

Применение бактериоцинов, включая микроцины: настоящее и будущее

*М. Г. ТЕЙМУРАЗОВ, И. М. КОВАЛЕНКО, О. Е. ХОХЛОВА

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболensk, Россия

Резюме

В последние десятилетия бактериоцины активно изучают как антимикробные соединения. Бактериоцины, в основном, использовались в качестве пищевых консервантов, однако в настоящее время они вызывают повышенный интерес как потенциальные клинические антимикробные препараты и возможные иммуномодулирующие агенты. Инфекции, вызванные бактериями, устойчивыми к антибиотикам, были объявлены глобальной угрозой общественному здравоохранению. Бактериоцины представляют собой потенциальное решение этой всемирной угрозы благодаря их широкому или узкому спектру действия против бактерий, устойчивых к антибиотикам. В частности, несмотря на их роль как природных альтернатив химическим консервантам в обеспечении безопасности пищевых продуктов, нисин остаётся единственным бактериоцином, одобренным регулируемыми органами в качестве пищевого консерванта. В статье освещены данные о безопасности применения бактериоцинов и их возможной токсичности, что может представлять барьер для более широкого их использования в медицине и отраслях промышленности. В статье описаны последние тенденции в разработке препаратов на основе бактериоцинов, их эффективности, спектре антимикробной активности и механизмах воздействия на микроорганизмы.

Ключевые слова: антимикробные пептиды; бактериоцины; микроцины; механизм действия; спектр антимикробной активности; препараты

Для цитирования: Теймуразов М. Г., Коваленко И. М., Хохлова О. Е. Применение бактериоцинов, включая микроцины: настоящее и будущее. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (9–10): 71–85. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-71-85>. EDN: JCQLUN.

Application of Bacteriocins in Practice, Including Microcins: the Present and the Future

*MARAT G. TEYMURAZOV, ILYA M. KOVALENKO, OLGA E. KHOKHLOVA

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, Obolensk, Russia

Abstract

In recent decades, bacteriocins have been actively studied as antimicrobial compounds. Bacteriocins have been primarily used to preserve food, but they are currently of increasing interest as potential clinical antimicrobial agents and possible immunomodulatory agents. Infections caused by antibiotic-resistant bacteria have been declared a global public health threat. Bacteriocins represent a potential solution to this worldwide threat due to their broad- or narrow-spectrum activity against antibiotic-resistant bacteria. In particular, despite their role as natural alternatives to chemical preservatives in ensuring food safety, nisin remains the only bacteriocin approved by regulatory authorities for food preservation. The article highlights data on the safety of bacteriocins and their possible toxicity, which may become a barrier to their wider use in medicine and industry. The article describes the latest trends in the development of bacteriocin-based drugs, their effectiveness, spectrum of antimicrobial activity, and mechanisms of action on microorganisms.

Keywords: Antimicrobial peptides; bacteriocins; microcins; mechanism of action; spectrum of antimicrobial activity; drugs

For citation: Teymurazov M. G., Kovalenko I. M., Khokhlova O. E. Application of bacteriocins in practice, including microcins: the present and the future. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (9–10): 71–85. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-71-85>. EDN: JCQLUN.

Введение

Антагонизм между микроорганизмами, когда одна культура подавляет рост другой за счёт веществ антимикробного происхождения, является

достаточно распространённым явлением, которое могли наблюдать в своей практике микробиологи. Эра антибиотиков с пиком создания новых антимикробных химиопрепаратов (АМП),

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: marat_teymurazov@mail.ru



EDN: JCQLUN

*Correspondence to:
E-mail: marat_teymurazov@mail.ru



приходящимся на 60–70-х гг. XX в., настроил исследователей на оптимизм в отношении борьбы с патогенными бактериями и решении проблемы инфекционных заболеваний. С достижениями в диагностике инфекционных заболеваний, получением синтетических антибиотиков при помощи промышленной органической химии, биотехнологии казалось, что лечение инфекции будет сводиться лишь к правильному подбору препарата. Но уже к концу XX в. стало очевидно, что место наиболее эпидемически опасных инфекций, заболеваемость которых удалось снизить в том числе благодаря вакцинации, заняли возбудители инфекционных заболеваний «второго плана» — условно-патогенные микроорганизмы, которые вызывали ранее меньшую озабоченность в силу меньшей контагиозности и смертности. Отчасти, именно широкое применение АМП способствовало эволюции таких микроорганизмов, как представителей ESKAPE патогенов, включающих микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. При этом, представители указанных видов ESKAPE патогенов зачастую являются представителями нормально микрофлоры человека и животных, что также определяет трудности в разработке антимикробных препаратов и вакцин.

Открытие учёными антимикробных пептидов (АП) создало предпосылки если не решения проблемы инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикоустойчивыми патогенами, но корректировки методов лечения и профилактики оппортунистических и пищевых инфекций. Помимо этого, существует несколько групп разрабатываемых учёными препаратов, являющихся альтернативой АМП и проявляющих активность в отношении антибиотикоустойчивых патогенов, каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки, одной из них является группа пробиотических препаратов [1–3]. Одним из несомненных достоинств АП является узкий спектр активности, который не затрагивает представителей нормальной микрофлоры, а также некоторых представителей близкородственных видов, имеющих гены, кодирующие белки иммунитета к соответствующим бактериоцинам. На сегодняшний момент установлено, что АП способны продуцировать многие микроорганизмы, основной функцией которых является регулирование общей внутривидовой и близкородственной популяции микроорганизмов, и возможно АП играют роль в «quorum sensing».

В данной обзорной статье представлены данные по изучению различных бактериоцинов, включая микроцины и перспективы исследова-

ний препаратов на их основе; а также возможности их применения в практике.

I. Гипотеза происхождения АП их роль в жизнедеятельности бактерий

Биоактивные пептиды, известные как бактериоцины, привлекают внимание многих исследователей уже на протяжении порядка 100 лет, в связи с их потенциалом как альтернативы АМП в возможном лечении инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также дрожжеподобными грибами. При анализе публикационной активности авторов на темы, связанные с изучением бактериоцинов, установлено, что максимальное количество работ приходится на последнее десятилетие (рис. 1). Данные белковые молекулы обладают различными механизмами действия в отношении микроорганизмов. Например, микроцины — пептидные молекулы, блокирующие жизненно важные функции клетки-мишени, могут действовать следующим образом: путём образования пор в бактериальной мембране (MscV, MscE492, MscL); ингибирования аспартил-тРНК-синтетазы, необходимой для синтеза белка (MscC); ингибирования ДНК-гиразы GyrB, что приводит к двойным разрывам ДНК (MscB17); блокируют вторичный канал РНК-полимеразы, нарушая транскрипцию; ингибируя клеточное дыхание воздействуя на цитохромы, (MscJ25); нарушая клеточный протонный канал (MscH47 и, вероятно, MscM и MscI) или АТФ-синтетазу (MscH47).

С позиции продукции бактериоцинов особый интерес представляют молочнокислые бактерии, которые относительно безопасны и широко применяются в пищевой промышленности [4]. Эти микроорганизмы могут быть перспективными кандидатами для производства бактериоцинов в целях биоконтроля патогенов в пищевых продуктах, так как они обладают уникальными свойствами, включая высокую продуктивность и адаптивные механизмы выживания в различных условиях [5]. Возможность использования бактериоцинов для биоконсервации пищевых продуктов может варьировать в зависимости от типа продукта и желаемого эффекта [6]. Инокуляция продуктов специфичными штаммами, продуцирующими бактериоцины, может быть одним из вариантов биоконсервации, а также возможно введение уже очищенных или полуочищенных бактериоцинов, что может привести к сохранению пищевых продуктов и продлению срока годности [7].

В публикациях приводятся данные о возможности получения бактериоцинов из штаммов представителей нормальной микрофлоры человека, животного происхождения, а также выде-

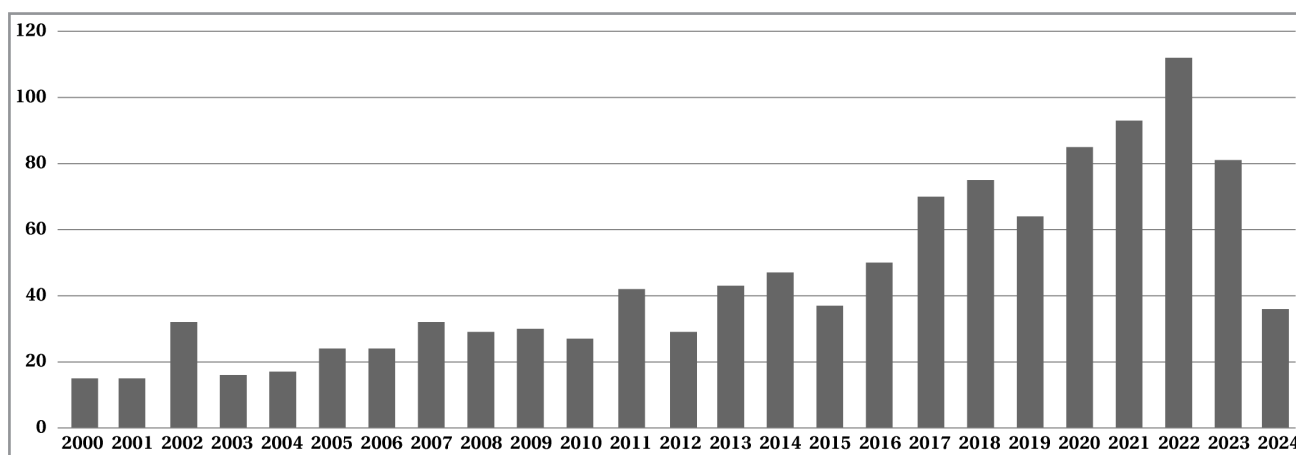


Рис. 1. Диаграмма публикаций научных работ с тематикой «Бактериоцины» на электронной площадке PubMed.
Fig. 1. Diagram of research papers on the topic of «Bacteriocins» on the PubMed electronic platform.

