



УДК 579.8:615.281.9-08

DOI: 10.22141/2224-0551.14.3.2019.168803

Абатуров А.Е.¹, Крючко Т.А.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²ВГНУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Лекарственные средства, ингибирующие кворум-сенсинг бактерий *Staphylococcus aureus*

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(3):189-198. doi: 10.22141/2224-0551.14.3.2019.168803

Резюме. В научном обзоре представлены данные о функционировании систем кворум-сенсинга *Agr* и *RAP/TRAP* бактерий *Staphylococcus aureus*. Дана характеристика препаратов, которые ингибируют экспорт *AIP* из бактериальной клетки, активность гистидинкиназы *AgrC*, экспрессию и функциональную активность *AgrA*, экспрессию транскрипта *RNAIII* бактерий *Staphylococcus aureus*. Предполагается, что препараты, которые будут разработаны для подавления активности механизмов кворум-сенсинга бактерий *Staphylococcus aureus*, займут достойное место в антистафилококковой терапии.

Ключевые слова: кворум-сенсинг; *Staphylococcus aureus*; ингибиторы кворум-сенсинга; обзор

Введение

В этиологической структуре инфекционных заболеваний грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* входят в топ-пятерку патогенных агентов. Микроорганизмы *Staphylococcus aureus* не случайно получили характеристику «двуликого Януса» [5], так как, представляя собой оппортунистические патогены, могут вызвать инфекционный процесс с тяжелым инвазивным течением. Так, открытые в 1961 году штаммы бактерий *Staphylococcus aureus*, резистентные к действию метициллина (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) [15], являются ведущей причиной тяжелых нозокомиальных инфекций в странах всего мира [18]. Особенно высокий риск развития MRSA-ассоциированных инфекций отмечается у недоношенных и новорожденных детей с очень низкой массой тела [43], для которых характерен низкий уровень экспрессии образраспознающих рецепторов [1]. Медикаментозное лечение инфекций, вызванных MRSA, является чрезвычайной проблемой современной медицины [11, 22]. Одним из важнейших механизмов, опосредующих развитие антибиотикорезистентности, считают формирование бактериальных биопленок [10, 27, 36], в связи

с чем лекарственные средства, ингибирующие механизмы кворум-сенсинга (quorum sensing — QS), представляют собой класс медикаментов, которые, по мнению многих ученых, в недалеком будущем позволят решить терапевтическую задачу лечения больных с инфекционными процессами, вызванными высокопатогенными бактериями MRSA.

Механизмы формирования биопленки бактериями *Staphylococcus aureus*

Стафилококковые бактерии при формировании биопленки используют систему регулятора аксесуарного гена (accessory gene regulator — Agr), двухкомпонентную систему *RAP/TRAP* и, вероятно, систему *LuxS* [24]. Система *Agr* бактерий *Staphylococcus aureus* контролирует экспрессию генов факторов вирулентности (гемолизина, лейкоцидинов, адгезинов, экзоферментов) и генов, участвующих в формировании биопленки. Локус *Agr* (3,5 кб) состоит из двух транскрипционных единиц — *RNAII* и *RNAIII* — с промоторами P_2 и P_3 соответственно. Транскрипционная единица *RNAII* содержит четыре гена: *AgrB*, *AgrD*, *AgrC* и *AgrA*. Ген *AgrD* кодирует пептид, который является предшественником эффекторного внеклеточного сигнала *Agr*-системы

кворум-сенсинга, получившего название аутоиндукторного пептида (autoinducing peptide — AIP). Молекула AIP состоит из 7–9 аминокислотных остатков и 5-членного тиолактонового кольца. Пептид AgrB, который представляет собой трансмембранную пептидазу с молекулярной массой тела 22 кДа, расположенный в цитоплазматической мембране, протеолизует пептид AgrD до AIP, который и экспортирует из бактерии. Окончательное созревание пептида AIP во внеклеточной среде связано с действием пептидазы типа SspB. Бактерии *Staphylococcus aureus* могут продуцировать четыре аллельных варианта AIP: вариант I характеризуется аминокислотной последовательностью YSTCDFIM; вариант II — GVNACSSLF, вариант III — INCDFLL и вариант IV — YSTCYFIM. Каждый вариант AIP транскрибируется из собственного Agr-оперона и связывается со своей соответствующей киназой AgrC (рис. 1) [41].

Гены agrC и agrA кодируют двухкомпонентную сигнальную систему трансдукции, включающую сенсорную гистидинкиназу AgrC и регулятор ответа — пептид agrA. Сенсор AgrC является трансмембранным протеином, принадлежащим к семейству рецепторных гистидинпротеинкиназ. При помощи N-терминального мембранно-интегрированного сенсорного модуля гистидинкиназа AgrC обнаруживает и связывает AIP. После того как AIP связывается с сенсорным модулем протеина AgrC, происходит изменение конформации эндодомена молекулы AgrC, обуславливающее аутофосфорилирование и активацию киназы AgrC. Активированная гистидинкиназа AgrC фосфорилирует гомодимер AgrA, который связывается с промоторной областью P₂, индуцируя генерацию транскрипта *RNAII*, и с промоторной областью P₃, вызывая генерацию транскрипта *RNAIII*, которые способствуют продукции определенных QS-ассоциированных продуктов (рис. 2) [19, 32, 41].

Транскрипция *RNAIII* также зависит от активности двухкомпонентной QS-системы — RAP/TRAP. Протеин RAP (*RNAIII* activating protein) представляет собой секретлируемую бактериями молекулу, которая, достигая критического уровня концентрации, участвует в активации протеина TRAP, из-

вестного как мишень RAP (target of RAP — TRAP). Высококонсервативный, конститутивно экспрессируемый, мембраносвязанный протеин TRAP после RAP-опосредованного фосфорилирования индуцирует экспрессию транскрипта *RNAIII* [2].

