

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-145-155

УДК 615.281.9

МРНТИ 76.31.29

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.В. ЧЕРВИНЕЦ, В. БЕЛЯЕВ, А.Ю. ТИМОНИНА, К.С. СТЕПАНОВА

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Червинец Ю.В. – <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>, SPIN: 7367-3140

Беляев В.С. – <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>, SPIN: 5331-2093

Курмангалиева С.С. – <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>, SPIN: 4760-1614

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Chervinets Yu.V. Belyaev V. Timonina A.Yu. Stepanova K.S. New Approaches to Antibiotic Therapy Using New Classes of Antibacterial Drugs. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):145-155

Червинец ЮВ, Беляев В, Тимонина АЮ, Степанова КС. Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолданумен, антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):145-155

Червинец ЮВ, Беляев В, Тимонина АЮ, Степанова КС. Новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):145-155

Advanced Approaches to Antibiotic Therapy Using New Classes of Antibacterial Drugs

Yu.V.Chervinets, V. Belyaev, A.Yu.Timonina, K.S.Stepanova

Tver State Medical University, Tver, Russia

Purpose: to analyze up-to-date information on the introduction and development of new antibacterial drugs, as well as mechanisms to combat antibiotic resistance.

Methods. a systematic review of domestic and foreign literature on the topic of the work was conducted: novel approaches to antibiotic therapy using recently developed classes of antibacterial drugs. The search for publications was carried out in electronic databases: PubMed, Google Search and eLibrary from 2010 to 2023.

Results. At the moment, new classes of drugs with a fundamentally new mechanism of action have been developed: zoliflodacin, which has a different binding site to DNA gyrase in contrast to fluoroquinolones, teixobactin, which inhibits peptidoglycan precursors. Antibiotics of already known classes are being improved, for example, eravacycline (a tetracycline drug), delafloxacin – a fluoroquinolone drug that acts better in an acidic environment compared to its predecessors, cefiderocol – cephalosporin with enhanced resistance to hydrolysis by B-lactamases. Various alternative substances with antibacterial activity invitro and invivo (preparations of silver nanoparticles) are being created. Certain hopes are associated with drugs that directly inhibit the mechanisms of development of antibiotic resistance (efflux pump inhibitors). Many groups of drugs with antibacterial activity of invitro-natural origin are described, the basis for which were substances isolated from marine flora and fauna: anthraquinones, polyketides and microketides, etc.

Conclusion: the problem of overcoming the spread of strains resistant to antibacterial drugs is solved in many ways. At the same time, scientists are creating more and more new approaches to solving this problem.

Keywords: antibiotic resistance, new classes of antibiotics, mechanisms for combating antibiotic resistance

Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолданумен, антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері

Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова

Тверь мемлекеттік медицина университеті, Тверь, Ресей

Зерттеудің мақсаты жаңа бактерияға қарсы препараттарды енгізу және әзірлеу бойынша өзекті ақпаратты, сондай-ақ антибиотикке төзімділікпен күресу тетіктерін талдау болып табылады.

Зерттеу әдістері.

жұмыс тақырыбы бойынша отандық және шетелдік әдебиеттерге жүйелі шолу жасалды: Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолдана отырып антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері. Жарияланымдарды іздеу 2010 жылдан 2023 жылға дейін PubMed, Google Search және eLIBRARY электрондық дерекқорларында жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері.

Қазіргі таңда түбегейлі жаңа әсер ету механизмі бар препараттардың жаңа кластары әзірленді: фторхинолондардан айырмашылығы ДНҚ-гиразамен



Ю.В. Червинец
e-mail: julia_chervinets@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
10.07.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
04.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

байланысатын басқа сайты бар золифлодацин, пептидогликанның ізашарларын тежейтін тейксобактин. Антибиотиктердің атағы белгілі сыныптары жетілдірілуде, мысалы, эравациклин (тетрациклин қатарының препараты), делафлоксацин – қышқыл ортада ізашарлармен салыстырғанда жақсы әсер ететін фторхинолон қатарының препараты, цефидерокол – цефалоспорин В - лактамазалармен гидролизге төзімділігі жоғарылаған. Бактерияға қарсы белсенділігі *invitro* және *invivo* (күміс нанобөлшектерінің препараттары) бар әртүрлі балама заттар жасалады. Нақты үміттер антибиотикке төзімділіктің даму механизмдерін тікелей тежейтін дәрілермен байланысты (эффлюкс-сорғы ингибиторлары). Табиғи INVITRO бактерияға қарсы белсенділігі бар көптеген препараттар топтары сипатталған, олардың негізі теңіз флорасы мен фаунасынан бөліп алынған заттар: антрахинондар, поликетидтер және микрокетидтер және т. б.

Қорытынды: бактерияға қарсы препараттарға төзімді штамдардың таралуын жеңу міндеті көптеген жолдармен шешіледі. Сонымен бірге ғалымдар бұл мәселені шешудің жаңа тәсілдерін жасауда.

Негізгі сөздер: *антибиотиктерге төзімділік, антибиотиктердің жаңа кластары, антибиотиктерге төзімділікпен күресу механизмдері*

Новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов

Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

Целью исследования является анализ актуальной информации по внедрению и разработке новых антибактериальных препаратов, а также механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Методы исследования. Был проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме работы: новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных: PubMed, GoogleSearch и eLIBRARY с 2010 по 2023 год.

Результаты исследования. На данный момент разработаны новые классы препаратов с принципиально новым механизмом действия: золифлодацин, имеющий другой сайт связывания с ДНК-гиразой в отличие от фторхинолонов, тейксобактин, угнетающий предшественники пептидогликана. Совершенствуются антибиотики уже известных классов, например, эравациклин (препарат тетрациклинового ряда), делафлоксацин – препарат фторхинолонового ряда, действующий лучше в кислой среде в сравнении с предшественниками, цефидерокол – цефалоспорин с усиленной устойчивостью к гидролизу В-лактамазами. Создаются различные альтернативные вещества с антибактериальной активностью *invitro* и *invivo* (препараты наночастиц серебра). Определённые надежды связаны с препаратами, непосредственно ингибирующими механизмы развития антибиотикорезистентности (ингибиторы эффлюкс-помпы). Описано множество групп препаратов с антибактериальной активностью *invitro* природного происхождения, основой для которых послужили вещества, выделенные из морской флоры и фауны: антрахиноны, поликетиды и микрокетиды и т.д.

Выводы. Задача преодоления распространения штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам, решается множеством путей. При этом учёные создают всё новые и новые подходы к решению данной проблемы.

Ключевые слова: *резистентность к антибиотикам, новые классы антибиотиков, механизмы борьбы с антибиотикорезистентностью*

Актуальность

Приобретение патогенными микроорганизмами резистентности к антибактериальным препаратам является крайне важной проблемой. Лечение заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, представляет порой серьёзную сложность. В последние годы всё чаще встречаются резистентные или 2 штаммы различных микроорганизмов, полученные от пациентов с различным иммунным статусом. Многие бактерии

приобретают резистентность настолько быстро, что в течение нескольких лет ведущим эпидемиологическим организациям приходится порой полностью менять свои рекомендации по лечению. Развитие устойчивости шло рука об руку с внедрением новых поколений пенициллинов в клиническую практику. С момента открытия пенициллина было обнаружено более 150 антибиотиков, и у большинства доступных антибиотиков появился обширный профиль устойчивых к нему микроорганизмов.

