

Медикаментозное подавление бактериальной адгезии при респираторных инфекционных заболеваниях

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(8):763-775. doi: 10.22141/2224-0551.13.8.2018.154158

Резюме. Адгезия бактерий со слизистой оболочкой респираторного тракта реализуется функционированием различных механизмов. Один из них — формирование нитевидных белковых органелл, известных как пили (фимбрии или ворсинки). Лекарственные средства, действие которых направлено на механизмы адгезии бактерий, способны предотвратить развитие инфекционного процесса и формирование биопленки. В настоящее время разрабатываются многочисленные лекарственные средства, действие которых направлено на подавление синтеза различных компонентов пили, в связи с чем они получили общее название «пилициды». Однако антиадгезионная терапия, несмотря на заинтересованность ею ученых, не используется для лечения бактериальных инфекций. По всей вероятности, причинами недостаточного использования антиадгезионных препаратов при бактериальных инфекциях являются: 1) многочисленность молекул адгезии бактерии; 2) зависимость продукции адгезинов от стадии инфекционного процесса и пораженной ткани макроорганизма; 3) необходимость наличия у ингибиторов адгезии высокого уровня аффинитета. Можно предположить, что дальнейшее изучение непосредственных механизмов специфического взаимодействия бактериальных адгезинов с клетками макроорганизма, несомненно, позволит разработать новые эффективные антиадгезионные препараты, которые станут лекарственными средствами при лечении бактериальных инфекций в обычной врачебной практике.

Ключевые слова: бактериальная адгезия; антиадгезионные препараты; бактериальные инфекции

Введение

Бактериальная адгезия к поверхности слизистой оболочки респираторного тракта является первым этапом физического взаимодействия микро- и макроорганизмов, и ее эффективность предопределяет вероятность последующей бактериальной колонизации, инвазии и формирование биопленки. Достижение поверхности слизистой оболочки бактериальными агентами в определенной мере носит вероятностный характер, который зависит от множества факторов, в том числе от уровня подвижности бактерий, обеспечения питательными веществами, макро- и микроэлементами, активности мышечного, слизистого и электростатического барьера респираторного тракта макроорганизма, температуры тела и др. [9, 22, 30].

Адгезия бактерий со слизистой оболочкой респираторного тракта носит первоначально обра-

тимый, а в последующем необратимый характер и реализуется функционированием различных механизмов: солютабными, связанными адгезинами и нитевидными цилиндрическими белковыми органеллами длиной примерно 1–1,5 мкм и диаметром около 7–10 нм, известными как пили (фимбрии, или ворсинки). Адгезины взаимодействуют преимущественно с лектинами и углеводсодержащими рецепторами. Грамположительные и грамотрицательные бактерии используют многочисленные протеины, которые осуществляют адгезию бактерии с поверхностью клетки макроорганизма. Необходимо отметить, что пили грамположительных бактерий являются поздним патогенетическим фактором. Грамотрицательные бактерии обычно образуют пили путем нековалентного взаимодействия между субъединицами пилина, а грамположительные патогены формируют пили за счет ковалентной поли-

меризации субъединиц пилина при помощи транспептидазы сортазы С [21, 29]. Необратимая адгезия пилиобразующих бактерий преимущественно обусловлена формированием пили 1-го типа [24].

Лекарственные средства, действие которых направлено на механизмы адгезии бактерий, способны предотвратить развитие инфекционного процесса и формирование биопленки. В настоящее время разработано несколько групп антиадгезионных лекарственных средств, которые отличаются по механизму действия, в частности препараты, блокирующие адгезины, ингибирующие биогенез адгезинов, подавляющие транслокацию адгезинов, формирование и функционирование пили, блокирующие рецепторы к бактериальным адгезинам [23, 25].

Таблица 1. Примеры натуральных пищевых продуктов, растений и их основных компонентов, препятствующих бактериальной адгезии [8, 28]

Продукт питания	Активное вещество	Механизм действия	Таргетные бактерии
Молоко	Белки (например, казеин, лактоферрин, лактальбумин)	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
Съедобные грибы (<i>Lentinus edodes</i>)	Растворитель фракций	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
	Низкомолекулярная водная фракция	Ингибирование адгезии, увеличение отрыва бактерий от биопленки, ингибирование совместной агрегации	<i>Streptococcus mutans</i>
Чай	Флавоноиды (катехины)	Ингибирование адгезии (модификация бактериальной поверхности, модификация свойств приобретенных структурных элементов, связывание с γ -связывающим доменом глюкозилтрансферазы)	<i>Streptococcus mutans</i>
		Ингибирование адгезии	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Клюква	Флавонолы, антоцианы, проантоцианидины	Ингибирование адгезии, увеличение отрыва бактерий от биопленки, ингибирование агрегации	<i>Streptococcus mutans</i>
		Подавление ингибирования клеток млекопитающих	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
		Ингибирование образования смешанной биопленки	<i>Porphyromonas gingivalis</i> + <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Вино и виноград	Спиртовое красное вино	Ингибирование адгезии (маскирование рецепторов и/или модификация бактериальных адгезинов)	<i>Streptococcus mutans</i>
Зеленый чай		Ингибирование адгезии	<i>Staphylococcus aureus</i>
Кофе	Водный экстракт зеленых и жареных кофейных зерен	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
Ячменный кофе	Водный экстракт жареных бобов	Ингибирование адгезии, увеличение отрыва бактерий от биопленки (маскирование рецепторов и/или модификация бактериальных адгезинов)	<i>Streptococcus mutans</i> и <i>streptococci</i>
	Проантоцианидины, красные пигменты	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
Куркума	Эфирные масляные компоненты	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
Пауллиния купана (гуарана)	Таннин	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>
Гуайява	Гуайяверин	Ингибирование адгезии	<i>Streptococcus mutans</i>

