

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЮ

Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Болдина Н.В., Полякова О.В., Удалова С.Н.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru*

Цель исследования – изучить современные подходы преодоления антибиотикорезистентности с использованием новых и высокоэффективных фармакологических препаратов, а также соединений, обладающих потенциальным антибактериальным действием. Проведен анализ современной научной литературы и публикаций за последние 10 лет с использованием научной базы знаний Pubmed и систематизация полученной информации. Проанализированы 70 источников литературы. В выборку вошли 38. Ключевые слова поиска: антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты, бактерии, современные антибиотики. Среди группы цефалоспоринов появился цефидерокол, применяемый при заболеваниях, ассоциированных с грамотрицательной флорой, устойчивой к карбапенему. Из группы тетрациклинов заслуживают внимания новые препараты – эрвациклин, омадоциклин и сарециклин. В 2021 г. группа оксазолидинонов пополнилась новыми представителями – контезолидом и дельпазолидом, которые были изучены как противотуберкулезные препараты. Новый класс антибактериальных препаратов – производные плевомутилина, лефамулин был создан как средство для борьбы с внебольничной пневмонией. Из группы нитроимидазолов появился претоманид, эффективный в терапии туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. Среди группы макролидов препарат четвертого поколения – солитромицин. Одними из современных препаратов из группы хинолонов являются немоноксиацин и деляфлоксацин для борьбы с внебольничной пневмонией, вызванной резистентной флорой. Особую роль в преодолении антибиотикорезистентности играет применение ингибиторов β -лактамаз. К современным соединениям, полученным в последнее время, относят релебактам и ваборбактам и их комбинации с карбапенемами. В настоящее время проблема антибиотикорезистентности остается актуальной для ученых и клиницистов всех стран мира. Причин нечувствительности к антибиотикам множество, и для борьбы с ней необходимы новые молекулы антибактериальных препаратов или современные подходы к их доставке в организм пациента. Синтез новых антибиотиков – длительный и дорогостоящий процесс, однако в последнее десятилетие были разработаны достаточно эффективные препараты, способные внести значительный вклад в борьбу с антибиотикорезистентностью.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты, бактерии, современные антибиотики.

ANTIBACTERIAL RESISTANCE AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO OVERCOME IT

Tsepelev V.Yu., Lazareva I.A., Boldina N.V., Polyakova O.V., Udalova S.N.

*Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru*

Purpose of the study: to investigate modern approaches to overcome antibiotic resistance using new and highly effective pharmacological agents, as well as compounds with potential antibacterial effect. Analysis of modern scientific literature and publications for the last 10 years using the scientific knowledge base Pubmed and systematization of the obtained information. 70 literature sources were analyzed. The sample includes 38. Search keywords: antibiotic resistance, antibacterial drugs, bacteria, modern antibiotics. Among the group of cephalosporins there appeared cefiderocol, used in diseases associated with gram-negative flora resistant to carbapenem. Among the group of tetracyclines, new drugs such as eravacycline, omadocycline and sarecycline deserve attention. In 2021, the group of oxazolidinones was supplemented with new representatives - contezolid and delpazolid, which were studied as antituberculosis drugs. A new class of antibacterial drugs - pleuromutilin derivatives lefamulin was created as a means to combat out-of-hospital pneumonia. From the group of nitroimidazoles there appeared pretomanid, effective in the therapy of tuberculosis with broad and multidrug resistance. Among the group of macrolides, solithromycin is the fourth generation drug. One of the modern drugs from the group of quinolones are nemonoxacin and delafloxacin to combat out-of-hospital pneumonia caused by resistant flora. The use of β -lactamase inhibitors plays a special role in overcoming antibiotic resistance. Recently

developed modern compounds include reliebactam and vaborbactam and their combinations with carbapenems. At present, the problem of antibiotic resistance remains a topical issue for scientists and clinicians all over the world. The causes of insensitivity to antibiotics are numerous and new antibacterial drug molecules or modern approaches to their delivery into the patient's body are needed to combat it. Synthesis of new antibiotics is a long and costly process, but in the last decade sufficiently effective drugs have been developed to make a significant contribution to the fight against antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance, antibacterial drugs, bacteria, modern antibiotics.

