

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50>

**АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
В АНТИБИОТИЧЕСКУЮ ЭПОХУ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Ирина Семеновна Степаненко, Вячеслав Александрович Косов,
Людмила Викторовна Михайлова, Анна Самовна Тимофеева**
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Сегодня проблема устойчивости к противомикробным препаратам некоторых представителей грамположительных бактерий является одной из глобальных угроз здоровью населения. Более чем у 30 % населения определяется бессимптомное носительство *Staphylococcus aureus* на поверхности эпителия и слизистых оболочках, в 60 % случаев определяется его транзитное носительство. Проблема заключается не только в повсеместной распространенности и высокой частоте выделения золотистого стафилококка, но и в нарастающем уровне лекарственной устойчивости *S. aureus*. **Цель** исследования – провести всесторонний анализ механизмов устойчивости *Staphylococcus aureus* к современным антибактериальным препаратам, учитывая широкое распространение резистентных форм этого патогена. **Материалами и методами** исследования послужили литературные обзоры последних достижений в области изучения молекулярных основ резистентности и взаимодействия стафилококков с различными классами антибиотиков, таких как β -лактамы, гликопептиды, фторхинолоны, а также новые подходы к созданию эффективных терапевтических стратегий. **Результаты.** Основные результаты обзора указывают на разнообразие механизмов, используемых *Staphylococcus aureus* для противостояния антибиотикам. Среди них выделяются способность производить β -лактамазы, разрушение структуры пептидогликана и адаптация клеточного метаболизма, позволяющая минимизировать влияние антибактериальных агентов. Сделан акцент на важности комбинирования антибиотиков разных групп, таких как β -лактамы и гликопептиды, для минимизации риска развития резистентности. **Заключение.** Представленная работа выявила необходимость дальнейшего изучения путей клеточного деления, синтеза нуклеиновых кислот и пептидогликана в качестве возможных точек приложения будущих антибактериальных препаратов. Особое внимание в работе уделено новому направлению – изучению ингибиторов биосинтеза жирных кислот и белка FtsZ, играющего ключевую роль в клеточном делении. Таким образом, исследование позволяет понять суть молекулярных процессов, лежащих в основе устойчивости *Staphylococcus aureus*, и формирует базу для дальнейших разработок инновационных подходов к терапии стафилококковых инфекций.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, механизмы устойчивости к противомикробным препаратам

Для цитирования: Степаненко И. С., Косов В. А., Михайлова Л. В., Тимофеева А. С. Анализ резистентности *Staphylococcus aureus* в антибиотическую эпоху (литературный обзор) // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 2. С. 27–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**ANALYSIS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANCE
IN THE ANTIBIOTIC ERA (LITERATURE REVIEW)**

**Irina S. Stepanenko, Vyacheslav A. Kosov,
Lyudmila V. Mikhailova, Anna S. Timofeeva**
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Nowadays, the problem of antimicrobial resistance of some representatives of Gram-positive bacteria is one of the global threats to public health. More than 30 % of the population is asymptomatic carriage of *S. aureus* on the surface of the epithelium and mucous membranes, in 60 % of cases, its transient carriage is determined. The

problem lies not only in the ubiquity and high frequency of isolation of *Staphylococcus aureus*, but also in the increasing level of drug resistance of this species. **The aim** of this scientific article is to conduct a comprehensive analysis of the mechanisms of *Staphylococcus aureus* resistance to modern antibacterial drugs, taking into account the wide spread of resistant forms of this pathogen. **The materials and methods** of the study were literature reviews of recent advances in the study of the molecular basis of resistance and interaction of *Staphylococcus aureus* with different classes of antibiotics, such as β -lactams, glycopeptides, fluoroquinolones, as well as new approaches to the creation of effective therapeutic strategies. **Results.** The main results of the review indicate the diversity of mechanisms utilized by *S. aureus* to resist antibiotics. Among them, the ability to produce β -lactamases, degradation of peptidoglycan structure and adaptation of cellular metabolism to minimize the impact of antibacterial agents are highlighted. The article highlights the importance of combining antibiotics from different groups, such as β -lactams and glycopeptides, to minimize the risk of resistance development. **Conclusion.** The conclusion emphasizes the need to further explore cell division pathways, nucleic acid synthesis and peptidoglycan synthesis as possible application points for future antibacterial drugs. Special attention is given to new directions such as the study of inhibitors of fatty acid biosynthesis and the FtsZ protein, which plays a key role in cell division. Thus, this work offers a deep understanding of the molecular processes underlying *S. aureus* resistance and forms the basis for further development of innovative approaches to the therapy of staphylococcal infections.

Key words: *S. aureus*, antibiotic resistance, mechanisms of antimicrobial resistance

For citation: Stepanenko I. S., Kosov V. A., Mikhailova L. V., Timofeeva A. S. Analysis of *Staphylococcus aureus* resistance in the antibiotic era (literature review). *Astrakhan Medical Journal*. 2025; 20 (2): 27–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-2-27-50> (In Russ.).

Введение. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – шаровидные грамположительные кокки, которые не обладают подвижностью, не образуют спор, могут формировать микрокапсулу. Являются факультативными анаэробами, каталазо- и коагулазоположительные. Более чем у 30 % населения определяется бессимптомное носительство *S. aureus* на поверхности эпителия и слизистых оболочках, у 60 % – транзитное носительство [1]. Золотистый стафилококк может поражать любые органы и системы человека, вызывая крайне обширный диапазон заболеваний, начиная с относительно легких кожных инфекций (фурункул, карбункул, абсцесс) вплоть до летальных исходов (пневмония, менингит, инфекционно-токсический шок, сепсис) [2]. *S. aureus* до сих пор является одной из наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные и другие осложнения. *S. aureus* способен крайне быстро приспосабливаться к целым группам различных противомикробных препаратов. За развитие устойчивости и последующее распространение подобных штаммов отвечает в основном горизонтальный перенос генов, при котором микроорганизм передает генетический материал другому микроорганизму, не являющемуся его потомком [3].

Антигенная структура золотистого стафилококка представлена пептидогликаном клеточной стенки и является гетерогенным полимером с большим количеством поперечных связей и малоизученной третичной структурой. Указанный полимер выполняет защитную функцию, служит фундаментом для закрепления различных поверхностных белков, внеклеточных матриц, которые играют важную роль в клеточном морфогенезе, клеточном делении и патогенезе. Пептидогликан состоит из многочисленно повторяющихся звеньев, включающих в себя дисахарид и структуры, именуемые «стержень» и «мостик». Дисахарид, *N*-ацетилмураминовая кислота и *N*-ацетилглюкозамин сохраняются во всех бактериях, но состав «мостика» и «стержня» варьируется от одного микроорганизма к другому. У золотистого стафилококка стержень чаще всего представлен пентапептидом, включающим в себя *L*-аланин-*D*-изо-глутамин-*L*-лизин-*D*-аланин-*D*-аланин, а мостик представляет собой пентаглициновый сегмент [4].

Окончательно собранный пептидогликан содержит два основных фермента: трансгликозилазу-3 [5] и транспептидазу-4 [6], входящих в состав цитоплазматической мембраны на ее внешней поверхности. Благодаря активности данных ферментов формируется трехмерная пептидогликановая решетка, которая придает стенке бактерий механическую прочность и защиту от осмотического лизиса, а также обладает антигенными свойствами [7, 8]. Помимо этого, пептидогликан ковалентно связан с видоспецифическим полисахаридным антигеном, представленным тейхоевыми кислотами. Тейхоевые кислоты *S. aureus* состоят из чередующихся фосфатных, адонитовых или глицериновых групп, которые заменены *D*-аланином и *N*-ацетил-*D*-глюкозамин. Для подавляющего большинства грамположительных микроорганизмов адгезия является важным физическим явлением начальной стадии большинства инфекций в организме человека. Из множества факторов, участвующих в адгезии, липотейхоевые кислоты имеют наибольшее значение [9].

Ведущее значение в защите от противомикробных препаратов и адгезии к клеткам человека играет биопленка [10–12]. Считается, что ее образование – это двухэтапный процесс, который требует

первичной адгезии бактерий к поверхности с последующим образованием большого количества клеточных слоев [12]. За первичную адгезию отвечает полисахаридный межклеточный адгезин (PIA) на основе глюкозамина или поли-N-сукцинилглюкозамин (PNSG). PIA (PNSG) представляет собой линейный β -1,6-связанный глюкозаминогликан, высокий процент которого N-ацетилирован и / или сукцинилирован, за его биосинтез отвечает оперон *isaADBC* [13]. Роль тейхоевых кислот в образовании биопленки довольно значительна. Из-за особенности строения тейхоевых кислот клеточная поверхность золотистого стафилококка имеет умеренно отрицательный заряд при нейтральном pH [14]. Несмотря на то что тейхоевые кислоты содержат меньше положительно заряженных остатков D-аланина, чем отрицательно заряженных фосфатных групп [15], *S. aureus* может адгезировать к гидрофобным или слегка отрицательно заряженным поверхностям. Даже если бактерии и поверхности заряжены одинаково, силы Ван-дер-Ваальса могут преодолеть отталкивание и привести к адгезии [16].

В составе клеточной стенки *S. aureus* содержится важный компонент для жизнедеятельности и патогенности белок А. Он состоит из 5 иммуноглобулин-связывающих доменов, главной задачей которых является взаимодействие с иммунными комплексами через Fc-область иммуноглобулинов [17].

Белок А играет важную роль в выживаемости и вирулентности микроорганизма:

- с высокой аффинностью связывается с Fc-фрагментом IgG₁, IgG₂ и IgG₄ человека, образующийся при этом комплекс блокирует опсонизирующую активность антител и предотвращает поглощение бактерий фагоцитами;
- способствует адгезии к поверхностям, покрытым человеческим фактором Виллебранда, тем самым повышая инфекционность бактерий в месте проникновения на кожу;
- может вызывать воспаление в легочной ткани, связываясь с рецепторами фактора некроза опухоли 1. Доказано, что это взаимодействие играет ключевую роль в патогенезе стафилококковой пневмонии;
- способен подавлять гуморальный иммунитет, что означает, что люди могут повторно инфицироваться *S. aureus*;
- доказано, что белок А способствует образованию биопленок во время связывания клеточных стенок бактерий [18].

У *S. aureus* имеется также хромосомно кодируемые факторы, которые отвечают за проявление высокого уровня резистентности к метициллину, называемые FemA и FemB. Они необходимы главным образом для образования межпептидной цепи пептидогликана пентаглицина, а именно – для включения в них глицинов: Gly2-Gly2 и Gly4-Gly5 соответственно. При инактивации этих генов снижается содержание глицина в пептидогликане примерно на 40 %, что приводит к значительному уменьшению количества поперечных связей пептидогликана. Завершенный пептидоглициновый мостик играет очень важную роль в чувствительности микроорганизма к β -лактамам антибиотикам, а также в синтезе клеточной стенки. Резкая потеря устойчивости к β -лактамам после инактивации FemA или частичного нарушения функционирования FemB делает эти структуры привлекательными мишенями для борьбы с золотистым стафилококком [19].

Механизм резистентности *S. aureus* к таким антимикробным препаратам, как цефалоспорины и пенициллин, заключается в их инактивации с помощью ферментов пенициллиназа или β -лактамаза. Эти ферменты разрушают β -лактамные связи в молекулах пенициллинов, образуя неактивные производные [20].

Среди β -лактамаз наиболее распространены TEM-1 и TEM-2. Золотистый стафилококк большую часть синтезируемой β -лактамазы высвобождает в окружающую среду, проявляя свойства экзоферментов. Как итог, *S. aureus* разрушает β -лактамные соединения в внешней среде. β -лактамазы класса А представляют собой гидролазы с активным центром серина, которые включают в себя обычные ферменты TEM, CTX-M и KPC [21, 22]. Несмотря на то что оксиминоцефалоспорины, такие как цефотаксим и цефтазидим, являются плохими субстратами для TEM-1, использование этих антибиотиков привело к многочисленным мутациям вариантов TEM, которые значительно увеличивают гидролиз новых цефалоспоринов. Фермент CTX-M способен гидролизовать пенициллин и цефалоспорин, а также цефотаксим и цефтазидим. Фермент KPC характеризуется широкой специфичностью, воздействуя на пенициллины, большинство цефалоспоринов, а также карбапенемы. Что касается фермента TEM, то мутации расширенного спектра увеличивают конформационную гетерогенность активного центра, создавая субсостояния, которые лучше адаптируются к лекарственным средствам. Мутации, расширяющие спектр ферментов CTX-M, также влияют на гибкость и конформацию активного центра для адаптации к цефтазидиму. Во многих случаях мутации, которые расширяют субстратный профиль этих ферментов, одновременно снижают термодинамическую стабильность,

что приводит к появлению дополнительных глобальных мутаций-супрессоров, которые помогают исправить дефекты стабильности, приводящие к повышенной экспрессии белка и повышенной устойчивости к антибиотикам [23].

