

Новые возможности преодоления антибиотикорезистентности бактерий

*А. Н. ГРАЦИАНСКАЯ, Н. В. ТЕПЛОВА, Л. Б. БЕЛОУСОВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Антибиотикорезистентность остаётся одной из самых актуальных проблем в успешном лечении бактериальных заболеваний. Микроорганизмы, находящиеся в составе биоплёнок, намного быстрее и мощнее развивают устойчивость к противомикробным препаратам, чем планктонные формы. При помощи «quorum sensing» («чувство кворума») бактерии в составе биоплёнок обмениваются информацией друг с другом и максимально реализуют свою патогенность. В данном обзоре рассматриваются основные механизмы антибиотикорезистентности, строение и жизнедеятельность биоплёнок, механизмы «чувства кворума», а также возможные пути преодоления устойчивости бактерий к антибиотикам благодаря воздействию на подавление «чувства кворума».

Ключевые слова: биоплёнки; антибиотикорезистентность; чувство кворума; антимикробные пептиды; ингибиторы; моноклональные антитела

Для цитирования: Грацианская А. Н., Теплова Н. В., Белоусова Л. Б. Новые возможности преодоления антибиотикорезистентности бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 121–126. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-121-126>. EDN: NCCDAC.

New Possibilities for Overcoming Antibiotic Resistance in Bacteria

*ANNA N. GRATSIANSKAYA, NATALIA V. TEPLOVA, LUDMILA B. BELOUSOVA

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Antibiotic resistance remains one of the most significant barriers to successful treatment of bacterial diseases. The microorganisms present in biofilms develop antimicrobial resistance much faster and more powerfully than planktonic forms. With the help of «quorum sensing», bacteria in biofilms exchange information with each other to maximize their pathogenicity. This review examines the main mechanisms of antibiotic resistance, the structure and vital activity of biofilms, the mechanisms of the «sense of quorum», as well as possible ways to overcome antibiotic-resistant bacterial resistance due to the effect of suppressing the «sense of quorum».

Keywords: biofilms; antibiotic resistance; quorum sensing; antimicrobial peptides; inhibitors; monoclonal antibodies

For citation: Gratsianskaya A. N., Teplova N. V., Belousova L. B. New possibilities for overcoming antibiotic resistance in bacteria. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (11–12): 121–126. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-121-126>. EDN: NCCDAC. (in Russian)

Введение

А. Флеминг совершил огромный прорыв в лечении бактериальных заболеваний, в результате открытия антибиотиков в 1928 г. С этого времени проведено множество научных исследований, благодаря которым удалось драматически снизить риск развития летальных исходов бактериальных заболеваний [1]. Как и все живые существа, микроорганизмы, стремясь к

выживанию в природе, выработали механизмы устойчивости к воздействию антибиотиков. В настоящее время антибиотикорезистентность является одной из самых больших угроз для человечества и, по данным ВОЗ, может стать одной из ведущих причин смертности в течение последующих десятилетий [2].

Выделяют две формы антибиотикорезистентности: природную и приобретённую. Первая отражает постоянный видовой признак микроорга-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: annagrats@rambler.ru



EDN: NCCDAC

*Correspondence to:
E-mail: annagrats@rambler.ru



низмов и заключается в отсутствии мишени действия для противомикробных препаратов. Приобретённая резистентность возникает благодаря мутациям генов или возникновением новой генетической информации. Известно несколько механизмов антибиотикорезистентности:

- 1) ферментативная инактивация антибиотика;
- 2) изменение проницаемости клеточной стенки микроорганизма;
- 3) блокирование транспорта антибиотика в бактериальные клетки;
- 4) изменение биохимической организации самой бактериальной клетки [3, 4].