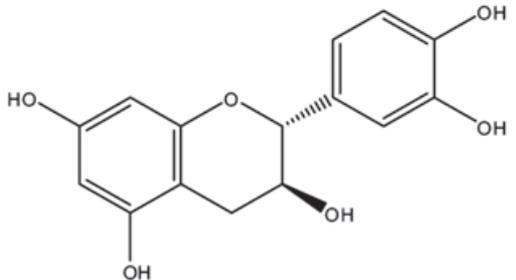
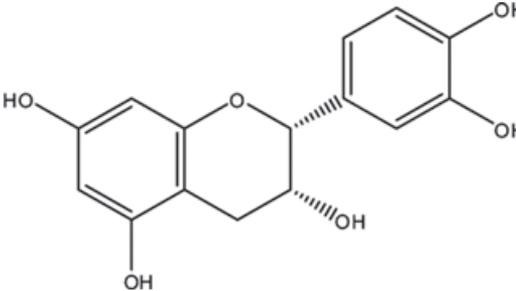
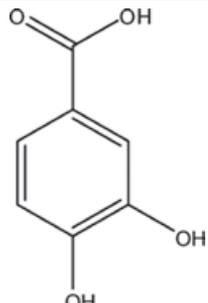
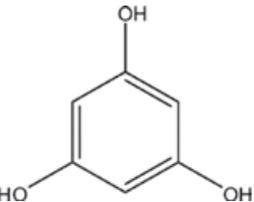
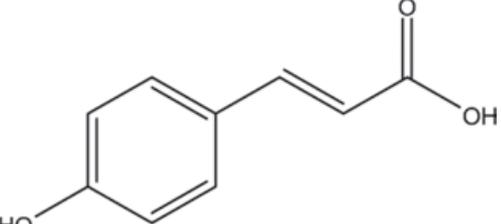
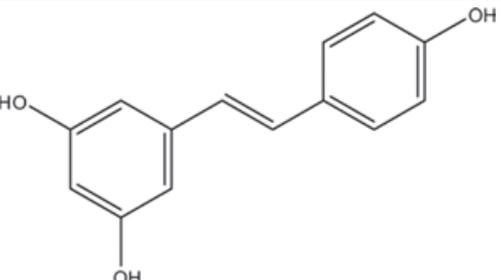
Продукты питания

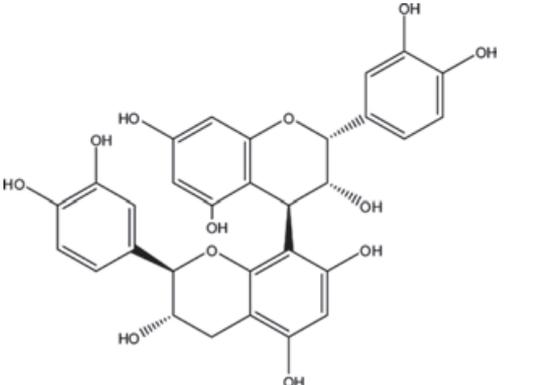
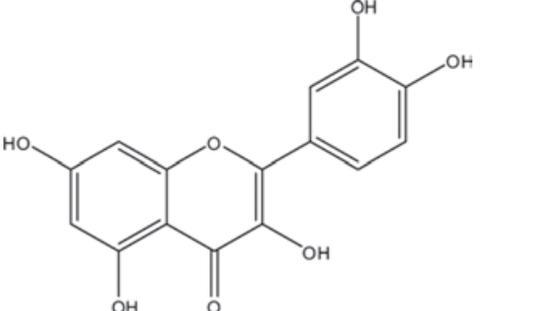
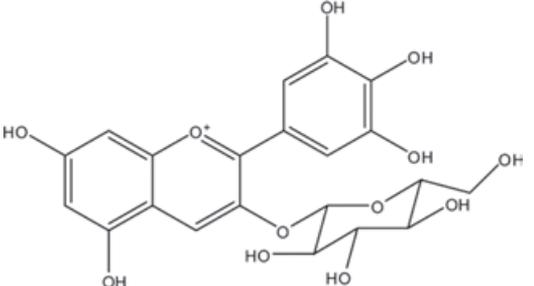
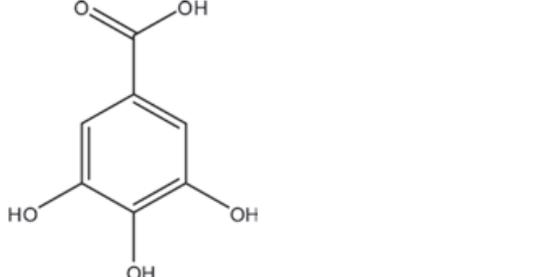
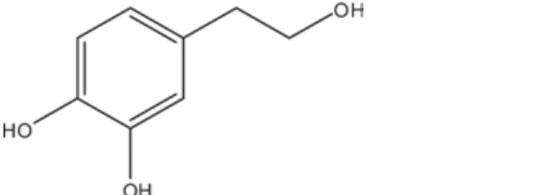
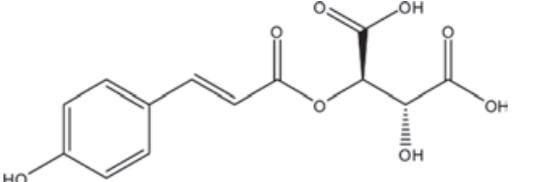
Некоторые продукты питания содержат активные биологические вещества, которые обладают выраженным антиадгезионным действием.

Наиболее изученными являются растительные полифенолы, обладающие способностью блокировать адгезию бактерий. В большинстве случаев антиадгезионные активные компоненты продуктов питания и их точный механизм действия остаются неизвестными, но, вероятнее всего, они являются аналогами рецепторов или ингибиторами адгезинов (табл. 1) [28].

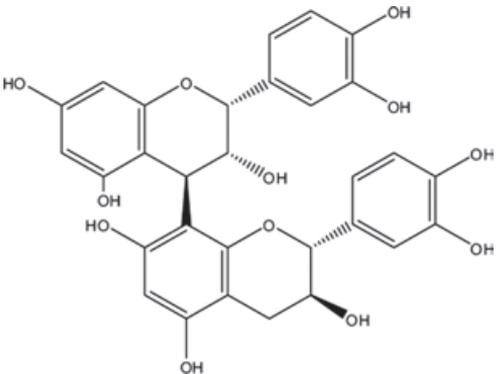
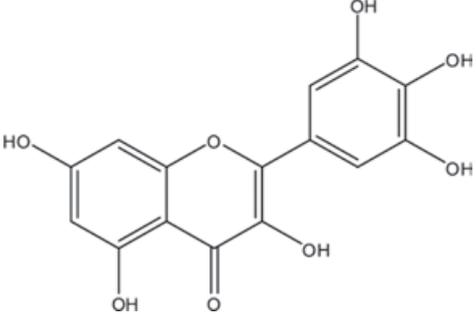
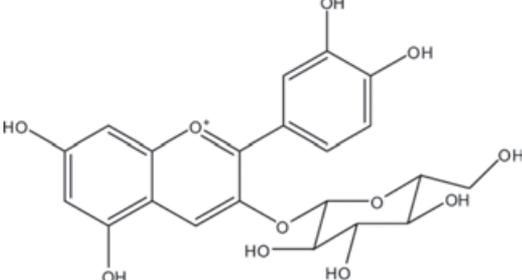
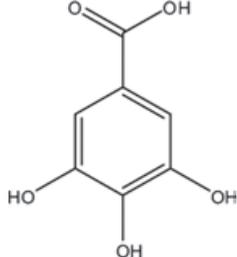
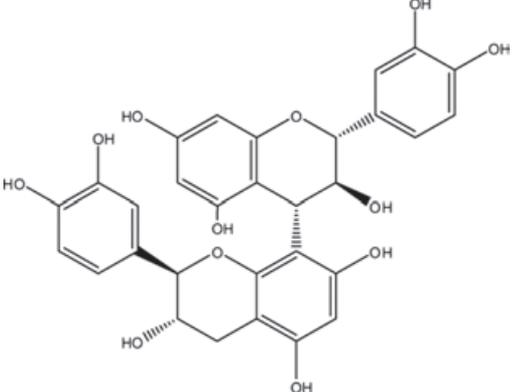
Химические формулы некоторых активных веществ продуктов питания, обладающих антиадгезионным действием в ротовой полости, представлены в табл. 2.