Одной из главных причин, способствующих появлению и распространению устойчивости к данным антибиотикам, является отсутствие периплазматического пространства в клеточной стенке этих микроорганизмов [24]. Данная особенность объясняется тем, что инактивация пенициллинов и цефалоспоринов у грамотрицательных бактерий происходит непосредственно в периплазматическом пространстве. Как следствие, уровень резистентности данных микроорганизмов коррелирует со скоростью проникновения β -лактамаз в периплазматическое пространство и эффективности противодействующих ферментов. Как правило, подобные бактерии воспроизводят наименьшее количество данных энзимов и обладают более низкой субстратной специфичностью по сравнению с грамположительными бактериями [24].

В результате у стафилококков в качестве мишеней для антибиотиков можно выделить клеточную стенку, рибосомы и нуклеиновые кислоты. Устойчивость может развиваться через горизонтальный перенос генов резистентности, кодируемых мобильными генетическими элементами, такими как плазмиды, транспозоны и кассетная хромосома стафилококка, или путём мутаций в хромосомных генах [25].

В представленном обзоре основное внимание уделено развитию устойчивости *S. aureus* к современным противомикробным препаратам.

***S. aureus* и противомикробные средства, воздействующие на клеточную стенку**

β -лактамы как одна из самых больших групп антибиотиков используются в качестве противомикробных средств, нарушающих синтез клеточной стенки бактериальных клеток. Они мешают образованию сшивок пептидогликана в клеточной стенке бактерий, связываясь с β -лактамным кольцом и пенициллин-связывающими белками (РВР) или ферментом транспептидазой. Это приводит к бактерицидному эффекту противомикробного средства. У *S. aureus* основной мишенью для β -лактамов является пенициллин-связывающий белок 2 (РВР2) [26, 27]. РВР2 участвует в переносе дисахаридного пентапептидного строительного блока пептидогликана от мембраносвязанного липида II к растущим полисахаридным цепям. В то же время транспептидазный домен (ТР) соединяет глициновый мостик четвертого D-аланина соседней цепи. β -лактамные антибиотики связываются с серином в активном центре ТР в РВР2, выполняя роль структурных аналогов D-Ala4-D-Ala5. Это приводит к блокировке активного центра фермента ТР, биосинтез пептидогликана прекращается. Бактерицидный эффект не ограничивается простым ингибированием активности РВР. Лекарственное средство вызывает токсические нарушения в биосинтетическом механизме клеточной стенки, что приводит к непрерывному циклу синтеза и автолиза [28].

β -лактамаза бактериальной клетки *S. aureus* отвечает за его устойчивость к пенициллину и представляет собой типичную сериновую β -лактамазу (β -лактамазу кодирует ген *blaZ*), образующую аналогичный тип промежуточного ацильного фермента, как и ТР РВР2. Ключевое различие между *blaZ* и ТР состоит в кинетике деацилирования. Для *blaZ* добавление воды в процессе деацилирования происходит быстро, что восстанавливает активный центр серина и приводит к образованию пеницилловой кислоты с открытым кольцом, которая не проявляет ингибирующей активности [29, 30].

Механическая основа устойчивости к метициллину и оксациллину заключается в приобретении гена, который кодирует гомолог РВР2, называемый РВР2а [31, 32] или РВР2 [33], который не чувствителен к действию противомикробных препаратов. Это связано с тем, что серин активного центра ТР РВР2а расположен в глубине цитоплазматической мембраны (в «глубоких карманах») и недоступен для β -лактамов [34]. Таким образом, фермент может взять на себя биосинтез фосфатидилглицерина, если РВР2 ТР инактивирован [35]. В результате этого пептидогликан демонстрирует более сильное провоспалительное действие, что может способствовать развитию патологии во время инфекции, особенно в случае, когда штамм MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) подвергается воздействию β -лактамных антибиотиков [36]. Несмотря на то что РВР2а кодируется геном *mecA*, недавно был обнаружен отдельный РВР2а, называемый *MecC*, только на 63 % идентичный остатку *MecA*. Это встречается преимущественно в одной линии MRSA в Европе [37]. Отдельные штаммы MRSA являются эндемичными для определенных географических регионов, в то время как некоторые штаммы распространились по всему миру [38, 39].

Большинство природных изолятов MRSA культуры, полученные из одной колонии, проявляют устойчивость к β -лактамам неоднородно [32]. Некоторые изоляты естественным образом однородно проявляют высокий уровень резистентности, но они в меньшинстве. Переход от гетерогенной

к гомогенной резистентности высокого уровня является результатом хромосомных мутаций, которые прямо или косвенно увеличивают транскрипцию гена *mecA* и повышают уровни PBP2a [40].

За последнее время было разработано большое количество β -лактамовых антибиотиков, в частности были открыты цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и клавамы [27]. Было получено много полусинтетических производных с улучшенными фармакологическими свойствами и главное – нечувствительностью к быстро развивающимся β -лактамазам грамотрицательных бактерий. Однако только пятое поколение полусинтетических цефалоспоринов проявляло значительную ингибирующую активность в отношении PBP2a MRSA [41].

Цефтаролин связывается своими двумя частями с PBP2a MRSA. Одна инактивирует удар по активному участку, в то время как другая связывается с аллостерическим сайтом связывания, расположенным на расстоянии 60Å, тем самым приводит к конформационным изменениям и открытию «глубоких карманов» активного сайта, который обеспечивает доступ лекарственному препарату [42–44].

Механизм действия ванкомицина заключается в связывании с дипептидом, что предотвращает трансгликозилирование и транспептидацию, катализируемые PBP2 и PBP2a, и противодействует ремоделированию пептидогликанов [45]. Стафилококки приобрели способность проявлять устойчивость к высоким дозам ванкомицина. Гены *van* кодирует образование молекул липида II с D-лактатом, заменяющим D-Ala5, в результате чего данная структура обладает сниженным сродством к ванкомицину [45, 46]. Появляются единичные сообщения о том, что MRSA-штаммы приобретают детерминанты устойчивости к ванкомицину, но эти штаммы не распространились и не прижились в больничной среде [46, 47].

Даптомицин активен в отношении различных грамположительных бактерий и рекомендован для лечения бактериемии, вызванной *S. aureus*, эндокардита и в настоящее время является основной терапией против MRSA [48]. Химическая структура даптомицина связана с кальцием, образуя комплекс Ca-даптомицин. Этот комплекс, взаимодействуя с клеткой, функционирует как катионный пептид, образующий мицеллы путем олигомеризации. Эти мицеллы проникают через клеточную стенку и встраиваются в цитоплазматическую мембрану, связываясь с отрицательно заряженными группами фосфатидилглицерина. Это приводит к деформации липидного бислоя, вызывая деполаризацию, повышение проницаемости и утечку ионов, особенно K^+ , что в конечном итоге приводит к гибели клеток [48–50]. Устойчивость к даптомицину возникает в результате мутаций в генах, которые активируют защиту бактерии от повреждения клеточной оболочки, включая катионные антимикробные пептиды хозяина [49, 50].

Чувствительные клетки, подвергающиеся длительному воздействию препарата в высоких концентрациях *in vitro*, претерпевают мутационные изменения в генах множественной пептидной резистентности (*mprF*) [49]. Белок *mprF* является интегральным мембранным белком, который добавляет положительно заряженный остаток лизина к фосфатидилглицерину, образуя лизилфосфатидилглицерин. В результате на внешней поверхности мембраны увеличивается заряд из-за повышения уровня лизилфосфатидилглицерина, что приводит к отталкиванию комплекса кальция с даптомицином и уменьшению количества, отрицательно заряженного фосфатидилглицерина, необходимого для связывания лекарственного средства и инициирования повреждения мембраны [51, 52].

Кардиолипин оказывает защитное действие против даптомицина, который, в отдельных случаях ассоциируясь с мутациями в кардиолипинсинтазе, изменяет соотношение фосфатидилглицерина к кардиолипину. Изменения текучести мембраны и повышенная жесткость из-за увеличения уровня пигмента стафилоксантина также могут способствовать снижению связывания комплекса кальция Ca с даптомицином [49].

Мутантные штаммы *S. aureus* с дефектами во вспомогательном генном регуляторе *Agg* часто возникают во время инвазивных инфекций и проявляют меньшую восприимчивость к даптомицину из-за высвобождения фосфолипидов, которые связывают и нейтрализуют антибиотик до того, как он достигает своей мишени в мембране [53].

Однако штаммы MRSA, которые развили устойчивость к даптомицину, демонстрируют повышенную чувствительность к β -лактамовым антибиотикам [54, 55, 56]. Молекулярная причина этой чувствительности у штаммов MRSA, устойчивых к даптомицину, связана с мутацией в гене *mprF*, которая приводит к увеличению уровня лизилфосфатидилглицерина в мембране. Это происходит за счет субстрата, который закрепляет липопротеиновый шаперон PrsA на внешней поверхности цитоплазматической мембраны [57].

Влияние противомикробных препаратов на синтез белков *S. aureus*

Антибиотики вмешиваются в процесс биосинтеза белка, связываясь с рибосомами, которые отвечают за синтез белка, тем самым препятствуя росту и размножению бактерий. Они могут воздействовать на две субъединицы рибосомы: 30S и 50S. Антибиотики, нацеленные на 30S-субъединицу, мешают правильному связыванию аминоацил-тРНК [58–60], что приводит к неправильному считыванию мРНК и синтезу неверных белков. К числу таких антибиотиков относятся тетрациклины и аминогликозиды, такие как гентамицин и неомицин. В свою очередь, антибиотики, влияющие на 50S-субъединицу, блокируют трансляцию и выход полипептида из рибосомы, и к ним относятся оксалолидиноны, плевомутилины, макролиды, линкозамиды и стрептограминны. Кроме того, некоторые антибиотики действуют путем ингибирования цитоплазматических белков, участвующих в процессе трансляции, таких как фактор элонгации G и изолейцил тРНК-синтетаза. Это делает антибиотики важными инструментами в борьбе с бактериальными инфекциями, особенно стафилококковыми, и их правильное применение помогает предотвратить развитие устойчивости и сохранить эффективность в лечении инфекционных заболеваний [56].

Тетрациклин широко использовался в течение многих десятилетий для лечения различных инфекций. Тетрациклины связываются с 30S-субъединицей вблизи места, где кодон в мРНК распознается антикодоном во входящей аминоацильной (aa) тРНК. Комплекс между Tet и Mg^{2+} образует связи с шестью различными остатками в 16S рРНК. Стабильное связывание aa-тРНК нарушается, и она диссоциирует [53, 57]. Полусинтетическое производное тетрациклина третьего поколения (тигециклин) было одобрено в 2005 г. для лечения инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, включая MRSA. Повышенная активность тигециклина обусловлена в 10–100 раз более высоким сродством к его сайту связывания на 30S-субъединице, что приводит к 10–30-кратному снижению IC_{50} в экспериментах по трансляции *in vitro* [57].

Однако у стафилококков были описаны два родственных эффлюксных насоса Tet с 14 трансмембранными спиралями, которые называются TetA(K) и TetA(L). Выходящие белки Tet обменивают протон на молекулу тетрациклина в зависимости от градиента концентрации [58]. Громоздкие замены в кольце D тигециклина препятствуют получению молекулой доступа к участку связывания лекарственного средства в выходящем белке, в результате чего бактерии, экспрессирующие TetK или TetL, практически не проявляют резистентности [59, 60].

В настоящее время резистентность к тигециклину у клинических изолятов *S. aureus* довольно низкая, но уже сообщалось о появлении резистентности к тигециклину у *S. aureus* в результате последовательного пассирования бактериальных культур при возрастающих концентрациях препарата. Воздействие штаммов MRSA N315 и Mu3 привело к появлению мутантов с увеличением минимальной ингибирующей концентрации в 16–32 раза. У обоих штаммов мутации в гене-репрессоре привели к увеличению транскрипции гена МерА, который кодирует переносчик семейства множественных лекарственных средств и токсинов. Это усиление может повышать устойчивость бактерий к антибиотикам, так как МерА отвечает за транспортировку этих веществ через клеточную мембрану, что усложняет лечение инфекционных заболеваний [61]. Мутации в гене *grsJ*, который кодирует рибосомальный белок S10, согласно другому исследованию, также играют роль в резистентности, выявленной у различных штаммов *S. aureus*, включая MRSA 131 [62].

Аминогликозид неомицин применяется местно для профилактики и лечения кожных инфекций и в составе назальных мазей в качестве альтернативы мупироцину для деколонизации носителей. Аминогликозиды являются единственными бактерицидными антибиотиками, воздействующими на рибосомы. Это связано с их уникальным механизмом действия, приводящим к неправильному прочтению во время перевода. Частота ошибок при переводе увеличивается с <1 на 1000 до примерно 1 на 100, так что каждый белок среднего размера содержит несколько неправильных аминокислот [27].

