultural sector. Antibiotiki i Khimioter. 2024; 69 (9–10): 108–132. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-108-132>.
3. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. Clin Microbiol. Rev. 2003; 16 (2): 175–188. doi: [10.1128/CMR.16.2.175-188.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.175-188.2003).
4. Yin X, Zabriskie TM. The enduracidin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces fungicidicus*. Microbiology (Reading). 2006; 152: 2969–2983. doi: [10.1099/mic.0.29043-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.29043-0).
5. Zhang J, He Z, Xu J, Song S, Zhu Q, Wu G, et al. Semi-rational mutagenesis of an industrial *Streptomyces fungicidicus* strain for improved enduracidin productivity. Appl Microbiol Biotechnol, 2020; 104: 3459–3471. doi: [10.1007/s00253-020-10488-0](https://doi.org/10.1007/s00253-020-10488-0).
6. Fang X, Tianont K, Zhang Y, Wanner J, Boger D, Walker S. The mechanism of action of ramoplanin and enduracidin. Mol Biosyst. 2006; 2 (1): 69–76. doi: [10.1039/b515328j](https://doi.org/10.1039/b515328j).
7. <https://rubikonvet.by/ru/drugs/enramycin-8-porosok>
8. Wallhauser KH, Neseemann G, Prave P, Steigler A. Moenomycin, a new antibiotic. I. Fermentation and isolation. Antimicrob Agents Chemother. (Bethesda), 1965; 5: 734–736. PMID: 5883490.
9. King DT, Wasney GA, Nosella M, Fong A, Strynadka NCJ. Structural Insights into Inhibition of *Escherichia coli* Penicillin-binding Protein 1B. J Biol Chem. 2017; 292 (3): 979–993. doi: [10.1074/jbc.M116.718403](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718403) <https://www.vidal.ru/veterinar/avilamycin-80-27907>
10. <https://www.vidal.ru/veterinar/avilamycin-80-27907>
11. Kofoid CB, Vester B. Interaction of avilamycin with ribosomes and resistance caused by mutations in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46 (11): 3339–3342. doi: [10.1128/AAC.46.11.3339-3342.2002](https://doi.org/10.1128/AAC.46.11.3339-3342.2002)
12. Kyriakis SC. The effect of avilamycin in the control of stress induced post-weaning diarrhea in piglets. J Vet Pharmacol Ther. 1989; 12: 296–301.
13. Birgand G. Glycopeptide resistant enterococci: What's the problem? Current Anaesthesia & Critical Care. 2009; 20 (5–6): 248–250. doi: [10.1016/j.cacc.2009.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cacc.2009.07.001).
14. McNicholas PM, Najarian DJ, Mann PA, Hesk D, Hare RS, Shaw KJ, et al. Evernimicin binds exclusively to the 50S ribosomal subunit and inhibits translation in cell-free systems derived from both gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44 (5): 1121–1126. doi: [10.1128/AAC.44.5.1121-1126.2000](https://doi.org/10.1128/AAC.44.5.1121-1126.2000).
15. Krupkina M, Wekselmana I, Matzova D, Eyala Z, Posnera YD, Rozenberg H, et al. Avilamycin and evernimicin induce structural changes in rProteins uL16 and CTC that enhance the inhibition of A-site tRNA binding. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113 (44): E6796–E6805. doi: [10.1073/pnas.1614297113](https://doi.org/10.1073/pnas.1614297113).
16. Клименко А. В. Альтернативы антибиотикам в животноводстве. Комбикорма. 2021; 5: 66–69. [Klimenko AV. Alternativy antibiotikam v zhivotnovodstve. Kombikorma. 2021; 5: 66–69. (in Russ.)]. https://kombi-korma.ru/sites/default/files/2/05_21/2021_05_66-69.pdf
17. Решение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 13 февраля 2018 года № 28. [Reshenie Kollegii Evrazijskoj Ekonomicheskoy Komissii ot 13 fevralya 2018 goda № 28 (in Russ.)]. <https://stylab.ru/directory/antimicrobials/avilamycin/>
18. Herzog HL, Meseck E, Delorenzo S, Murawski A, Charney W, Rosselet JP. Chemistry of antibiotics from micromonospora. 3. Isolation and characterization of evernimomicin D and B. Appl Microbiol. 1965; 13: 515–520. doi: [10.1128/am.13.4.515-520.1965](https://doi.org/10.1128/am.13.4.515-520.1965).