ленных из пищевых продуктов [8–10]. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта, способные к секреции бактериоцинов, представлены разнообразными видами, включая лактобациллы, энтерококки, стрептококки, стафилококки и др. Их активность способствует укреплению иммунных механизмов организма, обеспечивая неспецифическую защиту от патогенов. Кроме того, бактериоцины, действуя как медиаторы, могут усиливать функцию иммунной системы, способствуя подавлению роста других бактерий и взаимодействуя с различными факторами иммунной защиты организма [11–13].

II. Номенклатура АП, разработка генно-инженерных конструкций

В настоящее время классификация бактериоцинов является непростой задачей, сложность которой обусловлена их большим разнообразием как по структурной организации бактериоцинов, так и по их механизму действия и активности в отношении разных групп микроорганизмов. Это затрудняет использование различных классификаций и может привести к некоторой путанице. Так же определённые трудности вызывает открытие/создание новых бактериоцинов, которые не всегда можно соотнести с существующей классификацией из-за перекрывающихся структурных, функциональных и генетических характеристик.

Для систематизации АМ были созданы различные базы данных, например, такие как APD3 [14], где бактериоцины распределили по различным классам в зависимости молекулярного состава, структуры и их модификаций [15–17].

Одним из важных различий при классификации бактериоцинов является их продукция грамположительными или грамотрицательными бактериями (рис. 2).

1. Характеристика бактериоцинов, продуцируемых грамположительными бактериями. К бактериоцинам I класса, называемым лантибиотиками, лассопептидами, сактибиотиками, тиопептидами и др., относятся пептиды, содержащие два модифицированных аминокислотных остатка — лантионин и метиллантионин, образующихся после трансляции, в результате чего формируются аминокислоты — лантионин, β -метиллантионин, дегидробутирин и др [18]. Такие бактериоцины представляют собой мелкие пептиды (<5 кДа), обладающие мембранной активностью (см. рис. 2) [19]. Широко известным представителем данной группы является низин (в английской литературе Nisin), являющийся наиболее подробно изученным лантибиотиком и одобрен FDA для использования в качестве пищевого консерванта [20]. Также достаточно изученными представителями бактериоцинов I класса являются лактицин 481 (lacticin 481), карноцин U49 (carnocin U49), лактоцин S (lactocin S). Бактериоцины подкласса Ia, к которым относится низин, состоят из катионных, гидрофобных пептидов, которые образуют поры в мембранах-мишенях и имеют более гибкую структуру по сравнению с бактериоцинами подкласса Ib. Бактериоцины подкласса Ib, которые являются глобулярными пептидами, амфифильны или имеют суммарный отрицательный заряд.

Ко II классу бактериоцинов относят мелкие, немодифицированные, термостойкие пептиды (<10 кДа), обладающие антимикробной активностью. Представителей данного класса подразделяют на несколько подклассов: IIa — линейные пептидоподобные пептиды; IIb — бактериоцины с двумя пептидами, дополняющими друг друга для лучшей антимикробной активности; IIc — это лидерные бактериоцины, не имеющие последовательного сходства с другими классами; IId — немодифицированные, линейные, непептидо-

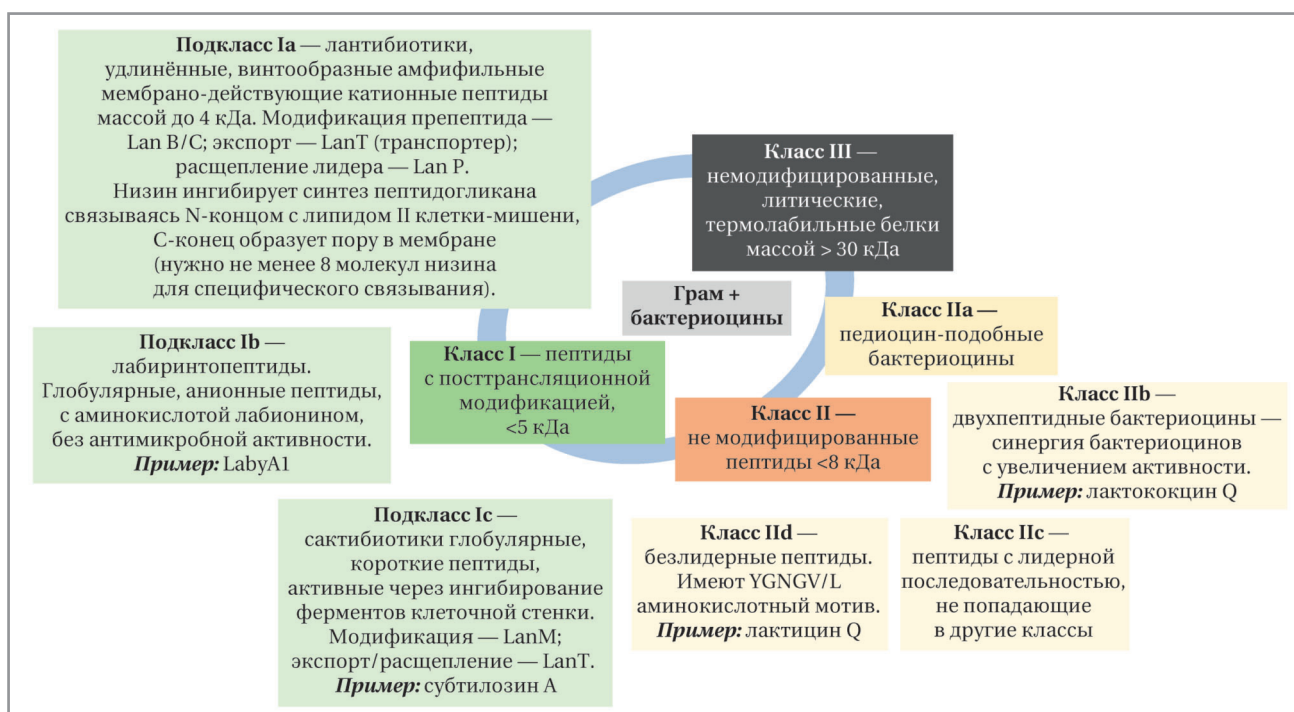


Рис. 2. Схема классификации бактериоцинов, продуцируемых грамположительными бактериями.
Fig. 2. Classification scheme of bacteriocins produced by gram-positive bacteria.

циноподобные бактериоцины, отличительной особенностью которых является отсутствие лидерного пептида [21, 22].

Отличительным признаком педиоцин-подобных бактериоцинов является наличие последовательности YGNG(V/L), называемой «педиоциновым боксом» («pediocin box») и, как правило, входящей в состав более крупного мотива, стабилизированного дисульфидной связью и расположенного в N-концевой части молекулы: YGNG(V/L)XCX (K/N)XXC, где X — любые полярные (заряжённые или незаряжённые) аминокислотные остатки. У бактериоцинов этого подкласса есть специфический рецептор для связывания с клеткой-мишенью — белок Map-PTS. Он служит мишенью для докинга, но не участвует в формировании поры. По всей вероятности, иммобилизация пептида на поверхности мембраны путём гибридизации с периплазматическим доменом резко повышает его локальную концентрацию и вероятность встраивания C-концевой части в липидный бислой. Данная модель даёт ответ на вопрос, почему бактерии, лишённые Map-PTS группы I, а также липосомы могут становиться мишенями для педиоцин-подобных бактериоцинов при добавлении последних в высоких (микромольных) концентрациях. Вместе с тем, о структуре пор, образуемых бактериоцинами в мембране как в присутствии рецептора, так и в его отсутствие, в настоящее время ничего не известно (см. рис. 2). [23].

Среди новых и уникальных бактериоцинов II класса стоит отметить бактериоцин класса IIb —

бактофенцин A. Он обладает такими свойствами, как высокая катионная активность, и имеет некоторое сходство с эукариотическими катионными антимикробными пептидами. Другим его важным свойством является то, что он проявляет иммунитет, опосредованный гомологом dltB [24, 25].

Бактериоцины III класса (иногда называемые бактериолизинами) состоят из крупных (>30 кДа) термолабильных пептидов [26, 27]. Примеры включают зооцин A, лизостафин, энтеролизин A и хелеветицин M, J и V, которые обладают эндопептидазоподобной активностью в отношении пептидогликана и вызывают разрушение клеточной стенки грамположительных бактерий [28, 29].

2. Характеристика бактериоцинов, продуцируемых грамотрицательными бактериями.

Среди бактериоцинов, продуцируемых грамотрицательными бактериями наиболее изученными являются колицины и микроцины, продуцируемые *Escherichia coli*, а также колициноподобные бактериоцины, такие как пиоцины S-типа, синтезируемые *P. aeruginosa* и *Klebsiella* spp.