Было выявлено, что устойчивость микроорганизмов развивается уже вскоре после одобрения новых препаратов [5]. Особенную трудность представляет лекарственная устойчивость бактерий в биоплёнках. Показано, что за развитие около 80% хронических и рецидивирующих бактериальных инфекций у человека отвечают микроорганизмы, находящиеся в составе биоплёнок [6]. Немаловажным фактом является развитие бактериальных биоплёнок на медицинском оборудовании, в результате которого возникают инфекции, связанные с хирургическими вмешательствами (например, эндопротезированием) [7]. Бактериями, которые всё чаще развивают устойчивость к антибиотикам являются *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. [8].

В связи с актуальностью проблемы, в предлагаемом обзоре обсуждается влияние бактериальных биоплёнок на развитие антибиотикорезистентности и имеющиеся пути решения этой проблемы.

История открытия и изучения бактериальных биоплёнок

История открытия биоплёнок началась с изучения Антони ван Левенгуком зубного налёта в 1673 г. Однако активизация исследований произошла во второй половине XX в., после вспышки в 1976 г. болезни легионеров. Подробно биоплёнки исследовал Bill Costerton. В 1978 г. им была выдвинута гипотеза «биологического выигрыша» микроорганизмом в составе таких сообществ. В 1995 г. произошло введение концепции «biofilms model» («модель биоплёнок»), которая отражает создание микроорганизмами уникальных сообществ, окружённых специальной оболочкой [9, 10].

Биоплёнки являются колонией микроорганизмов, живущих на различных органических или неорганических поверхностях и погружённых во внеклеточное полимерное вещество (слизь). Существует мнение, что около 95–99% всех микро-

организмов живёт в составе таких сообществ, в том числе в составе микробиоты человека [11].

Биоплёнки представляют собой серьёзную проблему при лечении инфекционных заболеваний, поскольку обладают чрезвычайной устойчивостью к различным видам стресса, включая воздействие антибиотиков и иммунной системы хозяина. Показано, что даже при воздействии антибиотиков в концентрациях, в 500–1000 раз превышающих минимальную подавляющую концентрацию (МПК), бактерии, находящиеся в составе биоплёнок, способны к выживанию [12]. Такое преимущество, по сравнению с планктонными формами, реализуется благодаря особенностям строения и жизнедеятельности биоплёнок и заключается в наличии тесного контакта между бактериями, внеклеточного матрикса и изоляции от внешней среды оболочкой. Биоплёнки до 97% состоят из воды, остальная часть приходится на микробные клетки (2–5%), экзополисахариды (1–2%), а также белки и нуклеиновые кислоты (<1–2%) [13].

Образование биоплёнок происходит благодаря последовательно сменяющимся стадиям. Обратимая адгезия клеток на поверхности сменяется необратимой путём выделения полимерных веществ и образования монослоя. В дальнейшем создаются микроколонии, дифференцирующиеся в зрелые биоплёнки, имеющие каналы, заполненные жидкостью, по которым диффундируют питательные вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности колонии [12].

Способность антибиотика проникать через бактериальную биоплёнку варьирует в зависимости от класса препарата и родов бактерий. В исследованиях R. Singh и соавт. [14] было установлено, что снижение проникновения в биоплёнках *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *Escherichia coli* ванкомицина, левомицетина, амикацина, ципрофлоксацина, имипенема, цефотаксима, тетрациклина составило 57, 34, 22, 18, 14, 11 и 9%, соответственно.

«Общение» между бактериями в биоплёнках происходит путём изменения экспрессии генов и реализуется при помощи так называемого «quorum sensing» («кворум сенсинг» или «чувство кворума»; QS) [8, 11, 13, 15–21].

«Чувство кворума»

Подробное изучение биоплёнок привело к открытию «quorum sensing» («чувство кворума»), когда в 1970-х гг. было обнаружено, что появление мерцания у светящихся морских бактерий *Vibrio fischeri* (симбионты кальмаров) и *Vibrio harveyi* возможно только в ответ на специфические индукторы при высокой плотности клеточной колонии [15].

Благодаря «чувству кворума» бактерии могут одновременно регулировать экспрессию генов факторов вирулентности и патогенности, в зависимости от плотности колонии [8, 12, 14–21].