19. Maertens JA. Sch-27899 (Schering-Plough Corp). IDrugs. 1999; 2: 446–453.
20. Mikolajka A, Liu H, Chen Y, Starosta AL, Márquez V, Ivanova M, et al. Differential effects of thiopeptide and orthosomycin antibiotics on translational GTPases. Chem Biol. 2011; 18 (5): 589–600. doi: [10.1016/j.chembiol.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2011.03.010).
21. Belova L, Tenson T, Xiong L, McNicholas PM, Mankin AS. A novel site of antibiotic action in the ribosome: interaction of evernimicin with the large ribosomal subunit. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98 (7): 3726–3731. doi: [10.1073/pnas.071527498](https://doi.org/10.1073/pnas.071527498).
22. Панин А. Н., Комаров А. А., Куликовский А. В., Макаров Д. А. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных. Ветеринария и зоотехния: ветеринария. 2017; 5: 18–24. [Panin AN, Komarov AA, Kulikovskij AV, Makarov DA. Problema rezistentnosti k antibiotikam vzbuditelej boleznej, obshchikh dlya cheloveka i zhivotnykh. Veterinariya i Zootekhniya: Veterinariya. 2017; 5: 18–24. (in Russ.)].
23. Arenz S, Juette MF, Graf M, Nguyen F, Huter P, Polikanov YS, et al. Structures of the orthosomycin antibiotics avilamycin and evernimicin in complex with the bacterial 70S ribosome. PNAS, 2016; 113 (27): 7527–7532. doi: [10.1073/pnas.1604790113](https://doi.org/10.1073/pnas.1604790113)
24. Haste M, Thienphrapa W, Tran DN, Loesgen S, Sun P, Nam S-J, et al. Activity of the thiopeptide antibiotic nosiheptide against contemporary strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antibiot (Tokyo). 2012; 65 (12): 593–598. doi: [10.1038/ja.2012.77](https://doi.org/10.1038/ja.2012.77).
25. Zhu R, Yu X, Zhang T, Kong Y, Wang F, Jia J, et al. In vitro and intracellular inhibitory activities of nosiheptide against *Mycobacterium abscessus*. Front Microbiol. 2022; 13: 926361. doi: [10.3389/fmicb.2022.926361](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.926361).

26. Cundliffe E, Thompson J. The Mode of action of nosiheptide (multhiomycin) and the mechanism of resistance in the producing organism. *J Gen Microbiol.* 1981; 126 (1): 185–192. doi:10.1099/00221287-126-1-185. <https://www.nita-farm.ru/produksiya/nozif>
27. Baumann S, Schoof S, Bolten M, Haering C, Takagi M, Shinya K, et al. Molecular determinants of microbial resistance to thiopeptide antibiotics. *JACS.* 2010; 132 (20): 6973–6981. doi: 10.1021/ja909317n.
28. Yin S, Jiang H, Chen D, Murchie AIH. Substrate recognition and modification by the nosiheptide resistance methyltransferase. *PLoS one.* 2015; 10 (4): e0122972. doi: 10.1371/journal.pone.0122972.
29. Dewey RS, Arison BH, Hannah J, Shih DH, Albers-Schönberg G. The structure of efrotomycin. *J Antibiot (Tokyo).* 1985; 38 (12): 1691–1698. doi: 10.7164/antibiotics.38.1691.
30. Stutz MW, Johnson SL, Judith FR, Miller BM. *In vitro* and *in vivo* evaluations of the antibiotic efrotomycin. *Poult Sci.* 1983; 62 (8): 1612–1618. doi: 10.3382/ps.0621612.
31. Landini P, Bandera M, Soffientini A, Goldstein BP Sensitivity of elongation factor Tu (EF-Tu) from different bacterial species to the antibiotics efrotomycin, pulvomycin and MDL 62879. *J Gen Microbiol.* 1993; 139 (4): 769–774. doi: 10.1099/00221287-139-4-769.