Введение

В современном мире антибиотикорезистентность относится к глобальным проблемам фармакологии и медицины во всех странах мира. Необоснованное и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, а также нарушения и ошибки в их применении, тактике назначения, режиме дозирования и длительности антибактериальной терапии создали группы микроорганизмов устойчивых не только к ряду препаратов, но и к целым классам антибактериальных средств. Начиная с 1940-х гг. стала появляться информация о наличии нечувствительных штаммов к бензилпенициллину, получившему широкое применение. И ежегодно проблема появления нечувствительной флоры продолжает обостряться. Прогнозируется, что к 2050 г. Число смертей во всем мире от бактериальных инфекций может превысить более 10 млн, что может привести к утрате прогресса эффективной фармакотерапии бактериальных инфекций, кроме того, повысится риск серьезных осложнений и характера протекания уже известных и хорошо поддающихся лечению заболеваний. Проблема правильного и рационального использования антибактериальных препаратов отнесена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к официальным глобальным кампаниям общественного здравоохранения [1].

Цель исследования – изучить современные подходы преодоления антибиотикорезистентности с использованием новых и высокоэффективных фармакологических препаратов, а также соединений, обладающих потенциальным антибактериальным действием.

Материалы и методы исследования

Проведены анализ современной научной литературы и публикаций за последние 10 лет с использованием научной базы знаний Pubmed и систематизация полученной информации. Проанализированы 70 источников литературы. В выборку вошли 38. Ключевые слова поиска: антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты, бактерии, современные антибиотики.

Результаты исследования и их обсуждение

Эра антибиотиков, которая началась с 1929 г. После открытия пенициллина Александром Флемингом, сыграла огромную роль в медицине и лечении инфекционных заболеваний. Было синтезировано огромное количество лекарственных препаратов,

обладающих антибактериальным действием. Развитие к ним устойчивости в последующие десятилетия привело к необходимости поиска новых антибиотиков, способных справиться с этим опасным явлением. В настоящее время силы и средства многих стран работают в двух приоритетных направлениях – разработке новых лекарственных препаратов, а также модификации уже имеющихся [2]. В основе устойчивости микроорганизмов лежат следующие механизмы: горизонтальный перенос генов между микроорганизмами; появление новых компонентов клетки или рецепторов за счет трансформации ДНК и синтеза белка; приобретение новых генов устойчивости или наследственного материала от других микроорганизмов; а также непосредственно развитие внутренней устойчивости при помощи изменения структурных элементов или компонентов клетки [3]. Среди антибиотикорезистентных бактерий, в настоящее время, наибольшую опасность представляют грамотрицательные (Гр-) бактерии. Согласно данным ВОЗ, опубликованным в 2017 г., к первой группе риска, описываемой как критическая, относятся микроорганизмы данного класса и полностью отсутствуют грамположительные бактерии (Гр+), присутствующие во второй (высокая) и третьей (средняя) группах риска [4]. К наиболее устойчивым Гр- бактериям относятся *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli*, *Neisseria gonorrhoeae*. К устойчивым Гр+ бактериям относятся *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* [5].

Появление новых антибактериальных препаратов – длительный и дорогостоящий процесс, однако в последнее десятилетие были разработаны достаточно эффективные препараты, способные внести значительный вклад в борьбу с антибиотикорезистентностью. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA), а также Европейским медицинским агентством (EMA) начиная с 2017 г. Было одобрено к медицинскому применению несколько антибиотиков. Одним из таких препаратов является цефидерокол, представляющий собой цефалоспорин нового поколения, применяемый при заболеваниях, ассоциированных с грамотрицательной флорой, устойчивой к карбапенему. Он представляет собой сидерофорный цефалоспорин, близкий по химической структуре к цефепиму и цефтазидиму, но имеющий одно важное отличие – уникальный химический компонент сидерофор. Данное соединение является природным компонентом и синтезируется многими бактериями для хелатирования железа и облегчения его транспорта в бактериальную клетку. За счет этого механизма цефидерокол транспортируется в периплазматическое пространство микробной клетки по специальным каналам переноса железа и в итоге оказывает свой антибактериальный эффект. Данный механизм действия можно сравнить с «тройным конем», который способствует высокоэффективной перфузии бактериальной клетки за счет преодоления внутренних или приобретенных механизмов. Наряду с этими свойствами данный