Колицины представляют собой большие белки с массой от 30 до 80 кДа, которые имеют узкий спектр антимикробной активности. Эти бактериоцины направлены против филогенетически близких видов, таких как другие штаммы *E. coli*. Существует несколько механизмов действия колицинов: образование пор в клеточной мембране некоторыми колицинами, такими как колицин A и E1, за счёт связывания с клеточной мембраной бактерии и создания в ней поры, что приводит к утечке ионов и нарушению осмотического ба-

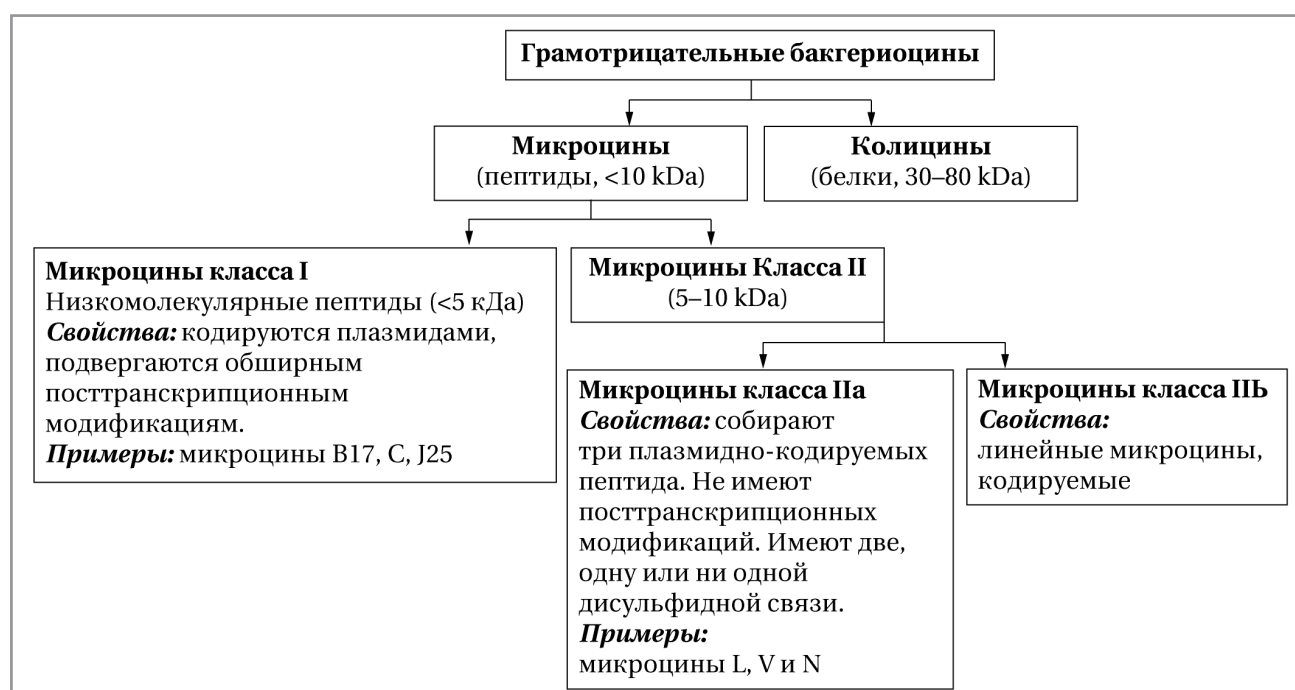


Рис. 3. Классификация рибосомально синтезируемых бактериоцинов грамотрицательными бактериями.
Fig. 3. Classification of bacteriocins ribosomally synthesized by gram-negative bacteria.

ланса и приводит к гибели клетки; колицин ЕЗ действует как рибонуклеаза, разрушая рибосомную РНК и ингибируя синтез белков в целевых клетках, что делает штаммы особенно эффективными в борьбе с конкурирующими бактериями; нарушение синтеза пептидогликана колицинами, такими как колицин М, за счёт ингибирования ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана, что приводит к лизису клеточной стенки и гибели бактерии. Гены колицинов локализуются на плазмидах, что способствует их горизонтальному переносу между бактериями. Структурные гены, кодирующие колицины, сопровождаются генами, отвечающими за иммунитет бактерии к собственным колицинам и за лизис клеток в процессе секреции бактериоцина [30–32] (рис. 3).

Микроцины — это небольшие антимикробные пептиды с массой от 1 до 10 кДа, которые также обладают узкой антимикробной активностью. В отличие от колицинов, микроцины могут быть закодированы как на плазмидах, так и на хромосомах, что делает их генетически разнообразными. Микроцины делятся на два основных подкласса: подкласс I — микроцины с массой менее 5 кДа, которые подвергаются посттрансляционным модификациям, что придаёт им дополнительные свойства, такие как стабильность в жёстких условиях окружающей среды и увеличение спектра антимикробного действия, например микроцины J25 (рис. 4, 5), B17 и E492 [33–35]; подкласс II — микроцины массой от 5 до 10 кДа, которые могут быть как модифицированными, так и не модифицированными пептидами, например,

микроцины V и H47, действуют путём ингибирования ключевых ферментов в клетках-мишенях или используют системы захвата железа (сидерофоры) для проникновения в клетку [36, 37]. Микроцины демонстрируют большое разнообразие в структуре и функциях благодаря различным посттрансляционным модификациям и разнообразию механизмов действия. Например, микроцин J25 ингибирует РНК-полимеразу бактерий, блокируя транскрипцию, а микроцин E492 может взаимодействовать с мембранами бактерий через сидерофороподобные структуры, что делает его особенно эффективным против патогенов, зависящих от железа [38, 39] (см. рис. 4, 5).

Микроцин E492 — низкомолекулярный (7887 Да) порообразующий микроцин, продуцируемый *K. pneumoniae* и *E. coli*, имеющий широкий спектр действия — штаммы бактерий семейства Enterobacteriaceae. В клетках бактерий микроцин E492 находится в двух фазах: немодифицированной амилоидной (прионоподобной) и модифицированной активной. Длина оперона синтеза микроцина E492 составляет около 13 тыс. п. н., в него включены не менее 10 генов. Кроме того, на этом же опероне локализованы другие гены, для которых не установлена принадлежность к синтезу микроцина E492 (рис. 6). Оперон синтеза микроцина V расположен на плазмиде ColV, включает в себя структурный ген (*cvaC*), два гена секреции (*cvaB* и *cvaA*) и ген иммунитета против колицина (*cvi*). Микроцин J25 — плазмиднокодируемый бактериоцин, оперон его синтеза включает ген-прекур-

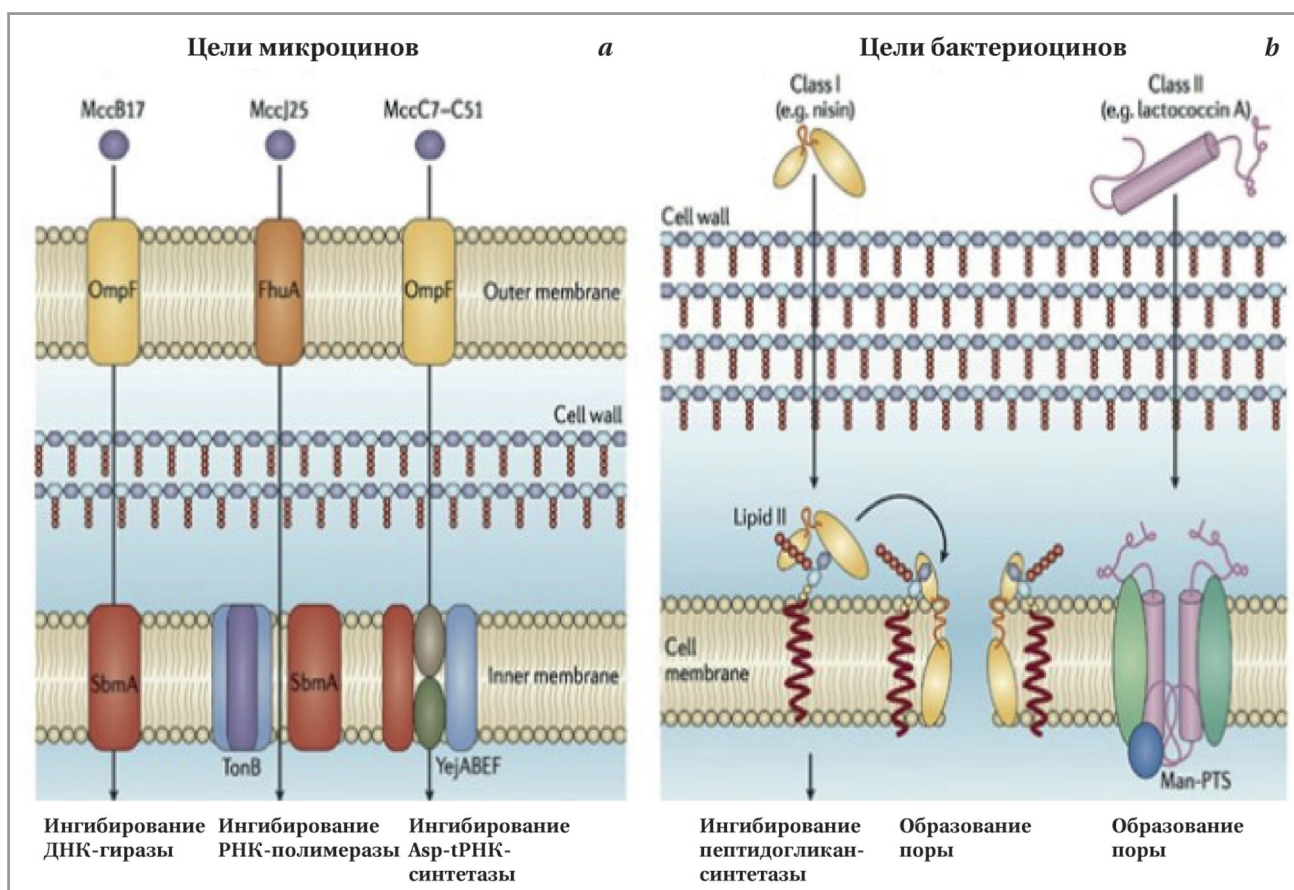


Рис. 4. Механизм действия бактериоцинов на клетки-мишени.

Примечание. *a* — микроцины, например, MccB17, MccJ25 и MccC7-C51 ингибируют ДНК-гиразу, РНК-полимеразу и аспартил-тРНК-синтетазу, соответственно, тогда как MccE492 функционирует за счёт образования пор. *b* — антибиотики и некоторые бактериоцины класса II ингибируют синтез клеточной стенки путём связывания с липидами I и II (незаменимыми предшественниками синтеза клеточной стенки). Это связывание делает транс-пептидазу и трансглюкозилазу неспособными использовать липид II, ингибируя синтез пептидогликанов [38].

Fig. 4. Mechanism of action of bacteriocins on target cells.

Note. *a* — microcins such as MccB17, MccJ25, and MccC7-C51 inhibit DNA gyrase, RNA polymerase, and aspartyl-tRNA synthetase, respectively, whereas MccE492 functions by forming pores. *b* — antibiotics and some class II bacteriocins inhibit cell wall synthesis by binding to lipids I and II (essential precursors for cell wall synthesis). This binding renders transpeptidase and transglycosylase unable to utilize lipid II, inhibiting peptidoglycan synthesis [38].