32. Kimishima A, Hagimoto D, Honsho M, Watanabe Y, Iwatsuki M, Tsutsumi H, et al. Insights into the structure-activity relationship of a type III secretion system inhibitor, aurodox. *Bioorg Med Chem Lett.* 2022; 69: 128779–128784. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128779.
33. Tate RL, Halley BA, Taub R, Green-Erwin ML, Chiu SHL. Efrotomycin interaction with soil clay and organic matter fractions. *J Agric Food Chem.* 1989; 37 (4): 1165–1169. doi: <https://doi.org/10.1021/jf00088a076>.
34. Jackson KE, Pogula PK Patterson SE. Polyoxin and nikkomycin analogs: Recent design and synthesis of novel peptidyl nucleosides. *Heterocyclic Commun.* 2013; 19 (6): 375–386. doi: 10.1515/hc-2013-0141.
35. Osada H. Discovery and applications of nucleoside antibiotics beyond polyoxin. *J Antibiot.* 2019; 72 (12): 855–864. doi: 10.1038/s41429-019-0237-1.
36. Varnava KG, Ronimus RS, Sarojini V. A review on comparative mechanistic studies of antimicrobial peptides against archaea. *Biotechnol Bioeng.* 2017; 114 (11): 2457–2473. doi: 10.1002/bit.26387.
37. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (s3): S157–S187. doi: 10.1086/376523.
38. Winn M, Goss RJM, Kimura K, Bugg TDH. Antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall assembly: recent advances in structure–function studies and nucleoside biosynthesis. *Nat Prod Rep.* 2010; 27 (2): 279–304. doi: 10.1039/b816215h.
39. Ramirez-Ramirez N, Gutierrez-Corona F, Lopez-Romero E. Nikkomycin-resistant mutants of *Mucor rouxii*: physiological and biochemical properties. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1993; 64 (1): 27–33. doi: 10.1007/BF00870918.
40. Larwood DJ. Nikkomycin Z — ready to meet the promise? *J Fungi.* 2020; 6 (4): 261. doi: 10.3390/jof6040261.
41. <https://pharmaoffer.com/ru/api-excipient-supplier/enzyme-replacements-modifiers/nikkomycin-z>
42. Cereghetti DM, Carreira EM. Amphotericin B: 50 years of chemistry and biochemistry. *Synthesis.* 2006; 6: 914–942. doi: 10.1055/s-2006-926368.
43. Касумов Х. М. Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков. Ред. Д. А. Алиев. М.: Элм-Наука. 2009; 512. [Kasumov KhM. Struktura i membrannaya funktsiya polienovykh makrolidnykh antibiotikov. DA Aliev (ed.). Moscow: Elm-Nauka. 2009; 512. (in Russ.)].
44. Ветлугина Л. А., Никитина Е. Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата: Наука. 1980; 248. [Vetlurina LA, Nikitina ET. Protivogribkovye polienovye antibiotiki. Alma-Ata: Nauka. 1980; 248. (in Russ.)].
45. Plosiński M, Laskowski T, Sowiński P, Pawlak J. Stereostructure of mycoheptin A2. *Magn Reson Chem.* 2012; 50 (12): 818–822. doi: 10.1002/mrc.3890. <https://www.med74.ru/infoitem5694.html>
46. Шикова Ю. В., Лиходед В. А., Лиходед Т. А. Учебное пособие. Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Росздрава». 2010; 318. [Shikova YuV, Likhoded VA, Likhoded TA. Uchebnoe posobie. Ufa: Izd-vo GOU VPO «Bashgosmeduniversitet Roszdava». 2010; 318. (in Russ.)].
47. Ветеринарная фармакология. Токсикология: практикум. Под ред. Т. В. Бурцева, Н. Г. Курочкина. Екатеринбург: Изд-во Уральского ГАУ. 2021; 136. [Veterinarnaya farmakologiya. Toksikologiya: praktikum. TV Burtseva, NG Kurochkina (eds.). Ekaterinburg: Izd-vo Uralskogo GAU. 2021; 136. (in Russ.)]. ISBN 978-5-87203-477-3.
48. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/mikogeptin-1471>
49. Шенин Ю. Д., Дауренбекова А. С., Моргунова А. Ф., Ветлугина Л. А., Яковлев А. А. Структура пентаенового антибиотика розеофунгина. *Антибиотики и медицинская биотехнология.* 1986; 31 (5): 341–349. [Shenin YD, Daurenbekova AS, Morgunova AF, Vetlugin LA, Iakovlev AA. Structure of the pentaene antibiotic roseofungin. *Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya.* 1986; 31(5): 341–349. (in Russ.)].
50. Саданов А. К., Березин В. Э., Кулмагамбетов И. Р., Треножников Л. П., Балгимбаева А. С. Розеофунгин-АС, мазь 2% для лечения *Tinea Pedis* и *Tinea Corporis*: результаты рандомизированного слепого проспективного многоцентрового клинического исследования III фазы. *Фармация Казахстана.* 2021; 5: 55–64. [Sadanov AK, Berezin VE, Kulmagambetov IR, Trenzchnikova LP, Balgimbaeva AS. Roseofungin-AS, 2% ointment for the treatment of *Tinea Pedis* and *Tinea Corporis*: results of a randomized, single-blind, prospective, multicenter phase III clinical trial. *Farmatsiya Kazakhstana.* 2021; 5: 55–64. (in Russ.)]. https://drugs.medelement.com/drug/розеофунгин-ас-2-инструкция/40372161613464181?instruction_lang=RU
51. Саданов А. К., Акылова М. А., Балгимбаева А. С., Ибрагимова Л. Н., Бекежанова Т. С., Итемирова А. О. и др. Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия биологическая и медицинская. 2018; 330 (6):44–49. [Sadanov AK, Akyllova MA, Balgimbaeva AS, Ibragimova LN, Bekezhanova TS, Itemirova AO, et al. Activity of antibiotic roseofungin against clinical pathogens of vaginal candidiasis. *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.* 2018; 330 (6): 44–49. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32014/2018.2518-1629.16>.
52. Саданов А. К., Березин В. Э., Кулмагамбетов И. Р., Треножников Л. П., Балгимбаева А. С. Новый оригинальный лекарственный препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%». *Фармация Казахстана.* 2021; 5 (238): 55–64. [Sadanov AK, Berezin VE, Kulmagambetov IR, Trenzchnikova LP, Balgimbayeva AS. New original drug Roseofungin-AS, ointment 2%. *Pharmacy of Kazakhstan.* 2021; 5 (238): 55–64. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2021.70.20.011>.
53. Shi L, Nwet TT, Ge B, Zhao W, Liu B, Cui H, Zhang K. Antifungal and plant growth-promoting activities of *Streptomyces roseoflavus* strain NKZ-259. *Biol Control.* 2018; 125: 57–64. doi: 10.1016/j.biocontrol.2018.06.012.
54. Sarkar DJ, Mukherjee I, Shakil NA, Rana VS, Kaushik P, Debnath S. Antibiotics in agriculture: use and impact. *Indian journal of ethnopharmacology* (IJEP). 2018; 4 (1): 4–19. <https://www.researchgate.net/publication/325010472>
55. Lokhande PD, Gawai KR, Kodam KM, Waghmare BY, Chabukswar AR, Jagdale SC. Water soluble amide derivatives of polyene antibiotic and their antifungal activity. *Trends in Applied Sciences Research.* 2006; 1 (5): 529–533. <https://scialert.net/abstract/?doi=tasr.2006.529.533>
56. Sawant SD, Sawant IS, Banerjee K, Shetty D, Waghmare M, Kalbhore G, et al. Bio-efficacy of Aureofungin-sol in control of downy and powdery mildews in grape. *J Hortl Sci.* 2011;6 (2): 136–140. doi: 10.24154/jhs.v6i2.421.
57. Ghosh P K. Revisiting novel active pharmaceutical ingredients from India. *Achievements and Future Challenges.* RIS 2021; 21. ISBN: 81-7122-164-5.