Система Agr является глобальным регулятором активности генов стафилококков [27]. Данная QS-система бактерий *Staphylococcus aureus* контролирует экспрессию более 100 факторов вирулентности [19]. Система Agr индуцирует экспрессию нескольких генов вирулентности, фенолсольютабных модулинов, токсинов, вызывающих шок (toxic shock syndrome toxins — TSST), и др. Представляет интерес то, что антисмысловой транскрипт *RNAIII* индуцирует продукцию α-гемолизина и других токсинов, протеаз, протеинов капсулы и в то же время подавляет продукцию поверхностного протеина A, который позволяет *Staphylococcus aureus* уклоняться от опсонизации, и адгезинов [27].

Система Agr активно участвует в формировании *Staphylococcus aureus*-ассоциированной биопленки. В экспериментальных условиях установлено, что добавление AIP в стафилококковую колонию способствует организации биопленки [28].

Система QS бактерий *Staphylococcus aureus* способствует инвазии при остром течении заболевания, а QS-зависимое формирование биопленки обуславливает рецидивирующее и хроническое течение инфекционного процесса [7, 19].

Обращает на себя внимание то, что в течение стафилококковой инфекции *in vitro* наблюдается появление мутантных бактериальных клонов, обладающих резко сниженной QS-активностью. Данные клоны, по-видимому, являются социальными бактериальными читерами, которые эксплуатируют кооперативные межбактериальные связи, не внося свой вклад в пул факторов вирулентности, то есть тяжесть инфекционного процесса обратно пропорциональна доле читеров в популяции патогена. Учитывая, что соотношение между представителем кооперативных бактерий и читеров предопределяет вероятность летального исхода заболеваний, наличие бактериальных читеров может являться своеобразным микробиологическим признаком благоприятного исхода. Медикаментозное

Гистидинкиназа	Варианты AIP			
	AIP I	AIP II	AIP III	AIP IV
AgrC I	Активатор	Ингибитор	Ингибитор	Активатор
AgrC II	Ингибитор	Активатор	Ингибитор	Ингибитор
AgrC III	Ингибитор	Ингибитор	Активатор	Ингибитор
AgrC IV	Активатор	Ингибитор	Ингибитор	Активатор

Рисунок 1. Эффекты аллельных вариантов AIP [41]

усиление генерации читеров может стать одним из направлений лечения, предупреждающих тяжелое течение заболевания [25].

Лекарственные средства, подавляющие развитие биопленки у бактерий *Staphylococcus aureus*

Среди ингибиторов QS бактерий *Staphylococcus aureus* различают несколько групп соединений, отличающихся по механизму действия (табл. 1).

Подавление экспорта AIP из бактериальной клетки

Результаты исследования, проведенного Daniel A. Todd и соавторами [33], свидетельствуют о том, что амбуиновая кислота (ambuic acid), представляющая собой высокофункциональный циклогексенон, выделенный из эндофитных грибов *Pestalotiopsis* spp. и *Monochaetia* sp., обладает мощным ингибирующим эффектом на биосинтез трансмембранной пептидазы AgrB. Подавление активности AgrB сопровождается снижением уровня высвобождения AIP во внеклеточное пространство и подавлением активности экспрессии нескольких генов, контролируемых Agr-системой бактерий *Staphylococcus aureus* (рис. 3) [34].

Блокада гистидинкиназы AgrC

В последнее время активно разрабатываются соединения, предупреждающие формирование биопленки бактериями *Staphylococcus aureus* за счет блокирования гистидинкиназы AgrC.

Наиболее многочисленной и изученной группой антибиопленочных средств являются соединения, структурно имитирующие AIP [35]. Так, идентифицированы четыре нефункциональных пептидных аналога AIP, которые предупреждают активацию гистидинкиназы AgrC [37]. Согласно мнению Yftah Tal-Gan и соавторов [30], наиболее эффективными синтетическими ингибиторами AgrC QS-системы бактерий *Staphylococcus aureus* являются AIP III D4A, tAIP III D2A, AIP III N2A/D4A и AIP III I1A/N2A/D4A.

Циклический пептид авелланин С, полученный из грибов *Hamigera ingelheimensis*, является выраженным конкурентом с AIP в процессе связывания с рецептором AgrC и блокирует активацию сигнального каскада, способствующего продукции факторов вирулентности и компонентов биопленки [14].

Показано, что нерибосомальный депсипептид солонамид В (solonamide В), синтезируемый морскими бактериями *Photobacterium halotolerance* spp. strain S2753, и его аналоги подавляют экс-