Глобальная программа ВОЗ по эпиднадзору за устойчивостью гонококковой инфекции к противомикробным препаратам ведет наблюдение за тенденциями распространения гонореи с лекарственной устойчивостью [1]. Устойчивость возбудителя гонореи к пенициллинам развивалась очень быстро **[Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]**. В 1976 году гонококки, продуцирующие бета-лактамазу, были выделены в Англии и США. Через 10 лет после первого применения пенициллина для лечения гонореи распространенность устойчивых к гонококку штаммов достигла своего пика, особенно в Азии. По данным 77 стран, развитие устойчивости возбудителя гонореи к антибиотикам делает лечение более трудным, а иногда и вовсе невозможным. *N.gonorrhoeae*, устойчивая к цефалоспорином и фторхинолонам третьего поколения, включена в категорию высокоприоритетных патогенов: существует острая потребность в новых антибиотиках, способных преодолеть такую устойчивость.

Путь приобретения резистентности схож у многих бактерий: частое использование, бесконтрольное и некорректное использование одного вида антибактериального препарата обуславливает быстрый переход патогена в разряд антибиотикорезистентных. Например, уже в 1967 году штаммы *S.pneumoniae* (возбудитель типичной пневмонии) также стали устойчивыми к пенициллину. К 1999 году процент случаев, связанных с нахождением устойчивых к антибиотикам пневмококков, утроился по сравнению с 1979 годом, достигнув 14,4% в Южной Африке.

Одной из основных причин внутрибольничных инфекций является кишечная палочка (*E.coli*) [3]. Клиническая угроза, которую представляет *E.coli*, в основном объясняется ее способностью быстро приобретать устойчивость к антибиотикам с помощью множества механизмов. В период с 1950 по 2001 год примерно две трети кишечной палочки, вызывающей заболевания человека, в США были устойчивы к ампициллину, и уровень устойчивости к аминопенициллинам все еще растет.

Изучая инфекции у пациентов, можно увидеть взаимосвязь между использованием препаратов и уровнем устойчивости микроорганизмов. Так, например, высокое потребление триметоприма и сульфаметоксазола сопровождалось высоким уровнем устойчивости к антибиотикам. С учетом сказанного, показатели распространенности MRSA в Польше в 2013 году превышали 25% во многих государствах, являющихся членами ЕС [4].

Исходя из данных по частоте встречаемости штаммов резистентных к антибактериальным препаратам, становится очевидной необходимость разработки, изучения и освещения новых видов антибиотиков.

Целью исследования является анализ актуальной информации по внедрению и разработке новых антибактериальных препаратов, а также механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Материалы и методы исследования

Был проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме работы: новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных: PubMed, GoogleSearch и eLIBRARY с 2010 по 2023 год.

Результаты и обсуждение

В 2017 году на международном конгрессе IDWEEK-2017, который проводился в Сан-Диего с 4 по 8 октября 2017 г., был представлен ряд новых антибиотиков, многие из которых были одобрены FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами) и поступили в продажу в качестве антибактериальных препаратов.

Наиболее перспективными оказались следующие антибиотики синтетического происхождения:

- Тейксобактин
- Золифлодацин
- Эравациклин
- Делафлоксацин
- Ваборбактам
- Плазомицин
- Цефидерокл
- Претоманид

Тейксобактин представляет собой депсипептид, состоящий из 11 аминокислот, четверо из которых образуют макролактоновое кольцо. Ингибирует синтез клеточной стенки путем связывания предшественников пептидогликана и тейхоевых кислот и в дальнейшем лизисе клетки. Он воздействует на липидную часть клеточной стенки бактерии, но не на белковые структуры, как это делали его предшественники, разрушающие структуру белка пептидогликана, на что бактерии выработали механизмы защиты, вследствие чего препараты становились бесполезными. Обычные мембранодействующие антибиотики, такие как низин, образуют поры или несут большой гидрофобный фрагмент, которого достаточно, чтобы повредить мембрану как бактерий, так и эукариотических клеток, вызывая токсичность. Эта проблема изящно решена в тейксобактине за счет разрушения мембраны только в том случае, если образуется надмолекулярная структура, если мембрана несет липид II [5].

Тейксобактин обладает активностью против грамположительных микробов, включая ванкомицин-устойчивые энтерококки (VRE) и метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA). На мышах он продемонстрировал активность против нескольких устойчивых штаммов бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *M. tuberculosis* и потенциально может использоваться для лечения туберкулеза. *In vitro* тейксобактин был высокоэффективен против *Bacillus anthracis* и *C. difficile* [6].

Золифлодацин. Формула золифлодацина основана на новом бензизоксазольном каркасе и содержит спироциклический фармакофорпиримидинтриона.

Золифлодацин ингибирует бактериальную топоизомеразу II типа, связываясь с другим сайтом, отличным от сайта фторхинолонов. ДНК-гираза состоит из двух субъединиц, *gyrA* (97 кДа) и *gyrB* (90 кДа); основной мишенью золифлодацина является субъединица *gyrB*-гиразы, в отличие от ципрофлоксацина, который вместо этого помещается в основном в карман, присутствующий в субъединице *gyrA* (связь с Ser83 и Asp87) [7].

Золифлодацин демонстрирует очень низкую частоту резистентности и активен не только против *N.gonorrhoeae* с множественной лекарственной, он также обладает активностью против *S.aureus*, *Mycoplasma genitalium*, *Moraxellacatarhalis*, резистентного к ванкомицину *H.influenzae* и *Enterococcus faecalis*. Тесты *in vitro* не выявили генотоксичности или токсичности золифлодацина для костного мозга в самых высоких проверенных концентрациях. Это говорит о том, что этот антибиотик представляет меньший риск гематологической токсичности по сравнению с некоторыми фторхинолонами четвертого поколения (такими как гемифлоксацин), которые были связаны с подавлением функции костного мозга, анемией и лейкопенией. С 2019 года соединение золифлодацин находится в фазе III для лечения *N.gonorrhoeae* с множественной лекарственной устойчивостью. Золифлодацин не проявляет феномена перекрестной устойчивости с фторхинолонами, представленными в настоящее время на рынке [8].

Эравакилин сохраняет фармакофорную характеристику тетрациклинов; однако он демонстрирует два уникальных изменения в кольце D в положении C7 (добавление атома фтора) и в C9 (добавление пирролидинацетамидной группы). В структуре тигециклина отсутствует фтор, вместо которого имеется третичная аминогруппа. Механизм действия тетрациклинов осуществляется путем обратимого связывания с рибосомальной субъединицей 30S, блокируя проникновение молекул комплекса аминоацил-тРНК. Однако по сравнению с традиционными тетрациклинами связь эравакилина с рибосомой намного сильнее, поскольку он способен распознавать несколько участков атаки. Соединения, относящиеся к первому и второму поколению, являются бактериостатическими; однако эравакилин также обладает бактерицидной активностью *in vitro* в отношении определенных штаммов *A.baumannii*, *E.coli* и *K.pneumoniae*. Двумя основными механизмами, которые придают устойчивость патогенов к тетрациклинам, на самом деле являются приобретение генов, кодирующих некоторые насосы оттока, и наличие рибосомных защитных белков. Различные типы откачивающих насосов присутствуют у грамположительных и грамотрицательных бактерий; наиболее представленные откачивающие насосы кодируются генами *tet(A)* и *tet(B)* у грамотрицательных и *tet(K)* и *tet(L)* у грамположительных бактерий [9].