58. Misato T, Blasticidin S. In: Gottlieb D., Shaw PD. (eds) Mechanism of action. *Antibiotics.* 1967; 1. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-46051-7_32.
59. Hamer JE, Talbot NJ. Infection-related development in the rice blast fungus *Magnaporthe grisea*. *Curr Opin Microbiol.* 1998; 1 (6): 693–697. doi: 10.1016/s1369-5274(98)80117-3.
60. Svidritskiy E, Ling C, Ermolenkob DN, Korostelev AA. Blasticidin S inhibits translation by trapping deformed tRNA on the ribosome. *PNAS.* 2013; 110 (30): 12283–12288. doi: 10.1073/pnas.1304922110.
61. Izumi M, Miyazawa H, Kamakura T, Yamaguchi I, Endo T, Hanaoka, F. Blasticidin S-resistance gene (bsr): a novel selectable marker for mammalian cells. *Exp. Cell Res.* 1991; 197 (2): 229–233. doi: 10.1016/0014-4827(91)90427-v.
62. K'ominek LA. Cycloheximide production by *Streptomyces griseus*: control mechanisms of cycloheximide biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975; 7(6): 856–6. doi: 10.1128/AAC.7.6.856.
63. Müller F, Ackermann P, Margot P. Fungicides, Agricultural, 2. Individual fungicides. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry.* 2012. Weinheim: Wiley-VCH. doi: 10.1002/14356007.o12_o06.
64. Schneider-Poetsch T, Ju J, Eyller DE, Dang Y, Bhat S, Merrick WC, et al. Inhibition of eukaryotic translation elongation by cycloheximide and lactimidomycin. *Nat Chem Biol.* 2010; 6 (3): 209–217. doi: 10.1038/nchembio.304.
65. Pizzol MD, Freitas EC, Locatelli C, Guareze F, Reginatto P, Machado G, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2021; 15: 2091–2098. doi: 10.2147/DDDT.S298059.

69. *DeFalco AP*. Cycloheximide. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024; 3: 411–415. doi: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00626-6.
70. *Syuhada NH, Merican F, Zaki S, Broady PA, Convey P, Muangmai N*. Strong and widespread cycloheximide resistance in *Stichococcus*-like eukaryotic algal taxa. *Sci. Rep.*, 2022; 12: 1080–1089. doi: 10.1038/s41598-022-05116-y.
71. *McCormick SP, Stanley AM, Stover NA, Alexander NJ*. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins*. 2011; 3: 802–814. doi: 10.3390/toxins3070802.
72. *Буракаева А. Д.* Микофильные грибы в биотехнологии фунгицидных препаратов. *Вестник ОГУ*. 2014 (6): 98–103. [*Burakaeva AD*. Mikofilynye griby v biotekhnologii fungitsidnykh preparatov. *Vestnik OGU*. 2014 (6): 98–103. (in Russ.)].
73. *Wang W, Zhu Y, Abraham N, Li X-Z, Kimber M, Zhou T*. The ribosome-binding mode of trichothecene mycotoxins rationalizes their structure — activity relationships. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1604–1620. doi: 10.3390/ijms22041604
74. *Егоров Н. С.* Основы учения об антибиотиках. Классический университетский учебник. Изд. МГУ, Наука. 2004; 528. [*Egorov NS*. *Osnovy ucheniya ob antibiotikakh. Klassicheskij universitetskij uchebnik*. Izd. MGU, Nauka. 2004; 528. (in Russ.)].
75. *Ye W, Zhu M, Cen Y, Liu T, Li H, Liu. H, Zhang W*. The excavation of novel toxin-resistance proteins against trichothecenes toxins in *Parasitomyces roridum*. *Int J Biol Macromol*. 2021; 192: 369–378. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.185.
76. *Beekman AM, Barrow RA*. Fungal metabolites as pharmaceuticals. *Australian Journal of Chemistry*. 2014; 67: 827–843. doi: 10.1071/CH13639.