сор (*mcjA*), два гена белков-модификаторов (*mcjB* и *mcjC*), а также ген белка-экспортёра (*mcjD*).

III. Препараты на основе бактериоцинов, разрешённые в мире

В последние годы проведены исследования и разработаны новые перспективные препараты на основе бактериоцинов, находящихся на разных стадиях доклинических и клинических испытаний. Вот несколько примеров таких препаратов с доказанной эффективностью в различных областях.

1. Низин — бактериоцин показал свою эффективность в доклинических испытаниях против различных патогенных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы. В исследовании, проведённом в 2021 г., была продемонстрирована эффективность низина против метициллинорезистент-

ного *Staphylococcus aureus* (MRSA) в модели инфекций кожи у мышей [40]. В настоящее время используется в качестве консерванта пищевых продуктов.

2. Бактериоцин, продуцируемый *Lactobacillus salivarius* для лечения вагинальных инфекций. Доклинические испытания показали, что бактериоцин АВР-118, продуцируемый *L. salivarius*, эффективен при бактериальном вагинозе [41].

3. Педиоцин для лечения мастита у коров. Педиоцин был протестирован на коровах с маститом и показал высокую эффективность в снижении бактериальной нагрузки [42].

4. Энтероцин для профилактики желудочно-кишечных инфекций у свиней. Энтероцин А был протестирован на свиньях и показал способность значительно снижать частоту желудочно-кишечных инфекций. Проведённые испытания в 2021 г. на моделях кишечных инфекций у свиней подтвердили его эффективность [43].

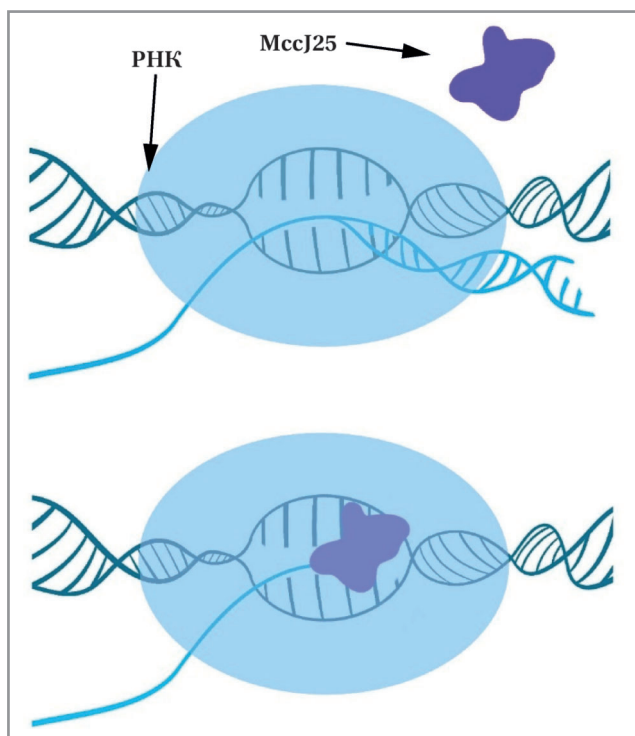


Рис. 5. Механизм действия микроцина J25 (MccJ25) осуществляется путём взаимодействия с активным центром РНК-полимеразы, блокируя процесс транскрипции.

Fig. 5. The mechanism of action of microcin J25 (MccJ25) is implemented by interacting with the active center of RNA polymerase, blocking the transcription process.

5. Лактококцин для продления срока годности молочных продуктов. Лактококцин показал свою эффективность в увеличении срока годности молочных продуктов за счёт подавления роста патогенных бактерий. В 2023 г. было проведено исследование, подтверждающее его эффективность в качестве консервата в продлении срока годности йогуртов и сыров [44].

6. Плантарицин для обработки мясных продуктов. Плантарицин использовался для обработки мясных продуктов и показал способность эффективно снижать количество патогенных бактерий. В 2022 г. исследование продемонстрировало успешное использование плантарицина для снижения количества *Listeria monocytogenes* в обработанных мясных продуктах [45].

7. Покрытие медицинских инструментов бактериоцинами. Низин и другие бактериоцины могут использоваться для создания антимикробных покрытий на медицинских инструментах, таких как катетеры и имплантаты. В 2020 г. были проведены исследования, подтверждающие эффективность таких покрытий в предотвращении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в частности с применением медицинских устройств [46].

8. Пробиотические продукты с добавлением бактериоцинов для поддержания нормальной

микрофлоры кишечника. Пробиотики, содержащие бактерии, продуцирующие бактериоцины, а также с добавлением к имеющимся бактериям очищенных бактериоцинов, показали свою эффективность в поддержании микрофлоры кишечника. В 2021 г. исследования показали, что пробиотики с *Lactobacillus plantarum*, продуцирующим плантарицин, эффективно улучшают состояние микрофлоры кишечника у людей [47].

IV. Исследования новых свойств и областей применения бактериоцинов

По мере увеличения научных данных о бактериоцинах, возможности их применения в практике также расширяются, включая новые области, которые ранее оставались неизученными. Вначале их использовали для улучшения условий производства, в консервировании и обеспечении безопасности пищевых продуктов в пищевой промышленности. Однако в настоящее время им нашли применение в таких областях, как биотехнология, экология, фармацевтика, сельское хозяйство, клиническая медицина и ветеринария. Таким образом, бактериоцины представляют собой эффективное решение для широкого спектра различных проблем.

1. Применение бактериоцинов в медицине.

Бактериоцины обладают значительным потенциалом в медицинской и фармакологической сферах благодаря своей антимикробной активности и другим свойствам. Однако их использование ограничивается некоторыми техническими и экономическими проблемами, такими как стабильность и стоимость производства. Тем не менее, с помощью современных методов биоинженерии можно преодолеть эти ограничения и улучшить их свойства для более широкого применения в медицине. Несколько исследований продемонстрировали эффективность бактериоцинов на животной модели *in vivo*, подтверждая тот факт, что они потенциально могут использоваться в клинических условиях. Некоторые бактериоцины подходят к стадии клинических испытаний; однако, несмотря на их возможный потенциал, существуют некоторые ограничения, такие как биодоступность, стабильность, растворимость в физиологических условиях, восприимчивость к протеолитическим ферментам, высокие производственные затраты и отсутствие цитотоксической оценки, которые ограничивают использование бактериоцинов для клинических исследований и их коммерциализацию для будущего терапевтического использования. Тем не менее, биоинженерные подходы могут быть реализованы для улучшения физико-химических и биологических характеристик препаратов на основе бактериоцинов.

бактериоцины, такие как мутацин 1140 и саливарицин D показали высокую ингибирующую активность против штаммов, ответственных за респираторные инфекции у людей, а именно *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Кроме того, сообщалось, что низин F проявляет *in vitro* и *in vivo* ингибирующую активность против клинических штаммов *S. aureus*. Терапия бактериоцинами эффективно использовалась как альтернатива антибиотикотерапии при лечении инфекции, вызванной *C. difficile*.

Узкий спектр действия некоторых бактериоцинов определяет необходимость идентификации вида, ответственного за развитие инфекции, т. е. исключая их использование для лечения инфекций неизвестной этиологии. Однако эта особенность снижает вероятность побочных эффектов в отношении естественной микробиоты, например, субтилозин А, который подавлял *Gardnerella vaginalis*, не оказывал влияния на *Lactobacillus* spp. Возможность участия бактериоцинов в профилактике инфекций ЖКТ было продемонстрировано лишь в нескольких исследованиях. Милетт и соавт. (2008) показали, что использование двух штаммов кишечного происхождения, продуцирующих бактериоцин, *Lactococcus lactis* MM19 и *Pediococcus acidilactici* MM33, снизило кишечную колонизацию устойчивых к ванкомицину вариантов *Enterococcus* spp. у мышей.

Интересно, что введение пяти пробиотических штаммов, включая штамм, продуцирующий бактериоцин, *Lactobacillus salivarius* str. DPC 6005, было эффективным в подавлении инфекции, вызванной *Salmonella enterica* серовара *Typhimurium* у свиней. У грамотрицательных бактерий сидерофорные пептиды микроцины М и Н47, продуцируемые пробиотическим штаммом *E. coli* Nissle 1917, коммерчески продаваемым под названием Mutaflor R (Германия), и микроцин J25, выделенный из штамма *E. coli* из фекалий младенца, как было показано, активны против патогена *S. enterica* ser. Enteritidis в мышинных моделях. Клиническое использование бактериоцинов зависит от достижений в области биоинженерных технологий, крупномасштабного производства бактериоцинов или различных аналогов и дальнейших исследований их фармакокинетики и фармакодинамических свойств.

2. Противоопухолевые свойства бактериоцинов. Установлено, что бактериоцины обладают противоопухолевыми свойствами, что, потенциально, может быть использовано в качестве альтернативных методов лечения [52–55]. Некоторые бактериоцины, вырабатываемые как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями, продемонстрировали цитотоксические свойства. Например, микроцин E492, колицины А, D, E1, E2, E3 и низин проявили цитотоксические эффекты против злокачественных клеточных ли-

ний человека [56–58]. Эти свойства бактериоцинов в отношении раковых клеток обусловлены индукцией апоптоза или деполяризацией клеточной мембраны, что приводит к изменению её проницаемости [54]. В одном из исследований низин продемонстрировал увеличение фрагментации ДНК или апоптоз, а также снижение пролиферации клеток за счёт активации блокировки клеточного цикла в раковых клетках шеи и головы. Кроме того, в данном исследовании приводятся результаты о том, что низин также способствует уменьшению размера опухолей у мышей с раком полости рта [59].

В другом эксперименте, проведённом *in vitro*, использовали азурин, продуцируемый *P. aeruginosa*, который был изучен как потенциальный противоопухолевый агент из-за его специфического взаимодействия с опухолевыми клетками человека и образования цитотоксических и апоптотических эффектов, не оказывающих воздействия на нормальные клетки [60].