Тетрациклины третьего поколения (также называемые глицилциклинами), к которым относятся тигецилин и новый эравакилин,

позволяют преодолеть основную резистентность к тетрациклинам: откачивающие насосы не распознают эти молекулы, поскольку они имеют заместитель в положении 9 тетрацикла. Это ключевое отличие от предыдущих поколений тетрациклинов. Более того, они также нечувствительны к действию рибосомных защитных белков [9].

Эравакилин продемонстрировал мощную активность *in vitro*, в отношении широкого спектра грамположительных патогенов, включая *E.faecalis* и *E.faecium*, устойчивых как к ванкомицину, так и к *S.aureus*, а также грамотрицательных патогенов, включая устойчивые к карбапенему энтеробактерии. С 2018 года эравакилин в форме для внутривенного введения был одобрен ЕМА (европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами) как Xerava® во многих странах, включая Соединенные Штаты и некоторые европейские государства, для лечения сложных внутрибрюшных инфекций у взрослых пациентов [11].

Не существует механизма перекрестной устойчивости между эравакилином и другими классами антибактериальных препаратов, таких как фторхинолоны, пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. Одновременный прием эравакилина с сильными индукторами этого цитохрома (клотримазол, азитромицин, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, и многие другие) ускоряет метаболизм антибактериального препарата, снижая его концентрацию в плазме [12].

Делафлоксацин отличается от других фторхинолонов отсутствием основной группы в положении C7; как следствие, эта молекула представляет собой слабую кислоту, и при нейтральном pH она представляет собой анион, а амфотерный ион, как большинство антибиотиков, принадлежащих к тому же классу. Он ингибирует два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, при этом нарушается синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий. Выживание бактерий зависит от экспрессии фермента, который придает устойчивость к полиаминам (противовоспалительным соединениям, способствующим регенерации тканей и заживлению ран). Полиамины присутствуют в кислой среде кожи и токсичны для стафилококка. Следствием этого является то, что требования к новым соединениям заключаются не только в их активности против устойчивых штаммов, но и в их стабильности при кислом pH кожи [13].

Делафлоксацин за счёт своей изменённой структуры, обладает большей активностью в кислой среде кожи, чем фторхинололы прошлых поколений. Эффективен против золотистого стафилококка (включая метициллинрезистентные (MRSA), гемолитического стафилококка, групп ангинозных стрептококков (включая *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, и *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*,

Klebsiellapneumoniae, *Legionella* spp., *P.aeruginosa* и *H.pylori*. Исследования *invitro* подтвердили эффективность делафлоксацина в отношении штаммов бактерий, устойчивых к фторхинолонам: *E.coli* через 6 часов и *S.aureus* через 10 часов. Делафлоксацин был разработан Melinta Therapeutics, а затем одобрен FDA в 2017 году для лечения острых бактериальных инфекций кожи и структуры кожи, продается под названием *Vaxdela*®. В исследовании, проведенном CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов) и EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам) в 2016 году, было обнаружено, что у делафлоксацина самые низкие значения MIC по отношению к MRSA по сравнению с другими антибиотиками, такими как левофлоксацин, цефтаролин, цiproфлоксацин, клиндамицин, линезолид и оксациллин [14].

Были проведены многочисленные исследования для изучения специфических побочных эффектов, связанных с принадлежностью к классу фторхинолонов. В клинических моделях делафлоксацин, по сравнению с моксифлоксацином, не был связан с сердечными нарушениями (такими как удлинение QT) даже в дозах, превышающих терапевтические. Более того, было проведено другое исследование светочувствительности, в котором было обнаружено, что делафлоксацин не является фототоксичным, несмотря на присутствие атома хлора в C8. Тем не менее, профиль безопасности делафлоксацина будет дополнительно продемонстрирован в ходе широкомасштабного применения [15].

Ваборбактам – это новый ингибитор β-лактамаз, циклический фармакофор которого основан на структуре бороновой кислоты. Он усиливает активность только меропенема. Эфир бора позволяет соединению принимать особую конформацию, которая может избирательно ингибировать β-лактамазы по сравнению с сериновыми протеазами млекопитающих. Он препятствует биосинтезу пептидогликанов, прерывая образование бактериальной клеточной стенки посредством ковалентного связывания с PBP (penicillinbinding proteins, пенициллинсвязывающие белки). Выработка карбапенемаз один из механизмов, с помощью которого микроорганизмы развивают резистентность [16]. Существуют также насосы оттока, ферментативные деградации, мутации на уровне порина и изменения целевого сайта. В результате варианты лечения инфекций CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии), к сожалению, ограничены. Основной стратегией прекращения гидролиза антибиотиков, принадлежащих к этому классу, является сочетание β-лактама и ингибитора β-лактамазы (BLI), такого как клавулановая кислота, тазобактам или сульбактам. Последние способны ингибировать вышеупомянутые ESBL (бактерии, вырабатывающие бета-лактамазу расширенного спектра), однако они не обладают активностью в отношении карбапенемаз. Ваборбактам эффективен против энтеробактерий (включая карбапенемустойчивую *K.pneumoniae*).

В последнее время наблюдается непрерывный рост числа инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами, особенно устойчивыми к карбапенему *Enterobacteriaceae*, включенными ВОЗ в список важнейших приоритетных патогенов, представляющих надвигающуюся опасность для мирового здравоохранения. Добавление ваборбактама не улучшило эффективность меропенема против *Acinetobacter* spp. или *P.aeruginosa*, потому что устойчивость таких видов бактерий к карбапенемам была многофакторной: она была вызвана не только выработкой β-лактамаз, но и зависела от других механизмов (одним из них была экспрессия насосов оттока). В этом рандомизированном исследовании фазы 3 Вабомер® (меропенем+ваборбактам) назначался в виде монотерапии пациентам с подтвержденными или подозреваемыми инфекциями CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии) и сравнивался с наилучшим доступным лечением, которое состояло в основном из монотерапии или комбинации нескольких антибиотиков (полимиксин В, колистин, карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин или цефтазидим/авибактам). В ходе исследования ассоциация меропенема и ваборбактама продемонстрировала значительное снижение смертности и улучшение клинической безопасности (снижение побочных эффектов, таких как нефротоксичность) и переносимости, и было показано, что это эффективный терапевтический вариант для лечения НАВР/ВАВР (бактериальной пневмонии, связанной с ИВЛ) и бактериемии от CRE [17].