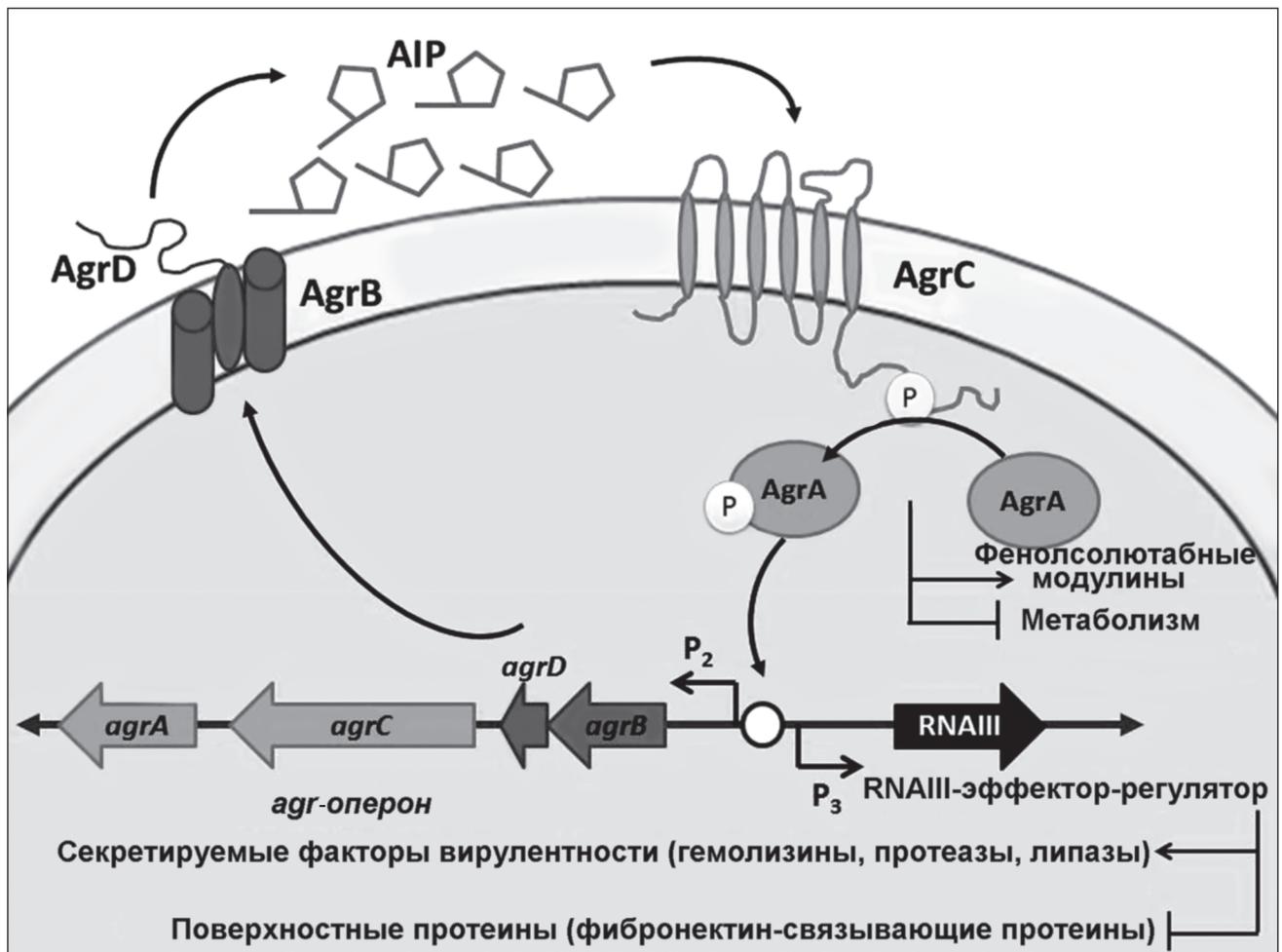


Рисунок 2. Функционирование Agr-системы кворум-сенсинга бактерий *Staphylococcus aureus* [6]

прессию α -гемолизина и фенолсольютабных модулинов бактерий *Staphylococcus aureus*. Однако солонамиды оказывает незначительное влияние на формирование биопленки. Солонамид В и его аналоги конкурентно ингибируют активность Agr-системы, препятствуя связыванию AIP с киназой AgrC [4, 12].

На основании скрининга 1000 соединений культуральных экстрактов актиномицетов Said E. Desouky и соавторы [9] установили, что три циклодепептида: WS9326A, WS9326B и кохинмицин II/III — обладают способностью подавлять активность Agr-системы бактерий *Staphylococcus aureus*. Соединения WS9326A и WS9326B ингибируют ге-

Таблица 1. Ингибиторы QS бактерий *Staphylococcus aureus*

Химическое соединение	Механизм действия	Источник
Подавление экспорта AIP из бактериальной клетки		
Циклогексенон-амбуиновая кислота	Ингибирование AgrB	[33]
Блокада гистидинкиназы AgrC		
Пептидные аналоги AIP	Имитация AIP	[31]
Авелланин	Конкуренция с AIP	[40]
Депсипептиды: солонамид А и В	Конкуренция с AIP	[4]
Циклодепептиды кохинмицин, WS9326A, WS9326B	Конкуренция с AIP	[9]
Циклические дипептиды: cyclo(L-Tyr-L-Pro) и cyclo(L-Phe-L-Pro)	Конкуренция с AIP	[21]
Пептидпептоидные гибриды	Конкуренция с AIP	[19]
Аналоги 3-оксо-С12-HSL, тетраминовой и тетраиновой кислот	Неконкурентное ингибирование AgrC	[23]
Ингибирование экспрессии и функциональной активности AgrA		
Антисмысловый олигонуклеотид PLNA34	Ингибирование экспрессии мРНК AgrA	[8]
Нарингенин	Репрессия транскрипции AgrA	[44]
Савирин	Ингибирование AgrA	[29]
Ингибирование экспрессии транскрипта RNAIII		
RIP	Ингибирование экспрессии транскрипции RNAIII	[2]
Аналоги RIP (FS3, FS8 и FS10)		[26]
Аналог RIP (16P-AC)		[45]
Хамамелитанин		[38]
Аналоги хамамелитанина		[39]