Существует несколько сайтов связывания аминогликозидов вблизи центра декодирования. Обычно распознается только правильное спаривание кодон–антикодон, и связанная тРНК стабилизируется двумя непарными основаниями 16S рРНК (A1492 и A1493), «меняющими» свою ориентацию. Когда аминогликозид связан, допускается некогатное спаривание, особенно по основанию 1 кодона, так что возникают пары кодон–антикодон с одним несоответствием, и происходит переключение непарных оснований, несмотря на неправильное спаривание [53, 54].

Устойчивость к аминогликозидам у клинических штаммов *S. aureus* обусловлена приобретением цитоплазматических ферментов, модифицирующих аминогликозиды, кодируемых мобильными генетическими элементами [25]. Резистентность к гентамицину и неомицину обусловлена генами *aacA-aphD*, которые кодируются транспозоном Tn4001. В то время как устойчивость к неомицину

может быть связана с геном *aphA*, кодируемой элементом Tn5405, или *aadD*, кодируемой плазмидой pUB110. Эта плазида интегрирована в кассету SCCmec II, которая встречается в некоторых штаммах MRSA [63, 64].

Несколько различных классов антибиотиков связываются вблизи или на уровне центра пептидил-трансферазы (PTC) 50S-субъединицы рибосомы. Некоторые молекулы блокируют аминокатильный конец aa-тРНК или пептидил-тРНК и предотвращают образование пептидной связи. Другие соединения блокируют полипептидный выходной туннель, предотвращая удлинение новообразующейся полипептидной цепи. Места связывания многих антибиотиков часто пересекаются, и их механизмы ингибирования могут быть схожими. Для лечения стафилококковых инфекций у людей и животных используются линезолид, флорфеникол, клиндамицин, плевромутилины, стрептограммины и макролиды [27, 53–55].

Линезолид взаимодействует с аминокатильной частью aa-тРНК, блокируя пептидилтрансферазу и прекращая образование пептидной связи [53, 54, 65]. Он является единственным полностью синтетическим антибиотиком в этом классе и эффективен против грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы. Оксазолидинон второго поколения, тедизолид, который обладает в 4–6 раз повышенной активностью, был одобрен в 2014 г. для лечения SSSTI (Serious skin and soft tissue infections) в США, странах Европейского союза и в Российской Федерации [66, 67]. Сайт связывания линезолида тесно перекрывает сайт связывания хлорамфеникола и предположительно соединений со сходными структурами [53, 54]. Хлорамфеникол применяется только местно для лечения конъюнктивита, но фторированное производное тиамфеникола под названием «флорфеникол» используется в ветеринарии [68].

Пристинамицин – это стрептограмминовый антибиотик, состоящий из двух молекул полисахаридного межклеточного адгезина (PIA) и пристинамицина ПА (PIA), которые действуют синергетически. Синерсид состоит из полусинтетических производных молекул пристинамицина, называемых дальфопристин А (производное от PIA) и хинупристин В (производное от PIA). Его улучшенная растворимость позволяет вводить его внутривенно [69].

Резистентность к линезолиду среди клинических изолятов пока встречается редко, однако недавно были обнаружены плазмиды, несущие ген устойчивости к хлорамфениколу и флорфениколу (*cfI*) у MRSA, включая пандемический клон ST22-MRSA-IV [70]. Первоначально *CfI* вырабатывался только у стафилококков животного происхождения. Спектр резистентности расширился за счет резистентности к группе антибиотиков феникола, линкозамида, оксазолидинона, плевромутилина, стрептограммина А. Белок *CfI* представляет собой метилтрансферазу, которая метилирует C-8 из A2503 в 23S рРНК [71]. Устойчивость к *CfI* часто сопровождается экспортом флорфеникола Fex, входящего в 14 трансмембранный сегмент MFS [70–72]. Устойчивость к хлорамфениколу, когда-то обычно встречавшаяся у золотистого стафилококка, возникает в результате ферментативной модификации хлорамфениколацетилтрансферазой [73].

Мутации в генах 23S рРНК, которые изменяют основания в месте связывания линезолида или вблизи сайта связывания, происходят у нескольких различных бактерий. Взаимосвязь между мутациями и устойчивостью усложняется множеством оперонов рРНК и возможной гетерогенностью рибосомной популяции, где одни рибосомы содержат мутировавшую 23S рРНК, а другие – дикий тип. Паттерн резистентности варьируется в зависимости от конкретного организма. Часто уровень устойчивости определяется основаниями, которые напрямую участвуют в связывании лекарства или находятся вблизи места связывания [65].

Для стафилококков особенно важна мутация G2576U, которая была выявлена у *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Существует четкая корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией линезолида и количеством мутировавших оперонов рРНК. Мутации U2500A и G2447U также были обнаружены в клинических изолятах *S. aureus*. Вероятно, длительное воздействие антибиотика приводит к отбору вариантов, в которых одна мутировавшая копия гена рРНК служит шаблоном для изменения дополнительных копий гена. Таким образом, существует баланс между адаптивностью и устойчивостью, но у пациента с ослабленным иммунитетом менее адаптированный, но более устойчивый мутант все еще может вызвать инфекцию [65, 66].

У клинических изолятов, устойчивых к линезолиду, также были обнаружены изменения в экспрессии ферментов, модифицирующих рРНК. Повышенная активность фермента, вызывающего псевдоуридилирование U2504, способствует устойчивости к нескольким антибиотикам, которые связываются с пептидилтрансферазным центром, включая линезолид [65]. Совместное действие

метилтрансфераз *glmN* и *Cfr* приводит к метилированию остатка A2503 до m2m8A2503, что вызывает устойчивость бактерий к антибиотикам различных групп [65].

Мутации, вызывающие аминокислотные замены в рибосомальных белках L3 и L4, также ассоциируются с устойчивостью к линезолиду [65]. Однако неясно, могут ли такие варианты сами по себе быть ответственны за клинически значимую резистентность, поскольку они обычно встречаются у штаммов с мутациями в 23S рРНК. Оба белка имеют петли, которые проходят вблизи участка связывания линезолида, поэтому возможно, что изменения косвенно влияют на его конформацию. Мутации в генах белков L3 и L4 должны быть выделены путем аллельного обмена для прямого исследования их роли.

Новый оксазолидинон тедизолид активен против штаммов, экспрессирующих устойчивость к *Cfr*, поскольку его связывание не блокируется метилированием остатка A2503. Он также эффективен против линезолид-устойчивых мутантов с хромосомно кодируемой устойчивостью, которая влияет на 23S рРНК и рибосомальные белки L3 и L4. Хотя синерсид доступен для борьбы с MRSA с 1999 г., имеется мало сообщений о клинически значимой резистентности. Однако ряд различных горизонтально приобретенных детерминант резистентности влияет либо на молекулы стрептограмина А, либо на молекулы стрептограмина В, но ни один отдельный детерминант не может поставить под угрозу оба. Устойчивость к пристинамицину и виргиниамицину впервые была зарегистрирована во Франции и включала в себя комбинации факторов, определяющих ее характер [74, 75].

Архетипический механизм модификации рибосомальной мишени MLSB (макролид-линкозамид-стрептограмин В) представляет собой *S*-аденилметионин-зависимую метилтрансферазу, которая диметилирует аминокислотную группу A2058 23S рРНК [76]. Это блокирует антибиотики в выходном канале пептида, включая хинупристин В. Однако компонент дальфопристина А все еще способен связываться, и потребуются второй механизм для повышения минимальной ингибирующей концентрации в достаточной степени, чтобы обеспечить клиническую резистентность. Ортологи *Erm*-метилаз встречаются у *S. aureus* [77].

Устойчивость к пристинамицинам также обеспечивается семейством мембраносвязанных белков ABCF, которые имеют два нуклеотидсвязывающих домена, но не имеют трансмембранных доменов [78, 79]. Члены бактериального семейства ABCF обеспечивают устойчивость к антибиотикам, ингибирующим рибосомы, таким как кетолиды, линкозамиды, макролиды, оксазолидиноны, фениколы, плевромутилины и стрептограмин А и В. Белки ABCF, такие как *VgaA*, *LsaA*, *MsrE* и *VmlR*, обеспечивают устойчивость бактерий к антибиотикам, изменяя структуру рибосом и предотвращая связывание антибиотиков. *VgaA*, обнаруженный в *S. aureus*, модифицирует 23S рРНК, что позволяет бактериям избегать действия линкозамидов и стрептограминов. *LsaA* из *Enterococcus faecalis* также модифицирует рибосомы, обеспечивая устойчивость к линкомицину. *MsrE* и *VmlR*, найденные в *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis* соответственно, действуют аналогично, помогая бактериям выживать в присутствии макролидов и других антибиотиков.

Теперь ясно, что детерминанты ABC-F обеспечивают устойчивость, защищая рибосому от лекарственного средства. Это было убедительно продемонстрировано, ведь *Vga* и *Lsa* позволяют трансляции *in vitro* продолжаться в присутствии ингибиторов [78]. Предполагается, что белок связывается близко к пептидил-трансферазному центру, изменяя его конформацию, и защищает мишень либо путем вытеснения молекул лекарственного средства, которые связались, либо путем предотвращения связывания. Молекулярные детали будут зависеть от структурного анализа белков ABCF в комплексе с рибосомой.

Хотя о резистентности к синерсидам в клинических изолятах сообщается редко, существует вероятность того, что факторы, определяющие резистентность к хинупристину и дальфопристину, могут объединиться и привести к полной резистентности. Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, ассоциированные с домашним скотом, могут колонизироваться и вызывать инфекции у людей, которые вступают в контакт с сельскохозяйственными животными. Устойчивость также может передаваться госпитальным штаммам и комьюнити – ассоциированными штаммами MRSA.

Влияние противомикробных препаратов на биосинтез нуклеиновых кислот *S. aureus*

Фторхинолоны являются наиболее успешным классом полностью синтетических противомикробных препаратов. Ключевым достижением в разработке этих препаратов стало открытие того, что присоединение атома фтора F в положение C6 значительно расширяет спектр действия и повышает активность молекулы-прототипа налидиксовой кислоты [80, 14]. С течением времени было разработано несколько поколений фторхинолонов, в которые были введены различные химические модификации, что улучшило их эффективность и фармакокинетические свойства.

Фторхинолоны воздействуют на золотистый стафилококк через две основные молекулярные мишени: 1) ДНК-гиразу – фермент, который вводит отрицательные суперспирали в хромосомную ДНК, и 2) топоизомеразу IV – фермент, который облегчает разделение хромосом после их репликации. Оба фермента являются гетеротетрамерами, состоящими из субъединиц А и В: в ДНК-гирозе, – это *gugA* и *gugB*, а в топоизомеразе IV – *ParC* и *ParE*. Ферменты катализируют ступенчатые разрывы двухцепочечных цепей, 5' конец каждой расщепленной цепи ДНК образует фосфотиозиновую связь с активным сайтом тирозина в двух А-субъединицах. Цепь ДНК пропускается через разрыв, разрыв повторно закрывается, и фосфодиэфирная связь между основными дезоксирибозами регенерируется [81, 27]. Фторхинолоны образуют тройные комплексы с Mg^{2+} и А-субъединицей топоизомераз на стадии промежуточного ковалентного комплекса белок-ДНК. Это предотвращает повторное запечатывание расщепленной цепи ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, которые невозможно восстановить, и обуславливает быструю бактерицидную эффективность.

Устойчивость к фторхинолонам в клинических изолятах золотистого стафилококка включает в себя как мутационные изменения в топоизомеразах, которые снижают эффективность связывания противомикробных препаратов, так и повышенную экспрессию эндогенных откачивающих насосов [82, 83]. Наиболее распространенные типы мутационных изменений приводят к аминокислотным заменам в остатках, которые составляют сайт связывания лекарственного средства, так называемую область, определяющую устойчивость к хинолонам [83]. У стафилококков *ParC* является топоизомеразой с наибольшей чувствительностью и поэтому становится основной мишенью. ДНК-гираза менее чувствительна и представляет собой вторичную мишень. Стафилококки очень чувствительны к фторхинолонам, поэтому для развития устойчивости, превышающей контрольную точку минимальной ингибирующей концентрации (МИК), требуются изменения в обоих ферментах. В целом замена одной аминокислоты повышает МИК в 8–16 раз. Для предотвращения развития устойчивости предусматривалось наличие двух мутационных изменений, аналогично использованию комбинации двух антибиотиков, воздействующих на разные мишени. Когда бактерии подвергаются воздействию низких (субингибирующих) концентраций антибиотиков, это может привести к изменениям в первичной мишени [84], что способствует возникновению устойчивости. В этом случае бактерии могут достичь контрольной точки МИК через мутацию, затрагивающую вторую мишень. Эти мутации могут изменять структуру или функцию вторичных мишеней, что позволяет бактериям выживать даже при наличии антибиотиков. Кроме того, субингибирующие концентрации хинолонов могут индуцировать SOS-ответ, повышая частоту мутаций [85].