Плазомицин является производным сизомицина. Плазомицин относится к группе 2-дезоксистрептаминов в дополнение к амикацину, гентамицину и тобрамицину. Между положениями 4' и 5' существует двойная связь, которая отсутствует в структурах других аминогликозидов, за исключением нетилмицина, ненасыщенного производного гентамицина, обладающего меньшей ототоксичностью. Он связывается с 30S субъединицей рибосомы бактерии, что приводит к блокировке рибосом на стартовом кодоне (AUG), в результате отслаивается рибосомный комплекс и белок не полностью синтезируется. Наиболее распространенный механизм антибиотикорезистентности состоит в выработке ферментов (ацетилтрансферазы, фосфорилазы, аденозилтрансферазы), которые инактивируют антибиотик посредством реакций конъюгации за счет амино- и оксидильных функций, что делает его менее похожим на сайты связывания в бактериальной рибосоме. Существуют также модификации рибосом, которые вызывают высокую устойчивость: это метилирование специфических оснований (гуанина) рРНК в субъединице 16S. Ферментативная устойчивость к аминогликозидам очень распространена у видов *Enterobacteriaceae*. Плазомицин, особенно у бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, блокирует большую часть модифицирующих аминогликозидных ферментов, инактивирующих аминогликозидные антибиотики. Это связано с инновационной

химической структурой плазмицина по сравнению с другими аминогликозидами. Но, исследования *in vitro* показывают, что устойчивость к плазмицину может возникать в результате метилирования 16S-субъединицы рибосомы [18].

Плазмицин является антибиотиком широкого спектра действия, обладающим активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая энтеробактерии (карбапенемрезистентные бактерии), которые являются патогенами, продуцирующими бета-лактамазу, и штаммы *E.coli*, не чувствительные к аминогликозиду гентамицину. Плазмицин продемонстрировал многообещающую эффективность и безопасность в результатах фазы II при лечении инфекций мочевыводящих путей, что позволило начать два исследования фазы III. Первое – это клиническое исследование EPIC (оценка плазмицина при инфекциях мочеполовой системы), в котором плазмицин вводили внутривенно взрослым пациентам, госпитализированным с осложнённой инфекцией мочевыводящих путей или острым пиелонефритом, оба из которых вызваны Enterobacteriaceae. Второе – это CARE (борьба с устойчивостью к антибиотикам Enterobacteriaceae) рандомизированное исследование, оценивающее эффективность и безопасность комбинированной терапии на основе плазмицина по сравнению с комбинированной терапией на основе колистина для лечения пациентов с инвазивными инфекциями, связанными с CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии), такими как вентиляторно-ассоциированная пневмония (VAP), госпитальная пневмония (HAP) и cUTI. В обоих исследованиях плазмицин оказался хорошо переносимым. Однако у пациента, участвовавшего в исследовании EPIC, была обнаружена обратимая ототоксичность (следовательно, может оказывать негативное действие на плод). Разработанный компанией Achaogen, плазмицин был одобрен FDA в Соединенных Штатах в 2018 году под названием Zemdiri® в качестве альтернативы для лечения с UTI и пиелонефрита, вызванных Enterobacteriaceae spp. (включая *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae*). В Европе плазмицин еще не получил разрешения на продажу [19].

Цефидерокол. Структура цефидерокола аналогична структуре цефепима, цефалоспорины четвертого поколения: оба имеют пирролидиновую группу, связанную с цепью в C3, что приводит к образованию четвертичного аммония. Карбоновая кислота в боковой цепи C7 улучшает проницаемость цефидерокола во внешней мембране. Оксимные и диметильные группы, с другой стороны, повышают устойчивость к гидролизу β-лактамазами. Механизм действия цефидерокола идентичен пенициллинам: блокирование синтеза бактериальной стенки. Он транспортируется внутри бактериальной клетки с помощью систем транспорта железа, расположенных на внешней мембране грамотрицательных клеток. Комплекс железо-сидерофор-антибиотик связывается с переносчиком железа за пределами бактериальной мембраны, и

оно активно транспортируется внутрь бактериальной клетки, минуя защитные системы патогена. После прохождения комплекса через внешнюю мембрану цефидерокол диссоциирует и, как и другие β-лактамы антибиотики, ингибирует PBP, что приводит к гибели бактерии, которая больше не может синтезировать клеточную стенку. Фактически, цефидерокол также сохраняет эффективность в случаях усиления эфлюкс механизма, что является одним из вариантов устойчивости патогенов к карбапенемазам [20].

Цефидерокол обладает абсолютно уникальным антибактериальным спектром против широкого спектра клинически значимых грамотрицательных штаммов, включая не только патогенные микроорганизмы, принадлежащие к семейству Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Shigella flexneri*, *Salmonella* spp., *Vibrio* spp. и *Yersinia* spp.), но и против таких видов бактерий, как *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Burkholderia* spp. Он также обладает активностью против патогенов, таких как *Haemophilus* spp., которые вызывают инфекции дыхательных путей. Более того, этот антибиотик проявляет мощную активность *in vitro* с низкими значениями МИК в отношении нескольких грамотрицательных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и штаммов-продуцентов β-лактамаз (включая ESBL, серин и металло-карбапенемазу). Основным аргументом в пользу цефидерокола является структурная стабильность в отношении широкого спектра сериновых и металло-β-лактамаз, таких как оксациллинкарбапенемаза и металло-β-лактамаза. В отличие от предыдущих сидерофорных цефалоспоринов, очень хорошая активность цефидерокола *in vitro* поддерживается клинической эффективностью *in vivo*. Цефидерокол был одобрен в качестве инъекционного препарата и, кроме того, является первым цефалоспорином, способным лечить инфекции *A.baumannii*. В 2019 году FDA объявило о своем одобрении под торговой маркой Fetroja® для лечения взрослых пациентов с инфекцией мочеполовой системы, вызванной чувствительными грамотрицательными микроорганизмами, которые имеют ограниченные возможности лечения или не имеют альтернатив. В 2020 году были добавлены показания для лечения HAVP и VABP, вызванных следующими бактериями: *A.baumannii*, *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* и *Serratiamarcescens*. После этого цефидерокол также был одобрен EMA (Европейское агентство лекарственных средств) в апреле 2020 года [21].

Результаты безопасности и эффективности пилотного исследования у пациентов с UTI показали, что у 72,6% прекратились симптомы и произошло уничтожение бактерий через семь дней после лечения по сравнению с 54,6% у пациентов, которые получали альтернативный антибиотик [22].

Претоманид является бициклический нитроимидазолом. Механизм его действия достаточно сложный. Микобактерии могут жить как в аэробных условиях, так и в анаэробных условиях. В аэробных условиях препарат ингибирует превращение гидроксимиколо-

вой кислоты в кетомиколат (т.е. миколовые кислоты, которые вместе с арабиногалактанами и липоарабиноманнанами составляют стенку микобактерий) с последующим накоплением гидроксимиколовой кислоты и истощением кетомиколатов. Кроме того, претоманид также блокирует клеточные дыхательные процессы микобактерий в анаэробной среде за счет выделения оксида азота, который убивает *M.tuberculosis*. Таким образом, претоманид эффективен как в отношении репликации, так и в отношении латентных клеток *M.tuberculosis*, аэробно и анаэробно. Поэтому механизм действия полностью инновационный [23].

В августе 2019 года FDA одобрило претоманид (Dovprela®, PA-824 в клинической разработке), первый противотуберкулезный бициклический нитроимидазо-оксазин, успешно разработанный и зарегистрированный TB Alliance, некоммерческой организацией, основанной в Южной Африке в 2000 году. В 2020 году препарат также получил одобрение от ЕМА в комбинированном режиме с бедаквилином и линезолидом, который можно принимать всего 6 месяцев для лечения туберкулеза с МЛУ (множественной лекарственной устойчивостью) у взрослых и туберкулеза, которые не реагировали на другие обычные антибиотики. Этот режим был эффективен в 89% случаев, зарегистрированных в ходе клинического исследования, в котором оценивалось использование одних и тех же антибиотиков при МЛУ-формах туберкулеза. Кроме того, он также включен в новую схему лечения ВРАМЗ, состоящую из бедахина, претоманида, моксифлоксацина и пиразинамида [24].