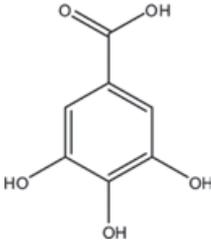
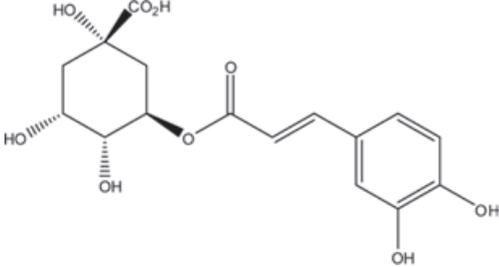
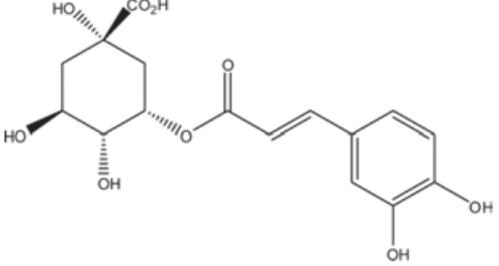
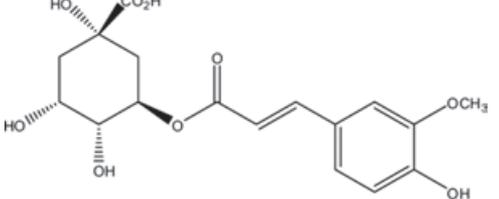
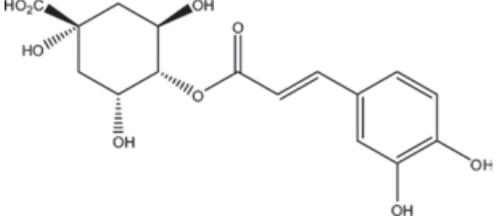
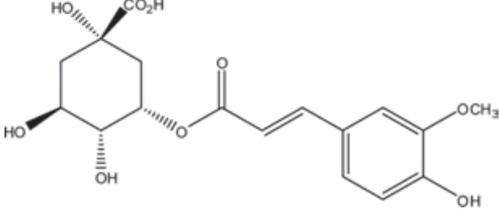
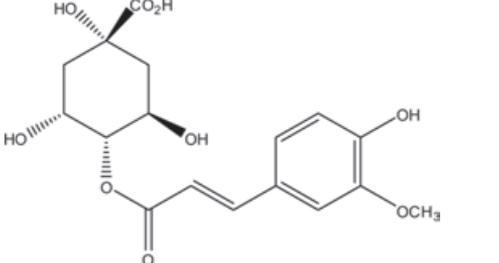
Таблица 2. Биологические вещества, обладающие способностью блокировать адгезию бактерий [20]

Продукт	Активное вещество	Химическая структура
1	2	3
Экстракт красного вина (Red wine extract — RWE)	Катехин	
Экстракт виноградной косточки (Grape seed extract — GSE)	Катехин	
	Эпикатехин	
Красное вино	Бензойные кислоты (например, протокатехиновая кислота)	
	Фенолы (например, фторглюцинол)	
	Коричные кислоты (например, р-кумариновая кислота)	
	Стильбен (например, ресвератрол)	

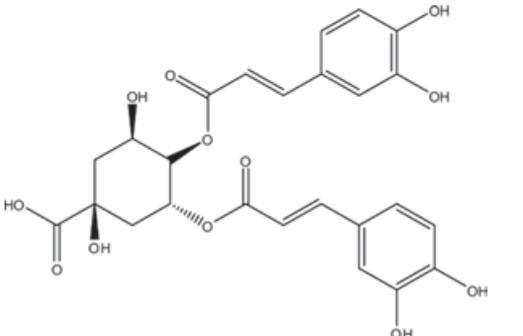
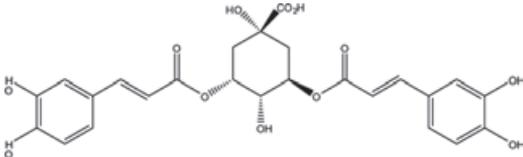
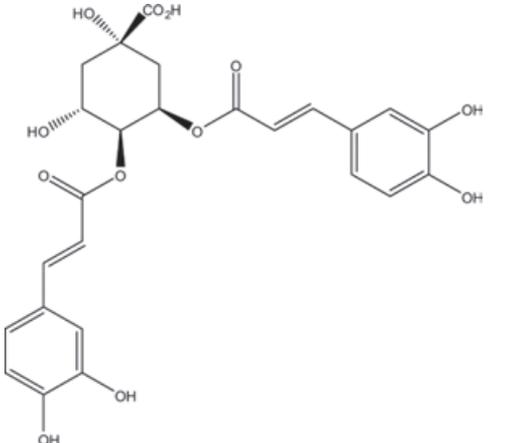
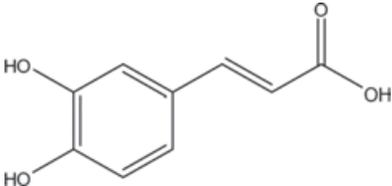
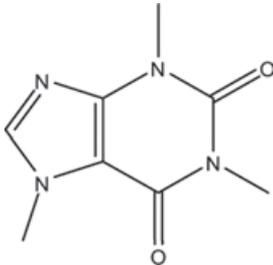
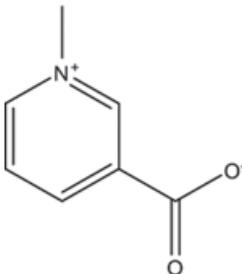
1	2	3
	Процианидин (например, процианидин В1)	
	Флавонолы (например, кверцетин)	
	Антоцианины (например, дельфинидин-3-О-гликозид)	
RWE	Бензойные кислоты (например, галловая кислота)	
	Фенолы (например, тирозол)	
	Коричные кислоты (например, кустарниковая кислота)	