Наиболее хорошо системы QS изучены у *P. aeruginosa* и *S. aureus* [16]. Механизм QS реализуется при помощи малых сигнальных молекул — аутоиндукторов. В качестве аутоиндукторов грамотрицательные бактерии используют N-ацилглютамин (AHL), являющийся ключевым эффектором систем межклеточной коммуникации грамотрицательных бактерий, а грамположительные — короткие пептиды, которые являются продуктами гидролиза более крупных белковых предшественников. Аутоиндуктор-2 (AI-2) диэфир фуранозилбората или тетрагидроксифуран является универсальным и используется у грамотрицательных и грамположительных бактерий, что даёт основание предполагать его роль в межвидовой коммуникации. AHL грамотрицательных бактерий состоит из ядра N-ацилированного гомосеринового лактонного кольца и алифатической ацильной цепи, которая имеет различную длину в зависимости от вида бактерий. Во время биосинтеза жирных кислот образуется промежуточный продукт S-аденозилметионина (SAM).

Синтез AHL происходит благодаря синтазе типа LuxI, путём создания лактонного фрагмента из промежуточного продукта биосинтеза жирных кислот (SAM). Белки LuxI-типа отвечают за синтез AI-1, преимущественно 3-оксо-гексаноил-1-гомосеринового лактона (3OC₆-HSL). Аутоиндукторы имеют способность свободно перемещаться через мембрану клетки при помощи диффузии, а их концентрация в среде прямо пропорционально зависит от плотности колонии. AHL-LuxR является цитоплазматическим рецепторным белком для аутоиндукторов и одновременно является и транскрипционным регулятором. Этот регулятор в связанном состоянии с аутоиндуктором активирует транскрипцию генов, контролируемых системой QS. При наличии аутоиндукторов экспрессия генов увеличивается в 5 раз. Помимо LasR/LasI у *P. aeruginosa* существует вторая AHL-зависимая система RhlR/RhlI, ответственная за синтез AI-2, N-бутаноил-L-гомосерин лактон (C₄-AHL), который отвечает за транскрипцию генов, регулирующих образование биоплёнок. Было выявлено, что при помощи QS бактерии могут обмениваться информацией даже с неродственными видами [8, 12, 14–21].

Помимо этого, существует связь между системами LasR/LasI и RhlR/RhlI, благодаря аутоиндуктору Pseudomonas Quinolone Signal (PQS). В результате этого микроорганизмы могут координировать синтез факторов патогенности и вирулентности. Количество генов, контролируемых QS, велико и может превышать 10% бактериального генома: на-

пример, у *P. aeruginosa* было выявлено более 40 генов, регулируемых QS [8, 12].

У грамположительных микроорганизмов аутоиндукторы представлены короткими пептидами, которые первоначально синтезируются в виде более длинных белков-предшественников. Их перенос через мембрану осуществляется благодаря специфическому АТФ-переносчику. Как только возрастёт концентрация аутоиндукторов, фермент гистидин-киназа связывается с ним, фосфорилируется, после чего происходит передача сигнала на белок регулятора ответа, благодаря которому происходит активация экспрессии генов QS [8, 12].

Подавление «чувства кворума»

Ввиду того, что QS тесно связано с образованием биоплёнки и развитием антибиотикорезистентности, подавление QS является прогрессивным методом в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Подавление QS возможно реализовать используя следующие механизмы:

- 1) ингибирование синтеза AHL;
- 2) антагонизм рецепторов AHL;
- 3) ингибирование мишеней после связывания с рецепторами;
- 4) секвестрация AHL;
- 5) дегградация AHL;
- 6) ингибирование секреции и/или транспорта AHL [8].

Выделяют природные и синтетические ингибиторы QS. Природные (фенолы, фенольные кислоты, сапонины, кумарины, дубильные вещества, хиноны, терпеноиды, алкалоиды и полиацетилены) выделяют из различных фруктов и овощей. Так, экстракт апельсина, богатый гесперидином (hesperidin), неогесперидином (neohesperidin), нарингенином (naringenin) ингибировал продукцию AHL у *Y. enterocolitica* [8, 22, 23].