Океаны являются уникальным источником новых биоактивных натуральных продуктов. В среде обитания, в которой микробы составляют > 98% биомассы, многие организмы вырабатывают вторичные метаболиты антибактериального действия для обеспечения выживания вида. За счёт этой способности их можно использовать для разработки новых антибиотиков и преодоления лекарственной устойчивости. Их уникальные химические структуры и явная антибактериальная активность, вероятно, подразумевают загадочные и новые способы действия. Таким образом, они представляют собой перспективное лечение инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, такими как *P.aeruginosa*, которые стали одним из наиболее опасных патогенов для здоровья человека без эффективных методов лечения. Выделены наиболее эффективные, перспективные, интересные антибиотики, которые были получены из различных обитателей океанов [25].

Антибиотики природного происхождения (из обитателей океанов):

- **Антрахиноны:** майамицин, баквалактоны 1-3, изобензофуранил и фуропиранил 1-2;
- **Макроциклические поликетиды и микрокетиды:** гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа;
- **Алкалоиды:** денигрины А-С, фасзаплизин, катионные амфипатические барбитураты;

- **Пептиды:** эпинецидин-1, сфистин;
- **Полиэфир:** эктейнамицин, наночастицы биогенного серебра.

Майамицин-антибиотик ангуциклинового типа, относится к ароматическому поликетиду, который был получен из *Streptomyces* sp., выделенного из морской губки *Halichondriapanacea* путем изменения условий культивирования. Майамицин, гликозилированный специальным аминсахаром через С-гликозидную связь, проявлял не только хорошую антибактериальную активность в отношении *P.aeruginosa*, но и цитотоксичность в наномолярном диапазоне в отношении восьми линий раковых клеток человека [26].

Баквалактоны 1-3, принадлежащие к семейству макроциклических лактонов из 24 членов, были получены из *Bacillus amyloliquefaciens*, симбионта приливно-отливных красных водорослей *Hypnea valentiae*. Баквалактоны 1-3 проявляли бактерицидную активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих внутрибольничные инфекции, например, метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), ванкомицинрезистентного *Enterococcus faecalis*, штаммов *Pseudomonasaeruginosa* и *Klebsiellapneumonia* с множественной лекарственной устойчивостью [27].

25-членные макролиды **изобензофуранил и фуропиранил 1-2**, были выделены из морского *B. amyloliquefaciens* и проявили впечатляющую антимикробную активность против *P.aeruginosa*. Их биоактивность *in vitro* была объяснена с помощью исследований физико-химических параметров и молекулярной стыковки: изобензофуранил имеет высокую топологическую площадь полярной поверхности, максимальное количество взаимодействий водородных связей и наилучший показатель сходства с лекарством, что позволяет предположить, что это перспективный ведущий антибиотик. Изобензофуранил проявлял бактерицидную активность широкого спектра действия в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка, ванкомицинрезистентного *Enterococcus faecalis* и лекарственно-устойчивых штаммов *Pseudomonasaeruginosa* и *Klebsiellapneumoniae* [28].

Макроциклические поликетиды и микрокетиды, гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа, обладающие перспективной антибактериальной активностью.

Два новых **гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа**, состоящих из 12-членных макроциклических поликетидов, были выделены из водоросли *Shewanella* и продемонстрировали широкую антибактериальную активность в отношении множества клинических патогенов, включая MRSA (Метициллинрезистентный золотистый стафилококк) и *P.aeruginosa*. Чтобы подтвердить их антимикробную активность *in vitro* в отношении MRSA, производили исследование по стыковке кремния с пенициллинсвязывающим белком 2a (PBP2a) транспептидазой. Исследования показали, что оба соединения могут занимать алло-

стерический сайт РВР2а [29].

Алкалоиды, денигрины А-С, фасзаплизин, катионные амфипатические барбитураты, *invitro* проявляющие значительную антибактериальную активность.

Денигрины А-С были выделены из морской губки *Dendrilla nigra*. Денигрины В-С проявляли высокую антимикробную активность против *P.aeruginosa*, в то время как соединение денигрин А, лишенный п-гидроксифенильной группы в положении С-2, имел меньшую антимикробную активность против *P.aeruginosa* [30].

Фасзаплизин – бисиндольный алкалоид с множественной биологической активностью, первоначально был обнаружен у морской губки *Fascaplysinopsis bergquist*. Была разработана и синтезирована серия бромированных фасзаплизинов, и одно из полученных соединений проявило мощную и избирательную ингибирующую активность в отношении *P.aeruginosa*. Фасзаплизин эффективно индуцирует апоптоз раковых клеток, обладает разнообразной биологической активностью, такой как антибактериальная, противоопухолевая, антиплазмодиевая и т.д. К сожалению, плоская структура фасзаплизина может быть встроена в ДНК, и такое взаимодействие также ограничивает дальнейшее применение фасзаплизина, требуя его структурной модификации [31].

Была разработана серия **катионных амфипатических барбитуратов** из предшественника, обнаруженного у морской арктической мшанки *Tegellac f. spitzbergensis* и австралийской асцидии *Eusynstyelalatericius*. Среди синтезированных производных одно соединение с барбитуратным кольцом продемонстрировало многообещающую антимикробную активность в отношении чувствительных к антибиотикам патогенов и 30 мультирезистентных клинических изолятов, включая *P.aeruginosa*. Он также был эффективен у мышей, инфицированных клиническими изолятами *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [32].

Среди пептидов перспективную активность проявляют эпинецидин-1, сфистин.

Эпинецидин-1 представляет собой пептид из 20 аминокислот, вырабатываемый оранжево-пятнистым морским окунем *Epinephelus coioides* и играющий важную роль в защите рыбы от грамположительных и грамотрицательных бактерий. Синтезированный пептид Ер1-1 обладает разнообразной фармакологической активностью, включая антимикробные, иммуномодулирующие, противоопухолевые и ранозаживляющие свойства. Кроме того, было обнаружено, что он способен оказывать ингибирующее действие на *P.aeruginosa*. Затем была оценена его антибактериальная эффективность на моделях мышинной инфекции, индуцированной *P.aeruginosa*. Эпинецидин-1 увеличил выживаемость инфицированных мышей и уменьшил бактериальную нагрузку во всех исследованных органах без системных токсических эффектов. Кроме того, он смог снизить уровень провоспалительных цитокинов на уровне белка и мРНК. Все результаты

показали, что этот пептид является многообещающим соединением в качестве антибиотика следующего поколения для лечения МЛУ-инфекций [33].

Сфистин – пептид из 38 аминокислот на основе гистона H2А, выделенного из парамамозаина грязевого краба *Scylla*, проявлял широкую антимикробную активность без очевидной цитотоксичности. Его усеченный фрагмент Sph12-38 обладает более сильным антибактериальным эффектом. Как исходный пептид, так и его фрагмент проявляли активность против *P.aeruginosa*. А также они в сочетании с азитромицином или рифампицином *invitro* проявляли значительный синергический эффект против *P.aeruginosa*. Эффективность пептида Sph12-38 *invivo* в комбинации с рифампицином или азитромицином оценивали на модели раны мыши, инфицированной *P.aeruginosa*. По сравнению с группой, получавшей физиологический раствор с фосфатным буфером, пептид в комбинации с рифампицином или азитромицином приводил к полному выздоровлению в течение пяти-семи или четырех-пяти дней, в то время как сам по себе пептид или антибиотик не могли сократить время заживления [34].