препарат показал устойчивость к действию β -лактамаз, а также высокую активность в исследованиях *in vitro* (против *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. Aeruginosa*) и *in vivo* (против карбапенеморезистентных *P. Aeruginosa* и *A. Baumannii*) на различных моделях животных. Вероятность развития антибиотикорезистентности к данному препарату существенно ниже, чем к цефтазидиму [6, 7]. Также одним из перспективных препаратов является цефтобипрол, который относится к цефалоспорином пятого поколения расширенного спектра действия, обладающего антибактериальной активностью против метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) и пенициллинрезистентных пневмококков, одобрен рядом европейских стран для лечения внутри- и внебольничной пневмонии. В ходе проведения двух рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы была доказана безопасность и эффективность цефтобипрола в сравнении с цефтриаксоном, линезолидом, а также цефтазидимом в сочетании с линезолидом при лечении госпитальной и ИВЛ-ассоциированной пневмонии [8, 9]. Новейшим препаратом из группы тетрациклинов является эравацилин, относящийся к подклассу фторциклиновых антибиотиков. В ходе проведенных исследований *in vitro* была доказана высокая эффективность данного препарата в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка и ванкомицинрезистентного энтерококка. Также его эффективность была подтверждена в отношении карбапенемрезистентных продуцентов β -лактамаз семейства *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter*. В основе механизма действия препарата лежит обратимое связывание 30S-субъединицы рибосомы. Метаанализ и РКИ подтверждают высокоэффективные антибактериальные свойства эравацилина в сравнении с эртапенемом и меропенемом в терапии внутрибрюшных инфекций, а также благоприятный профиль безопасности [10–12]. Другим препаратом из группы тетрациклинов, появившихся в последнее время, является омадоцилин, представляющий собой полусинтетический аминотетрациклиновый антибиотик. Особым свойством данного препарата является то, что он не подвержен выработанным механизмам резистентности, свойственным тетрациклиновой группе, за счет модификации тетрациклинового D-кольца. Препарат обладает расширенным спектром активности, в том числе против MRSA, мультирезистентных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*, а также резистентных к ванкомицину энтерококков [13]. Кроме того, омадоцилин эффективен в отношении микроорганизмов, вызывающих внебольничные патологии дыхательной системы – хламидий, легионелл, микоплазм, гемофильной палочки. Профиль безопасности данного препарата сравним с другими препаратами данной группы. Омадоцилин представлен двумя лекарственными формами – пероральной и инъекционной, что увеличивает возможности его использования. Стоит отметить, что он не обладает выраженными лекарственными