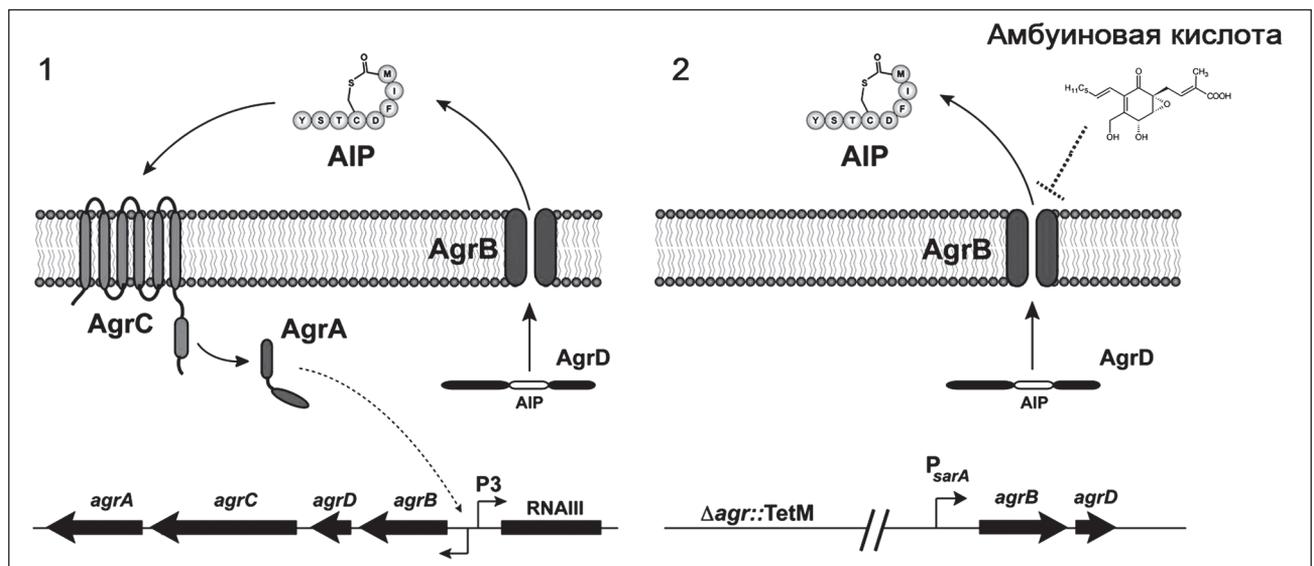


Рисунок 3. Механизм действия амбуиновой кислоты [34]

Примечания: 1 — функционирование Agr-системы QS бактерий *Staphylococcus aureus*; 2 — амбуиновая кислота ингибирует превращение AgrD в AIP и транслокацию AIP из клетки бактерии *Staphylococcus aureus*.

молиз, индуцированный бактериями *Staphylococcus aureus*.

Jingru Li и соавторы [21] определили, что пробиотические бактерии *Lactobacillus reuteri* RC-14 продуцируют малые сигнальные молекулы — циклические дипептиды: cyclo(L-Phe-L-Pro) и cyclo(L-Tyr-L-Pro), которые способны влиять на функционирование стафилококковой QS-системы и подавлять активность системы TSST-1 менструального штамма MN8 *Staphylococcus aureus*. Данные циклические дипептиды ингибируют транскрипцию всех генов локуса *Agr* бактерий *Staphylococcus aureus* и генов-регуляторов факторов вирулентности *sarA* и *saeRS*.

Ewan J. Murray и соавторы [23] показали, что 3-оксо- C_{12} -HSL-1 бактерий *Pseudomonas aeruginosa* подавляет активность *Agr*-системы бактерий *Staphylococcus aureus* (рис. 4). Авторами разработана серия аналогов 3-оксо- C_{12} -HSL, тетраминовой и тетрановой кислот, ингибирующих формирование биопленки бактерий *Staphylococcus aureus*. Вещество 3-оксо- C_{12} -HSL также является модулятором иммунного и воспалительного ответа, активности эпителиального барьера.

Ингибирование экспрессии и функциональной активности *AgrA*

Активность экспрессии *AgrA* может быть успешно ингибирована антисмысловым олигонуклеотидом *PLNA34*, нарингенином и малой молекулой савирином.

Fei Da и коллеги [8] синтезировали антисмысловый олигонуклеотид *PLNA34*, ингибирующий

экспрессию *agrA* и эффекторной молекулы *RNAIII* штамма USA300 LAC бактерий *Staphylococcus aureus*. Также *PLNA34* ингибирует экспрессию таких *Agr*-ассоциированных вирулентных генов, как *Hla*, *Psm α* , *Psm β* и *Pvl*. Бактериальные стафилококковые колонии после инкубации с олигонуклеотидом *PLNA34* теряют свою гемолитическую активность и способность лизировать и рекрутировать нейтрофилы. Применение антисмыслового олигонуклеотида *PLNA34* способствует выздоровлению мышей с экспериментальной кожной инфекцией, вызванной MRSA.

Антиоксидант нарингенин (naringenin) — 4',5,7-тригидроксилаванон — представляет собой флавоноид, в частности, гликозилированный флаванон, и представляет собой агликон нарингенина (нарингенин-7-рамноглокозид), который обладает противовирусной и антибактериальной активностью [13, 42]. Ингаляционное введение нарингенина в концентрации 16 мкг/мл мышам с пневмонией, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus*, способствует выраженному подавлению экспрессии α -токсина микроорганизмами и снижению активности воспалительного процесса в ткани легкого у экспериментальных животных. Авторы считают, что нарингенин является перспективным терапевтическим средством для лечения стафилококковых инфекций.

Идентифицировано соединение, ингибирующее *AgrA*, из категории малых молекул, которое получило название «савирин» (*S. aureus* virulence inhibitor — savirin) [29]. Савирин блокирует связывание *AgrA* с его сайтами связывания на промоторных регионах,