77. *Lana AJD, Pippi B, Carvalho AR, Moraes RC, Kaiser S, Ortega GG, et al*. *In vitro* additive effect on griseofulvin and terbinafine combinations against multidrug-resistant dermatophytes. *Braz J Pharm Sci*. 2018; 54 (2): e17149. doi: 10.1590/s2175-97902018000217149.
78. *Polak-Sliwinska M, Paszczyk B*. Trichothecenes in food and feed, relevance to human and animal health and methods of detection: a systematic review. *Molecules*. 2021; 26 (2): 454–475. doi: 10.3390/molecules26020454.
79. *Nardoni S, Mugnaini L, Papini R, Fiaschi M, Mancianti F* Canine and feline dermatophytosis due to *Microsporum gypseum*: a retrospective study of clinical data and therapy outcome with griseofulvin. *J Mycol Med*. 2013; 23 (3): 164–167. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.05.005.
80. *Petersen AB, Rønneest MH, Larsen TO, Clausen MH*. The chemistry of griseofulvin. *Chem Rev*. 2014; 114 (24): 12088–12107. doi: 10.1021/cr400368e.
81. *Даниленко Р. У., Хисматуллина З. Р., Мухаммадеева О. Р.* Формы зооантропонозной трихофитии, резистентные к терапии гризеофульвином. *Аллергология и дерматология*. 2015; 108 (7): 39–41. [*Danilenko RU, Khismatullina ZR, Mukhamadeeva OR*. Griseofulvin-Resistant Forms of *Tinea Anthropozoonosis*. *Allergologiya i Dermatologiya*. 2015; 108 (7): 39–41. (in Russ.)].
82. <https://vettorg.ru/catalog/item-1743.html>
83. https://www.vidal.ru/drugs/griseofulvin__3692
84. *Parrino B, Schillaci D, Carnevale I, Giovannetti E, Diana P, Cirrincione G, Cascioferro S*. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *Eur J Med Chem*. 2019; 161: 154–178. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.036.
85. Решение комиссии Европейской Союза от 23 июня 2023 г. N 70 О внесении изменений в некоторые решения комиссии таможенного союза и совета евразийской экономической комиссии». [Reshenie komissii Evropejskogo Soyuza ot 23 iyunya 2023 g. N 70 O vnesenii izmenenij v nekotorye resheniya komissii tamozhennogo soyuza i soveta evrazijskoj ekonomicheskoy komissii». (in Russ.)]. <https://www.alta.ru/tamdoc/18kr0028/> от 17.03.2018
86. *Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С., Дунченко Н. И.* Обзор рисков контаминации антибиотиками молочной продукции. *Антибиотики и химиотер*. 2022; 67(7–8): 82–96 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96>. [*Olsufyeva EN, Yankovskaya VS, Dunchenko NI*. Review of risks of antibiotic contamination of dairy products. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67 (7–8): 82–96. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-82-96>.]
87. *Malagón-Rojas JN, Parra-Barrera EL, Lagos L*. From environment to clinic: the role of pesticides in antimicrobial resistance. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e44–e48. doi: 10.26633/RPSP.2020.44.

Поступила / Received 08.06.2025
 Доработана / Reviewed 14.10.2025
 Принята в печать / Accepted 25.11.2025

Информация об авторах

Олсуфьева Евгения Николаевна — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник Лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»), Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-2598-913X. Scopus Author ID: 35595443300. WOS Research ID: B-1230-2017. РИНЦ Ausror ID: 57864

Янковская Валентина Сергеевна — д. т. н., доцент, профессор кафедры управления качеством и товароведения продукции ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева (РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева)», Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2801-380X. ResearcherID: AAR-2725-2021. eLIBRARY SPIN-код: 2926-6979. AuthorID: 562520. ScopusAuthor ID: 57195148578

About the authors

Evgenia N. Olsufyeva — D. Sc. in Chemistry, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2598-913X. Scopus Author ID: 35595443300. WOS Research ID: B-1230-2017. RSCI Ausror ID: 57864

Valentina S. Yankovskaya — D. Sc. in Technical Sciences, Professor of the Department of Quality Management and Commodity Science, Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2801-380X. ResearcherID: AAR-2725-2021. eLIBRARY SPIN: 2926