взаимодействиями. Препарат одобрен в США для лечения внебольничной пневмонии и бактериальных кожных инфекций [14, 15]. Интересен еще один новый представитель группы тетрациклинов – сарециклин. Препарат был одобрен в США в 2019 г. Для лечения вульгарных прыщей, обладает мощным узким спектром действия в отношении *Cutibacterium acnes* и других грамположительных бактерий. Была продемонстрирована низкая способность сарециклина формировать антибактериальную резистентность, в связи с чем данный препарат имеет большие перспективы по применению в дерматологии [16]. Группа аминогликозидов также пополнилась препаратом нового поколения, одобренного к применению в США с 2018 г., – плазомицином. Данный антибиотик эффективен против энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе к карбопенемам, при этом он не оказывает действие на энтеробактерий, имеющих в структуре фермент 16S-рибосомальную РНК-метилтрансферазу [17]. В 2021 г. Группа оксазолидинонов пополнилась новым представителем, одобренным Национальным управлением медицинской продукции Китая, – контезолидом, предшественником которого является препарат линезолид, хорошо зарекомендовавший себя против микобактерии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также MRSA и ванкомицин-резистентного энтерококка. Отличительной особенностью контезолида стала возможность длительной терапии пациентов со значительно сниженным потенциалом миелосупрессии, в отличие от линезолида, сохраняя аналогичную антибактериальную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. Faecalis* и *Streptococcus pyogenes*, а также *S. Aureus* [18, 19]. Еще одним новым препаратом данной группы является дельпазолид, разрабатываемый в Южной Корее в качестве нового средства для лечения туберкулеза. Была показана его эффективность в терапии данного заболевания в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, продемонстрировавшая хороший профиль безопасности препарата, низкую митохондриальную токсичность и риск миелосупрессии, а также высокую активность против грамположительных бактерий, включая микобактерии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [20]. В 2019 г. FDA, а в 2020 г. И Европейской комиссией был одобрен к применению антибиотик нового класса – производных плевромутилина. Препарат лефамулин создавался как средство для борьбы с внебольничной пневмонией, патогены которой продолжают стремительное формирование антибиотикорезистентности. Лефамулин обладает уникальным механизмом действия – он ингибирует синтез белка за счет связывания с пептидилтрансферазным центром 50S – субъединицы рибосомы, что нарушает правильное расположение тРНК и образование пептидных связей. За счет появления данного механизма не наблюдается перекрестной устойчивости к другим классам антибиотиков, ингибирующих синтез белка. Препарат

обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, включая MRSA, стрептококков и энтерококков с множественной лекарственной устойчивостью, атипичной флоры (хламидий, микоплазм, легионелл), а также ряда грамотрицательных микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) и анаэробов (*Cutibacterium acnes* и *Clostridium perfringens*). Однако данный препарат не проявил эффективного действия в отношении *E. Faecalis*, *Clostridiodes difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Лефамулин представлен двумя биоэквивалентными лекарственными формами – пероральной и инъекционной. В результате проведения клинических исследований II и III фазы были продемонстрированы данные о его безопасности и эффективности [21–23]. Также в 2019 и 2020 гг. соответственно был одобрен FDA и Европейской комиссией еще один антибактериальный препарат из группы нитроимидазолов – претоманид, эффективный в терапии туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. В основе механизма действия претоманида лежит ингибирование синтеза миколевой кислоты, в результате чего происходит ингибирование синтеза клеточной стенки. В проведенных клинических исследованиях была показана высокая эффективность препарата в отношении микобактерии туберкулеза с различными видами устойчивости в сочетании с бедаквилином и линезолидом. К неблагоприятным эффектам терапии стоит отнести обратимую гепатотоксичность. В серии экспериментов на крысах-самцах отмечалось нарушение фертильности и атрофия яичек. Выраженного кардиотоксического действия препарат не проявлял. В связи с чем необходимо дальнейшее его исследование [24, 25]. Среди группы макролидов стоит отметить препарат четвертого поколения – солитромицин, который находится в III фазе клинических исследований на пациентах. Он обладает выраженным противомикробным действием, в том числе против типичной и атипичной резистентной флоры. Особенностью данного препарата является его способность связываться с тремя различными сайтами 50S-субъединицы рибосом, за счет чего он способен проявлять свои выраженные антимикробные свойства. В ходе проведенных исследований энтеральной и внутривенной форм данного препарата в сравнении с моксифлоксацином было обнаружено повышение уровня трансаминаз в печени, а также инфузионные реакции. В связи с чем было решено продолжить клинические испытания данного препарата [26]. Одним из современных препаратов из группы нефторированных хинолонов является немоноксацин, который появился на фармацевтическом рынке ряда стран в 2016 г. Данный препарат показал высокую эффективность в отношении Gr⁺ и Gr⁻ микроорганизмов, а также MRSA и ванкомицинрезистентных штаммов. В основе механизма действия данного препарата лежит селективное ингибирование бактериальной ДНК-топоизомеразы. *In vitro* активность