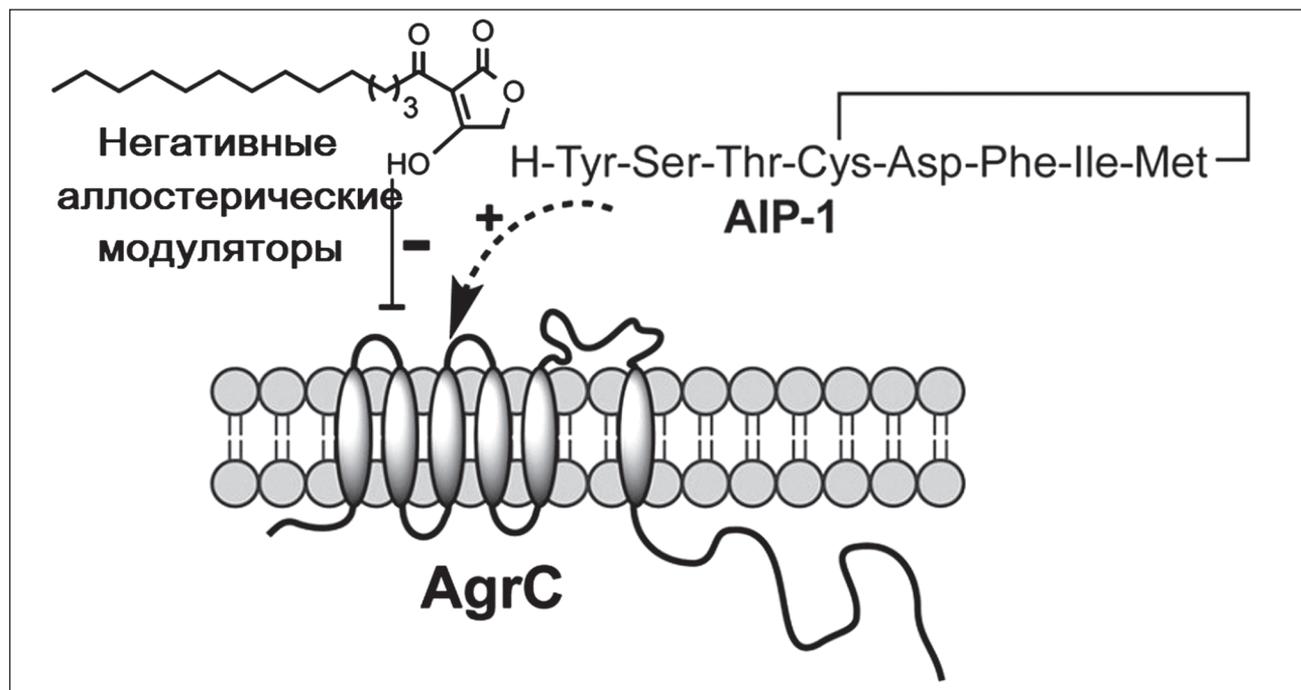


Рисунок 4. Действие неконкурентных ингибиторов активированного рецептора *AgrC* [23]

Примечание: аналоги 3-оксо- C_{12} -HSL, тетраминовой и тетрановой кислот, на примере 3-тетрадеканолтетрановой кислоты 17, действуют как негативные аллостерические модуляторы рецептора *AgrC*, обуславливая снижение активности колонизации бактериями *Staphylococcus aureus* носовой полости.

что предотвращает активацию экспрессии генов *AgrA* и *AgrC*, транскрипта *RNAIII* и, как следствие, продукцию многочисленных секретируемых факторов вирулентности (рис. 5).

Ингибирование экспрессии транскрипта *RNAIII*

Первым ингибитором транскрипта *RNAIII* был идентифицирован гептапептид — YSPWTNF — RNAIII-ингибирующий пептид (RNAIII inhibiting peptide — RIP), способный подавлять активность инфекционного стафилококкового процесса. Пептид RIP ингибирует фосфорилирование протеина TRAP, который создает аутоиндуцирующую петлю синтеза *RNAIII* [2].

Для улучшения эффективности и стабильности действующей молекулы проведены различные модификации пептида RIP.

Согласно результатам сканирования пептида RIP было установлено, что основной действующей аминокислотной последовательностью является YSPWT, которая более активно подавляет жизнедеятельность бактерий *Staphylococcus aureus*, чем полная форма — YSPWTNF — пептида RIP [3].

Oriana Simonetti и коллеги [26] синтезировали аналоги RIP — FS (1–11), из которых наибольшей антибиопленочной антистафилококковой активностью обладали соединения FS3, FS8 и FS10. Примечательно, что тетрапептид FS10, представляю-

щий последовательность H-Ser-Pro-Trp-Thr-NH₂, содержит пролиновый остаток в P₂ и треониновый остаток в P₄ положениях. Данная композиция аминокислотных остатков является ключевым молекулярным фактором, который структурно ассоциирован с ингибированием жизнедеятельности стафилококковых бактерий.

Другой аналог RIP — 16P-AC (CH₃CO-YKPVTNF-ST-YKPVTNF-CONH₂) — достоверно подавляет формирование биопленки и адгезию бактерий MRSA. Применение пептида 16P-AC в дозе 10 мг/кг сопровождается достоверным снижением уровня бактериурии, количества КОЕ в тканях почек, мочевого пузыря у инфицированных крыс. Авторы полагают, что 16P-AC является молекулой, которая заслуживает дальнейшего исследования ее антибиопленочных возможностей [45].

В коре кустарникового ореха (*Hamamelis virginiana*) идентифицирован натуральный полифенол, принадлежащий семье танинов, непептидный аналог RIP — 2,5-ди-О-галоил (хамамелитанин — hamamelitannin), достоверно ингибирующий активность экспрессии транскрипта *RNAIII* бактерий *Staphylococcus aureus*. Хамамелитанин ингибирует фосфорилирование протеина TRAP, что приводит к снижению вирулентности и подавлению процесса формирования биопленки [38]. В настоящее время синтезировано несколько аналогов хама-