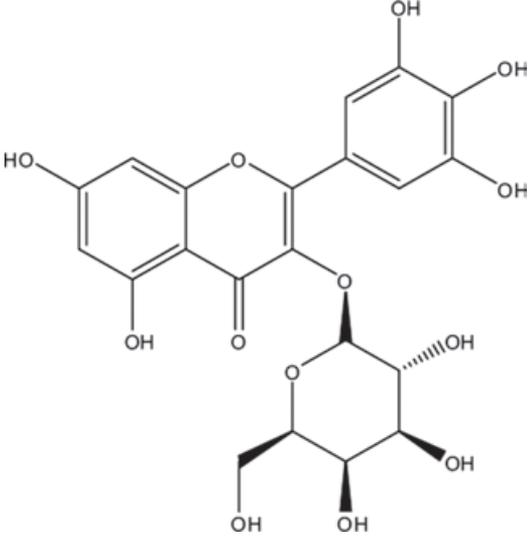
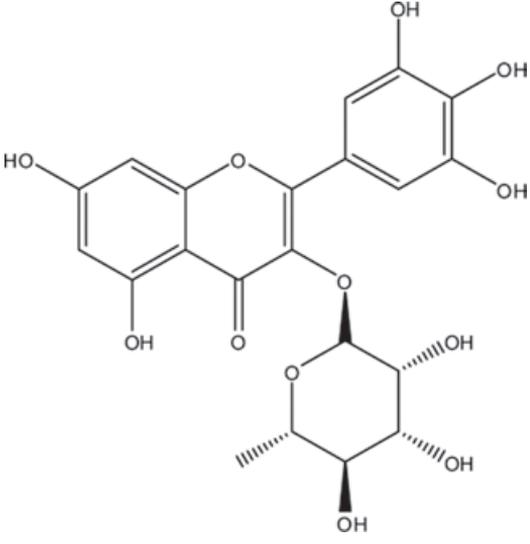
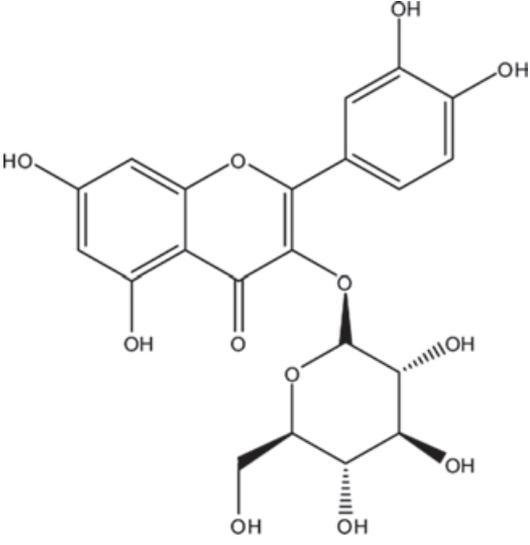
Продолжение табл. 2

1	2	3
	<p>Стильбен (например, ресвератрол)</p> <p>Процианидин (например, процианидин В2)</p>	
	<p>Флавонолы (например, мирицетин)</p>	
	<p>Антоцианины (например, цианидин-3-О-гликозид)</p>	
<p>GSE</p>	<p>Бензойные кислоты (например, галловая кислота)</p>	
	<p>Процианидин (например, процианидин В3)</p>	

<p>Экстракт <i>Galla chinensis</i> (<i>Galla chinensis</i> extracts — GCE)</p>	<p>Галловая кислота</p>	
<p>Водный экстракт из конго- лезского кофе</p>	<p>Хлорогеновая кислота</p>	
<p>Неохлорогеновая кислота</p>		
<p>3-ферулоилхиновая кислота</p>		
<p>Криптохлорогеновая кислота</p>		
<p>5-ферулоилхиновая кислота</p>		
<p>4-ферулоилхиновая кислота</p>		

Продолжение табл. 2

1	2	3
	3,4-дикафеоилхиновая кислота	
	3,5-дикафеоилхиновая кислота	
	4,5-дикафеоилхиновая кислота	
	Кофейная кислота	
	Кофеин	
	Тригонеллин	

1	2	3
Чай ладанник	Катехин	
	Мирицетина галактозид	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core (epigallocatechin) linked via an ester bond to a galactose molecule. The galactose is in its pyranose form with hydroxyl groups at C2, C3, C4, and C6 in specific orientations.</p>
	Мирицетина рамнозид	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core (epigallocatechin) linked via an ester bond to a rhamnose molecule. The rhamnose is in its pyranose form with a methyl group at C5 and hydroxyl groups at C2, C3, and C6.</p>
	Кверцетина глюкозид	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core (epigallocatechin) linked via an ester bond to a glucose molecule. The glucose is in its pyranose form with hydroxyl groups at C2, C3, and C6.</p>

Препараты, блокирующие активность адгезинов

Аналоги адгезиновых рецепторов в качестве блокаторов бактериальных адгезинов

Эндогенные солютабные адгезиновые рецепторы, непосредственно взаимодействуя с бактериальными адгезинами, препятствуют их связыванию с рецепторами, ассоциированными с клеточной мембраной эпителиоцитов респираторного тракта. Нарушение данного взаимодействия исключает колонизацию бактериями слизистой оболочки и развитие инфекционного процесса. Основные лекарственные средства данной группы представляют соединения, мимикрирующие лектиновые и углеводсодержащие рецепторы (табл. 3) [27].

Грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa* связываются с гликоструктурами поверхности клеток слизистой оболочки респираторного тракта за счет двух углеводсвязывающих протеинов (лектинов): PA-II и PA-III. D-галактоза или пептиды, имитирующие человеческую глюкуронилтрансферазу-1 (beta-1,3-glucuronyltransferase 1 — B3GAT1), блокируют связывание PA-II, тогда как L-фукоза блокирует связывание PA-III с гликопротеинами клеток респираторного тракта [10].

Аналоги адгезинов

Синтетические аналоги адгезинов, конкурируя с бактериальными адгезинами за связи с рецепторами на поверхности мембраны клеток макроорганизма, подавляют бактериальную адгезию. Было показано, что синтетические пептидные эпитопы адгезина SspB *Streptococcus gordonii* и K99 энтеротоксигенных палочек *Escherichia coli* эффективны *in vitro* [8].

Нейтрализация адгезинов

Полагают, что для нейтрализации функциональной активности адгезинов могут использоваться специфические моноклональные антитела (см. 1) и секвестранты.