Клинические изоляты, проявляющие высокую устойчивость к фторхинолонам, часто имеют хромосомно кодируемые эффлюксные насосы, которые экспрессируются в избыточном количестве [88]. Существует три основных эффлюксных насоса для фторхинолонов: *NorA*, который выводит гидрофильные молекулы норфлоксацина и ципрофлоксацина, а также *NorB* и *NorC*, которые направлены на гидрофобные препараты, такие как спарфлоксацин и моксифлоксацин [86–88]. Белки *Nor* входят в суперсемейство мембранных транспортных белков MFS, а также белок *Tet*, связанный с эффлюксным насосом, однако их спектр субстратов различается – у *Nor* широкий спектр, тогда как у *Tet* очень узкий. Увеличение МИК, определяемое каждым насосом, варьируется от 4 до 8 раз в зависимости от средства насоса к конкретному фторхинолону.

Сульфаниламид, активный продукт распада красного красителя пронтозила рубрум, проявляет антибактериальную активность *in vivo*, но не *in vitro* [89]. В результате модификации N в сульфаниламидах были синтезированы различные химические варианты. Сегодня в клинической практике используются только сульфаметоксазол и сульфадиазин, причем первый обычно применяется в комбинации с триметопримом, известной как Ко-тримоксазол [90].

Устойчивость к сульфаметоксазолу у клинических изолятов связана с аминокислотными заменами в хромосомно кодируемых ферментах дигидропиримидиназы (DHP), которые предположительно препятствуют связыванию препарата с ферментом. Единственное значительное исследование устойчивости к сульфаниламидам у клинических изолятов *S. aureus* было проведено два десятилетия назад [91]. Исследования показали, что устойчивость к сульфаметоксазолу не кодируется плазмидой, а связана с аминокислотными заменами в хромосомных генах, кодирующих дигидроптероатсинтетазы у девяти устойчивых штаммов.

Целью триметоприма является фермент дигидрофолатредуктаза (DHFR). Этот фермент важен как для прокариота, так и для эукариота, однако бактериальный фермент значительно отличается от его аналога у млекопитающих, что позволяет специфически его ингибировать [92, 93]. Действительно IC50 триметоприма для бактериальных ферментов в 100 000 раз выше по сравнению с человеческим

ферментом. Триметоприм клинически используется в комбинации с сульфаметоксазолом в составе, называемом ко-тримоксазолом, где препараты действуют синергически [90]. Основное клиническое применение ко-тримоксазола против золотистого стафилококка заключается в эмпирическом лечении инфекций кожи и мягких тканей [94]. Это препарат второй линии для лечения легочных обострений у пациентов с муковисцидозом. Его также рассматривали для лечения бактериемии и эндокардита.

Устойчивость к триметоприму у клинических изолятов возникает через аминокислотные замены в хромосомно кодируемом DHFR или горизонтального переноса генов, кодирующих ферменты DHFR, нечувствительных к ингибированию. Наиболее распространенным изменением DHFR, обеспечивающим устойчивость к триметоприму у *S. aureus*, является аминокислотная замена F98Y [94], связанная с фенотипом *dfrB*, который характеризуется промежуточной устойчивостью с МИК ≤ 256 мг/мл. Известно о трех горизонтально приобретенных генах DHFR с высоким уровнем устойчивости ≥ 512 мг/мл. *DfrA* был первым описанным геном, ассоциированным с элементом Tn4001 [95]. *DfrK* был найден в стафилококках, связанных с домашним скотом, он редко встречается в клинических изолятах у людей [96]. До недавнего времени детерминант *dfrG* [97] в основном обнаруживался в стафилококках, связанных с домашним скотом. Последние исследования показывают, что устойчивость к ко-тримоксазолу широко распространена среди MSSA и MRSA в Европе [98], в Африке южнее Сахары [99] и Азии [100]. В одном из исследований было установлено, что 54 % штаммов *S. aureus* устойчивы к триметоприму, и 94 % из них несли ген *dfrG*. Европейские путешественники, возвращающиеся из этих регионов с инфекциями кожи и мягких тканей, часто заражаются штаммами, устойчивыми к триметоприму и содержащими ген *dfrG*. Это вызывает беспокойство, так как распространение *dfrG* угрожает эффективному эмпирическому лечению и разработке новых антифолатов [101].

Иклаприм, производное триметоприма, обладает более высоким сродством к хромосомно кодируемому DHFR [102]. Он более чем в 10 раз эффективнее триметоприма и обладает бактерицидным действием уже при минимальной ингибирующей концентрации. Иклаприм сохраняет активность против штаммов-мутантов *dfrB*, устойчивых к триметоприму, хотя МИК увеличилась с 0,03 до 2 мкг/мл. Однако данные об активности иклаприма в отношении штаммов, экспрессирующих *dfrA*, *dfrK* или *dfrG*, отсутствуют. Иклаприм прошел испытания в III фазе для лечения инфекций кожи и мягких тканей, но в 2009 г. «Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» США отказало в его одобрении, несмотря на то, что он показал такую же эффективность, как и линезолид, который в то время считался стандартным средством лечения [103].

Рифампицин является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия, который специфически воздействует на прокариотические РНК-полимеразы. Он связывается с В-субъединицей примерно в 12А от активного сайта фермента. Это не препятствует связыванию РНК-полимеразы с промотором и инициации транскрипции [104]. Однако транскрипция блокируется на стадии первой рибонуклеотидной фосфодиэфирной связи.

Монотерапия рифампицином проблематична из-за быстрого появления высокоуровневых устойчивых мутантов за один этап. Мутации приводят к аминокислотным заменам внутри и вокруг сайта связывания лекарственного средства, которые снижают аффинность к мишени [105, 106]. Рифампицин в основном используется для лечения туберкулеза, являясь передовым препаратом в длительной комбинированной терапии. Рассматривалась возможность его использования для лечения бактериемии и эндокардита, вызванных *S. aureus*, в комбинации с β -лактамом (при MSSA) или гликопептидами [107].

Современные цели для новых противомикробных препаратов

Удлинение цепей жирных кислот у золотистого стафилококка представляет собой циклический путь, катализируемый четырьмя ферментативными циклами, включающими белки Fab для биосинтеза жирных кислот (*FabG*, *FabZ*, *FabI* и *FabF*). Путь биосинтеза жирных кислот имеет важное значение и является важной целью для разработки новых противомикробных средств [103, 108, 109].

Антибактериальный препарат Debio1452 (ранее AFN1252) специфически ингибирует белокредуктазу-переносчик эноилацила *FabI* в цикле удлинения биосинтеза жирных. Для лучшей растворимости и биодоступности, включая возможность перорального применения, разрабатывается пролекарство Debio1452 под названием Debio1450, ранее – AFN1720. Он обладает очень узким спектром активности, специфически воздействуя на стафилококки, и имеет ограниченную активность в отношении других грамположительных кокков, включая стрептококки и энтерококки [110–112].

Одной из проблем потенциального клинического применения AFN1452 является развитие устойчивых мутаций в хромосомном гене *fabI* [107]. У нескольких мутантов с единственной аминокислотной заменой *FabI* снижена чувствительность к ингибитору, поэтому потенциал использования ингибитора *FabI* в монотерапии, вероятно, будет скомпрометирован [109].

Триклозан является широко используемым биоцидом, поражающим множество клеточных мишеней, когда он используется в высоких концентрациях [113]. При более низких концентрациях он специфически воздействует на *FabI*, образуя стабильный тройной комплекс с NAD^+ [114]. Вызывает беспокойство тот факт, что у клинических изолятов *S. aureus* развилась устойчивость к триклозану. Сообщалось о мутациях, которые увеличивают транскрипцию промотора *fabI*. Предположительно повышенные уровни белка *FabI* снижают восприимчивость, обеспечивая инактивацию большего количества молекул-мишеней для лекарственных препаратов. Значительная доля устойчивости к триклозану у золотистого стафилококка обусловлена гетеродиплоидией *fabI* [115]. С использованием элемента последовательности вставки ген *fabI* был перенесен из *S. haemolyticus* в *S. aureus*. Проблема устойчивости к антибиотикам, особенно в контексте использования триклозана, остается неясной. В частности, необходимо уточнить, обладает ли второй белок *fabI* меньшей чувствительностью к триклозану, а также изучить, экспрессируется ли он на высоких уровнях, что может влиять на титрование ингибитора. Кроме того, горизонтальное приобретение второй мишени может привести к отбору устойчивых к триклозану вариантов *fabI* без ущерба для функции нативного фермента, что усугубляет проблему устойчивости к другим препаратам, таким как триметоприм и мупироцин [56]. Эти аспекты подчеркивают необходимость внимательного мониторинга резистентности при широком использовании новых антибиотиков, таких как AFN1452 и AFN1450, для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*. Разработка противомикробных средств, производных триклозана, находится на стадии активного исследования [116, 117]. Однако возникновение миссенс-мутаций в гене *fabI*, приводящих к резистентности, может серьезно повлиять на эффективность этих новых препаратов [109].

Дополнительно белок *FtsZ* представляет собой перспективную мишень для антибиотиков благодаря его ключевой роли в клеточном делении. Этот мономерный белок обладает GTPase-активностью, необходимой для полимеризации и формирования Z-кольца на этапе инициации деления клеток. Z-кольцо служит каркасом для формирования перегородки [118, 119]. Ингибирование функции *FtsZ*, например, с помощью ингибитора PC190723, приводит к смещению Z-кольца и предотвращает деление клеток, открывая новые возможности для разработки антибиотиков [120, 121].

PC190723 действует синергично с β -лактамами антибиотиками, такими как имипенем, как *in vitro*, так и *in vivo* на модельных штаммах MRSA. Синергический эффект приводит к делекализации PBP2, который действует совместно с PBP2a для синтеза пептидогликана в присутствии β -лактамов. Частота мутаций, приводящих к устойчивости к PC190723 *in vitro*, уменьшается в 10 раз. Мутантные штаммы обладали сниженной вирулентностью и восстановленной чувствительностью к β -лактамам [122].

Тейксобактин связывается с липидной частью липида II и уничтожает *S. aureus*, ингибируя биосинтез пептидогликана и предшественника тейхоевых кислот [123, 124]. В отличие от РНК или белков, структура и состав липида II не могут быть легко изменены точечными мутациями. Тейксобактин был обнаружен с использованием нового процесса обогащения почвы и метода культивирования iChip (Isolation Chip), который позволяет ранее некультивируемым почвенным бактериям расти в лаборатории, а их продукты тестироваться на антибиотическую активность. Данный метод представляет собой устройство, имеющее множество мини-диффузионных камер, в которых культивируются микроорганизмы. В каждой лунке культивируются по одному микроорганизму. Хотя устойчивость к мутациям в местах-мишенях исключена, возможно, что устойчивость развилась у почвенных бактерий-конкурентов, например, в результате ферментативной модификации препарата [125].

Также возможно воздействие на синтез липотейхоевых и тейхоевых кислот. Несмотря на сходство в структуре, липотейхоевые и тейхоевые кислоты синтезируются разными путями: первый представляет собой рибитол фосфатный полимер, в то время как второй состоит из глицеролфосфата и, в связи с этим, ферменты, участвующие в биосинтезе и экспорте, могут быть эффективными мишенями для лекарственных препаратов [126, 127]. Сообщалось о нескольких ингибиторах биосинтеза тейхоевых кислот. Таргоцил ингибирует связанный с мембраной ABC транспортер, который экспортирует тейхоевую кислоту через мембрану [128]. В комбинации с β -лактамом сообщалось о синергическом эффекте, восстанавливающем эффективность β -лактама в отношении MRSA [129]. Также сообщалось об ингибиторах белков *LtaS*, участвующих в биосинтезе липотейхоевой кислоты [130].

Выводы. *Staphylococcus aureus* – облигатный возбудитель многочисленных тяжелых инфекций, характеризующийся высокой способностью к адаптации и выработке резистентности к современным антибиотикам.

Одним из ключевых механизмов защиты *S. aureus* является формирование биопленок, позволяющих микроорганизмам избежать воздействия иммунной системы и антибиотиков. Биопленка создается за счет полиглюкозаминового адгезина и поддерживается уникальной электростатической природой тейхоевых кислот, придающих клеточной поверхности умеренный отрицательный заряд, облегчающий прикрепление к различным материалам.

Золотистый стафилококк проявляет уникальную приспособленность к антибиотикам группы β -лактамов благодаря способности продуцировать β -лактамазы, разрушающие ключевые элементы структуры лекарств. Важнейшим источником резистентности является также альтернатива стандартному пептидогликановому синтезу за счет особого белка РВР2а, способного поддерживать жизнедеятельность даже при отсутствии классических пептидогликановых мостиков.