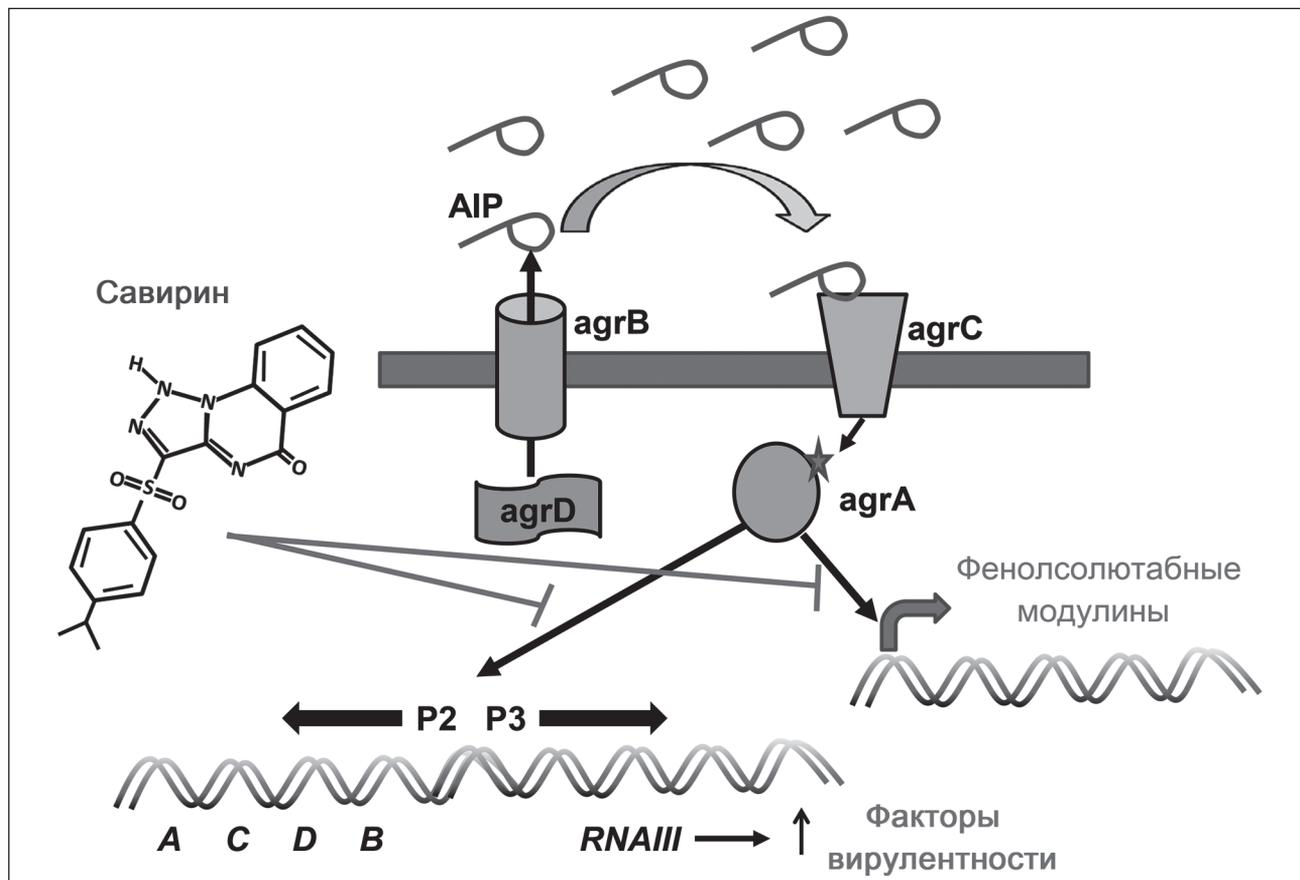


Рисунок 5. Механизм действия савирина [29]

мелитанина и установлено, что они достоверно потенцируют активность ванкомицина при проведении лечения инфекционных заболеваний, вызванных MRSA [39].

Другие соединения, обладающие способностью ингибировать активность Agg-системы бактерий *Staphylococcus aureus*

В настоящее время идентифицировано несколько химических соединений, блокирующих экспрессию определенных факторов вирулентности бактерий *Staphylococcus aureus*. В частности, показано, что нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал (diflunisal), одобренный Федеральным управлением по лекарственным средствам, ингибирует продукцию α -гемолизина и α -токсина дозозависимым образом без ингибирования роста бактерий [17]. J. Matthias Walz и соавторы [40] считают, что дифлунизал может быть использован при лечении инфекций, вызванных бактериями *Staphylococcus aureus*.

Продемонстрировано, что за счет содержания производного терпеноидов цис-неролидола эфирные масла черного перца, кананги и мирта ингибируют формирование биопленки бактерий *Staphylococcus aureus*. Применение эфирных масел черного перца приводит к подавлению активности экспрессии генов α -токсина (*hla*), нуклеазы и регуляторных генов QS-систем [20].

Выводы

Одной из чрезвычайных проблем современной инфектологии является лечение заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий *Staphylococcus aureus*, способных формировать устойчивые к внешним воздействиям биопленки. Заболевания, ассоциированные с бактериями MRSA, характеризуется неблагоприятным течением и высоким риском летального исхода. Организация стафилококковых биопленок связана с функционированием таких QS-систем, как Agg и RAP/TRAP. Кроме участия в формировании биопленок эти системы регулируют экспрессию генов токсинов, фенолсольютабных модулинов, протеаз, протеинов капсулы бактерий. Основными направлениями, которые считают перспективными для разработки антибиопленочных препаратов, являются: подавление экспорта AIP из бактериальной клетки; ингибирование активности гистидинкиназы AggC, экспрессии и функциональной активности AggA, экспрессии транскрипта *RNAIII*. Не вызывает сомнения то, что препараты, которые будут разработаны для подавления активности QS-механизмов бактерий *Staphylococcus aureus*, займут достойное место в антистафилококковой терапии.