Синтетический QS-ингибитор норспермидин (norspermidine) эффективно снижает прикрепление *P. aeruginosa* к поверхности путём ингибирования экспрессии генов LasR, LasI, RhlR, RhlI, а также может увеличивать отрицательный заряд поверхности клетки, снижать её гидрофобность, тем самым способствуя разрушению биоплёнок [8, 24, 25].

Авторы [8, 26, 27] сообщили, что фуранон C-30 может подавлять большинство генов, ответственных за синтез факторов вирулентности, ингибировать образование биоплёнки за счёт подавления QS, влиять на ключевую лактамазу AmpC у *P. aeruginosa*.

К сожалению, несмотря на многочисленные преимущества, последние сообщения указывают на развитие устойчивости бактерий к ингибиторам QS [28, 29].

Во время изучения QS были обнаружены ферменты подавления «чувства кворума» в самих бактериальных клетках. К ним относят лактоназу, ацилазу, оксидоредуктазу.

Было показано, что лактоназа AiiA, продуцируемая *Bacillus cereus*, ингибирует образование биоплёнки и синтез факторов вирулентности пиоцианина, рамнолипида и экзополисахаридов у *P. aeruginosa* [8, 30].

Ацилазы, полученные от *Streptomyces* spp. M664 (AhlM), *Ralstonia* spp. (AiiD), *Ralstonia solanacearum* (Aac), *P. aeruginosa* (PydQ) и *Ochrobactrum* spp., показали, что AiiD и AhlM влияют на активность факторов патогенности *P. aeruginosa* путём гидролиза N-ацилгомосерин лактонного кольца [8, 31–35].

Оксидоредуктаза BpiB09 снижает уровень ЗОС₆-HSL, подвижность, препятствует синтезу аутоиндукторов, факторов вирулентности у *P. aeruginosa* [8, 36].

Ещё одним предметом изучения способов подавления «чувства кворума» являются антимикробные пептиды (АМП), которые играют важную роль в механизмах врождённого иммунитета всех живых организмов. АМП могут воздействовать на клеточную стенку, клеточную мембрану, на внутриклеточные мишени, а также на модуляцию иммунной системы хозяина [8, 37].

АМП кателицидин LL-37, продуцируемый в организме человека, обладает мощной активностью против *S. aureus*. При концентрациях 1000 мкМ/л, что в 2000–4000 раз превышает МПК обычных антибиотиков, наблюдалось снижение количества колоний бактерий. В то же время, доказаны и несколько механизмов резистентности к LL-37 [8, 38–40].

J. Overhage и соавт. [41] показали, что LL-37 может подавлять 475 генов, включая те, которые контролируются QS (LasI и RhIR), то есть LL-37 подавляет, в том числе, транскрипцию генов, ответственных за синтез факторов вирулентности, подвижности, адгезии, развитии биоплёнки и модуляции иммунных реакций хозяина.

АМП зарекомендовали себя как мощный инструмент в борьбе с бактериальными биоплёнками, однако были выявлены случаи приобретения АМП-резистентности бактерий, а некоторые АМП проявляли системную токсичность [42, 43].

В последнее время идёт активное изучение возможности подавления «чувства кворума» при помощи моноклональных антител [11, 44, 45].

В исследовании L. Martyn и соавт. [44] изучалась предварительная обработка материалов имплантатов синусовых пазух антителами. Результаты продемонстрировали предотвращение образования биоплёнки.

Авторы [8, 45] продемонстрировали, что человеческое моноклональное антитело TRL068, свя-

зываясь с белками DNABII, нарушает образование биоплёнки *S. aureus* и *P. aeruginosa*, что, в свою очередь, приводит к выведению патогена иммунными факторами хозяина или антибиотиками.

Хотя большинство исследований ещё находятся в стадии разработки, уже понятно, что использование моноклональных антител в дополнение к антибиотикотерапии может стать успешной стратегией лечения инфекций, связанных с биоплёнками [46].