Так, секвестрация фукозоспецифического фактора LecB *Pseudomonas aeruginosa* дендриме-

ром FD2 (C-Fuc-LysProLeu) (4) (LysPheLysIle) (2) LysHisIleNH (2) (IC (50) = 0,14 мкМ ELLA) индуцирует полную дисперсию сформированных биопленок нескольких клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* [18].

Ингибирование биосинтеза адгезинов

Одним из методов предупреждения бактериальной адгезии является ингибирование биосинтеза молекул адгезинов, особенно компонентов пили и курли (curli, от англ. curl — «завиток») или тафи (tafi, от англ. thin aggregative fimbriae — «тонкие агрегирующие нити») (рис. 1) [2, 19].

В настоящее время разрабатываются многочисленные лекарственные средства, действие которых направлено на подавление синтеза различных компонентов пили, в связи с чем они получили общее название «пилициды» [8, 24]. Процесс сборки пили типа I и P ассоциирован с шапероновым путем (chaperone-usheg pathway — CUP). Пиллюс состоит из двух морфологических частей: 1) структурной основной субъединицы; 2) N-концевого наконечника, необходимого для специфического связывания с рецептором клетки макроорганизма. Основная субъединица пили типа I состоит из молекул FimA (major type 1 subunit fimbrin), а минорные компоненты представлены FimF, FimG и лектинсодержащей концевой субъединицей FimH. Основная субъединица пили типа P состоит из молекул PapA (major pilin protein PapA), наконечника из молекул PapE, PapF, PapK и лектинсодержащей концевой субъединицы PapG (рис. 2) [4].

Молекулы всех субъединиц пили секретируются в развернутом состоянии через внутреннюю мембрану в периплазматическое пространство, используя SecYEG-машинерию. Шапероны FimC и PapD складывают и стабилизируют каждую молекулу основной субъединицы пили типа I и P соответственно. Комплексы шаперон-субъединицы пили затем переносятся на usheg-структуры или капельдинеры FimD или PapC, которые облегчают сборку и удлинение пили [24].

Таблица 3. Солютабные адгезиновые рецепторы

Бактериальный агент	Модель, использованная при исследовании	Разрабатываемое лекарственное средство	Источник
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Рецептор к стрептококковому адгезину SadP галактозил- α -1-4-галактоза (galactosyl- α -1-4-galactose)	[12]
	Носоглотка кролика и крысы	Олигосахарид 6'-сиалилнеолактотетраоз (6'-sialylneolactotetraose)	[15]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Дыхательный тракт мыши	Лектиновые ингибиторы адгезинов LecA и LecB <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : метил- α -d-галактозид и метил- α -L-фукозид (methyl- α -d-galactoside и methyl- α -l-fucoside)	[7]
<i>Yersinia pestis</i>	Линии эпителия дыхательных путей человека (слизистой носовой полости (RPM1-2650), слизистой бронхов (BEAS2-B) и альвеолоциты (A549))	GalNAc β 1-3Gal и GalNAc β 1-4Gal	[32]

Пилициды прямо ингибируют биогенез пили типа I и P и относятся к классу молекул бициклических 2-пиридонов (рис. 3).

Пилициды, препятствуя адгезии, не влияют на рост бактерий [3]. Дополнительные исследования поверхностного плазмонного резонанса (surface plasmon resonance — SPR) показали, что пилициды препятствуют взаимодействию FimC-FimH *Escherichia coli* с FimD. Считают, что механизм ингибирования биогенеза пили типа I и P заключается в предотвращении переноса комплекса шаперон-субъединицы пили на капельдинеры [19].

Нитазоксанид (nitazoxanide, рис. 4) — противопаразитарный препарат, ингибирующий бактериальную адгезию, подавляя сборку пили типа I [6].

Florence Tchouaffi-Nana и соавт. [31] представили научные доказательства того, что нитазоксанид блокирует аккумуляцию коагулазонегативных бактерий *Staphylococcus*, включая штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к действию метициллина, на поверхности клетки.

Действие биарил-маннозида 22 и FN075 показано только на бактерии *Escherichia coli* [5, 12].