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

References

1. Abaturov OE, Volosovets AP, Yulish YeI. The role of Toll-like receptors in pathogen-associated molecular rectification of infectious pathogenic agents in the development of inflammation; Part 1: The TLR family. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(40):116-121.
2. Balaban N, Cirioni O, Giacometti A, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):2226-9. doi: 10.1128/AAC.01097-06.
3. Baldassarre L, Fornasari E, Cornacchia C, et al. Discovery of novel RIP derivatives by alanine scanning for the treatment of *S. aureus* infections. *Med Chem Comm*. 2013;4:1114-1117. doi: 10.1039/C3md00122a.
4. Baldry M, Kitir B, Frøkiær H, et al. The agr Inhibitors Solonamide B and Analogues Alter Immune Responses to *Staphylococcus aureus* but Do Not Exhibit Adverse Effects on Immune Cell Functions. *PLoS One*. 2016 Jan 5;11(1):e0145618. doi: 10.1371/journal.pone.0145618.
5. Bröker BM, Holtfreter S, Bekeredjian-Ding I. Immune control of *Staphylococcus aureus* - regulation and counter-regulation of the adaptive immune response. *Int J Med Microbiol*. 2014 Mar;304(2):204-14. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.008.
6. Quave CL, Horswill AR. Flipping the switch: tools for detecting small molecule inhibitors of staphylococcal virulence. *Front Microbiol*. 2014 Dec 12;5:706. doi: 10.3389/fmicb.2014.00706.
7. Cullen L, McClean S. Bacterial Adaptation during Chronic Respiratory Infections. *Pathogens*. 2015 Mar 2;4(1):66-89. doi: 10.3390/pathogens4010066.
8. Da F, Yao L, Su Z, et al. Antisense locked nucleic acids targeting *agrA* inhibit quorum sensing and pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol*. 2017 Jan;122(1):257-267. doi: 10.1111/jam.13321.
9. Desouky SE, Shojima A, Singh RP, et al. Cyclodepsipeptides produced by actinomycetes inhibit cyclic-peptide-mediated quorum sensing in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2015 Jul;362(14). pii: fnv109. doi: 10.1093/femsle/fnv109.
10. Doulgeraki AI, Di Ciccio P, Ianieri A, Nychas GE. Methicillin-resistant food-related *Staphylococcus aureus*: a review of current knowledge and biofilm formation for future studies and applications. *Res Microbiol*. 2017 Jan;168(1):1-15. doi: 10.1016/j.resmic.2016.08.001.
11. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2018.
12. Hansen AM, Peng P, Baldry M, et al. Lactam hybrid analogues of solonamide B and autoinducing peptides as potent *S. aureus* AggC antagonists. *Eur J Med Chem*. 2018 May 25;152:370-376. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.04.053.
13. Hernández-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 28;24(16):1679-1707. doi: 10.3748/wjg.v24.i16.1679.
14. Igarashi Y, Gohda F, Kadoshima T, et al. Avellanin C, an inhibitor of quorum-sensing signaling in *Staphylococcus aureus*, from *Hamigera ingelheimensis*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015 Nov;68(11):707-10. doi: 10.1038/ja.2015.50.
15. Junie LM, Jeican II, Matroş I, Pandrea SL, et al. Molecular epidemiology of the community-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* clones: a synthetic review. *Clujul Med*. 2018;91(1):7-11. doi: 10.15386/cjmed-807.
16. Karathanasi G, Bojer MS, Baldry M, et al. Linear peptidomimetics as potent antagonists of *Staphylococcus aureus* agr quorum sensing. *Sci Rep*. 2018 Feb 23;8(1):3562. doi: 10.1038/s41598-018-21951-4.