Современная стратегия разработки новых антибиотиков направлена на выявление уникальных путей метаболизма, необходимых для жизнедеятельности *S. aureus*, и создание направленных ингибиторов. Среди таких перспективных целей выделяют фермент FtsZ, контролирующей клеточное деление, биосинтез тейхоевых кислот и пептидогликана, процессы синтеза ДНК и белков, а также новые пути регуляции деления клетки.

Таким образом, современный взгляд на лечение инфекций, вызванных *S. aureus*, предполагает комбинационное назначение антибиотиков различного механизма действия, что позволяет снизить риск возникновения резистентности и повысить шансы успешного выздоровления.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

The contribution of the authors. The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE. All authors participated equally in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler Jr. V. G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // *Clinical microbiology reviews*. 2015. Vol. 28, no. 3. P. 603–661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>.

2. Creech C. B., Al-Zubeidi D. N., Fritz S. A. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections *Infectious Disease Clinics // North America*. 2015. Vol. 29, no. 3. P. 429–464. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.007>.

3. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. URL: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.

4. Sharif S., Singh M., Kim S. J., Schaefer J. *Staphylococcus aureus* peptidoglycan tertiary structure from carbon-13 spin diffusion // *Journal of the American Chemical Society*. 2009. Vol. 131, no. 20. P. 7023–7030. doi: 10.1021/ja808971c.

5. Labischinski H. Consequences of the interaction of β -lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains // *Medical microbiology and immunology*. 1992. Vol. 181, no. 5. P. 241–265. <https://doi.org/10.1007/BF00198846/>

6. De Lencastre H., Jonge B. L. M., Matthews P. R., Tomasz A. J. Antibiotic resistance as a stress response: complete sequencing of a large number of chromosomal loci in *Staphylococcus aureus* strain COL that impact on the expression of resistance to methicillin // *Microbial drug resistance*. 1999. Vol. 5, no. 3. P. 163–175. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.163>.

7. Labischinski H., Barnickel G., Bradaczek H., Giesbrecht P. On the Secondary and Tertiary Structure of Murein: Low and Medium- Angle X-Ray Evidence against Chitin- Based Conformations of Bacterial Peptidoglycan // *European Journal of Biochemistry*. 1979. Vol. 95, no. 1. P. 147–155. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1979.tb12949.x>.

8. Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan // *Glycobiology*. 2001. Vol. 11, no. 3. P. 25R–36R. <https://doi.org/10.1093/glycob/11.3.25R>.
9. Courtney H. S., Hasty D. L., Dale J. B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci // *Annals of medicine*. 2002. Vol. 34, no. 2. P. 77–87. <https://doi.org/10.1080/07853890252953464>.
10. Götz F., Peters G. Colonization of medical devices by coagulase- negative staphylococci // *Infections associated with indwelling medical devices*. 2000. P. 55–88. <https://doi.org/10.1128/9781555818067.ch4>
11. Proctor R. A. Toward an understanding of biomaterial infections: a complex interplay between the host and bacteria // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000. Vol. 135, no. 1. P. 14–15.
12. Von Eiff C., Heilmann C., Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999. Vol. 18. P. 843–846.
13. Gerke C., Kraft A., Sußmuth R., Schweitzer O., Götz F. Characterization of the N-Acetylglucosaminyltransferase Activity Involved in the Biosynthesis of the Staphylococcus epidermidis Polysaccharide Intercellular Adhesin // *Journal of Biological Chemistry*. 1998. Vol. 273, no. 29. P. 18586–18593.
14. Sonohara R., Muramatsu N., Ohshima H., Kondo T. Difference in surface properties between *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* as revealed by electrophoretic mobility measurements // *Biophysical chemistry*. 1995. Vol. 55, no. 3. P. 273–277.
15. Peschel A., Otto M., Jack R. W., Kalbacher H., Jung G., Götz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides // *Journal of Biological Chemistry*. 1999. Vol. 274, no. 13. P. 8405–8410.
16. Van Loosdrecht M. C., Lyklema J., Norde W., Schraa G., Zehnder A. The role of bacterial cell walls hydrophobicity in adhesion // *Applied and environmental microbiology*. 1987. Vol. 53, no. 8. P. 1893–1897.
17. Ghaedmohammadi S., Ahmadian G. The first report on the sortase-mediated display of bioactive protein A from *Staphylococcus aureus* (SpA) on the surface of the vegetative form of *Bacillus subtilis* // *Microbial Cell Factories*. 2021. Vol. 20. P. 1–11. doi: 10.1186/s12934-021-01701-4.
18. A Pathogen's Swiss Army Knife. Small Things Considered. URL: <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2009/03/a-pathogens-swiss-army-knife.html>.
19. Kopp U., Roos M., Wecke J., Labischinski H. Staphylococcal peptidoglycan interpeptide bridge biosynthesis: a novel antistaphylococcal target? // *Microbial drug resistance*. 1996. Vol. 2, no. 1. P. 29–41. doi: 10.1089/mdr.1996.2.29.
20. Ambler R. P. The structure of β -lactamases // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. 1980. Vol. 289, no. 1036. P. 321–31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
21. Bonomo R. A. β -Lactamases: a focus on current challenges // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. a025239. doi: 10.1101/cshperspect.a025239.
22. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity // *Chemical reviews*. 2002. Vol. 102, no. 12. P. 4501–4524. doi: 10.1021/cr000033x.
23. Palzkill T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases // *Frontiers in molecular biosciences*. 2018. Vol. 5. P. 16. doi: 10.3389/fmolb.2018.00016.
24. Bryan L. E. Mechanisms of plasmid mediated drug resistance // *Plasmids and Transposons*. Academic Press, 1980. P. 57–81.
25. Jensen S. O., Lyon B. R. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* // *Future microbiology*. 2009. Vol. 4, no. 5. P. 565–582.
26. Giesbrecht P., Kersten T., Maidhof H., Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin // *Microbiology and molecular biology reviews*. 1998. Vol. 62, no. 4. P. 1371–1414.
27. Walsh C., Wencewicz T. *Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities*. John Wiley & Sons, 2020.
28. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery // *Cell*. 2014. Vol. 159, no. 6. P. 1300–1311.
29. Massova I., Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998. Vol. 42, no. 1. P. 1–17.
30. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* // *The Journal of clinical investigation*. 2003. Vol. 111, no. 9. P. 1265–1273.
31. Hartman B. J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* // *Journal of bacteriology*. 1984. Vol. 158, no. 2. P. 513–516.
32. Peacock S. J., Paterson G. K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Annual review of biochemistry*. 2015. Vol. 84, no. 1. P. 577–601.
33. Utsui Y., Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985. Vol. 28, no. 3. P. 397–403.
34. Lim D., Strynadka N. C. J. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Nature structural biology*. 2002. Vol. 9, no. 11. P. 870–876.

35. Pinho M. G., de Lencastre H., Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001. Vol. 98, no. 19. P. 10886–10891.
36. Müller S., Wolf A. J., Iliev I. D., Berg B. L., Underhill D. M., Liu G. Y. Poorly cross-linked peptidoglycan in MRSA due to *mecA* induction activates the inflammasome and exacerbates immunopathology // *Cell host & microbe*. 2015. Vol. 18, no. 5. P. 604–612.
37. Paterson G. K., Harrison E. M., Holmes M. A. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Trends in microbiology*. 2014. Vol. 22, no. 1. P. 42–47.
38. DeLeo F. R., Otto M., Kreiswirth B. N., Chambers H. F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *The Lancet*. 2010. Vol. 375, no. 9725. P. 1557–1568.
39. Uhlemann A. C., Otto M., Lowy F. D., DeLeo F. R. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Infection, genetics and evolution*. 2014. Vol. 21. P. 563–574.
40. Kim C., Mwangi M., Chung M., Milheirço C., de Lencastre H., Tomasz A. The mechanism of heterogeneous beta-lactam resistance in MRSA: key role of the stringent stress response // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, no. 12. P. e82814.
41. Saravolatz L. D., Stein G. E., Johnson L. B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical infectious diseases*. 2011. Vol. 52, no. 9. P. 1156–1163.
42. Long S. W., Olsen R. J., Mehta S. C., Palzkill T., Cernoch P. L., Perez K. K., Musick W. L., Rosato A. E., Musser J. M. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. Vol. 58, no. 11. P. 6668–6674.
43. Lahiri S. D., Alm R. A. Potential of *Staphylococcus aureus* isolates carrying different PBP2a alleles to develop resistance to ceftaroline // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. Vol. 71, no. 1. P. 34–40.
44. Schaumburg F., Peters G., Alabi A., Becker K., Idelevich E. A. Missense mutations of PBP2a are associated with reduced susceptibility to ceftaroline and ceftobiprole in African MRSA // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. Vol. 71, no. 1. P. 41–44.
45. Zeng D., Debatov D., Hartsell T. L., Cano R. J., Adams S., Schuyler J. A., McMillan R., Pace J. L. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 12. P. a026989.
46. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci // *Clinical infectious diseases*. 2006. Vol. 42, no. Supplement_1. P. S25–S34.
47. Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* // *The Journal of clinical investigation*. 2014. Vol. 124, no. 7. P. 2836–2840.
48. Arbeit R. D., Maki D., Tally F. P., Campanaro E., Eisenstein B. I., Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections // *Clinical Infectious Diseases*. 2004. Vol. 38, no. 12. P. 1673–1681.
49. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H. G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1277, no. 1. P. 139–158.
50. Miller W. R., Bayer A. S., Arias C. A. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 11. P. a026997.
51. Ernst C. M., Staubitz P., Mishra N. N., Yang S. J., Hornig G., Kalbacher H., Bayer A. S., Kraus D., Peschel A. The bacterial defensin resistance protein MprF consists of separable domains for lipid lysinylation and antimicrobial peptide repulsion // *PLoS pathogens*. 2009. Vol. 5, no. 11. P. e1000660.
52. Ernst C. M., Peschel A. Broad-spectrum antimicrobial peptide resistance by MprF-mediated aminoacylation and flipping of phospholipids // *Molecular microbiology*. 2011. Vol. 80, no. 2. P. 290–299.
53. Wilson D. N. The A–Z of bacterial translation inhibitors // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2009. Vol. 44, no. 6. P. 393–433.
54. Wilson D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Vol. 12, no. 1. P. 35–48.
55. Arenz S., Wilson D. N. Bacterial protein synthesis as a target for antibiotic inhibition // *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 9. P. a025361.
56. Thomas C. M., Hothersall J., Willis C. L., Simpson T. J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin // *Nature Reviews Microbiology*. 2010. Vol. 8, no. 4. P. 281–289.
57. Nguyen F., Starosta A. L., Arenz S., Sohmen D., Dönhöfer A., Wilson D. N. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms // *Biological chemistry*. 2014. Vol. 395, no. 5. P. 559–575.
58. Piddock L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2006. Vol. 4, no. 8. P. 629–636.
59. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance // *Microbiology and molecular biology reviews*. 2001. Vol. 65, no. 2. P. 232–260.
60. Testa R. T., Petersen P. J., Jacobus N. V., Sum P. E., Lee V. J., Tally F. P. In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycylcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993. Vol. 37, no. 11. P. 2270–2277.