Заключение

На сегодняшний день проблема антибиотикорезистентности остаётся открытой и с каждым годом приобретает всё новые масштабы.

Образование бактериальных биоплёнок является одной из основных причин устойчивости бактерий к антибиотикам. В составе такого сообщества микроорганизмы максимально реализуют свой болезнетворный потенциал. Учитывая важную роль «чувства кворума» в образовании биоплёнки, его подавление является перспективной стратегией преодоления антибиотикорезистентности и лечения бактериальных инфекций.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Грацианская А. Н.* — разработка концепции и плана работы, анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Теплова Н. В.* — разработка концепции работы, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи; *Белоусова Л. Б.* — анализ данных литературы, написание текста рукописи.

Additional information

Conflict of interests. The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Gratsianskaya A. N.* — development of the concept and plan of the work, analysis of literary data, writing the manuscript; *Teplava N. V.* — development of the concept of the work, writing the manuscript, final approval of the manuscript; *Belousova L. B.* — analysis of literary data, writing the manuscript.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

Литература/References

1. Панков А. А., Медведева К. А. Пенициллин, его значение в медицине. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016; 1: 175. [Pan-kov A. A., Medvedeva K. A. Penicillin, its importance in medicine. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2016; 1: 175. (in Russian)]
2. Pulingam T., Parumasivam T., Gazzali A. M., Sulaiman A. M., Chee J. Y., Lakshmanan M., Chin C. E., Sudesh K. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. Eur J Pharm Sci. 2022 Mar 1; 170: 106103. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106103.
3. Сидоренко С. В., Тишков В. И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. 2004; 44: 263–306. [Sidorenko S. V., Tishkov V. I. Molecular bases of resistance to antibiotics. Advances in Biological Chemistry. 2004; 44: 263–306. (in Russian)]
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2007; 462. ISBN 5-86064-115-X. [Practical guide to anti-infective chemotherapy / edited by L. S. Strachunsky, Yu. B. Belousov, S. N. Kozlov. Smolensk: Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2007; 462. ISBN 5-86064-115-X. (in Russian)]
5. Морозов А. М., Жуков С. В., Ковальчук Ю. И., Ноженко Е. Н., Минакова Ю. Е. О проблемах борьбы с антибиотикорезистентностью (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022; 16 (2): 98–105. doi: <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-2-3-2>. [Morozov A. M., Zhukov S. V., Kovalchuk Yu. I., Nozhenko E. N., Minakova Yu. E. On the problems of combating antibiotic resistance (literature review). Bulletin of new medical technologies. Electronic Publication. 2022; 16 (2): 98–105. doi: <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-2-3-2>. (in Russian)]
6. Sharma D., Misba L., Khan A. U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 May 16; 8: 76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3.
7. Петухова И. Н., Соколовский А. В., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Варлан Г. В., Азимова В. В., Дмитриева Н. В. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты). Злокачественные опухоли. 2017; (3s1): 57–60. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3s1-57-60>. [Petukhova I. N., Sokolovsky A. V., Grigoryevskaya Z. V., Bagirova N. S., Tereshchenko I. V., Varlan G. V., Aginova V. V., Dmitrieva N. V. Infections associated with the installation of foreign materials (prostheses, meshes, implants). Malignant Tumours. 2017; (3s1): 57–60. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3s1-57-60>. (in Russian)]