17. Khodaverdian V, Pesho M, Truitt B, et al. Discovery of antivirulence agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):3645-52. doi: 10.1128/AAC.00269-13.
18. Kumburu HH, Sonda T, Leekitcharoenphon P, et al. Hospital Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Care Hospital in Moshi, Tanzania, as Determined by Whole Genome Sequencing. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 2;2018:2087693. doi: 10.1155/2018/2087693.
19. Le KY, Otto M. Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview. *Front Microbiol*. 2015 Oct 27;6:1174. doi: 10.3389/fmicb.2015.01174.
20. Lee K, Lee JH, Kim SI, Cho MH, Lee J. Anti-biofilm, anti-hemolysis, and anti-virulence activities of black pepper, cananga, myrrh oils, and nerolidol against *Staphylococcus aureus*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014 Nov;98(22):9447-57. doi: 10.1007/s00253-014-5903-4.
21. Li J, Wang W, Xu SX, Magarvey NA, McCormick JK. *Lactobacillus reuteri*-produced cyclic dipeptides quench agr-mediated expression of toxic shock syndrome toxin-1 in staphylococci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 22;108(8):3360-5. doi: 10.1073/pnas.1017431108.
22. Madden GR, Sifri CD. Antimicrobial Resistance to Agents Used for *Staphylococcus aureus* Decolonization: Is There a Reason for Concern? *Curr Infect Dis Rep*. 2018 Jun 7;20(8):26. doi: 10.1007/s11908-018-0630-0.
23. Murray EJ, Crowley RC, Truman A, et al. Targeting *Staphylococcus aureus* quorum sensing with nonpeptidic small molecule inhibitors. *J Med Chem*. 2014 Mar 27;57(6):2813-9. doi: 10.1021/jm500215s.
24. Novick RP, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Annu Rev Genet*. 2008;42:541-64. doi: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091640.
25. Pollitt EJ, West SA, Crusz SA, Burton-Chellew MN, Diggle SP. Cooperation, quorum sensing, and evolution of virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2014 Mar;82(3):1045-51. doi: 10.1128/IAI.01216-13.
26. Simonetti O, Cirioni O, Cacciatore I, et al. Efficacy of the Quorum Sensing Inhibitor FSI0 Alone and in Combination with Tige-cycline in an Animal Model of Staphylococcal Infected Wound. *PLoS One*. 2016 Jun 2;11(6):e0151956. doi: 10.1371/journal.pone.0151956.
27. Singh R, Ray P. Quorum sensing-mediated regulation of staphylococcal virulence and antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2014;9(5):669-81. doi: 10.2217/fmb.14.31.
28. Solano C, Echeverez M, Lasa I. Biofilm dispersion and quorum sensing. *Curr Opin Microbiol*. 2014 Apr;18:96-104. doi: 10.1016/j.mib.2014.02.008.
29. Sully EK, Malachowa N, Elmore BO, et al. Selective chemical inhibition of agr quorum sensing in *Staphylococcus aureus* promotes host defense with minimal impact on resistance. *PLoS Pathog*. 2014 Jun 12;10(6):e1004174. doi: 10.1371/journal.ppat.1004174.
30. Tal-Gan Y, Stacy DM, Foegen MK, Koenig DW, Blackwell HE. Highly potent inhibitors of quorum sensing in *Staphylococcus aureus* revealed through a systematic synthetic study of the group-III autoinducing peptide. *J Am Chem Soc*. 2013 May 29;135(21):7869-82. doi: 10.1021/ja3112115.
31. Tal-Gan Y, Stacy DM, Blackwell HE. N-Methyl and peptoid scans of an autoinducing peptide reveal new structural features required for inhibition and activation of AgrC quorum sensing receptors in *Staphylococcus aureus*. *Chem Commun (Camb)*. 2014 Mar 21;50(23):3000-3. doi: 10.1039/c4cc00117f.
32. Tan L, Li SR, Jiang B, Hu XM, Li S. Therapeutic Targeting of the *Staphylococcus aureus* Accessory Gene Regulator (agr) System. *Front Microbiol*. 2018 Jan 25;9:55. doi: 10.3389/fmicb.2018.00055.
33. Todd DA, Zich DB, Etefagh KA, Kavanaugh JS, Horswill AR, Cech NB. Hybrid Quadrupole-Orbitrap mass spectrometry for quantitative measurement of quorum sensing inhibition. *J Microbiol Methods*. 2016 Aug;127:89-94. doi: 10.1016/j.mimet.2016.05.024.
34. Todd DA, Parlet CP, Crosby HA, et al. Signal Biosynthesis Inhibition with Ambuic Acid as a Strategy To Target Antibiotic-Resistant Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul 25;61(8). pii: e00263-17. doi: 10.1128/AAC.00263-17.
35. Tsuchikama K, Shimamoto Y, Anami Y. Truncated Autoinducing Peptide Conjugates Selectively Recognize and Kill *Staphylococcus aureus*. *ACS Infect Dis*. 2017 Jun 9;3(6):406-410. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00013.
36. Turkey AM, Barzani KK2, Suleiman AAJ, Abed JJ. Molecular assessment of accessory gene regulator (agr) quorum sensing system in biofilm forming *Staphylococcus aureus* and study of the effect of silver nanoparticles on agr system. *Iran J Microbiol*. 2018 Feb;10(1):14-21.
37. Vasquez JK, Tal-Gan Y, Cornilescu G, Tyler KA, Blackwell HE. Simplified AIP-II Peptidomimetics Are Potent Inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC Quorum Sensing Receptors. *Chembiochem*. 2017 Feb 16;18(4):413-423. doi: 10.1002/cbic.201600516.
38. Vermote A, Brackman G, Risseeuw MD, et al. Hamamelitannin Analogues that Modulate Quorum Sensing as Potentiators of Antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 May 23;55(22):6551-5. doi: 10.1002/anie.201601973.
39. Vermote A, Brackman G, Risseeuw MDP, Coenye T, Van Calenbergh S. Novel hamamelitannin analogues for the treatment of biofilm related MRSA infections-A scaffold hopping approach. *Eur J Med Chem*. 2017 Feb 15;127:757-770. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.10.056.
40. Walz JM, Avelar RL, Longtine KJ, Carter KL, Mermel LA, Heard SO; 5-FU Catheter Study Group. Anti-infective external coating of central venous catheters: a randomized, noninferiority trial comparing 5-fluorouracil with chlorhexidine/silver sulfadiazine in preventing catheter colonization. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38(11):2095-102. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f265ba.
41. Wang B, Muir TW. Regulation of Virulence in *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms and Remaining Puzzles. *Cell Chem Biol*. 2016 Feb 18;23(2):214-24. doi: 10.1016/j.chembiol.2016.01.004.
42. Wang LH, Zeng XA, Wang MS, Brennan CS, Gong D. Modification of membrane properties and fatty acids biosynthesis-related genes in *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: Implications for the antibacterial mechanism of naringenin. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Feb;1860(2):481-490. doi: 10.1016/j.bbame.2017.11.007.
43. Washam M, Woltmann J, Haberman B, Haslam D, Staat MA. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the neonatal intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017 Dec 1;45(12):1388-1393. doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.021.
44. Zhang Y, Wang JF, Dong J, et al. Inhibition of α -toxin production by subinhibitory concentrations of naringenin controls *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Fitoterapia*. 2013 Apr;86:92-9. doi: 10.1016/j.fitote.2013.02.001.
45. Zhou Y, Zhao R, Ma B, et al. Oligomerization of RNAIII-Inhibiting Peptide Inhibits Adherence and Biofilm Formation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* In Vitro and In Vivo. *Microb Drug Resist*. 2016 Apr;22(3):193-201. doi: 10.1089/mdr.2015.0170.

Получено 13.01.2019 ■

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

Лікарські засоби, що інгібують кворум-сенсинг бактерій *Staphylococcus aureus*

Резюме. У науковому огляді наведено дані щодо функціонування систем кворум-сенсингу Agr і RAP/TRAP бактерій *Staphylococcus aureus*. Подана характеристика препаратів, що пригнічують експорт AIP з бактеріальної клітини, активність гістидинкінази AgrC, експресію і функціональну активність AgrA, експресію транскрипта *RNAlIIII* бакте-

рій *Staphylococcus aureus*. Припущено, що препарати, які будуть розроблені для придушення активності механізмів кворум-сенсингу бактерій *Staphylococcus aureus*, займуть гідне місце в антистафілококовій терапії.

Ключові слова: кворум-сенсинг; *Staphylococcus aureus*; інгібітори кворум-сенсингу; огляд

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

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

²Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Drugs inhibiting the quorum-sensing of bacteria *Staphylococcus aureus*

Abstract. The scientific review presents data on the functioning of the quorum-sensing systems Agr and RAP/TRAP of *Staphylococcus aureus* bacteria. The paper gives the characteristics of medications inhibiting the export of AIP from a bacterial cell, the activity of histidine kinase AgrC, the expression and functional activity of AgrA, the expression of the *RNAlIIII*

transcript of *Staphylococcus aureus* bacteria. It is suggested that the drugs developed to inhibit the activity of the mechanisms of the quorum sensing of *Staphylococcus aureus* bacteria will take a worthy place in anti-staphylococcal therapy.

Keywords: quorum sensing; *Staphylococcus aureus*; inhibitors of quorum sensing; review