61. McAleese F., Petersen P., Ruzin A., Dunman P. M., Murphy E., Projan S. J., Bradford P. A. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005. Vol. 49, no. 5. P. 1865–1871.
62. Beabout K., Hammerstrom T. G., Perez A. M., Magalhães B. F., Prater A. G., Clements T. P., Arias C. C., Saxer G., Shamoo Y. The ribosomal S10 protein is a general target for decreased tigecycline susceptibility // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015. Vol. 59, no. 9. P. 5561–5566.
63. Cox G., Ejim L., Stogios P. J., Koteva K., Bordeleau E., Evdokimova E., Sieron A. O., Savchenko A., Serio A. W., Krause K. M., Wright G. D. Plazomicin retains antibiotic activity against most aminoglycoside modifying enzymes // *ACS infectious diseases*. 2018. Vol. 4, no. 6. P. 980–987.
64. Ramirez M. S., Tolmasky M. E. Aminoglycoside modifying enzymes // *Drug resistance updates*. 2010. Vol. 13, no. 6. P. 151–171.
65. Long K. S., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012. Vol. 56, no. 2. P. 603–612.
66. Locke J. B., Zurenko G. E., Shaw K. J., Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics // *Clinical infectious diseases*. 2014. Vol. 58, no. suppl_1. P. S35–S42.
67. Crotty M. P., Krekel T., Burnham C. A. D., Ritchie D. J. New gram-positive agents: the next generation of oxazolidinones and lipoglycopeptides // *Journal of clinical microbiology*. 2016. Vol. 54, no. 9. P. 2225–2232.
68. Schwarz S., Shen J., Kadlec K., Wang Y., Michael G. B., Feßler A. T., Vester B. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. Vol. 6, no. 11. P. a027037.
69. Allington D. R., Rivey M. P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review // *Clinical therapeutics*. 2001. Vol. 23, no. 1. P. 24–44.
70. Shore A. C., Lazaris A., Kinnevey P. M., Brennan O. M., Brennan G. I., O'Connell B., Feßler A. T., Schwarz S., Coleman D. C. First report of cfr-carrying plasmids in the pandemic sequence type 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* staphylococcal cassette chromosome mec type IV clone // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60, no. 5. P. 3007–3015.
71. Kehrenberg C., Schwarz S., Jacobsen L., Hansen L. H., Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503 // *Molecular microbiology*. 2005. Vol. 57, no. 4. P. 1064–1073.
72. Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Cloeckert A., Schwarz S., Madec J. Y. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006. Vol. 58, no. 1. P. 13–17.
73. Foster T. J. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria // *Microbiological reviews*. 1983. Vol. 47, no. 3. P. 361–409.
74. Allignet J., El Solh N. Comparative analysis of staphylococcal plasmids carrying three streptogramin-resistance genes: vat–vgb–vga // *Plasmid*. 1999. Vol. 42, no. 2. P. 134–138.
75. Haroche J., Morvan A., Davi M., Allignet J., Bimet F., El Solh N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals // *Journal of clinical microbiology*. 2003. Vol. 41, no. 2. P. 586–591.
76. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995. Vol. 39, no. 3. P. 577–585.
77. Roberts M. C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L. B., Rood J., Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999. Vol. 43, no. 12. P. 2823–2830.
78. Sharkey L. K. R., Edwards T. A., O'Neill A. J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection // *MBio*. 2016. Vol. 7, no. 2. P. 10.1128/mbio.01975-15.
79. Wilson D. N. The ABC of ribosome-related antibiotic resistance // *MBio*. 2016. Vol. 7, no. 3. P. 10.1128/mbio.00598-16.
80. Andriole V. T. The quinolones: past, present, and future // *Clinical infectious diseases*. 2005. Vol. 41, no. Supplement_2. P. S113–S119.
81. Wang J. C. *Annual Reviews // Biochemistry*. 1996. Vol. 65. P. 635.
82. Hooper D. C. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci // *The Lancet infectious diseases*. 2002. Vol. 2, no. 9. P. 530–538.
83. Hooper D. C., Jacoby G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance // *Annals of the New York academy of sciences*. 2015. Vol. 1354, no. 1. P. 12–31.
84. Andersson D. I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics // *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Vol. 12, no. 7. P. 465–478.
85. Nagel M., Reuter T., Jansen A., Szekat C., Bierbaum G. Influence of ciprofloxacin and vancomycin on mutation rate and transposition of IS256 in *Staphylococcus aureus* // *International Journal of Medical Microbiology*. 2011. Vol. 301, no. 3. P. 229–236.
86. Yu J. L., Grinius L., Hooper D. C. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes // *Journal of bacteriology*. 2002. Vol. 184, no. 5. P. 1370–1377.

87. Truong-Bolduc Q. C., Dunman P. M., Strahilevitz J., Projan S. J., Hooper D. C. MgrA is a multiple regulator of two new efflux pumps in *Staphylococcus aureus* // *Journal of Bacteriology*. 2005. Vol. 187, no. 7. P. 2395–2405.
88. Truong-Bolduc Q. C., Strahilevitz J., Hooper D. C. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006. Vol. 50, no. 3. P. 1104–1107.
89. Lesch J. E. The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine. Oxford University Press, 2007.
90. Wormser G. P., Keusch G. T., Heel R. C. Co-trimoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole) an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy // *Drugs*. 1982. Vol. 24. P. 459–518.
91. Hampele I. C., D'Arcy A., Dale G. E., Kostrewa D., Nielsen J., Oefner C., Page M. G., Schönfeld H. J., Stüber D., Then R. L. Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus* // *Journal of Molecular Biology*. 1997. Vol. 268, no. 1. P. 21–30.
92. Hitchings G. H., Burchall J. J. Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1965. Vol. 27. P. 417–468.
93. Goldberg E., Bishara J. Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole // *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. Vol. 18, no. 1. P. 8–17.
94. Dale G. E., Broger C., D'Arcy A., Hartman P. G., DeHoogt R., Jolidon S., Kompis I., Labhardt A. M., Langen H., Locher H., Page M. G., Stüber D., Then R. L., Wipf B., Oefner C. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance // *Journal of Molecular Biology*. 1997. Vol. 266, no. 1. P. 23–30.
95. Rouch D. A., Messerotti L. J., Loo L. S. L., Jackson C. A., Skurray R. A. Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257 // *Molecular microbiology*. 1989. Vol. 3, no. 2. P. 161–175.
96. Kadlec K., Schwarz S. Identification of a novel trimethoprim resistance gene, dfrK, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene tet (L) // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009. Vol. 53, no. 2. P. 776–778.
97. Sekiguchi J., Tharavichitkul P., Miyoshi-Akiyama T., Chupia V., Fujino T., Araake M., Irie A., Morita K., Kuratsuji T., Kirikae T. Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM. S2 (IMCJ1454) // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005. Vol. 49, no. 9. P. 3948–3951.
98. den Heijer C. D. J., van Bijnen E. M. E., Paget W. J., Pringle M., Goossens H., Bruggeman C. A., Schellevis F. G., Stobberingh E. E., APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study // *The Lancet infectious diseases*. 2013. Vol. 13, no. 5. P. 409–415.
99. Nurjadi D., Olalekan A. O., Layer F., Shittu A. O., Alabi A., Ghebremedhin B., Schaumburg F., Hofmann-Eifler J., van Genderen P. J. J., Caumes E., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Herrmann M., Kern W. V., Abdulla S., Grobusch M. P., Kreamsner P. G., Wolz C., Zanger P. Emergence of trimethoprim resistance gene dfrG in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014. Vol. 69, no. 9. P. 2361–2368.
100. Nurjadi D., Schäfer J., Friedrich-Jänicke B., Mueller A., Neumayr A., Calvo-Cano A., Goorhuis A., Molhoek N., Lagler H., Kantele A., van Genderen P. J. J., Gascon J., Grobusch M. P., Caumes E., Hatz C., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Zanger P. Predominance of dfrG as determinant of trimethoprim resistance in imported *Staphylococcus aureus* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2015. Vol. 21, no. 12. P. 1095.e5–1095.e9.
101. Решедько Г. К., Авдеева Т. Г., Иванчик Н. В., Стунжас О. С. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009. Т. 11, № 4. P. 356–361.
102. Oefner C., Bandera M., Haldimann A., Laue H., Schulz H., Mukhija S., Parisi S., Weiss L., Lociuro S., Dale G. E. Increased hydrophobic interactions of iclaprim with *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009. Vol. 63, no. 4. P. 687–698.
103. Krievins D., Brandt R., Hawser S., Hadvary P., Islam K. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009. Vol. 53, no. 7. P. 2834–2840.
104. Campbell E. A., Korzheva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // *Cell*. 2001. Vol. 104, no. 6. P. 901–912.
105. Aubry-Damon H., Soussy C. J., Courvalin P. Characterization of mutations in the rpoB gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998. Vol. 42, no. 10. P. 2590–2594.
106. Wichelhaus T. A., Schäfer V., Brade V., Böddinghaus B. Molecular characterization of rpoB mutations conferring cross-resistance to rifamycins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999. Vol. 43, no. 11. P. 2813–2816.

107. Russell C. D., Lawson McLean A., Saunders C., Laurenson I. F. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review // *Journal of Medical Microbiology*. 2014. Vol. 63, no. 6. P. 841–848.
108. Parsons J. B., Rock C. O. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery? // *Current Opinion in Microbiology*. 2011. Vol. 14, no. 5. P. 544–549.
109. Yao J., Rock C. O. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) antibiotics // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016. Vol. 6, no. 3. P. a027045.
110. Payne D. J., Miller W. H., Berry V., Brosky J., Burgess W. J., Chen E., DeWolf Jr. W. E., Fosberry A. P., Greenwood R., Head M. S., Heerding D. A., Janson C. A., Jaworski D. D., Keller P. M., Manley P. J., Moore T. D., Newlander K. A., Pearson S., Polizzi B. J., Qiu X., Rittenhouse S. F., Slater-Radosti C., Salyers K. L., Seefeld M. A., Smyth M. G., Takata D. T., Uzinkas I. N., Vaidya K., Wallis N. G., Winram S. B., Yuan C. K. Y., Huffman W. F. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002. Vol. 46, no. 10. P. 3118–3124.
111. Kaplan N., Albert M., Awrey D., Bardouniotis E., Berman J., Clarke T., Dorsey M., Hafkin B., Ramnauth J., Romanov V., Schmid M. B., Thalakada R., Yethon J., Pauls H. W. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012. Vol. 56, no. 11. P. 5865–5874.
112. Flamm R. K., Rhomberg P. R., Kaplan N., Jones R. N., Farrell D. J. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015. Vol. 59, no. 5. P. 2583–2587.
113. Latimer J., Forbes S., McBain A. J. Attenuated virulence and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* following sublethal exposure to triclosan // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012. Vol. 56, no. 6. P. 3092–3100.
114. Heath R. J., Rubin J. R., Holland D. R., Zhang E., Snow M. E., Rock C. O. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis // *Journal of Biological Chemistry*. 1999. Vol. 274, no. 16. P. 11110–11114.
115. Furi L., Haigh R., Al Jabri Z. J., Morrissey I., Ou H. Y., León-Sampedro R., Martínez J. L., Coque T. M., Oggioni M. R. Dissemination of novel antimicrobial resistance mechanisms through the insertion sequence mediated spread of metabolic genes // *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1008.
116. Park H. S., Yoon Y. M., Jung S. J., Kim C. M., Kim J. M., Kwak J. H. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 60, no. 3. P. 568–574.
117. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., Durant L., Oxoby M., Gerusz V., Moreau F., Vongsouthi V., Maher K., Morrissey I., Soulama-Mouze C. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. Vol. 55, no. 10. P. 4692–4697.
118. Adams D. W., Errington J. Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring // *Nature Reviews Microbiology*. 2009. Vol. 7, no. 9. P. 642–653.
119. Pinho M. G., Kjos M., Veening J. W. How to get (a) round: mechanisms controlling growth and division of coccoid bacteria // *Nature reviews microbiology*. 2013. Vol. 11, no. 9. P. 601–614.
120. Haydon D. J., Stokes N. R., Ure R., Galbraith G., Bennett J. M., Brown D. R., Baker P. J., Barynin V. V., Rice D. W., Sedelnikova S. E., Heal J. R., Sheridan J. M., Aiwale S. T., Chauhan P. K., Srivastava A., Taneja A., Collins I., Errington J., Czaplewski L. G. An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity // *Science*. 2008. Vol. 321, no. 5896. P. 1673–1675.
121. Andreu J. M., Schaffner-Barbero, C., Huecas S., Alonso D., Lopez-Rodriguez M. L., Ruiz-Avila L. B., Núñez-Ramírez R., Llorca O., Martín-Galiano A. J. The antibacterial cell division inhibitor PC190723 is an FtsZ polymer-stabilizing agent that induces filament assembly and condensation // *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285, no. 19. P. 14239–14246.
122. Tan C. M., Therien A. G., Lu J., Lee S. H., Caron A., Gill C. J., Lebeau-Jacob C., Benton-Perdomo L., Monteiro J. M., Pereira P. M., Elsen N. L., Wu J., Deschamps K., Petcu M., Wong S., Daigneault E., Kramer S., Liang L., Maxwell E., Claveau D., Vaillancourt J., Skorey K., Tam J., Wang H., Meredith T. C., Sillaots S., Wang-Jarantow L., Ramtohul Y., Langlois E., Landry F., Reid J. C., Parthasarathy G., Sharma S., Baryshnikova A., Lumb K. J., Pinho M. G., Soisson S. M., Roemer T. Restoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility to β -lactam antibiotics // *Science translational medicine*. 2012. Vol. 4, no. 126. P. 126ra35–126ra35.
123. Ling L. L., Schneider T., Peoples A. J., Spoering A. L., Engels I., Conlon B. P., Mueller A., Schäberle T. F., Hughes D. E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V. A., Cohen D. R., Felix C. R., Fetterman K. A., Millett W. P., Nitti A. G., Zullo A. M., Chen C. Lewis K. A new antibiotic kills pathogen without detectable resistance // *Nature*. 2015. Vol. 517, no. 7535. P. 455–459.
124. Homma T., Nuxoll A., Gandt A. B., Ebner P., Engels I., Schneider T., Götz F., Lewis K., Conlon B. P. Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60, no. 11. P. 6510–6517.
125. Nesme J., Simonet P. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria // *Environmental Microbiology*. 2015. Vol. 17, no. 4. P. 913–930.
126. Pasquina L. W., Santa Maria J. P., Walker S. Teichoic acid biosynthesis as an antibiotic target // *Current Opinion in Microbiology*. 2013. Vol. 16, no. 5. P. 531–537.