8. Juszczuk-Kubiak E. Molecular aspects of the functioning of pathogenic bacteria biofilm based on quorum sensing (QS) signal-response system and innovative non-antibiotic strategies for their elimination. Int J Mol Sci. 2024 Feb 24; 25 (5): 2655. doi: 10.3390/ijms25052655.
9. Lappin-Scott H., Burton S., Stoodley P. Revealing a world of biofilms — the pioneering research of Bill Costerton. Nat Rev Microbiol. 2014 Nov; 12 (11): 781–787. doi: 10.1038/nrmicro3343.
10. Stoodley P., Boyle J. D., Dodds I., Lappin-Scott H. M. Consensus model of biofilm structure. In: Wimpenny J. W. T., Handley P. S., Gilbert P., Lappin-Scott H. M. and Jones M. (eds.) Biofilms: Community Interactions and Control: 3rd meeting of the Biofilm Club. 1997; 1–9.
11. Thi M. T. T., Wibowo D., Rehm B. H. A. Pseudomonas aeruginosa Biofilms. Int J Mol Sci. 2020 Nov 17; 21 (22): 8671. doi: 10.3390/ijms21228671.
12. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В. Инфекции, связанные с образованием биопленок. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3s1): 26–31. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31>. [Petukhova I. N., Dmitrieva N. V., Grigoryevskaya Z. V., Bagirova N. S., Tereshchenko I. V. Infections associated with biofilm formation. Malignant Tumours. 2019; 9 (3s1): 26–31. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31>. (in Russian)]
13. Ларюшина И. Э. Основные механизмы «чувства кворума» и их реализация в мультимикробном сообществе (обзор). Животноводство и кормопроизводство. 2020; 103 (4): 160–173. doi: <https://doi.org/10.33284/2658-3135-103-4-160>. [Laryushina I. E. Basic mechanisms of «quorum sensing» and their implementation in a multimicrobial community (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2020; 103 (4): 160–173. doi: <https://doi.org/10.33284/2658-3135-103-4-160>. (in Russian)]
14. Singh R., Sahore S., Kaur P., Rani A., Ray P. Penetration barrier contributes to bacterial biofilm-associated resistance against only select antibiotics, and exhibits genus-, strain- and antibiotic-specific differences. Pathog Dis. 2016 Aug; 74 (6): ftw056. doi: 10.1093/femspd/ftw056.
15. Пучков Е. О. Общение микробов. Химия и жизнь. 2015; 12: 28. [Puchkov E. O. Communication of microbes. Chemistry and Life. 2015; 12: 28. (in Russian)]
16. Deng Z., Luo X. M., Liu J., Wang H. Quorum Sensing, Biofilm, and Intestinal Mucosal Barrier: Involvement the Role of Probiotic. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Sep 25; 10: 538077. doi: 10.3389/fcimb.2020.538077.
17. Smith P., Schuster M. Antiactivators prevent self-sensing in Pseudomonas aeruginosa quorum sensing. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2022 Jun 21; 119 (25): e2201242119. doi: 10.1073/pnas.2201242119.
18. Su Y., Ding T. Targeting microbial quorum sensing: the next frontier to hinder bacterial driven gastrointestinal infections. Gut Microbes. 2023 Dec; 15 (2): 2252780. doi: 10.1080/19490976.2023.2252780.
19. Azimi S., Klementiev A. D., Whiteley M., Diggle S. P. Bacterial Quorum Sensing During Infection. Annu Rev Microbiol. 2020 Sep 8; 74: 201–219. doi: 10.1146/annurev-micro-032020-093845.
20. Хмель И. А., Белик А. С., Зайцева Ю. В., Данилова Н. Н. Quorum sensing и коммуникация бактерий. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2008; (1): 28–35. [Khmel I. A., Belik A. S., Zaitseva U. V., Danilova N. N. Quorum sensing and communication of bacteria. Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya. 2008; (1): 28–35. (in Russian)]
21. Zeng X., Zou Y., Zheng J., Qiu S., Liu L., Wei C. Quorum sensing-mediated microbial interactions: Mechanisms, applications, challenges and perspectives. Microbiol Res. 2023 Aug; 273: 127414. doi: 10.1016/j.micres.2023.127414.