немоноксацина в 4 раза превышала таковую у ципрофлоксацина и моксифлоксацина, однако он обладал низкой активностью против микобактерий туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Также данный препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении внебольничной пневмонии и у пациентов с диабетической стопой [27, 28]. Интересным и перспективным препаратом из группы фторхинолонов является делафлоксацин. Данный препарат был одобрен к применению в США в 2017 г. Для лечения бактериальных инфекций кожи и внебольничной пневмонии. Обладает хорошим профилем безопасности и не вызывал тяжелых нежелательных реакций у пациентов, в том числе удлинения интервала QT и фотосенсибилизации. В ходе проведенных исследований в сравнении с моксифлоксацином показал большую эффективность в отношении пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Широкий спектр действия в отношении Гр⁺ и Гр⁻ бактерий, а также левофлоксацин-, эритромицин- и пенициллинрезистентных штаммов делают этот препарат перспективным средством в борьбе с внебольничной пневмонией, вызванной резистентной флорой [29, 30]. В настоящее время большую опасность представляют бактерии, способные продуцировать β-лактамазы и разрушать различные группы антибактериальных препаратов, в том числе и карбапенемы. Имеются данные, что наличие у пациента карбапенемрезистентных энтеробактерий приводит к увеличению смертности, что стало глобальной проблемой с начала 2000-х гг. во всем мире [31]. Особую роль в преодолении антибиотикорезистентности играет применение ингибиторов β-лактамаз. К современным соединениям, полученным в последнее время, относят релебактам и ваборбактам. Ваборбактам представляет собой соединение, получаемое из борной кислоты, наиболее зарекомендовавшее себя в комбинации с антибиотиком группы карбапенемов – меропенемом, защищая его от разрушения β-лактамазами классов А и С. Так, в исследовании TANGO-II была доказана высокая эффективность данной комбинации, проявляющаяся в высоких показателях клинического излечения и более низкой 28-дневной смертности [32]. Релебактам также активен в отношении β-лактамаз классов А и С, а наиболее эффективная комбинация данного ингибитора доказана в сочетании с имипенемом. В 2017 г. В ходе мониторинга SMART была доказана высокая чувствительность к данной комбинации (более 96 %) различных групп энтеробактерий, включая *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. Aeruginosa*, устойчивых к имипенему. Также безопасность и эффективность данной комбинации была изучена в исследованиях RESTORE-IMI-1 и RESTORE-IMI-2, в ходе которых имипенем-релебактам проявил высокую эффективность у 71 % пациентов с различными вариантами осложненных инфекций, в том числе снижая смертность на 28-й день [33, 34]. В настоящее время широко рассматривается не только поиск новых антибактериальных препаратов, способных преодолеть лекарственную устойчивость

микроорганизмов, но и альтернативные решения данной проблемы. Одним из методов борьбы с резистентностью служит разработка новых способов доставки антибактериальных препаратов. Одним из перспективных методов является их упаковка в наносистемы – липосомы, которые способны защищать препарат от внешних воздействий, уменьшать токсические эффекты, а также увеличивать концентрацию препарата в очаге инфекции и сливаться с бактериальными клетками, что может существенно повысить эффективность противомикробной терапии с использованием препаратов различных классов, в том числе и при лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью. Кроме того, вариации с различными липидными структурами и классами антибиотиков способны существенно повысить фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов. Кроме того, данным способом можно обходить такие механизмы защиты бактерий, как непроницаемая внешняя мембрана и ферментативное разрушение антибиотика [35, 36]. Также большой интерес в качестве потенциальных соединений, способных преодолеть антибиотикорезистентность, представляют антимикробные пептиды (АМП). Данный класс соединений обладает широким спектром антибактериального действия, а также уникальными механизмами, способными воздействовать на резистентную флору. АМП являются гидрофобными веществами, что дает им возможность разрушать мембранную структуру бактериальной клетки, вызывая ее гибель. Однако экономические затраты, связанные с исследованиями, разработкой и внедрением данных соединений, не позволяют массово использовать АМП в качестве препаратов, для борьбы с устойчивой бактериальной флорой [37, 38].

Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема антибиотикорезистентности остается актуальной для ученых и клиницистов всех стран мира. Причин нечувствительности к антибиотикам множество, и для борьбы с ней необходимы новые молекулы антибактериальных препаратов или современные подходы к их доставке в организм пациента. Синтез новых антибиотиков – длительный и дорогостоящий процесс, однако в последнее десятилетие были разработаны достаточно эффективные препараты, способные внести значительный вклад в борьбу с антибиотикорезистентностью. Так, среди группы цефалоспоринов появился цефидерокол, применяемый при заболеваниях, ассоциированных с грамотрицательной флорой, устойчивой к карбапенему. Из группы тетрациклинов заслуживают внимания новые препараты – эравациклин, омадоциклин и сарециклин, показавшие свою эффективность в отношении внутрибрюшных инфекций, внебольничных пневмоний и кожных заболеваний. В 2021 г. Группа оксазолидинонов пополнилась новыми представителями – контезолидом и дельпазолидом, которые были изучены как

противотуберкулезные препараты. Новый класс антибактериальных препаратов – производные плевромутилина, лефамулин был создан как средство для борьбы с внебольничной пневмонией. Из группы нитроимидазолов появился претоманид, эффективный в терапии туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. Среди группы макролидов препарат четвертого поколения – солитромицин, который находится в III фазе клинических исследований на пациентах. Одними из современных препаратов из группы хинолонов являются немоноксацин и делафлоксацин для борьбы с внебольничной пневмонией, вызванной резистентной флорой. Особую роль в преодолении антибиотикорезистентности играет применение ингибиторов β -лактамаз. К современным соединениям, полученным в последнее время, относят релебактам и ваборбактам и их комбинации с карбапенемами. На основании полученных результатов работы можно сделать вывод, что открытие новых молекул антибактериальных средств может решить задачу антибиотикорезистентности, однако необходимы дополнительные исследования по применению и побочным эффектам указанных препаратов.

Список литературы

1. Pulingam T., Parumasivam T., Gazzali A.M., Sulaiman A.M., Chee J.Y., Lakshmanan M., Chin C.F., Sudesh K. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 170. P. 1–18. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.106103.
2. Miller S.I. Antibiotic Resistance and Regulation of the Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Barrier by Host Innate Immune Molecules // *mBio*. 2016. Vol. 7, Is. 5. P. 1–16. DOI: 10.1128/mBio.01541-16.
3. Silhavy T.J., Kahne D., Walker S. The bacterial cell envelope // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010. Vol. 5. P. 1–16. DOI: 10.1101/cshperspect.a000414.
4. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It // *Molecules*. 2020. Vol. 25, Is. 6. P. 1–23. DOI: 10.3390/molecules25061340.
5. Mühlberg E., Umstätter F., Kleist C., Domhan C., Mier W., Uhl P. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria // *Canadian Journal of Microbiology*. 2020. Vol. 66, Is. 1. P. 11–16. DOI: 10.1139/cjm-2019-0309.
6. Ji C., Juárez-Hernández R.E., Miller M.J. Exploiting bacterial iron acquisition: siderophore conjugates // *Future Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 4, Is. 3. P. 297–313. DOI: 10.4155/fmc.11.191.