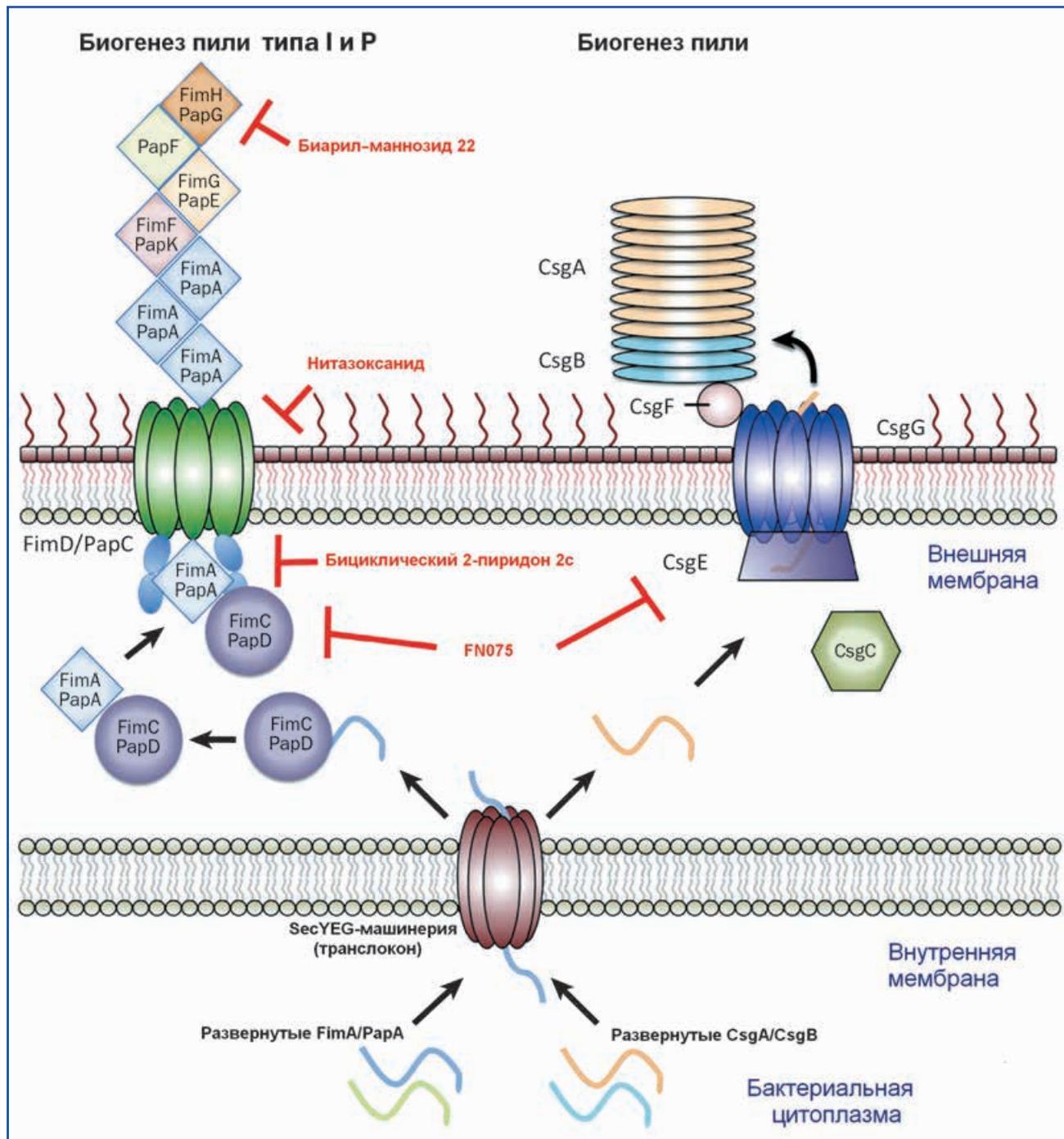


Рисунок 1. Механизм действия лекарственных средств, ингибирующих биогенез пили и курли бактерий [19]

Блокирование рецепторов, связывающихся с бактериальными факторами вирулентности

Адгезия не только является обязательным предшествующим этапом бактериальной колонизации, но и необходима для высвобождения многочисленных факторов вирулентности, которые представляют собой молекулярную основу триггерных механизмов микровозбудителя. Различные бактерии используют разные поверхностные адгезины, которые связываются со специфическими клеточными рецепторами макроорганизма (табл. 4) [16, 30].

Впервые данный подход к антиадгезионной терапии был предложен Itzhak Ofek и соавт. [26]. Продемонстрировано, что дериваты α -маннозида блокируют связывания FimH *Escherichia coli* с реце-

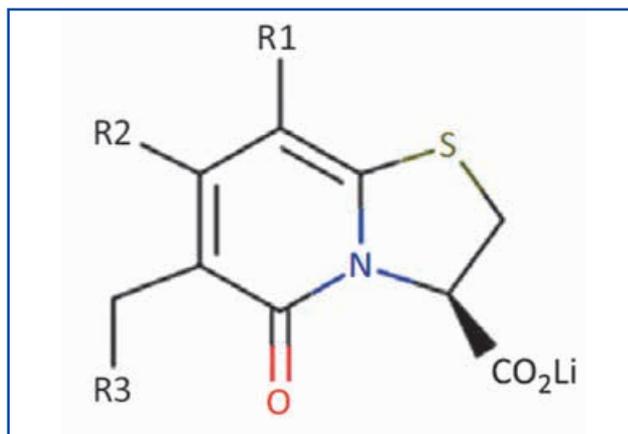


Рисунок 3. Химическая структура бициклических 2-пиридонов [26]

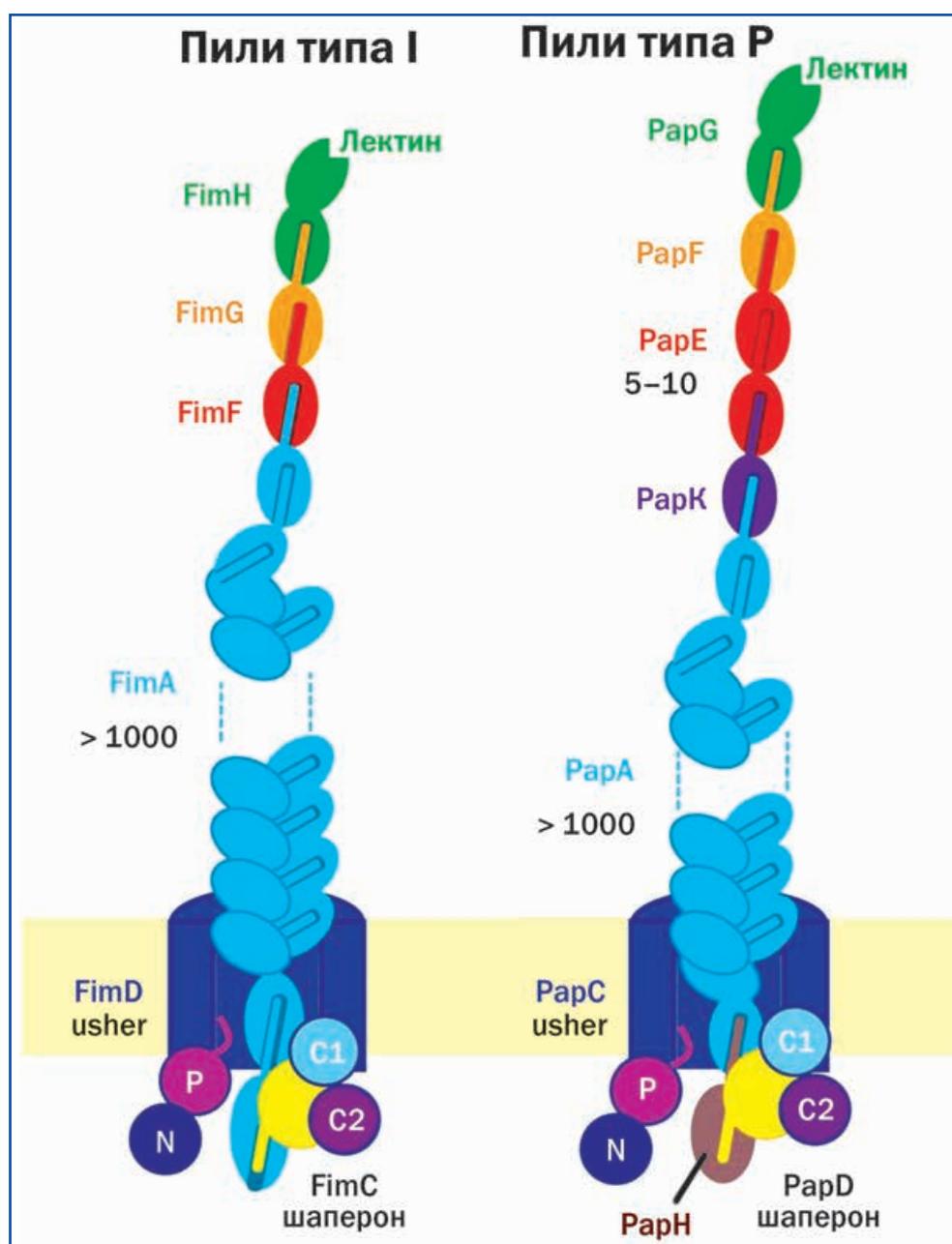


Рисунок 2. Схематическое представление архитектуры пили типа I и P [4]

торами, содержащими маннозу, линии HT-29 человеческих эпителиальных клеток [13].