22. Vikram A., Jayaprakasha G. K., Jesudhasan P. R., Pillai S. D., Patil B. S. Suppression of bacterial cell-cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. J Appl Microbiol. 2010 Aug; 109 (2): 515–527. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04677.x.
23. Qu L., She P., Wang Y., Liu F., Zhang D., Chen L. et al. Effects of norspermidine on Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and eradication. Microbiologyopen. 2016 Jun; 5 (3): 402–412. doi: 10.1002/mbo3.338.
24. Paluch E., Rewak-Soroczyńska J., Jędrusik I., Mazurkiewicz E., Jermakow K. Prevention of biofilm formation by quorum quenching. Appl Microbiol Biotechnol. 2020 Mar; 104 (5): 1871–1881. doi: 10.1007/s00253-020-10349-w. Epub 2020 Jan 11.
25. Cardile A. P., Woodbury R. L., Sanchez C. J. Jr., Becerra S. C., Garcia R. A., Mende K. et al. Activity of norspermidine on bacterial biofilms of multi-drug-resistant clinical isolates associated with persistent extremity wound infections. Adv Exp Med Biol. 2017; 973: 53–70. doi: 10.1007/5584_2016_93.
26. Zhao J., Cheng W., He X., Liu Y., Li J., Sun J. et al. Association of furanone C-30 with biofilm formation & antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Indian J Med Res. 2018 Apr; 147 (4): 400–406. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2010_16.
27. Hentzer M., Wu H., Andersen J. B., Riedel K., Rasmussen T. B., Bagge N. et al. Attenuation of Pseudomonas aeruginosa virulence by quorum sensing inhibitors. EMBO J. 2003; 22: 3803–15. doi: 10.1093/emboj/cdg366.
28. Maeda T., Garcia-Contreras R., Pu M., Sheng L., Garcia L. R., Tomás M. et al. Quorum quenching quandary: resistance to antivirulence compounds. ISME J. 2011; 6: 493–501. doi: 10.1038/ismej.2011.122.
29. Kalia V. C., Wood T. K., Kumar P. Evolution of resistance to quorum sensing inhibitors. Microb Ecol. 2014; 68: 13–23. doi: 10.1007/s00248-013-0316-y.
30. Rajesh P. S., Rai V. R. Inhibition of QS-regulated virulence factors in Pseudomonas aeruginosa PAO1 and Pectobacterium carotovorum by AHL-lactonase of endophytic bacterium Bacillus cereus VT96. Biocatal. Agric. Biotechnol. 2016; 7: 154–163. doi: 10.1016/j.bcab.2016.06.003.
31. Kusada H., Tamaki H., Kamagata Y., Hanada S., Kimura N. A novel quorum-quenching n-acylhomoserine lactone acylase from Acidovorax sp. strain MR-S7 mediates antibiotic resistance. Appl Environ Microbiol. 2017 Jun 16; 83 (13): e00080–17. doi: 10.1128/AEM.00080-17.
32. Utari P. D., Setroikromo R., Melgert B. N., Quax W. J. PvdQ quorum quenching acylase attenuates Pseudomonas aeruginosa virulence in a mouse model of pulmonary infection. Front Cell Infect Microbiol. 2018 Apr 26; 8: 119. doi: 10.3389/fcimb.2018.00119.
33. Czajkowski R., Krzyżanowska D., Karczewska J., Atkinson S., Przysowa J., Lojowska E. et al. Inactivation of AHLs by Ochrobactrum sp. A44 depends on the activity of a novel class of AHL acylase. Environ Microbiol Rep. 2011 Feb; 3 (1): 59–68. doi: 10.1111/j.1758-2229.2010.00188.x.
34. Park J., Jagasia R., Kaufmann G. F., Mathison J. C., Ruiz D. J., Moss J. A. et al. Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling. Chem Biol. 2007 Oct; 14 (10): 1119–1127. doi: 10.1016/j.chembiol.2007.08.013.
35. Lin Y. H., Xu J. L., Hu J., Wang L. H., Ong S. L., Leadbetter J. R. et al. Acylhomoserine lactone acylase from Ralstonia strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. Mol Microbiol. 2003 Feb; 47 (3): 189–60. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03351.x.
36. Bijtenhoorn P., Mayerhofer H., Müller-Dieckmann J., Uptatel C., Schipper C., Hornung C. et al. A novel metagenomic short-chain dehydrogenase/reductase attenuates Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and