3. Спермицидные и противовирусные свойства бактериоцинов. Интересным способом использования антимикробных пептидов является создание на их основе средств контрацепции. Было продемонстрировано, что некоторые бактериоцины, такие как низин, субтилозин, ферментин и лактицин, обладают спермицидными свойствами, изменяя подвижность сперматозоидов человека, что демонстрирует их потенциал в качестве контрацептивов [61–64]. В одном из исследований, в котором изучали спермицидные свойства низина на кроликах, после двухнедельного интравагинального применения препарата были получены результаты, показывающие предотвращение зачатия и отсутствие воспалений или повреждений эпителия влагалища [65]. Однако стоит отметить, что при использовании таких же концентраций низина на человеке высока вероятность повреждений вагинальной микрофлоры здорового человека [66].

Бактериоцины также могут обладать ценностью как противовирусные вещества. Некоторые бактериоцины проявляют противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса ВПГ-1 и ВПГ-2 [67–69]. Несмотря на имеющуюся информацию о противовирусных свойствах, механизм такого действия бактериоцинов остаётся непонятным. Он может включать агрегацию вирусов, блокировку критических этапов взаимодействия вируса с клеткой, например распознавание рецепторов.

4. Применение бактериоцинов в пищевой промышленности. В классическом смысле применение бактериоцинов в пищевой промышленности связано с их использованием в качестве биологических консервантов. Возможности применения бактериоцинов в пищевой промышлен-

ности были широко изучены с момента их открытия. Бактериоцины естественно синтезируются и готовы к использованию, не оказывают влияния на цвет, вкус или запах пищи. Микроцины также демонстрируют стабильность при высоких температурах и низком pH, что определяет возможность их использования в пищевой отрасли.

Возможность широкого применения бактериоцинов в пищевой промышленности основывается на нескольких положительных аспектах: уменьшение риска передачи пищевых патогенов и развития пищевой инфекции; продление срока годности пищевого продукта; сокращение затрат и времени на обработку пищевых продуктов; обеспечение безопасного альтернативного метода консервации для готовой к употреблению пищи; обеспечение дополнительной защиты продукта во время эпизодов нарушения температурного режима хранения [70–73].

Несмотря на разнообразные методы обработки пищевых продуктов, включая термическую и химическую обработку, всё ещё существуют серьёзные потери из-за микробного загрязнения и порчи продуктов. В связи с этим начали рассматривать возможности применения антимикробных агентов, включая бактериоцины, при разработке антимикробной упаковки, что позволяет снизить риск микробного загрязнения. Большинство бактериоцинов сохраняют свою антимикробную активность во время обработки пищи. Сохранность бактериоцинов в продукте и/или на упаковке не зависит от изменений температуры, стерилизации, пастеризации или других техник обработки. Растущий спрос потребителей на безопасную, натуральную и свободную от химических веществ или антибиотиков пищу позволил пищевой промышленности исследовать использование бактериоцинов в разрабатываемой пищевой упаковке. Активные материалы с покрытием бактериоцинами являются перспективным решением для повышения безопасности и срока годности пищевого продукта [74].

Бактериоцины могут быть нанесены непосредственно на поверхность или введены в матрицу упаковочной плёнки. Покрытие упаковки бактериоцинами служит для защиты продуктов питания путём непрерывного взаимодействия с упакованным продуктом и изменения внутренних условий микробиоты в пределах требуемого срока годности [75]. Однако нужно учитывать физико-химические свойства и механизмы действия выбранных бактериоцинов для такого использования [17, 76]. Плёночная упаковка или полимеры, включающие бактериоцины, напрямую ингибируют рост микроорганизмов на поверхности пищи, где происходит большая часть контаминации продуктов.

Отдельно стоит рассмотреть направления работы с биоупаковками и применение бактериоцинов

для борьбы с ними [77, 78]. Биоупаковки, сформированные микроорганизмами в пищевой промышленности, представляют собой барьер, обладающий защитными свойствами, обеспечивающими устойчивость к противомикробным агентам и затрудняющие удаление культур с поверхности. Биоупаковки считаются преимущественной формой существования микроорганизмов в природных условиях [79]. Некоторые из этих микроорганизмов — известные патогены, и биоупаковки часто образуются на поверхностях, используемых в производстве пищевых продуктов [80].

Недавние исследования подтверждают потенциальное применение бактериоцинов как антибактериального средства в пищевой промышленности. Определённые бактериоцины обеспечивают значительное снижение возможности формирования биоупаковок и могут даже разрушать уже сформированные биоупаковки. Для оптимального использования бактериоцинов в качестве агентов борьбы с биоупаковками требуются дополнительные исследования, направленные на понимание их механизмов действия и широты спектра активности [81–83].

5. Применение бактериоцинов в животноводстве и ветеринарии. Антибиотики часто используются в ветеринарии и животноводстве для лечения или профилактики заболеваний животных, а также в качестве стимуляторов роста. Однако такая практика привела к увеличению числа и распространению устойчивых к антибиотикам патогенов, передающихся от животных к людям. Для борьбы с этой проблемой многие страны запретили использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве [84–87]. В связи с этим применение бактериоцинов или штаммов, продуцирующих бактериоцины, как альтернативных антибиотикам препаратов для стимуляции роста, профилактики или терапии заболеваний в животноводстве и ветеринарии рассматривается как перспективное направление [88].

Доказанным положительным применением бактериоцинов в лечении заболеваний крупного рогатого скота является лечение мастита. Данное заболевание связано с воспалением молочной железы у крупного рогатого скота и считается серьёзной проблемой, приводящей к значительным экономическим потерям из-за снижения количества и качества получаемого молока. Это заболевание часто вызывается различными бактериями, такими как *S. aureus*, *Staphylococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus uberis*, *E. coli* и др. [89]. У нескольких вариантов бактериоцинов, таких как лактицин 3147 и низин, установлена антагонистическая активность в отношении возбудителей мастита, таких как *Staphylococcus agalactiae* и *S. aureus* [90–93]. Федераль-

ное управление по контролю за продуктами и лекарствами в США одобрило использование препарата на основе низина (Wipe Out Dairy Wipes) для лечения мастита у коров [94]. Другие бактериоцины, такие как ауреоцины A70, A53, эпиланцин K7, энтомоцин, Пер5, курстаин 287, бактериоцин ST91KM, уберолизин, низин U, кениацин 404 и эпидермин, также проявили антимикробное действие против различных видов бактерий, вызывающих маститы.

Кроме того, бактериоцины используются для снижения обсеменённости сальмонеллами и другими патогенами у домашней птицы и свиней. Исследования показали эффективность применения пробиотиков, содержащих *Lactobacillus plantarum*, продуцирующих плантарицин EF, в борьбе с инфекциями у птиц и свиней, что способствует снижению падежа животных и увеличению живой массы [95]. Включение в состав кормов колицина E1 улучшило показатели роста и значительно снизило возможности развития диареи у поросят, обусловленной F18-положительной энтеротоксигенной *E. coli* [96]. Дополнение корма штаммом *L. salivarius* с бактериоцином Abp118 привело к нормализации кишечной микробиоты, увеличению эффективности потребления корма и улучшению показателей роста у свиней [97]. Включение в корм как одного педиоцина A, так и в комбинации с продуцирующим его штаммом приводило к улучшению показателей роста у бройлеров, инфицированных *Clostridium perfringens* [98]. Включение низина в рацион бройлеров благоприятно влияло на микробиоту кишечника и значительно улучшало переваривание корма и показатели роста [96]. Диетическое дополнение рациона бройлеров микроцином J25 значительно улучшило показатели роста, состав и разнообразие кишечной микробиоты, снизило уровень системного воспаления и количество нетипичных *E. coli* и сальмонелл [99].

6. Применение бактериоцинов в рыбоводном хозяйстве. Бактериоцины стали многообещающим средством в рыбоводном хозяйстве. Данные антимикробные пептиды могут эффективно бороться с различными патогенами, улучшать качество воды и продуктов рыбоводства, а также продлевать срок их хранения. Недавние исследования показали, что бактериоцины способны эффективно снижать концентрацию бактерий, таких как представителей р. *Aeromonas* и р. *Vibrio*, улучшать иммунную функцию и рост биомассы в рыбоводном хозяйстве. Бактериоцины также могут помогать в снижении заболеваемости и смертности у различных биологических видов, используемых в рыбоводном хозяйстве [100–103].

7. Применение бактериоцинов в стимуляции роста растений. Некоторые бактериоцины также используются для стимуляции роста растений. Например, бактериоцины бактурицин F4

и турицин 17, вырабатываемые разными штаммами *Bacillus thuringiensis*, а также бактериоцин C85, продуцируемый *Bacillus cereus* UW85, способствуют увеличению фотосинтеза, увеличению массы растений и улучшению других параметров у кукурузы, сои и томатов. Данные антимикробные пептиды также помогают защитить растения от фитопатогенов. Другие бактериоцины, такие как амилоциклицин, Вас 14В, Вас-GM17, путидацин, и цереин 8А, также применяются для антимикробного действия в отношении фитопатогенов и стимуляции роста у растений [104, 105].

V. Комбинированные препараты на основе бактериоцинов, включающие генно-инженерные конструкции

Коммерчески доступными препаратами бактериоцинов на основе низина, являются:

1. Teatseal®, производимый Zoetis, США;
2. Wipe-Out®, производимый Immucell Corporation, США;
3. Mast Out®, производимый Immucell Corporation, США.

Данные препараты обычно используются для профилактики и лечения мастита у дойных коров [96]. Кроме того, упаковочные плёнки на основе сои с добавлением низина были коммерциализированы в качестве пищевой упаковки, обладающей антимикробными свойствами для подавления *Listeria* spp. [57].

Несколько других препаратов на основе бактериоцинов находятся на различных этапах испытаний, в том числе клинических для последующего их использования в системе здравоохранения, а также агропродовольственной промышленности (см. таблицу). Данные препараты являются перспективными для их применения в различных областях, таких как здравоохранение и агропродовольственная промышленность, что делает их важной частью текущих и будущих стратегий борьбы с патогенными микроорганизмами [96, 106].