7. Sato T., Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 69, Is. 7. P. 538–543. DOI: 10.1093/cid/ciz826.
8. Giacobbe D.R., De Rosa F.G., Del Bono V., Grossi P.A., Pea F., Petrosillo N., Rossolini G.M., Tascini C., Tumbarello M., Viale P., Bassetti M. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019. Vol. 9. P. 689–698. DOI: 10.1080/14787210.2019.1667229.
9. Lupia T., Pallotto C., Corcione S., Boglione L., De Rosa F.G. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10, Is. 2. P. 1–11. DOI: 10.3390/antibiotics10020170.
10. Lee Y.R., Burton C.E. Eravacycline, a newly approved fluorocycline // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. Vol. 38, Is. 10. P. 1787–1794. DOI: 10.1007/s10096-019-03590-3.
11. Huang P.Y., Hsu C.K., Tang H.J., Lai C.C. Eravacycline: a comprehensive review of *in vitro* activity, clinical efficacy, and real-world applications // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2024. Vol. 6. P. 387–398. DOI: 10.1080/14787210.2024.2351552.
12. Heaney M., Mahoney M.V., Gallagher J.C. Eravacycline: The Tetracyclines Strike Back // *Annals of Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 53, Is. 11. P. 1124–1135. DOI: 10.1177/1060028019850173.
13. Burgos R.M., Rodvold K.A. Omadacycline: a novel aminomethylcycline // *Infection and Drug Resistance*. 2019. Vol. 12. P. 1895–1915. DOI: 10.2147/IDR.S171352.
14. Barber K.E., Bell A.M., Wingler M.J.B., Wagner J.L., Stover K.R. Omadacycline Enters the Ring: A New Antimicrobial Contender // *Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 38, Is. 12. P. 1194–1204. DOI: 10.1002/phar.2185.
15. Gallagher J.C. Omadacycline: A Modernized Tetracycline // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 69, Is. 1. P. 1–5. DOI: 10.1093/cid/ciz394.
16. Moore A.Y., Del Rosso J., Johnson J.L., Grada A. Sarecycline: A Review of Preclinical and Clinical Evidence // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2020. Vol. 13. P. 553–560. DOI: 10.2147/CCID.S190473.
17. Płusa T. Nowe antybiotyki w leczeniu zakażeń // *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2018. Vol. 45, Is. 270. P. 213–219.
18. Li B., Liu Y., Luo J., Cai Y., Chen M., Wang T. Conteozolid, a novel oxazolidinone antibiotic, may improve drug-related thrombocytopenia in clinical antibacterial treatment // *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1–6. DOI: 10.3389/fphar.2023.1157437.

19. Hoy S.M. Contezolid: First Approval // *Drugs*. 2021. Vol. 81, Is. 13. P. 1587–1591. DOI: 10.1007/s40265-021-01576-0.
20. Kim J.S., Kim Y.H., Lee S.H., Kim Y.H., Kim J.W., Kang J.Y., Kim S.K., Kim S.J., Kang Y.S., Kim T.H., Mok J., Byun M.K., Park H.J., Joh J.S., Park Y.B., Lim H.S., Choi H., Lee S.H., Kim H., Yang J., Kim H., Shen X., Alsultan A., Cho I., Geiter L., Shim T.S. Early Bactericidal Activity of Delpazolid (LCB01-0371) in Patients with Pulmonary Tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022. Vol. 66, Is. 2. P. 1–11. DOI: 10.1128/AAC.01684-21.
21. Covvey J.R., Guarascio A.J. Clinical use of lefamulin: A first-in-class semisynthetic pleuromutilin antibiotic // *Journal of Internal Medicine*. 2022. Vol. 291, Is. 1. P. 51–63. DOI: 10.1111/joim.13378.
22. Watkins R.R., File T.M. Lefamulin: A Novel Semisynthetic Pleuromutilin Antibiotic for Community-acquired Bacterial Pneumonia // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, Is. 10. P. 2757–2762. DOI: 10.1093/cid/ciaa336.
23. Zhanel G.G., Deng C., Zelenitsky S., Lawrence C.K., Adam H.J., Golden A., Berry L., Schweizer F., Zhanel M.A., Irfan N., Bay D., Lagacé-Wiens P., Walkty A., Mandell L., Lynch J.P. 3rd, Karlowsky J.A. Lefamulin: A Novel Oral and Intravenous Pleuromutilin for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia // *Drugs*. 2021. Vol. 81, Is. 2. P. 233–256. DOI: 10.1007/s40265-020-01443-4.
24. Fekadu G., Tolossa T., Turi E., Bekele F., Fetensa G. Pretomanid development and its clinical roles in treating tuberculosis // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2022. Vol. 31. P. 175–184. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.09.001.
25. Gils T., Lynen L., de Jong B.C., Van Deun A., Decroo T. Pretomanid for tuberculosis: a systematic review // *Clinical Microbiology and Infection*. 2022. Vol. 28, Is. 1. P. 31–42. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.08.007.
26. Liapikou A., Cilloniz C., Palomeque A., Torres T. Emerging antibiotics for community-acquired pneumonia // *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2019. Vol. 24, Is. 4. P. 221–231. DOI: 10.1080/14728214.2019.1685494.
27. Poole R.M. Nemonoxacin: first global approval // *Drugs*. 2014. Vol. 74, Is. 12. P. 1445–1453. DOI: 10.1007/s40265-014-0270-0.
28. Huang J., Guo S., Li X., Yuan F., Li Y., Xu B., Gu J., Qiao Y. Nemonoxacin Enhances Antibacterial Activity and Anti-Resistance Mutation Ability of Vancomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Dynamic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022. Vol. 66, Is. 2. P. 1–11. DOI: 10.1128/AAC.01800-21.