Эктейнамицин, полиэфирный антибиотик, полученный из морской *Actinomadura sp.* проявил мощную антибактериальную активность против *Clostridium difficile* *invitro* и *invivo*, при эксперименте на мышей и в введении антибиотика через зонд. Также он проявлял ингибирующую активность по отношению к *P.aeruginosa*. Было обнаружено, что эктейнамицин действует как ионофорный антибиотик через нарушение регуляции транспорта калия [35].

Одной из самых серьезных проблем для здоровья является глобальный рост вспышек инфекционных заболеваний и смертности, связанных с бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Устойчивость к антибиотикам вынуждает людей использовать более вредные, дорогостоящие и низкоэффективные препараты [38]. Это приводит к тому, что исследователи переходят к новым альтернативам, чтобы противостоять этой тревожной ситуации. Ниже рассмотрены несколько нетрадиционных методов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Альтернативные методы борьбы с антибиотикорезистентностью

- **Использование наночастиц биогенного серебра**

Известно, что продукты натурального происхождения продемонстрировали потенциал в борьбе с самыми страшными заболеваниями и, следовательно, служат эффективным источником биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве антибактериальных средств. Данные соединения способны восстанавливать ионы металлов и покрывать наночастицы с образованием биогенных наночастиц (NPS), имеющих антибактериальную активность. В некоторых исследованиях рассматривалось использование экстракта терминалимантала для синтеза наночастиц серебра (TM-AgNPs) и оценка их антибактериальной активности [37].

Получают биогенные ТМ-AgNPs с помощью восстановления нитрата серебра с использованием водных и метанольных экстрактов терминалиимантала. Они имеют анизотропную форму и диаметр от 1183 нм. Антибактериальную активность терминалиимантала и ТМ-AgNPs оценивали в отношении восьми штаммов бактерий с использованием анализа микроразведений бульона. В течение 8 часов оценивали кинетику ингибирования роста биоактивных ТМ-AgNPs на чувствительных штаммах. Их бактерицидный эффект был особенно высок в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Биогенные ТМ-AgNPs потенциально могут быть использованы в качестве альтернативы обычным противомикробным средствам. Ведутся дальнейшие исследования по изучению их антимикробного механизма [38].

• **Использование ингибиторов эффлюксной помпы**

Насосы оттока, присутствующие в цитоплазматической мембране бактерий, избирательно откачивают химические соединения против градиента концентрации. Это один из основных процессов, обеспечивающих устойчивость к антибиотикам. Когда речь идет о бактериях с множественной лекарственной устойчивостью, разработка ингибиторов эффлюксной помпы (ЭПИ) обязательна, так как они являются основными факторами, определяющими лекарственную устойчивость [39].

Классификация ЭПИ по механизму действия:

1. ЭПИ, которые работают путем отделения энергии от откачивающих насосов.
2. ЭПИ, которые непосредственно связывают и ингибируют откачивающие насосы.

ЭПИ обещают значительную эффективность в борьбе с устойчивостью к антибиотикам, в первую очередь, помогая антибиотикам в их способе действия или ослабляя бактерии до того, как антибиотики начнут действовать. На данный момент необходимы дополнительные исследования безопасности данных соединений [40].

Некоторые примеры ЭПИ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика ингибиторов эффлюксной помпы

№	ЭПИ	Источник	Механизм действия	Ингибирующая концентрация
1	EA-371a, EA-371d	<i>Streptomyces</i> MF-EA-371-NS1	МЛУ-помпа MexAB-OprM <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P. aeruginosa) PAM1032	0,625 мг / л вызвали четырехкратное снижение МИК левофлоксацина
2	Резерпин	Раувольфия змеиная	NorA, TetK, MexA, Bmr золотистого стафилококка, <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	13,2 ± 1,02 мкм и 10 ± 3 мкм соответственно
3	Кверцетин	Камелия китайская	Ингибирует транспорт талинолола в клеточной линии Saco-2 посредством ингибирования P-gr в семействе МЛУ.	Наблюдаемые значения IC50 составляют 97 и 41 мкм талинолола в отсутствие и в присутствии кверцетина
4	Кумарины	Анжелика Гигас	Ингибирует P-gr, MRP-2 и BCRP, действуя в качестве субстрата в <i>S. Aureus</i>	2-5 мкм

• **Использование пептидных нуклеиновых кислот как специфичных противомикробных препаратов**

Была разработана терапия узкого спектра действия, в которой в качестве бактерицидных агентов используются пептидные нуклеиновые кислоты (PNAS). PNAS представляют собой группу соединений, которые взаимодействуют с комплементарными им нуклеиновыми кислотами сильнее, чем природные нуклеиновые кислоты, и имеют модифицированный сахаро-фосфатный остов, в котором сахарные и фосфатные связи заменены повторяющимися N-(2-аминоэтил) глициновыми звеньями, которые соединены с помощью метилкарбонильных линкеров. Они действуют как программируемая имитация ДНК, которая может быть введена в бактериальные клетки для специфического подавления генов с помощью таких механизмов, как остановка транскрипции, образование Р-петли, ингибирование репликации, остановка трансляции и т.д. [41].

Одним из основных ограничений использования PNAS в качестве противомикробных агентов является их доставка в бактериальные клетки из-за их низкой растворимости в воде и высокой молекулярной массы. Это ограничение в основном преодолевается путем модификации олигонуклеотидного остова для повышения гидрофильности или путем интеграции с молекулами, которые могут проникать в клетки и действовать как транспортеры [42].

• **Использование индолпропионовой кислоты**

Индолпропионовая кислота ИПК вырабатывается кишечной микрофлорой человека, в отличие от большинства антибиотиков, вырабатываемых почвенными микробами, имеющих большой объем, плохо поддающихся химической обработке и нарушающих процессы макромолекулярного синтеза, она представляет собой небольшую, химически послушную молекулу, нацеленную на биосинтез аминокислот. ИПК активна в отношении широкого спектра микобактерий, включая устойчивую к лекарственным средствам микобактерию туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии [43].

Известно, что метаболит, вырабатываемый микро-

биотой, обнаруживается в сыворотке как здоровых, так и больных туберкулезом людей, а также в некоторых животных моделях [44].

Заключение

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности может преодолеваться несколькими путями. В первую очередь, эта борьба находит своё отражение в создании принципиально новых антибактериальных препаратов или совершенствовании уже существующих классов с целью улучшения их эффективности. Уже одобрены для применения такие перспективные препараты как претоманид, плазмицин и ваборбактам. Поиск новых соединений происходит достаточно активно и заставляет учёных обращаться к исследованию объектов окружающей среды морских растений и организмов. Так, обитатели морей и

океанов стали источником сразу нескольких классов соединений: антрахиноны, алкалоиды, полиэферы и т.д., являющихся достаточно перспективными с точки зрения лечения многих инфекций, устойчивых к другим антибиотикам. Это подтверждается результатами испытаний *in vitro*. Создаются препараты, точечно угнетающие определённые механизмы развития антибиотикорезистентности. Например, ингибиторы эффлюксной помпы – крайне распространённого пути приобретения резистентности. Также разрабатываются альтернативные препараты на основе наночастиц серебра, проявляющие выраженную антибактериальную активность. Таким образом, существует достаточно широкий спектр мер по преодолению глобальной антибиотикорезистентности, заключающихся в разработке новых препаратов и совершенствовании уже существующих групп антибиотиков.