127. Sewell E. W. C., Brown E. D. Taking aim at wall teichoic acid synthesis: new biology and new leads for antibiotics // *The Journal of Antibiotics*. 2014. Vol. 67, no. 1. P. 43–51.
128. Swoboda J. G., Meredith T. C., Campbell J., Brown S., Suzuki T., Bollenbach T., Malhowski A. J., Kishony R., Gilmore M. S., Walker S. Discovery of a small molecule that blocks wall teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* // *ACS Chemical Biology*. 2009. Vol. 4, no. 10. P. 875–883.
129. Wang H., Gill C. J., Lee S. H., Mann P., Zuck P., Meredith T. C., Murgolo N., She X., Kales S., Liang L., Liu J., Wu J., Maria J. S., Su J., Pan J., Hailey J., McGuinness D., Tan C. M., Flattery A., Walker S., Black T., Roemer T. Discovery of wall teichoic acid inhibitors as potential anti-MRSA β -lactam combination agents // *Chemistry & biology*. 2013. Vol. 20, no. 2. P. 272–284.
130. Richter S. G., Elli D., Kim H. K., Hendrickx A. P., Sorg J. A., Schneewind O., Missiakas D. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. Vol. 110, no. 9. P. 3531–3536.

References

1. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler Jr. V. G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*. 2015; 28 (3): 603–661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>.
2. Creech C. B., Al-Zubeidi D. N., Fritz S. A. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections *Infectious Disease Clinics. North America*. 2015; 29 (3): 429–464. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.007>.
3. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. URL: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/lobal-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.
4. Sharif S., Singh M., Kim S. J., Schaefer J. *Staphylococcus aureus* peptidoglycan tertiary structure from carbon-13 spin diffusion. *Journal of the American Chemical Society*. 2009; 131 (20): 7023–7030. doi: 10.1021/ja808971c.
5. Labischinski H. Consequences of the interaction of β -lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Medical microbiology and immunology*. 1992; 181 (5): 241–265. <https://doi.org/10.1007/BF00198846>.
6. De Lencastre H., Jonge B. L. M., Matthews P. R., Tomasz A. J. Antibiotic resistance as a stress response: complete sequencing of a large number of chromosomal loci in *Staphylococcus aureus* strain COL that impact on the expression of resistance to methicillin. *Microbial Drug Resistance*. 1999; 5 (3): 163–175. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.163>.
7. Labischinski H., Barnickel G., Bradaczek H., Giesbrecht P. On the Secondary and Tertiary Structure of Murein: Low and Medium- Angle X- Ray Evidence against Chitin- Based Conformations of Bacterial Peptidoglycan. *European Journal of Biochemistry*. 1979; 95 (1): 147–155. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1979.tb12949.x>.
8. Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology*. 2001; 11 (3): 25R–36R. <https://doi.org/10.1093/glycob/11.3.25R>.
9. Courtney, H. S., Hasty, D. L., Dale, J. B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. *Annals of medicine*. 2002; 34 (2): 77–87. <https://doi.org/10.1080/07853890252953464>.
10. Götz F., Peters G. Colonization of medical devices by coagulase- negative staphylococci. *Infections associated with indwelling medical devices*. 2000: 55–88. <https://doi.org/10.1128/9781555818067.ch4>.
11. Proctor R. A. Toward an understanding of biomaterial infections: a complex interplay between the host and bacteria. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000; 135 (1): 14–15.
12. Von Eiff C., Heilmann C., Peters G. New aspects in the molecular basis of polymer-associated infections due to staphylococci. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999; 18: 843–846.
13. Gerke C., Kraft A., Sußmuth R., Schweitzer O., Götz F. Characterization of the N-Acetylglucosaminyltransferase Activity Involved in the Biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* Polysaccharide Intercellular Adhesin. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273 (29): 18586–18593.
14. Sonohara R., Muramatsu N., Ohshima H., Kondo T. Difference in surface properties between *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* as revealed by electrophoretic mobility measurements. *Biophysical chemistry*. 1995; 55 (3): 273–277.
15. Peschel A., Otto M., Jack R. W., Kalbacher H., Jung G., Gotz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274 (13): 8405–8410.
16. Van Loosdrecht M. C., Lyklema J., Norde W., Schraa G., Zehnder A. The role of bacterial cell walls hydrophobicity in adhesion. *Applied and environmental microbiology*. 1987; 53 (8): 1893–1897.
17. Ghaedmohammadi S., Ahmadian G. The first report on the sortase-mediated display of bioactive protein A from *Staphylococcus aureus* (SpA) on the surface of the vegetative form of *Bacillus subtilis*. *Microbial Cell Factories*. 2021; 20: 1–11. doi: 10.1186/s12934-021-01701-4.
18. A Pathogen's Swiss Army Knife. Small Things Considered. URL: <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2009/03/a-pathogens-swiss-army-knife.html>.

19. Kopp U., Roos M., Wecke J., Labischinski H. Staphylococcal peptidoglycan interpeptide bridge biosynthesis: a novel antistaphylococcal target? *Microbial drug resistance*. 1996; 2 (1): 29–41. doi: 10.1089/mdr.1996.2.29.
20. Ambler R. P. The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. 1980; 289 (1036): 321–31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
21. Bonomo R. A. β -Lactamases: a focus on current challenges. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017; 7 (1): a025239. doi: 10.1101/cshperspect. a025239.
22. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chemical reviews*. 2002; 102 (12): 4501–4524. doi: 10.1021/cr000033x.
23. Palzkill T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations in altering the specificity of TEM, CTX-M, and KPC β -lactamases. *Frontiers in molecular biosciences*. 2018; 5): 16. doi: 10.3389/fmolb.2018.00016.
24. Bryan L. E. Mechanisms of plasmid mediated drug resistance. *Plasmids and Transposons*. Academic Press, 1980): 57–81.
25. Jensen S. O., Lyon B. R. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future microbiology*. 2009; 4 (5): 565–582.
26. Giesbrecht P., Kersten T., Maidhof H., Wecke J. Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. *Microbiology and molecular biology reviews*. 1998; 62 (4): 1371–1414.
27. Walsh C., Wenczewicz T. *Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities*. John Wiley & Sons, 2020.
28. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*. 2014; 159 (6): 1300–1311.
29. Massova I., Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42 (1): 1–17.
30. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111 (9): 1265–1273.
31. Hartman B. J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*. 1984; 158 (2): 513–516.
32. Peacock S. J., Paterson G. K. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual review of biochemistry*. 2015; 84 (1): 577–601.
33. Utsui Y., Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin-and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985; 28 (3): 397–403.
34. Lim D., Strynadka N. C. J. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature structural biology*. 2002; 9 (11): 870–876.
35. Pinho M. G., de Lencastre H., Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98 (19): 10886–10891.
36. Müller S., Wolf A. J., Iliev I. D., Berg B. L., Underhill D. M., Liu G. Y. Poorly cross-linked peptidoglycan in MRSA due to mecA induction activates the inflammasome and exacerbates immunopathology. *Cell host & microbe*. 2015; 18 (5): 604–612.
37. Paterson G. K., Harrison E. M., Holmes M. A. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*. 2014; 22 (1): 42–47.
38. DeLeo F. R., Otto M., Kreiswirth B. N., Chambers H. F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2010; 375 (9725): 1557–1568.
39. Uhlemann A. C., Otto M., Lowy F. D., DeLeo F. R. Evolution of community-and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution*. 2014; (21): 563–574.
40. Kim C., Mwangi M., Chung M., Milheirço C., de Lencastre H., Tomasz A. The mechanism of heterogeneous beta-lactam resistance in MRSA: key role of the stringent stress response // *PLoS One*. 2013; 8 (12): e82814.
41. Saravolatz L. D., Stein G. E., Johnson L. B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases*. 2011; 52 (9): 1156–1163.
42. Long S. W., Olsen R. J., Mehta S. C., Palzkill T., Cernoch P. L., Perez K. K., Musick W. L., Rosato A. E., Musser J. M. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58 (11): 6668–6674.
43. Lahiri S. D., Alm R. A. Potential of *Staphylococcus aureus* isolates carrying different PBP2a alleles to develop resistance to ceftaroline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71 (1): 34–40.
44. Schaumburg F., Peters G., Alabi A., Becker K., Idelevich E. A. Missense mutations of PBP2a are associated with reduced susceptibility to ceftaroline and ceftobiprole in African MRSA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71 (1): 41–44.
45. Zeng D., Debabov D., Hartsell T. L., Cano R. J., Adams S., Schuyler J. A., McMillan R., Pace J. L. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (12): a026989.

46. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical infectious diseases*. 2006; 42 (Supplement_1): S25–S34.
47. Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2014; 124 (7): 2836–2840.
48. Arbeit R. D., Maki D., Tally F. P., Campanaro E., Eisenstein B. I., Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38 (12): 1673–1681.
49. Bayer A. S., Schneider T., Sahl H. G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013; 1277 (1): P. 139–158.
50. Miller W. R., Bayer A. S., Arias C. A. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (11): a026997.
51. Ernst C. M., Staubitz P., Mishra N. N., Yang S. J., Hornig G., Kalbacher H., Bayer A. S., Kraus D., Peschel A. The bacterial defensin resistance protein MprF consists of separable domains for lipid lysinilation and antimicrobial peptide repulsion. *PLoS pathogens*. 2009; 5 (11): e1000660.
52. Ernst C. M., Peschel A. Broad-spectrum antimicrobial peptide resistance by MprF-mediated aminoacylation and flipping of phospholipids. *Molecular microbiology*. 2011; 80 (2): 290–299.
53. Wilson D. N. The A–Z of bacterial translation inhibitors. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2009; 44 (6): 393–433.
54. Wilson D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance // *Nature Reviews Microbiology*. 2014; 12 (1): 35–48.
55. Arenz S., Wilson D. N. Bacterial protein synthesis as a target for antibiotic inhibition. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (9): a025361.
56. Thomas C. M., Hothersall J., Willis C. L., Simpson T. J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8 (4): 281–289.
57. Nguyen F., Starosta A. L., Arenz S., Sohmen D., Dönhöfer A., Wilson D. N. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological chemistry*. 2014; 395 (5): 559–575.
58. Piddock L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2006; 4 (8): 629–636.
59. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2001; 65 (2): 232–260.
60. Testa R. T., Petersen P. J., Jacobus N. V., Sum P. E., Lee V. J., Tally F. P. In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycolcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993; 37 (11): 2270–2277.
61. McAleese F., Petersen P., Ruzin A., Dunman P. M., Murphy E., Projan S. J., Bradford P. A. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49 (5): 1865–1871.
62. Beabout K., Hamnerstrom T. G., Perez A. M., Magalhães B. F., Prater A. G., Clements T. P., Arias C. C., Saxer G., Shamoo Y. The ribosomal S10 protein is a general target for decreased tigecycline susceptibility // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015; 59 (9): 5561–5566.
63. Cox G., Ejim L., Stogios P. J., Koteva K., Bordeleau E., Evdokimova E., Sieron A. O., Savchenko A., Serio A. W., Krause K. M., Wright G. D. Plazomicin retains antibiotic activity against most aminoglycoside modifying enzymes. *ACS infectious diseases*. 2018; 4 (6): 980–987.
64. Ramirez M. S., Tolmasky M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates*. 2010; 13 (6): 151–171.
65. Long K. S., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56 (2): 603–612.
66. Locke J. B., Zurenko G. E., Shaw K. J., Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics. *Clinical infectious diseases*. 2014; 58 (suppl_1): S35–S42.
67. Crotty M. P., Krekel T., Burnham C. A. D., Ritchie D. J. New gram-positive agents: the next generation of oxazolidinones and lipoglycopeptides // *Journal of clinical microbiology*. 2016; 54 (9): 2225–2232.
68. Schwarz S., Shen J., Kadlec K., Wang Y., Michael G. B., Feßler A. T., Vester B. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016; 6 (11): a027037.
69. Allington D. R., Rivey M. P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clinical therapeutics*. 2001; 23 (1): 24–44.
70. Shore A. C., Lazaris A., Kinnevey P. M., Brennan O. M., Brennan G. I., O'Connell B., Feßler A. T., Schwarz S., Coleman D. C. First report of cfr-carrying plasmids in the pandemic sequence type 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* staphylococcal cassette chromosome mec type IV clone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60 (5): 3007–3015.
71. Kehrenberg C., Schwarz S., Jacobsen L., Hansen L. H., Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Molecular microbiology*. 2005; 57 (4): 1064–1073.