29. Lee A., Lamb Y.N., Shirley M. Delafloxacin: A Review in Community-Acquired Pneumonia // *Drugs*. 2022. Vol. 82, Is. 8. P. 913–923. DOI: 10.1007/s40265-022-01725-z.
30. Bassetti M., Melchio M., Giacobbe D.R. Delafloxacin for the treatment of adult patients with community-acquired bacterial pneumonia // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022. Vol. 20, Is. 5. P. 649–656. DOI: 10.1080/14787210.2021.2020098.
31. Chakraborty T., Sadek M., Yao Y., Imirzalioglu C., Stephan R., Poirel L., Nordmann P. Cross-border emergence of *Escherichia coli* producing NDM-5 in Switzerland and Germany // *Journal of Clinical Microbiology*. 2021. Vol. 59, Is. 3. P. 1–15. DOI: 10.1128/JCM.02238-20.
32. Wunderink R.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Rahav G. Effect and safety of meropenem-vaborbactam *versus* best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial // *Infectious Diseases and Therapy*. 2018. Vol. 7. P. 439–455. DOI: 10.1007/s40121-018-0214-1.
33. Bassetti M., Magnè F., Giacobbe D.R., Bini L., Vena A. New antibiotics for Gram-negative pneumonia // *European respiratory review*. 2022. Vol. 31, Is. 166. P. 1–18. DOI: 10.1183/16000617.0119-2022.
34. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 69, Is. 7. P. 565–575. DOI: 10.1093/cid/ciz830.
35. Ferreira M., Ogren M., Dias J.N.R., Silva M., Gil S., Tavares L., Aires-da-Silva F., Gaspar M.M., Aguiar S.I. Liposomes as Antibiotic Delivery Systems: A Promising Nanotechnological Strategy against Antimicrobial Resistance // *Molecules*. 2021. Vol. 26, Is. 7. P. 1–25. DOI: 10.3390/molecules26072047.
36. Makhlof Z., Ali A.A., Al-Sayah M.H. Liposomes-Based Drug Delivery Systems of Anti-Biofilm Agents to Combat Bacterial Biofilm Formation // *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, Is. 5. P. 1–32. DOI: 10.3390/antibiotics12050875.
37. Xuan J., Feng W., Wang J., Wang R., Zhang B., Bo L., Chen Z.S., Yang H., Sun L. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections // *Drug Resistance Updates*. 2023. Vol. 68. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100954.
38. Li X., Zuo S., Wang B., Zhang K., Wang Y. Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application Prospects of Antimicrobial Peptides // *Molecules*. 2022. Vol. 27, Is. 9. P. 1–29. DOI: 10.3390/molecules27092675.