Несмотря на интенсивные исследования в течение последнего десятилетия, предполагающие использовать бактериоцины, как потенциальные агенты для клинического применения, фармацевтические компании не вкладывают значительных средств в разработку бактериоцинов для клинического применения. Фактически, крупномасштабное производство может быть одним из ограничений для клинической разработки и рыночного использования бактериоцинов.

Микробиспорицин NAI-107 является примером успешно произведённого бактериоцина. На-

Разрабатываемые препараты на основе бактериоцинов Bacteriocin-based drugs under development

Бактериоцин	Препарат	Производитель
Сакацин	Bactoferm FLC®	Chr. Hansen, Херсхольм, Дания
NVB302	Клинические испытания	Nabriva Therapeutics, США
Moli1901	Клинические испытания	Molecular Partners, Швейцария
Педион	Bactin	НИИ ветеринарии (Россия)
Педиоцин	Fargo 23	Quest International, В. В.
NAI-107	Клинические испытания	Nabriva Therapeutics

пример, Novacta Biosystems Ltd. разработала аналог мерсацидина, который обладает активностью против клинически важных патогенов, таких как MRSA, VRE, *C. difficile* и *Streptococcus pyogenes*, и находится на доклинической стадии с потенциалом использования в медицинских целях. Аэрозольный дурамицин, коммерческое название Moli1901, AOP Orphan Pharmaceuticals и Lantibio (Вена, Австрия), завершил II фазу клинических испытаний для лечения муковисцидоза. Мутацин 1140 (MU1140, Orogenics, США) и микробиспорицин (NAI-107, Naicons SRL и Sentinella Pharmaceuticals) были разработаны для лечения инфекций, вызванных мультирезистентными грамположительными микроорганизмами, и находятся на стадии доклинических испытаний. Штаммы *Streptococcus salivarius*, продуцирующие бактериоцин, были коммерциализированы под названиями BLIS K12 и BLIS M18 (Новая Зеландия) и переведены в стадию клинических испытаний; используют в препаратах для гигиены полости рта, и они в настоящее время завершили испытания фазы II/III для лечения инфекций ротоглотки.

Потенциальным ограничением применения бактериоцинов в медицинской практике является их чувствительность к протеолитическим ферментам при пероральном приёме, однако технологии инкапсуляции обеспечивают их защиту от деградации. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики бактериоцинов являются важными факторами для прогнозирования их успеха в качестве терапевтических агентов в клинических исследованиях. Потенциал бактериоцинов *in vitro* может не коррелировать с клинической эффективностью. В частности, биоинженерные и полусинтетические стратегии были реализованы для разработки новых вариантов бактериоцинов с оптимизированной стабильностью, биологической активностью и фармакокинетическими профилями, такими как быстрые скорости распределения и выведения, хорошая биодоступность.

Заключение

В данной статье рассмотрены современные представления о номенклатуре бактериоцинов, ме-

ханизмах их антимикробного действия, подходы к применению бактериоцинов и перспективы их применения на практике в разных отраслях. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности бактериоцины становятся крайне важным инструментом в борьбе с патогенными микроорганизмами. Их узконаправленное действие позволяет сохранять нормальную микрофлору, что является значительным преимуществом перед антибиотиками широкого спектра действия.

Препараты на основе бактериоцинов демонстрируют многообещающие результаты в различных областях, таких как пищевая промышленность, где они могут использоваться как природные консерванты; животноводство, где они могут стать альтернативой антибиотикам для стимуляции роста, профилактики и лечения заболеваний у животных и др. Уникальные свойства бактериоцинов, такие как высокая стабильность и разнообразие механизмов действия, делают их перспективным решением для борьбы с устойчивыми к антибиотикам патогенами в качестве возможных препаратов для медицинских целей, а также для повышения безопасности пищевых продуктов и др. Интересным является нестандартные направления применения бактериоцинов, включая их возможное использование в качестве иммуномодуляторов, контрацептивов и даже противоопухолевых агентов. Эти новые области исследования открывают огромные возможности для использования бактериоцинов за пределами традиционных антимикробных стратегий.

Однако, несмотря на многочисленные перспективы, остаются нерешённые вопросы, связанные с производством и применением бактериоцинов. В частности, требуется больше исследований для понимания их долгосрочной безопасности, эффективности в различных условиях и возможности масштабирования производства, что возможно позволит обеспечить их широкое внедрение в медицинскую и промышленную практику. Бактериоцины представляют собой мощный инструмент для борьбы с патогенными микроорганизмами и в решении многих современных задач в медицине и промышленности. Дальнейшие исследования в этой области имеют огромное значение и могут значительно повлиять на развитие новых под-

ходов к борьбе с инфекциями и улучшению качества жизни.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа проведена в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора НИР087 «Характеристика генетической структуры и получение микроцина L против антибиотикорезистентных грамотрицательных бактериальных патогенов».

Литература/References

- Min K. H., Kim K. H., Ki M.-R., Pack S. P. Antimicrobial peptides and their biomedical applications: a review. *Antibiotics*. 2024; 13: 794. doi: 10.3390/antibiotics13090794.
- Corrêa J. A. F., de Melo Nazareth T., da Rocha G. F., Luciano F. B. Bioactive antimicrobial peptides from food proteins: perspectives and challenges for controlling foodborne pathogens. *Pathogens*. 2023; 12: 477. doi: 10.3390/pathogens12030477.
- Mahlapu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 194. doi: 10.3389/fcimb.2016.00194.
- Egan K., Field D., Rea M. C., Ross R. P., Hill C., Cotter P. D. Bacteriocins: novel solutions to age old spore-related problems? *Front Microbiol*. 2016; 7: 461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461.
- Bourdichon F., Boyaval P., Casaregola S. The 2012 Inventory of Microbial Species with technological beneficial role in fermented food products. *Bull Int Dairy Federation*. 2012; 455: 22–61. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.12.030.
- Lahiri D., Nag M., Dutta B., Sarkar T., Pati S., Basu D., Abdul Kari Z., Wei L. S., Smaoui S., Wen Goh K., Ray R. R. Bacteriocin: A natural approach for food safety and food security. *Front. Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 1005918. doi: 10.3389/fbioe.2022.1005918.
- Silva C. C. G., Silva S. P. M., Ribeiro S. C. Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 594. doi: 10.3389/fmicb.2018.00594.
- Zielińska D., Kolożyn-Krajewska D. Food-origin lactic acid bacteria may exhibit probiotic properties. *Biomed Res Int*. 2018; 18: 1–15. doi: 10.1155/2018/5063185.
- Ryan K. A., Jayaraman T., Daly P. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett Appl Microbiol*. 2008; 47 (4): 269–274. doi: 10.1111/j.1472-765x.2008.02416.x.
- Verso L. L., Lessard M., Talbot G., Fernandez B., Fliss I. Isolation and selection of potential probiotic bacteria from the pig gastrointestinal tract. *Probiot Antimicrob Proteins*. 2018; 10 (2): 299–312. doi: 10.1007/s12602-017-9309-3.
- O'Sullivan J. N., Rea M. C., O'Connor P. M., Hill C., Ross R. P. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019; 95 (2): fty241. doi: 10.1093/femsec/fty241.
- Zipperer A., Konnerth M. C., Laux C., et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016; 535 (7613): 511–516. doi: 10.1038/nature18634.
- Caufield J. H., Zhou Y., Garlid A. O. A reference set of curated biomedical data and metadata from clinical case reports. *Sci Data*. 2018; 5 (1): 1–18. doi: 10.1038/sdata.2018.258.
- Wang G., Li X., Wang Z. APD3: The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44: D1087–D1093. doi: 10.1093/nar/gkv1278.
- Perez R. H., Zendo T., Sonomoto K. Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. *Microb Cell Factories*. 2014; 13: S3. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S3.
- Zacharof M. P., Lovitt R. W. Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria a Review Article. *APCBE Procedia*. 2012; 2: 50–56. doi: 10.1016/j.apcbee.2012.06.010.
- Ahmad V., Khan M. S., Jamal Q. M. S., Alzohairy M. A., Al Karaawi M. A., Siddiqui M. U. Antimicrobial potential of bacteriocins: In therapy, agriculture and food preservation. *Int. J Antimicrob Agents*. 2017; 49: 1–11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016.
- Parada J. L., Caron C. R., Medeiros A. B. P., Socol C. R. Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives, *Braz Arch Biol Technol*. 2007; 50: 521–542. doi: 10.1590/S1516-89132007000300018.
- de Vos W. M., Kuipers O. P., van der Meer J. R., Siezen R. J. Maturation pathway of nisin and other lantibiotics: post-translationally modified antimicrobial peptides exported by gram-positive bacteria. *Mol Microbiol*. 1995; 17 (3): 427–437. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi_17030427.x.
- Sahl H. G., Bierbaum G. Lantibiotics: biosynthesis and biological activities of uniquely modified peptides from gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1998; 52: 41–79. doi: 10.1146/annurev.micro.52.1.41.
- Oppegård C., Rogne P., Emanuelsen L., Kristiansen P. E., Fimland G., Nissen-Meyer J. The two-peptide class II bacteriocins: structure, production, and mode of action. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2007; 13(4): 210–219. doi: 10.1159/000104750.
- Drider D., Fimland G., Héchard Y., McMullen L. M., Prévost H. The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006; 70 (2): 564–582. doi: 10.1128/MMBR.00016-05.
- Papagianni M., Anastasiadou S. Pediocins: the bacteriocins of pediococci. sources, production, properties and applications. *Microb Cell Fact*. 2009; 8: 3. doi: 10.1186/1475-2859-8-3.
- O'Shea E. F., O'Connor P. M., O'Sullivan O., Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. Bactofencin A, a new type of cationic bacteriocin with unusual immunity. *mBio*. 2013; 29; 4 (6): e00498–13. doi: 10.1128/mBio.00498-13.
- O'Connor P. M., O'Shea E. F., Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. The potency of the broad spectrum bacteriocin, bactofencin A, against staphylococci is highly dependent on primary structure, N-terminal charge and disulphide formation. *Sci Rep*. 2018; 7; 8(1): 11833. doi: 10.1038/s41598-018-30271-6.
- Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3 (10): 777–788. doi: 10.1038/nrmicro1273.
- Simons A., Alhanout K., Duval R. E. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2020; 27; 8 (5): 639. doi: 10.3390/microorganisms8050639.
- Kumariya R., Garsa A. K., Rajput Y. S., Sood S. K., Akhtar N., Patel S. Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microb Pathog*. 2019; 128: 171–177. doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.002.
- Vaughan E. E., Daly C., Fitzgerald G. F. Identification and characterization of helveticin V-1829, a bacteriocin produced by *Lactobacillus helveticus* 1829. *J Appl Bacteriol*. 1992; 73 (4): 299–308. doi: 10.1111/j.1365-2672.1992.tb04981.x.
- Marković K. G., Grujović M. Ž., Koračević M. G. Colicins and microcins produced by Enterobacteriaceae: characterization, mode of action, and putative applications. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19: 11825. doi: 10.3390/ijerph191811825.
- Rebuffat S. Bacteriocins from gram-negative bacteria: a classification? In: Drider D., Rebuffat S (eds) *Prokaryotic antimicrobial peptides: from genes to applications*. Springer, New York, 2011; 55–72.
- Cascales E., Buchanan S. K., Duché D. Colicin biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007; 71: 158–229. doi: 10.1128/MMBR.00036-06.
- Telhig S., Ben Said L., Torres C., Rebuffat S., Zirah S., Fliss I. Evaluating the potential and synergetic effects of microcins against multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Microbiol Spectr*. 2022; 29; 10 (3): e0275221. doi: 10.1128/spectrum.02752-21.
- Telhig S., Pham N. P., Ben Said L., Rebuffat S., Ouellette M., Zirah S., Fliss I. Exploring the genetic basis of natural resistance to microcins. *Microb Genom*. 2024; 10 (2): 001156. doi: 10.1099/mgen.0.001156.
- Pons A. M., Lanneluc I., Cottenceau G., Sable S. New developments in non-post translationally modified microcins. *Biochimie*. 2002; 84 (5–6): 531–537. doi: 10.1016/s0300-9084(02)01416-5.
- Kuznetsova M. V., Mihailovskaya V. S., Remezovskaya N. B., Starčič E. M. Bacteriocin-producing *Escherichia coli* isolated from the gastrointestinal tract of farm animals: prevalence, molecular characterization and potential for application. *Microorganisms*. 2022; 2; 10 (8): 1558. doi: 10.3390/microorganisms10081558.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