72. Kehrenberg C., Meunier D., Targant H., Cloeckaert A., Schwarz S., Madec J. Y. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 58 (1): 13–17.
73. Foster T. J. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria. *Microbiological reviews*. 1983; 47 (3): 361–409.
74. Allignet J., El Solh N. Comparative analysis of staphylococcal plasmids carrying three streptogramin-resistance genes: *vat*–*vgb*–*vga*. *Plasmid*. 1999; 42 (2): 134–138.
75. Haroche J., Morvan A., Davi M., Allignet J., Bimet F., El Solh N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41 (2): 586–591.
76. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995; 39 (3): 577–585.
77. Roberts M. C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L. B., Rood J., Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999; 43 (12): 2823–2830.
78. Sharkey L. K. R., Edwards T. A., O'Neill A. J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *MBio*. 2016; 7 (2): 10.1128/mbio.01975-15.
79. Wilson D. N. The ABC of ribosome-related antibiotic resistance. *MBio*. 2016; 7 (3): P. 10.1128/mbio.00598-16.
80. Andriole V. T. The quinolones: past, present, and future. *Clinical infectious diseases*. 2005; 41 (Supplement_2): S113–S119.
81. Wang J. C. *Annals Reviews. Biochemistry*. 1996; 65: 635.
82. Hooper D. C. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *The Lancet infectious diseases*. 2002; 2 (9): 530–538.
83. Hooper D. C., Jacoby G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York academy of sciences*. 2015; 1354 (1): 12–31.
84. Andersson D. I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*. 2014; 12 (7): 465–478.
85. Nagel M., Reuter T., Jansen A., Szekat C., Bierbaum G. Influence of ciprofloxacin and vancomycin on mutation rate and transposition of IS256 in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2011; 301 (3): 229–236.
86. Yu J. L., Grinius L., Hooper D. C. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes. *Journal of bacteriology*. 2002; 184 (5): 1370–1377.
87. Truong-Bolduc Q. C., Dunman P. M., Strahilevitz J., Projan S. J., Hooper D. C. MgrA is a multiple regulator of two new efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. 2005; 187 (7): 2395–2405.
88. Truong-Bolduc Q. C., Strahilevitz J., Hooper D. C. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50 (3): 1104–1107.
89. Lesch J. E. *The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine*. Oxford University Press; 2007.
90. Wormser G. P., Keusch G. T., Heel R. C. Co-trimoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole) an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy. *Drugs*. 1982; 24: 459–518.
91. Hampele I. C., D'Arcy A., Dale G. E., Kostrewa D., Nielsen J., Oefner C., Page M. G., Schönfeld H. J., Stüber D., Then R. L. Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus*. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 268 (1): 21–30.
92. Hitchings G. H., Burchall J. J. Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. 1965; 27: 417–468.
93. Goldberg E., Bishara J. Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 (1): 8–17.
94. Dale G. E., Broger C., D'Arcy A., Hartman P. G., DeHoogt R., Jolidon S., Kompis I., Labhardt A. M., Langen H., Locher H., Page M. G., Stüber D., Then R. L., Wipf B., Oefner C. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 266 (1): 23–30.
95. Rouch D. A., Messerotti L. J., Loo L. S. L., Jackson C. A., Skurray R. A. Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257. *Molecular microbiology*. 1989; 3 (2): 161–175.
96. Kadlec K., Schwarz S. Identification of a novel trimethoprim resistance gene, *dfrK*, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene *tet* (L). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53 (2): 776–778.
97. Sekiguchi J., Tharavichitkul P., Miyoshi-Akiyama T., Chupia V., Fujino T., Araake M., Irie A., Morita K., Kuratsuji T., Kirikae T. Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM. S2 (IMCJ1454). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49 (9): 3948–3951.

98. den Heijer C. D. J., van Bijnen E. M. E., Paget W. J., Pringle M., Goossens H., Bruggeman C. A., Schellevis F. G., Stobberingh E. E., APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *The Lancet infectious diseases*. 2013; 13 (5): 409–415.
99. Nurjadi D., Olalekan A. O., Layer F., Shittu A. O., Alabi A., Ghebremedhin B., Schaumburg F., Hofmann-Eifler J., van Genderen P. J. J., Caumes E., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Herrmann M., Kern W. V., Abdulla S., Grobusch M. P., Kremsner P. G., Wolz C., Zanger P. Emergence of trimethoprim resistance gene *dfpG* in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (9): 2361–2368.
100. Nurjadi D., Schäfer J., Friedrich-Jänicke B., Mueller A., Neumayr A., Calvo-Cano A., Goorhuis A., Molhoek N., Lagler H., Kantele A., van Genderen P. J. J., Gascon J., Grobusch M. P., Caumes E., Hatz C., Fleck R., Mockenhaupt F. P., Zanger P. Predominance of *dfpG* as determinant of trimethoprim resistance in imported *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21 (12): 1095.e5–1095.e9.
101. Reshedko G. K., Avdeeva T. G., Ivanchik N. V., and Shunzhas O. S. Antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated from young children with skin and soft tissue infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2009; 11 (4): 356–361.
102. Oefner C., Bandera M., Haldimann A., Laue H., Schulz H., Mukhija S., Parisi S., Weiss L., Lociuero S., Dale G. E. Increased hydrophobic interactions of iclaprim with *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63 (4): 687–698.
103. Krievins D., Brandt R., Hawser S., Hadvary P., Islam K. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53 (7): 2834–2840.
104. Campbell E. A., Korzheva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001; 104 (6): 901–912.
105. Aubry-Damon H., Soussy C. J., Courvalin P. Characterization of mutations in the *rpoB* gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (10): 2590–2594.
106. Wichelhaus T. A., Schäfer V., Brade V., Böddinghaus B. Molecular characterization of *rpoB* mutations conferring cross-resistance to rifamycins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999; 43 (11): 2813–2816.
107. Russell C. D., Lawson McLean A., Saunders C., Laurensen I. F. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review. *Journal of Medical Microbiology*. 2014; 63 (6): 841–848.
108. Parsons J. B., Rock C. O. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery? *Current Opinion in Microbiology*. 2011; 14 (5): 544–549.
109. Yao J., Rock C. O. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) antibiotics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016; 6 (3): a027045.
110. Payne D. J., Miller W. H., Berry V., Brosky J., Burgess W. J., Chen E., DeWolf Jr. W. E., Fosberry A. P., Greenwood R., Head M. S., Heerding D. A., Janson C. A., Jaworski D. D., Keller P. M., Manley P. J., Moore T. D., Newlander K. A., Pearson S., Polizzi B. J., Qiu X., Rittenhouse S. F., Slater-Radosti C., Salyers K. L., Seefeld M. A., Smyth M. G., Takata D. T., Uzinskas I. N., Vaidya K., Wallis N. G., Winram S. B., Yuan C. K. Y., Huffman W. F. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46 (10): 3118–3124.
111. Kaplan N., Albert M., Awrey D., Bardouniotis E., Berman J., Clarke T., Dorsey M., Hafkin B., Ramnauth J., Romanov V., Schmid M. B., Thalakada R., Yethon J., Pauls H. W. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56 (11): 5865–5874.
112. Flamm R. K., Rhomberg P. R., Kaplan N., Jones R. N., Farrell D. J. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015; 59 (5): 2583–2587.
113. Latimer J., Forbes S., McBain A. J. Attenuated virulence and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* following sublethal exposure to triclosan // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56 (6): 3092–3100.
114. Heath R. J., Rubin J. R., Holland D. R., Zhang E., Snow M. E., Rock C. O. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274 (16): 11110–11114.
115. Furi L., Haigh R., Al Jabri Z. J., Morrissey I., Ou H. Y., León-Sampedro R., Martínez J. L., Coque T. M., Oggioni M. R. Dissemination of novel antimicrobial resistance mechanisms through the insertion sequence mediated spread of metabolic genes. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1008.
116. Park H. S., Yoon Y. M., Jung S. J., Kim C. M., Kim J. M., Kwak J. H. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60 (3): 568–574.

117. Escaich S., Prouvensier L., Saccomani M., Durant L., Oxoby M., Gerusz V., Moreau F., Vongsouthi V., Maher K., Morrissey I., Soulama-Mouze C. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55 (10): 4692–4697.
118. Adams D. W., Errington J. Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7 (9): 642–653.
119. Pinho M. G., Kjos M., Veening J. W. How to get (a) round: mechanisms controlling growth and division of coccoid bacteria. *Nature reviews microbiology*. 2013; 11 (9): 601–614.
120. Haydon D. J., Stokes N. R., Ure R., Galbraith G., Bennett J. M., Brown D. R., Baker P. J., Barynin V. V., Rice D. W., Sedelnikova S. E., Heal J. R., Sheridan J. M., Aiwale S. T., Chauhan P. K., Srivastava A., Taneja A., Collins I., Errington J., Czaplewski L. G. An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity. *Science*. 2008; 321 (5896): 1673–1675.
121. Andreu J. M., Schaffner-Barbero, C., Huecas S., Alonso D., Lopez-Rodriguez M. L., Ruiz-Avila L. B., Núñez-Ramírez R., Llorca O., Martín-Galiano A. J. The antibacterial cell division inhibitor PC190723 is an FtsZ polymer-stabilizing agent that induces filament assembly and condensation. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285 (19): 14239–14246.
122. Tan C. M., Therien A. G., Lu J., Lee S. H., Caron A., Gill C. J., Lebeau-Jacob C., Benton-Perdomo L., Monteiro J. M., Pereira P. M., Elsen N. L., Wu J., Deschamps K., Petcu M., Wong S., Daigneault E., Kramer S., Liang L., Maxwell E., Claveau D., Vaillancourt J., Skorey K., Tam J., Wang H., Meredith T. C., Sillaots S., Wang-Jarantow L., Ramtohul Y., Langlois E., Landry F., Reid J. C., Parthasarathy G., Sharma S., Baryshnikova A., Lumb K. J., Pinho M. G., Soisson S. M., Roemer T. Restoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility to β -lactam antibiotics. *Science translational medicine*. 2012; 4 (126): 126ra35–126ra35.
123. Ling L. L., Schneider T., Peoples A. J., Spoering A. L., Engels I., Conlon B. P., Mueller A., Schäberle T. F., Hughes D. E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V. A., Cohen D. R., Felix C. R., Fetterman K. A., Millett W. P., Nitti A. G., Zullo A. M., Chen C., Lewis K. A new antibiotic kills pathogen without detectable resistance. *Nature*. 2015; 517 (7535): 455–459.
124. Homma T., Nuxoll A., Gandt A. B., Ebner P., Engels I., Schneider T., Götz F., Lewis K., Conlon B. P. Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016; 60 (11): 6510–6517.
125. Nesme J., Simonet P. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. *Environmental Microbiology*. 2015; 17 (4): 913–930.
126. Pasquina L. W., Santa Maria J. P., Walker S. Teichoic acid biosynthesis as an antibiotic target. *Current Opinion in Microbiology*. 2013; 16 (5): 531–537.
127. Sewell E. W. C., Brown E. D. Taking aim at wall teichoic acid synthesis: new biology and new leads for antibiotics. *The Journal of Antibiotics*. 2014; 67 (1): 43–51.
128. Swoboda J. G., Meredith T. C., Campbell J., Brown S., Suzuki T., Bollenbach T., Malhowski A. J., Kishony R., Gilmore M. S., Walker S. Discovery of a small molecule that blocks wall teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus*. *ACS Chemical Biology*. 2009; 4 (10): 875–883.
129. Wang H., Gill C. J., Lee S. H., Mann P., Zuck P., Meredith T. C., Murgolo N., She X., Kales S., Liang L., Liu J., Wu J., Maria J. S., Su J., Pan J., Hailey J., McGuinness D., Tan C. M., Flattery A., Walker S., Black T., Roemer T. Discovery of wall teichoic acid inhibitors as potential anti-MRSA β -lactam combination agents. *Chemistry & biology*. 2013; 20 (2): 272–284.
130. Richter S. G., Elli D., Kim H. K., Hendrickx A. P., Sorg J. A., Schneewind O., Missiakas D. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (9): 3531–3536.

Информация об авторах

И. С. Степаненко, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: umahkina@mail.ru;

В. А. Косов, аспирант кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

Л. В. Михайлова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0009-1432-048X, e-mail: L.V.Vasilenko@mail.ru;

А. С. Тимофеева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0009-7483-7245, e-mail: annapitersen@mail.ru.

Information about the authors

I. S. Stepanenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: ymahkina@mail.ru;

V. A. Kosov, postgraduate student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

L. V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0009-1432-048X, e-mail: L.V.Vasilenko@mail.ru;

A. S. Timofeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0009-7483-7245, e-mail: annapitersen@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 10.09.2024; одобрена после рецензирования 02.06.2025; принята к публикации 26.06.2025.

The article was submitted 10.09.2024; approved after reviewing 02.06.2025; accepted for publication 26.06.2025.