Выводы

Однако антиадгезионная терапия, несмотря на свою очевидную привлекательность, не используется для лечения бактериальных инфекций. По всей вероятности, причинами недостаточного использования антиадгезионных препаратов при бактериальных инфекциях являются: 1) многочисленность молекул адгезии бактерии; 2) зависимость продукции адгезинов от стадии инфекционного процесса и пораженной ткани макроорганизма; 3) необходимость наличия у ингибиторов адгезии высокого уровня аффинитета [30].

Можно предположить, что дальнейшее изучение непосредственных механизмов специфического взаимодействия бактериальных адгезинов с клетками макроорганизма, несомненно, позволит разработать новые эффективные антиадгезионные препараты, которые станут

Таблица 4. Адгезины некоторых бактерий и рецепторы макроорганизма [30]

Бактерии	Адгезин	Рецепторный лиганд	Функция
<i>Staphylococcus aureus</i>	Фактор слипания А (Clumping factor A — C1fA)	γ-цепь фибриногена	Адгезия и уклонение от иммунного ответа
	Фактор слипания В (Clumping factor B — C1fB)	α-цепь фибриногена, кератин-10 и лорикрин	Адгезия к эпителиальным клеткам
	FnBPA/FnBPB	Фибронектин, γ-цепь фибриногена и эластин	Адгезия к экстрацеллюлярному матриксу, формирование биопленки
	Коллагеновый адгезин (Collagen adhesin — Cna)	Коллаген, компонент компонента C1q	Адгезия, уклонение от действия компонента
<i>Streptococcal spp.</i>	Sfbl	Фибронектин	Адгезия
<i>Escherichia coli</i>	Chaperone-usher (CU) Р-пили	Рецепторы, содержащие Gal(α1-4)gal	Адгезия, иммунный ответ
	CU пили типа I	Маннозосодержащие гликопротеины	Адгезия, воспаление
	Afa/Dr	Коллаген, hDAF, CEACAMs	Адгезия, воспаление
	Curli	Фибронектин, ламинин	Формирование биопленки, инвазия, воспаление
	Триммерный автотранспортный антиген 43	Неизвестно	Агрегация
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mtp-амилоид	Ламинин	Адгезия, колонизация
	MCE1a	Неизвестно	Адгезия, инвазия

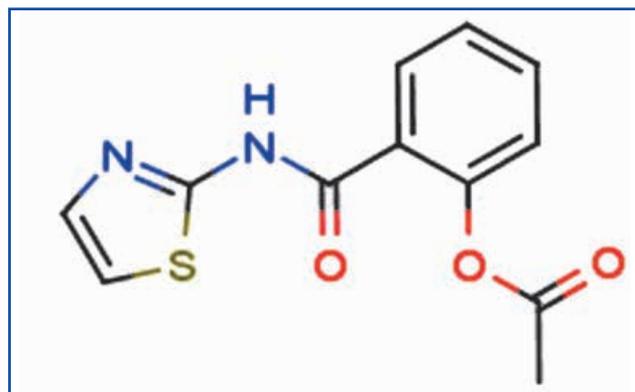


Рисунок 4. Химическая структура нитазоксанида [15]

лекарственными средствами при лечении бактериальных инфекций в обычной врачебной практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Abaturov AE, Kryuchko TA. Inhibition of bacterial virulence factors as a method of treating bacterial pneumonia. *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(2):224-231. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129557. (in Russian).
2. Rekestina VV, Gorkovskii AA, Bezsonov EE, Kalebina TS. Cell surface amyloid proteins of microorganisms: structure, properties and significance in medicine. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2016;(1):4-13. doi: 10.24075/brsmu.2016-01-01. (in Russian).
3. Berg V, Sellstedt M, Hedenström M, Pinkner JS, Hultgren SJ, Almqvist F. Design, synthesis and evaluation of peptidomimetics based on substituted bicyclic 2-pyridones-targeting virulence of uropathogenic

E. coli. *Bioorg Med Chem*. 2006 Nov 15;14(22):7563-81. doi: 10.1016/j.bmc.2006.07.017.

4. Busch A, Phan G, Waksman G. Molecular mechanism of bacterial type 1 and P pili assembly. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2015 Mar 6;373(2036). pii: 20130153. doi: 10.1098/rsta.2013.0153.

5. Cegelski L, Pinkner JS, Hammer ND, et al. Small-molecule inhibitors target *Escherichia coli* amyloid biogenesis and biofilm formation. *Nat Chem Biol*. 2009 Dec;5(12):913-9. doi: 10.1038/nchembio.242.

6. Chahales P, Hoffman PS, Thanassi DG et al. Nitazoxanide Inhibits Pilus Biogenesis by Interfering with Folding of the Usher Protein in the Outer Membrane. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 25;60(4):2028-38. doi: 10.1128/AAC.02221-15.

7. Chemani C, Imbert A, de Bentzmann S, et al. Role of LecA and LecB lectins in *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury and effect of carbohydrate ligands. *Infect Immun*. 2009 May;77(5):2065-75. doi: 10.1128/IAI.01204-08.

8. Cozens D, Read RC. Anti-adhesion methods as novel therapeutics for bacterial infections// *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1457-68. doi: 10.1586/eri.12.145.

9. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep;8(9):881-90. doi: 10.3201/eid0809.020063.

10. Gustke H, Kleene R, Loers G, et al. Inhibition of the bacterial lectins of *Pseudomonas aeruginosa* with monosaccharides and peptides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Feb;31(2):207-15. doi: 10.1007/s10096-011-1295-x.

11. Haataja S, Verma P, Fu O, et al. Rationally designed chemically modified glycodendrimer ligand analogues inhibit *Streptococcus suis* adhesion SadP in picomolar concentrations. *Chemistry*. 2018 Feb 6;24(8):1905-1912. doi: 10.1002/chem.201704493.

12. Han Z, Pinkner JS, Ford B, et al. Lead optimization studies on FimH antagonists: discovery of potent and orally bioavailable ortho-substituted biphenyl mannosides. *J Med Chem*. 2012 Apr 26;55(8):3945-59. doi: 10.1021/jm300165m.

13. Hartmann M, Papavlassopoulos H, Chandrasekaran V, et al. Inhibition of bacterial adhesion to live human cells: activity and cytotoxicity of synthetic mannosides. *FEBS Lett*. 2012 May 21;586(10):1459-65. doi: 10.1016/j.febslet.2012.03.059.