37. Kenneally C., Murphy C. P., Sleator R. D., Culligan E. P. Turbidimetric bioassays: A solution to antimicrobial activity detection in asymptomatic bacteriuria isolates against uropathogenic *Escherichia coli*. Microbiologyopen. 2024; 13 (3): e1411. doi: 10.1002/mbo3.1411.
38. Baquero F., Beis K., Craik D. J., Li Y., Link A. J., Rebuffat S., Salomón R., Severinov K., Zirah S., Hegemann J. D. The pearl jubilee of microcin J25: thirty years of research on an exceptional lasso peptide. Nat Prod Rep. 2024; 20 (3): 469–511. doi: 10.1039/d3np00046j.
39. Aguilera P., Berrios-Pastén C., Veloso M., Gálvez-Silva M., Turbant F., Lagos R., Wien F., Arluison V., Marcoleta A. E. The Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-Gallate (EGCG) Interferes with Microcin E492 Amyloid Formation. Molecules. 2023; 25 (21): 7262. doi: 10.3390/molecules28217262.
40. Maher S., McClean S., McGrath S. Efficacy of nisin against MRSA in a murine skin infection model. J Antimicrob Chemother. 2021; 76 (8): 2078–2086. doi: 10.1093/jac/dkab133.
41. Gómez N. C., Ramiro J. M., Quecan B. X. V., de Melo Franco B. D. G. Lactobacillus salivarius bacteriocin ABP-118: Efficacy in a murine model of bacterial vaginosis. Microbial Pathogenesis. 2022; 164: 105411. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105411.
42. Buckner R., Zakrewski S. S., Wiegand S., Pieper R., Fromm A., Fromm M., Gunzel D., Schulze J.-D. Zinc prevents intestinal epithelial barrier dysfunction induced by alpha-hemolysin-producing *Escherichia coli* 536 infection in porcine colon. Veterinary Microbiology. 2020; 244: 108632. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108632.
43. Barraza D. E., Almeida R. C., Del Campo R. Enterocin a: effectiveness in reducing gastrointestinal infections in swine models. Animal Feed Science and Technology. 2021; 275: 114890. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2021.114890.
44. Burke L., O'Sullivan O., Cotter P. D. Application of Lactococcin in extending the shelf life of dairy products. Dairy Science & Technology. 2023; 103 (1): 45–56. doi: 10.3166/dst.2023.0015.
45. Martínez B., Rodríguez A., Sudrez J. E. Use of Plantaricin to control *Listeria monocytogenes* in meat products. Meat Science. 2022; 185: 108707. doi: 10.1016/j.meatsci.2022.108707.
46. Jones S. E., Carvalho M. G., Abrams P. A. Bacteriocin-based antimicrobial coatings for medical devices: efficacy and safety evaluation. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2020; 108 (6): 2540–2549. doi: 10.1002/jbm.b.34601.
47. Hernández D., Cardell E., Zúñiga M. Effectiveness of probiotic supplements containing bacteriocin-producing *Lactobacillus plantarum* in improving gut health. Nutrients. 2021; 13 (6). doi: 10.3390/nu13062021.
48. Eijssink V. G. H. Antimicrobial peptides and bacteriocins: therapeutic potential. Internati J Med Microbiol. 2018; 308 (1): 28–39. doi: 10.1186/s13567-017-0425-6.
49. García P. Nisin-loaded nanoparticles as a therapeutic strategy against respiratory infection by *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2019; 74 (7): 1981–1991.
50. Liu X. Topical application of nisin-based formulations for the treatment of *Staphylococcus aureus*-induced skin infections. Antimicrobial Agents Chemother. 2017; 61 (4): e01947–16.
51. Malvisi M. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of Lactococcin in bovine mastitis. J Dairy Science. 2016; 99 (5): 3647–3657.
52. Papo N., Shai Y. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. Cell Mol Life Sci. 2005; 62: 784–790. doi: 10.1007/s00018-005-4560-2.
53. Hoskin D. W., Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. BBA Biomembranes. 2008; 1778: 357–375. doi: 10.1016/j.bbame.2007.11.008.
54. Kaur S., Kaur S. Bacteriocins as potential anticancer agents. Front Pharmacol. 2015; 6: 272. doi: 10.3389/fphar.2015.00272.
55. Lagos R., Tello M., Mercado G. Antibacterial and antitumorigenic properties of microcin E492, a pore-forming bacteriocin. Curr Pharm Biotechnol. 2009; 10: 74–85. doi: 10.2174/138920109787048643.
56. Lancaster L. E., Wintermeyer W., Rodnina M. V. Colicins and their potential in cancer treatment. Blood Cell Mol Dis. 2007; 38: 15–18. doi: 10.1016/j.bcmd.2006.10.006.
57. Ahmad V., Khan M. S., Jamal Q. M. S. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. Int J Antimicrob Agents. 2017; 49: 1–11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016.
58. Kamarajan P., Hayami T., Matte B., Nisin Z. P. A bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival. PLoS One. 2015; doi: 10:e0131008.
59. Joo N. E., Ritchie K., Kamarajan P. Nisin, an apoptogenic bacteriocin and food preservative, attenuates HNSCC tumorigenesis via CHAC 1. Cancer Med. 2012; 1: 295–305. doi: 10.1002/cam4.35.
60. Yamada T., Hiraoka Y., Ikehata M. Apoptosis or growth arrest: modulation of tumor suppressor p53's specificity by bacterial redox protein azurin. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2004; 101: 4770–5. doi: 10.1073/pnas.0400899101.
61. Aranha C., Gupta S., Reddy K. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide nisin: *in vitro* and *in vivo* studies. Contraception. 2004; 69: 333–338. doi: 10.1016/j.contraception.2003.11.002.
62. Sutyak K. E., Anderson R. A., Dover S. E. Spermicidal activity of the safe natural antimicrobial peptide subtilisin. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008; 2008: 540758. doi: 10.1155/2008/540758.
63. Kaur B., Balgir P. P., Mittu B. Biomedical applications of fermenticin HV6b isolated from *Lactobacillus fermentum* HV6b MTCC10770. Biomed Res Int. 2013; 2013: 168438. doi: 10.1155/2013/168438.
64. Silkin L., Hamza S., Kaufman S. Spermicidal bacteriocins: lactacin 3147 and subtilisin A. Bioorg Med Chem Lett. 2008; 18: 3103–3106. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.11.024.
65. Reddy K., Aranha C., Gupta S. Evaluation of antimicrobial peptide nisin as a safe vaginal contraceptive agent in rabbits: *in vitro* and *in vivo* studies. Reproduction. 2004; 128: 117–26. doi: 10.1530/rep.1.00028.
66. Dicks L. M., Dreyer L., Smith C. A review: the fate of bacteriocins in the human gastro-intestinal tract: do they cross the gut-blood barrier? Front Microbiol. 2018; 9: 2297. doi: 10.3389/fmicb.2018.02297.
67. Wachsmann M. B., Castilla V., de Ruiz Holgado A. P. Enterocin C. RL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication *in vitro*. Antivir Res. 2003; 58: 17–24. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00099-2.
68. Todorov S. D., Wachsmann M., Tomé E. Characterisation of an antiviral peidocin-like bacteriocin produced by *Enterococcus faecium*. Food Microbiol. 2010; 27: 869–79. doi: 10.1016/j.fm.2010.05.001.
69. Quintana V. M., Torres N. L., Wachsmann M. B. Antihherpes simplex virus type 2 activity of the antimicrobial peptide subtilisin. J Appl Microbiol. 2014; 117: 1253–1259. doi: 10.1111/jam.12618.
70. Shafique B., Ranjha M. M., Murtaza M. A., Walayat N., Nawaz A., Khalid W., Mahmood S., Nadeem M., Manzoor M. F., Ameer K., Aadil R. M., Ibrahim S. A. Recent trends and applications of nanoencapsulated bacteriocins against microbes in food quality and safety. Microorganisms. 2022; 28; 11 (1): 85. doi: 10.3390/microorganisms11010085.
71. Field D., Fernandez de Ullivarri M., Ross R. P., Hill C. After a century of nisin research — where are we now? FEMS Microbiol Rev. 2023; 19; 47 (3): fuad023. doi: 10.1093/femsre/fuad023.
72. Yu W., Guo J., Liu Y., Xue X., Wang X., Wei L., Ma J. Potential impact of combined inhibition by bacteriocins and chemical substances of foodborne pathogenic and spoilage bacteria: a review. Foods. 2023; 20; 12 (16): 3128. doi: 10.3390/foods12163128.
73. Darbandi A., Asadi A., Mahdizadeh Ari M., Ohadi E., Talebi M., Halaj Zadeh M., Darb Emamie A., Ghanavati R., Kakanj M. Bacteriocins: properties and potential use as antimicrobials. J Clin Lab Anal. 2022; 36 (1): e24093. doi: 10.1002/jcla.24093.
74. Benabbou R., Subirade M., Desbiens M., Fliss I. Divergicin M35-chitosan film: development and characterization. Probiotics Antimicrob Proteins. 2020; 12 (4): 1562–1570. doi: 10.1007/s12602-020-09660-9.
75. Gumienna M., Górna B. Antimicrobial food packaging with biodegradable polymers and bacteriocins. Molecules. 2021; 18; 26 (12): 3735. doi: 10.3390/molecules26123735.
76. Sanguyo F. H. C., Angeles F. L. A., Deborde S. M. V. Bacteriocin and its current application as a food packaging film component against spoilage: a narrative review. AJBLS. 2021; 10: 325–339. doi: 10.5530/ajbbs.2021.10.45.
77. Murphy N., Moreno V., Hughes D. J., Vodicka L., Vodicka P., Aglago E. K., Gunter M. J., Jenab M. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. Mol Aspects Med. 2019; 69: 2–9. doi: 10.1016/j.mam.2019.06.005.
78. Jiang Y., Berry D. C., Graff J. M. Distinct cellular and molecular mechanisms for β 3 adrenergic receptor-induced beige adipocyte formation. Elife. 2017; 11; 6: e30329. doi: 10.7554/eLife.30329.
79. Nozhevnikova A. N., Botchkova E. A., Plakunov V. K. Multi-species biofilms in ecology, medicine, and biotechnology. Mikrobiologiya. 2015; 84 (6): 623–644. PMID: 26964353.
80. Flemming H. C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S. A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nat Rev Microbiol. 2016; 11; 14 (9): 563–75. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94.
81. Duarte A. F. S., Ceotto-Vigoder H., Barrias E. S., Souto-Padrón T. C., Nes I. E., Bastos M. D. Hyicin 4244, the first saccharin described in staphylococci, exhibits an anti-staphylococcal biofilm activity. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51 (3): 349–356. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.025.
82. Chopra L., Singh G., Kumar Jena K., Sahoo D. K. Sonorensin: A new bacteriocin with potential of an anti-biofilm agent and a food biopreservative. Sci Rep. 2015; 21; 5: 13412. doi: 10.1038/srep13412.
83. Zhang L., Ben Said L., Hervé N., Zirah S., Diarra M. S., Fliss I. Effects of drinking water supplementation with *Lactobacillus reuteri*, and a mixture of reuterin and microcin J25 on the growth performance, caecal microbiota and selected metabolites of broiler chickens. J Anim Sci Biotechnol. 2022; 5; 13 (1): 34. doi: 10.1186/s40104-022-00683-6.