Список литературы:

1. С сайта ВОЗ: <https://www.who.int/ru/news/item/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed> S *saita* VOZ: <https://www.who.int/ru/news/item/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed>
2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135-145. PMID: 28356901; PMCID: PMC5369031.
3. Wojkowska-Mach J, Godman B, Glassman A, et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;15(7):136. doi: 10.1186/s13756-018-0428-8. PMID: 30473786; PMCID: PMC6238284
4. Jain P, Bepari AK, Sen PK, et al. High prevalence of multiple antibiotic resistance in clinical *E. coli* isolates from Bangladesh and prediction of molecular resistance determinants using WGS of an XDR isolate. *Sci Rep.* 2021;24(11):228-59. doi: 10.1038/s41598-021-02251-w. PMID: 34819576; PMCID: PMC8613203
5. Burlyayeva VV. TEIXOBACTIN, THE FIRST OF A NEW CLASS OF ANTIBIOTICS DISCOVERED USING ICHIP TECHNOLOGY. *International Student Scientific Bulletin.* 2019;5(2). (In Russ).
6. Sandle T. Teixobactin: A New Class of Antibiotic. *SOJ Microbiol Infect Dis.* 2015;3(1): 1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/sojmid/3/1/00128>
7. Jacobsson S, Golparian D, Oxelbark J, Alirol E, Franceschi F, Gustafsson TN, Brown D, Louie A, Drusano G, Unemo M. Pharmacodynamic Evaluation of Dosing, Bacterial Kill, and Resistance Suppression for Zoliflodacin Against *Neisseria gonorrhoeae* in a Dynamic Hollow Fiber Infection Model. *Front Pharmacol.* 2021 May 21;12:682-135. doi: 10.3389/fphar.2021.682135. PMID: 34093206; PMCID: PMC8175963
8. Bradford PA, Miller AA, O'Donnel IJ, Muller JP. Zoliflodacin: oral spiropyrimidinone antibiotic for the treatment of *neisseria gonorrhoea*, including multidrug-resistant isolates. *ACS Infect Dis.* 2020 Jun 12;6(6):1332-1345. doi: 10.1021/acscinfecdis.0c00021. Epub 2020 May 12. PMID: 32329999
9. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, Fariñas MC. Future alternatives for the treatment of infections caused by enterobacteria producing carbapenemase: what is under development? *EnfermInfecc Microbiol Clin.* 2014 December 32; 4:56-60. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70175-2. PMID: 25542053. (ERAVACCILIN)
10. Chopra I. Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol.* 2001 Oct;1(5):464-9. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00081-9. PMID: 11764771
11. Ding L, Yang Y, Zheng C, Sun G, Han R, Guo Y, Yin D, Wu S, Zhu D, Hu F. Activities of Eravacycline, Tedizolid, Norvancomycin, Nemonoxacin, Ceftaroline, and Comparators against 1,871 *Staphylococcus* and 1,068 *Enterococcus* Species Isolates from China: Updated Report of the CHINET Study 2019. *MicrobiolSpectr.* 2022 Dec 21;10(6):e0171522. doi: 10.1128/spectrum.01715-22. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326536; PMCID: PMC9769667
12. Li P, Wei Y, Li G, Cheng H, Xu Z, Yu Z, Deng Q, Shi Y. Comparison of antimicrobial efficacy of eravacycline and tigecycline against clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* in China: In vitro activity, heteroresistance, and cross-resistance. *MicrobPathog.* 2020 Dec;149:104502. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104502. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32947016
13. Livertox: clinical information and research data on drug-induced liver damage [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases; Delafloxacin. 2012 March 10. 2020. User ID: 31644214.
14. Scott LJ. Delafloxacin: a review of acute bacterial infections of the skin and skin structures. *Medicines.* 2020 August; 80(12):1247-1258. doi: 10.1007 /s40265-020-01358-0. Error in the section: *Medicines.* 2020 September; 80(14):1507. PMID: 32666425; PMCID: PMC7497496
15. Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson S, Lawrence L, Paulson S, Duffy E, Cammarata S. Lack of phototoxicity potential with delafloxacin in healthy male and female subjects: comparison to lomefloxacin. *Photochem PhotobiolSci.* 2018 Jun 13;17(6):773-780. doi: 10.1039/c8pp00019k. PMID: 29721574
16. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson We, Capraro GA, Polk S. Meropenem-Vaborbactam versus ceftazidim-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Chemotherapy of antimicrobial agents.* 2020 April 21;64(5):02313-19. doi: 10.1128/ AAC.02313-19. PMID: 32094128; PMCID: PMC7179589
17. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, Solomkin J, Bhowmick T, Bishara J, Daikos GL, Felton T, Furst MJL, Kwak EJ, Menichetti F, Oren I, Alexander EL, Griffith D, Lomovskaya O, Loutit J, Zhang S, Dudley MN, Kaye KS. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018 Dec;7(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1. 2018 Oct 1. PMID: 30270406; PMCID: PMC6249182
18. Amanda L Hurst, Kari A. Neemann, Archana Chatterjee, Chapter 55. New antibiotics. *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections.* Academic Press. 2023:675-698. ISBN 9780323857307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85730-7.00036-9>
19. Livertox: clinical information and research data on drug-induced liver damage [Internet]. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012; April 12: 2019. PMID 31643858.
20. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam

- HJ, Idowu T, Domalaon R, Schweizer F, Zhanel MA, Lagacé-Wiens PRS, Walkty AJ, Noreddin A, Lynch Iii JP, Karlowsky JA. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):271-289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2. PMID: 30712199
21. Since the beginning of the year. Cefiderocol: an overview of serious gram-negative bacterial infections. *Medicines*. 2021 September; 81(13):1559-1571. doi: 10.1007/s40265-021-01580-4. Epub 2021 August 24. Error B: Medications. December 2021;81(18):2167. PMID: 34427896; PMCID: PMC8383240
 22. McCreary EK, Hale EL, Tamma PD. New views on antimicrobial agents: Cefiderocol. *Chemotherapy of antimicrobial agents*. 2021;July16;65(8):e0217120. doi: 10.1128/AAC.02171-20. Epub 2021 July 16. PMID: 34031052; PMCID: PMC8373209
 23. Gils T, Linen L, de Jong BK, Van Deun A, Dekru T. Pretomanid for the treatment of tuberculosis: a systematic review. *Clinical microbiological infection*. 2022 January; 28(1):31-42. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.007. Epub 2021 August 14. PMID: 34400340
 24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 456199. Pretomanid. 2023 June29: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pretomanid>
 25. Romano G, Almeida M, Varela Coelho A, Cutignano A, Gonçalves LG, Hansen E, Khnykin D, Mass T, Ramšak A, Rocha MS, Silva TH, Sugni M, Ballarin L, Genevière AM. Biomaterials and Bioactive Natural Products from Marine Invertebrates: From Basic Research to Innovative Applications. *MarDrugs*. 2022 Mar 22;20(4):219. doi: 10.3390/md20040219. PMID: 35447892; PMCID: PMC9027906
 26. Schneemann I, Kajahn I, Ohlendorf B, Zinecker H, Erhard A, Nagel K, Wiese J, Imhoff JF. Mayamycin, a cytotoxic polyketide from a strain of *Streptomyces* isolated from the sea sponge *Halichondriapanicea*. *J Nat Prod*. 2010 July 23;73(7):1309-12. doi: 10.1021/np100135b. PMID: 20545334
 27. Chakraborty K, Kizhakkekalam VK, Joy M, Chakraborty RD. Rejection of traditional antibiotic treatment: can macrocyclic lactones from a heterotrophe associated with seaweed? *Microbiol Biotechnol application*. 2020 August; 104(16):7117-7130. doi: 10.1007/s00253-020-10658-0. Epub 2020 July 3. PMID: 32621124. (BAKVALACTONS)
 28. Kizhakkekalam VK, Chakraborty K, Joy M. Oxygen-saturated polyketide complex of macrolides of the elansolide type from marine heterotrophic bacillus as promising antimicrobial agents against pathogens with multidrug resistance. *Antimicrobial Agents Int J*. 2020 Mar; 55(3):105892. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105892. Epub 2020 January 8. PMID: 31926284. (ISOBENZOFURANYL)
 29. Li H, Maimaitim M, Zhou W, Li H., Wang P, Liu W, Sheberle TF, Liu Z, Wang Sai. Discovery of natural products from the marine environment as promising antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. 2022 March 4; 20(3):192. doi: 10.3390/md20030192. PMID:35323491; PMCID: PMC8954164. (hydroxyfuranyl benzoate of siderophoric type)
 30. Murali Krishna Kumar M, Devilal Naik J, Satyavati K, Ramana H, Raghuvir Varma P, PurnaNagasri K, Smita D, Venkata Rao D. Denigrators A-C: new antituberculous 3,4-diarylpyrrole alkaloids from *Dendrillanigra*. *National Edition*. 2014; 28(12):888-94. doi: 10.1080/14786419.2014.891112. Epub 2014 March 21. PMID: 24650250. (Denigrins)
 31. Wang S, Wang S, Li X, Hou Yi, Cao X, Hua X, Li D. Lead fasciaplysin of marine origin: pharmacological activity, general synthesis and structural modification. *Preparations of March*. 2023;21(4):226. doi: 10.3390/md21040226. PMID: 37103365; PMCID: PMC10142289
 32. Paulsen MH, Engqvist M, Ausbacher D, Andersen T, Langer M.K, Haug T, Morello GR, Liikenen LE, Blenke HM, Isaksson J, Yuskevits E, Bayer A, Strem MB. Amphipathic barbiturates as analogues of antimicrobial peptides and eusinstielamides from natural products of the sea, with activity against multi-resistant clinical isolates. *J Med Chem*. 2021 August 12;64 (15):11395-11417. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00734. Epub 2021 July 27. PMID: 34314189
 33. Chi Pi, Man M, Lau Es, Tan LT, On YV, Li VL, Pushparaja P, Chan KG, Li LH, Guo BH. Epinecidin-1, antimicrobial peptide obtained from sea bass (*Epinepheluscoioides*): pharmacological activity and application. *Anterior microbiola*. 2019 November 20;10:2631. doi: 10.3389/fmicb.2019.02631. PMID: 31824449; PMCID: PMC6879556
 34. Li H, Maimaitim M, Zhou W, Li H, Wang P, Liu W, Sheberle TF, Liu Z, Wang Sai. Discovery of natural products from the marine environment as promising antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Preparations*. Mar. 2022 March4; 20(3):192. doi: 10.3390/md20030192. PMID: 35323491; PMCID: PMC8954164. (Sfistin)
 35. Vaiche TP, Alvarenga RR, Piotrowski JS, Duster MN, Warrak SR, Cornilescu G, De Wolfe TJ, Howe I, Brown DR, Ellis GA, Simpkins SV, Nelson J, Myers KL, Steele J, Mori H, Safdar N., Markley JL, Raisky SR, Bugni C. Chemical genomics, elucidation of the structure and in Vivo studies of anticlostridialecetinamycin of marine origin. *ACS Chem Biol*. 2017 September 15; 12(9):2287-2295. doi: 10.1021/acschembio.7b00388. Epub 2017, July 26. PMID: 28708379; PMCID: PMC5697710. (Ecteynamycin)
 36. UttpalAnand, M. Karpena, Monica Kowalska-Guralska, P. Garcia-Perez, KumariSunita, Elsa Bontempi, Abhijit Day, Miguel A. Prieto, YaroslavProchkov, Jesus Simal-Gandara. Safer plant-based nanoparticles for combating bacterial resistance to antibiotics: a comprehensive review of their potential applications, recent achievements and Prospects for the Future. *Science of the Total Environment*. 2022;(821):153472, ISSN 0048-9697, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153472>
 37. Parashar S, Sharma MK, Garg C, Garg M. Green Synthesized Silver Nanoparticles as Silver Lining in Antimicrobial Resistance: A Review. *CurrDrugDeliv*. 2022;19(2):170-181. doi: 10.2174/1567201818666210331123022. PMID: 33797368
 38. Majumuo MS, Sibuyi NR, Tincho MB, Mbeku M, Boyom FF, Meyer M. Increased antibacterial activity of biogenic silver nanoparticles synthesized from mantaliterminalia extracts. *International Nanomedicine*. 2019 November 19; 14:9031-9046. doi: 10.2147/IJN.S223447. PMID: 31819417; PMCID: PMC6875292
 39. Konwar AN, Hazarika SN, Bharadwaj P. et al. New unconventional approaches to the fight against antibiotic resistance. *CurrMicrobiol*. 2022;79(330) <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03029-7>
 40. AlMatar M, Albarri O, Makky EA, Köksal F. Efflux pump inhibitors: new updates. *PharmacolRep*. 2021 Feb; 73(1):1-16. doi: 10.1007/s43440-020-00160-9. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946075
 41. Narenji H, Gholizadeh P, Aghazadeh M, Rezaee MA, Asgharzadeh M, Kafil HS. Peptide nucleic acids (PNAs): currently potential bactericidal agents. *Biomed Pharmacother*. 2017 Sep; 93:580-588. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.092. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28686972
 42. Lee HT, Kim SK, Yoon JW. Antisense peptide nucleic acids as a potential anti-infective agent. *J Microbiol*. 2019 Jun; 57(6):423-430. doi: 10.1007/s12275-019-8635-4. Epub 2019 May 27. PMID: 31054136
 43. Negatu DA, Gengenbacher M, Dartoa V, Dick T. Indolpropionic acid, an unusual antibiotic produced by the intestinal microbiota, with anti-inflammatory and antioxidant properties. *Frontal microbiol*. 2020 October 27; 11:575586. doi: 10.3389/fmicb.2020.575586. PMID: 33193190; PMCID: PMC7652848
 44. Jiang H, Chen C, Gao J. Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease. *Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease*. *Nutrients* 2022 Dec 28;15(1):151. doi: 10.3390/nu15010151. PMID: 36615808; PMCID: PMC9824871