virulence on *Caenorhabditis elegans*. PLoS One. 2011; 6 (10): e26278. doi: 10.1371/journal.pone.0026278.

37. Иксанова А. М., Арзуманян В. Г., Конаныхина С. Ю. и др. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека. Microbiology independent research journal (MIR journal). 2022; 9 (1): 37–55. doi: <https://10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.ru>. [Iksanova A. M., Arzumanyan V. G., Konanykhina S. Yu. et al. Antimicrobial peptides and proteins in human biofluids. Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal). 2022; 9 (1): 37–55. doi: <https://10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.ru>. (in Russian)]
38. Wei J., Cao X., Qian J., Liu Z., Wang X., Su Q. et al. Evaluation of antimicrobial peptide LL-37 for treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm on titanium plate. Medicine (Baltimore). 2021 Nov 5; 100 (44): e27426. doi: 10.1097/MD.00000000000027426.
39. Ridyard K. E., Overhage J. The potential of human peptide LL-37 as an antimicrobial and anti-biofilm agent. Antibiotics (Basel). 2021 May 29; 10 (6): 650. doi: 10.3390/antibiotics10060650.
40. Kang J., Dietz M. J., Li B. Antimicrobial peptide LL-37 is bactericidal against *Staphylococcus aureus* biofilms. PLoS One. 2019 Jun 6; 14 (6): e0216676. doi: 10.1371/journal.pone.0216676.
41. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E. C., Rehm B. H., Hancock R. E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. Infect Immun. 2008 Sep; 76 (9): 4176–82. doi: 10.1128/IAI.00318-08.
42. Andersson D. I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J. Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. Drug Resist Updat. 2016 May; 26: 43–57. doi: 10.1016/j.drup.2016.04.002.
43. Batoni G., Maisetta G., Esin S. Therapeutic potential of antimicrobial peptides in polymicrobial biofilm-associated infections. Int J Mol Sci. 2021 Jan 6; 22 (2): 482. doi: 10.3390/ijms22020482.
44. Martyn L., Sethia R., Chon R., Novotny L., Goodman S. D., Elmaraghy C. et al. Antibodies against the DNABII protein integration host factor (IHF) inhibit sinus implant biofilms. Laryngoscope. 2020 Jun; 130 (6): 1364–1371. doi: 10.1002/lary.28188.
45. Estellés A., Woischig A. K., Liu K., Stephenson R., Lomongsod E., Nguyen D., Zhang J., Heidecker M., Yang Y., Simon R. J., Tenorio E., Ellsworth S., Leighton A., Ryser S., Gremmelmaier N. K., Kauvar L. M. A high-affinity native human antibody disrupts biofilm from *Staphylococcus aureus* bacteria and potentiates antibiotic efficacy in a mouse implant infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Mar 25; 60 (4): 2292–2301. doi: 10.1128/AAC.02588-15.
46. Андрюков Б. Г., Недашковская Е. П. Вступая в пост-антибиотиковую эру: перспективные стратегии поиска новых альтернативных стратегий борьбы с инфекционными заболеваниями. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018; 3 (75): 36–50. [Andryukov B. G., Nedashkovskaya E. P. Entering the post-antibiotic era: promising strategies for finding new alternative strategies to combat infectious diseases. Health. Medical ecology. Science. 2018; 3 (75): 36–50. (in Russian)]

Поступила / Received 20.11.2024

Принята в печать / Accepted 30.11.2024

Информация об авторах

Грацианская Анна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0876-8973. РИНЦ SPIN-код: 9025-3037

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4259-0945. РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Белоусова Людмила Борисовна — студент 6 курса педиатрического факультета; лаборант кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

About the authors

Anna N. Gratsianskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0876-8973. RSCI SPIN-code: 9025-3037

Natalia V. Teplova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4259-0945. RSCI SPIN-code: 9056-1948

Lyudmila B. Belousova — 6th year student of the Pediatric Faculty; Laboratory Assistant at the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0007-9130-3267