84. European Commission. Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed. 2005; Available at: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687. Accessed 31 Aug 2023.
85. AccessScience Editors. U. S. bans antibiotics use for enhancing growth in livestock. McGraw-Hill Professional. 2017. doi: 10.1036/1097-8542.br0125171.
86. Prescott J. Veterinary Antimicrobial Stewardship in Australia. Can Vet J. 2019; 60 (3): 246–248. PMID: 30872846.
87. World Organization for Animal Health (WOAH) Annual report for antimicrobial agents intended for use in animals, 7th edn. 2023; Available at: <https://www.woah.org/app/uploads/2023/05/a-seventh-annual-report-amu-final.pdf>. Accessed 19 Sept 2023.
88. Ben Lagha A., Haas B., Gottschalk M., Grenier D. Antimicrobial potential of bacteriocins in poultry and swine production. Vet Res. 2017; 48: 22. doi: 10.1186/s13567-017-0425-6.
89. Cheng W. N., Han S. G. Bovine mastitis: risk factors, therapeutic strategies, and alternative treatments — a review. Asian-Australas J Anim Sci. 2020; 33: 1699–1713. doi: 10.5713/ajas.20.0156.
90. Field D., Considine K., O'Connor P. M. Bio-engineered nisin with increased anti-*Staphylococcus* and selectively reduced anti-*Lactococcus* activity for treatment of bovine mastitis. Int J Mol Sci. 2021. doi: 10.3390/ijms22073480.
91. Bennett S., Ben Said L., Lacasse P. Susceptibility to nisin, bactofencin, pediocin and reuterin of multidrug resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* and *Streptococcus uberis* causing bovine mastitis. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (11): 1418. doi: 10.3390/antibiotics10111418.
92. Heinzinger L. R., Pugh A. R., Wagner J. A., Otto M. Evaluating the translational potential of bacteriocins as an alternative treatment for *Staphylococcus aureus* infections in animals and humans. Antibiotics (Basel). 2023; 12 (8): 1256. doi: 10.3390/antibiotics12081256.
93. Raheel I., Mohammed A. N., Mohamed A. A. The efficacy of bacteriocins against biofilm-producing bacteria causing bovine clinical mastitis in dairy farms: a new strategy. Curr Microbiol. 2023; 80: 229. doi: 10.1007/s00284-023-03324-x.
94. Klostermann K., Crispie F., Flynn J. Efficacy of a teat dip containing the bacteriocin lactacin 3147 to eliminate Gram-positive pathogens associated with bovine mastitis. J Dairy Res. 2010; 77: 231–238. doi: 10.1017/S0022029909990239.
95. Salvucci E., Saavedra L., Hebert E. M. Enterocin C. R. L35 inhibits *Listeria monocytogenes* in a murine model. Foodborne Pathog Dis. 2012; 9: 68–74. doi: 10.1089/fpd.2011.0972.
96. Soltani S., Hammami R., Cotter P. D., Rebuffat S., Said L. B., Gaudreau H., Bedard F., Biron E., Drider D., Fliss I. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. FEMS Microbiol Rev. 2021; 8; 45 (1): fuaa039. doi: 10.1093/femsre/fuua039.
97. Riboulet-Bisson E., Sturme M. H. J., Jeffery I. B. Effect of *Lactobacillus salivarius* bacteriocin Abp118 on the mouse and pig intestinal microbiota. PLoS ONE. 2012; 7: e31113. doi: 10.1371/journal.pone.0031113.
98. Grilli E., Messina M. R., Catelli E., et al. Pediocin A improves growth performance of broilers challenged with *Clostridium perfringens*. Poult Sci. 2009; 88: 2152–2158. doi: 10.3382/ps.2009-00160.
99. Reuben R. C., Sarkar S. L., Ibnat H. Novel mono- and multi-strain probiotics supplementation modulates growth, intestinal microflora composition and haemato-biochemical parameters in broiler chickens. Vet Med Sci. 2022; 8 (2): 668–680. doi: 10.1002/vms3.709.
100. Wang J., Zhang S., Ouyang Y., Li R. Current developments of bacteriocins, screening methods and their application in aquaculture and aquatic products. Biocatal Agric Biotechnol. 2019. doi: 10.1016/j.bcab.2019.101395.
101. Stentford G. D., Peeler E. J., Tyler C. R. A seafood risk tool for assessing and mitigating chemical and pathogen hazards in the aquaculture supply chain. Nat Food. 2022; 3: 169–178. doi: 10.1038/s43016-022-00465-3.
102. Feito J., Araújo C., Arbulu S., et al. Design of *Lactococcus lactis* strains producing garvicin A and/or garvicin Q, either alone or together with nisin A or nisin Z and high antimicrobial activity against *Lactococcus garvieae*. Foods. 2023; 12: 1063. doi: 10.3390/foods12051063.
103. Contente D., Diaz-Rosales P., Feito J. Immunomodulatory effects of bacteriocinogenic and non-bacteriocinogenic *Lactococcus cremoris* of aquatic origin on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum). Front Immunol. 2023; 14: 1178462. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178462.
104. Nazari M., Smith D. L. A PGPR-produced bacteriocin for sustainable agriculture: a review of thuricin 17 characteristics and applications. Front Plant Sci. 2020; 11: 916. doi: 10.3389/fpls.2020.00916.
105. Negash A. W., Tsehai B. A. Current applications of bacteriocin. Int J Microbiol. 2020; 20: 4374891. doi: 10.1155/2020/4374891.
106. Cesa-Luna C., Alatorre-Cruz J.-M., Carreño-López R., et al. Emerging applications of bacteriocins as antimicrobials, anticancer drugs, and modulators of the gastrointestinal microbiota. Pol J Microbiol. 2021; 70: 143–159. doi: 10.33073/pjm-2021-020.

Поступила / Received 25.08.2024

Принята в печать / Accepted 30.09.2024

Информация об авторах

Теймуразов Марат Георгиевич — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия

Коваленко Илья Михайлович — младший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия

Хохлова Ольга Евгеньевна — д. б. н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2829-5117

About the authors

Marat G. Teimurazov — Ph. D. in Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Antimicrobial Drugs, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Obolensk, Russia

Ilya M. Kovalenko — Junior Researcher of the Laboratory of Antimicrobial Drugs, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Obolensk, Russia

Olga E. Khokhlova — D. Sc. in Biology, Associate Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Antimicrobial Drugs, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Obolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2829-5117