14. Idänpään-Heikkilä I, Simon PM, Zopf D, et al. Oligosaccharides interfere with the establishment and progression

of experimental pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 1997 Sep;176(3):704-12.

15. Nitazoxanide Impurity 1. Available from: <https://www.clearsynth.com/en/CSP01179.html>.

16. Hymes JP, Klaenhammer TR. Stuck in the Middle: Fibronectin-Binding Proteins in Gram-Positive Bacteria. *Front Microbiol.* 2016 Sep 22;7:1504. doi: 10.3389/fmicb.2016.01504.

17. Idänpään-Heikkilä I, Simon PM, Zopf D, et al. Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 1997 Sep;176(3):704-12.

18. Johansson EM, Cruz SA, Kolomiets E, et al. Inhibition and dispersion of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by glycopeptide dendrimers targeting the fucose-specific lectin LecB. *Chem Biol.* 2008 Dec 22;15(12):1249-57. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.10.009.

19. Johnson BK, Abramovitch RB. Small Molecules That Sabotage Bacterial Virulence. *Trends Pharmacol Sci.* 2017 Apr;38(4):339-362. doi: 10.1016/j.tips.2017.01.004.

20. Karygianni L, Al-Ahmad A, Argyropoulou A, Hellwig E, Anderson AC, Skaltsounis AL. Natural Antimicrobials and Oral Microorganisms: A Systematic Review on Herbal Interventions for the Eradication of Multispecies Oral Biofilms. *Front Microbiol.* 2016 Jan 14;6:1529. doi: 10.3389/fmicb.2015.01529.

21. Khare B, V L Narayana S. Pilus biogenesis of Gram-positive bacteria: Roles of sortases and implications for assembly. *Protein Sci.* 2017 Aug;26(8):1458-1473. doi: 10.1002/pro.3191.

22. King JE, Roberts IS. Bacterial Surfaces: Front Lines in Host-Pathogen Interaction. *Adv Exp Med Biol.* 2016;915:129-56. doi: 10.1007/978-3-319-32189-9_10.

23. Klemm P, Vejborg RM, Hancock V. Prevention of bacterial adhesion. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010 Sep;88(2):451-9. doi: 10.1007/s00253-010-2805-y.

24. Lillington J, Geibel S, Waksman G. Biogenesis and adhesion of type 1 and P pili. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1840(9):2783-93. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.04.021.

25. Ofek I, Hasty DL, Sharon N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003 Oct 15;38(3):181-91.

26. Rampioni G, Leoni L, Williams P. The art of antibacterial warfare: Deception through interference with quorum sensing-mediated communication. *Bioorg Chem.* 2014 Aug;55:60-8. doi: 10.1016/j.bioorg.2014.04.005.

27. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Apr;1760(4):527-37. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.008.

28. Signorello C, Canepari P, Stauder M, et al. Functional foods and strategies contrasting bacterial adhesion. *Curr Opin Biotechnol.* 2012 Apr;23(2):160-7. doi: 10.1016/j.copbio.2011.08.006.

29. Spirig T, Weiner EM, Clubb RT. Sortase enzymes in Gram-positive bacteria. *Mol Microbiol.* 2011 Dec;82(5):1044-59. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07887.x.

30. Stones DH, Krachler AM. Against the tide: the role of bacterial adhesion in host colonization. *Biochem Soc Trans.* 2016 Dec 15;44(6):1571-1580. doi: 10.1042/BST20160186.

31. Tchouaffi-Nana F, Ballard TE, Cary CH, Macdonald TL, Sifri CD, Hoffman PS. Nitazoxanide inhibits biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* by blocking accumulation on surfaces. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jul;54(7):2767-74. doi: 10.1128/AAC.00901-09.

32. Thomas R, Brooks T. Attachment of *Yersinia pestis* to human respiratory cell lines is inhibited by certain oligosaccharides. *J Med Microbiol.* 2006 Mar;55(Pt 3):309-15. doi: 10.1099/jmm.0.46102-0.

Получено 10.06.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Медикаментозне пригнічення бактеріальної адгезії при респіраторних інфекційних захворюваннях

Резюме. Адгезія бактерій зі слизовою оболонкою респіраторного тракту реалізується функціонуванням різних механізмів. Один із них — формування ниткоподібних білкових органел, відомих як пілі (фімбрії, або війки). Лікарські засоби, дія яких спрямована на механізми адгезії бактерій, здатні запобігти розвитку інфекційного процесу і формування біоплівки. Сьогодні розробляються численні лікарські засоби, дія яких спрямована на пригнічення синтезу різних компонентів пілі, у зв'язку з чим вони отримали загальну назву «піліциди». Однак антиадгезійна терапія, незважаючи на зацікавленість нею вчених, не використовується для лікування бактеріальних інфекцій. Цілком ймовірно, причинами недостатнього використан-

ня антиадгезійних препаратів при бактеріальних інфекціях є: 1) чисельність молекул адгезії бактерії; 2) залежність продукції адгезинів від стадії інфекційного процесу й ураженої тканини макроорганізму; 3) необхідність наявності в інгібіторів адгезії високого рівня афінитету. Можна припустити, що подальше вивчення безпосередніх механізмів специфічної взаємодії бактеріальних адгезинів із клітинами макроорганізму, безсумнівно, дозволить розробити нові ефективні антиадгезійні препарати, які стануть рутинними лікарськими засобами при лікуванні бактеріальних інфекцій.

Ключові слова: бактеріальна адгезія; антиадгезійні препарати; бактеріальні інфекції

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Drug suppression of bacterial adhesion in respiratory infections

Abstract. The adhesion of bacteria on the mucosa of the respiratory tract is realized by the functioning of various mechanisms. One of them is the formation of thread-like protein organelles, known as pili (fimbriae or villi). Drugs with action directed at the mechanisms of adhesion of bacteria can prevent the development of the infectious process and the formation of biofilms. At the present time, numerous drugs are being developed, their action is aimed at suppressing the synthesis of various components of pili, and for which reason they are collectively known as pilicides. However, anti-adhesion therapy, despite obvious interest of scientists, is not used to treat bacterial infections. In all likelihood, the causes for the inade-

quate use of antiadhesive drugs in bacterial infections are: 1) the multiplicity of bacterial adhesion molecules; 2) the dependence of adhesin production on the stage of the infectious process and the affected tissue of macroorganism; 3) the need for a high level of affinity in adhesion inhibitors. It can be assumed that further study of the direct mechanisms of specific interaction of bacterial adhesins with the cells of a macroorganism will undoubtedly allow the development of new effective antiadhesive drugs that will be used for the treatment of bacterial infections in routine medical practice.

Keywords: bacterial adhesion; antiadhesive drugs; bacterial infections