



УДК 579.8+615.281.9:616-078

DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174044

Абатуров А.Е.¹ , Крючко Т.А.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Медикаментозное подавление активности кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(4):284-294. doi: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174044

Резюме. Научный обзор посвящен современным представлениям о системах кворум сенсинг *LasI/R*, *RhlI/R*, *PqsABCDH/R* и *IQS* бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, функционирование которых обуславливает их выживание в самых неблагоприятных и бактерицидных условиях. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka, РИНЦ. Высокая антибиотикорезистентность бактерий *Pseudomonas aeruginosa* как возбудителей нозокомиальных инфекционных заболеваний обусловлена способностью к созданию биопленки. Описаны механизмы формирования бактериями *Pseudomonas aeruginosa* биопленки, которая представлена системами кворум сенсинга *LasI/R*, *RhlI/R*, *PqsABCDH/R* и *IQS*. Приведены данные научных исследований, раскрывающие роль кворум сенсинг-зависимых факторов вирулентности бактерий *Pseudomonas aeruginosa* в патогенезе инфекционного процесса. Продемонстрирована иерархическая единая организация систем кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* при формировании биопленки. Формирование биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa* предопределяет недостаточность эффективности антибактериальной терапии и риск развития хронического процесса. Акцентировано внимание на возможности медикаментозного подавления кворум сенсинг-ассоциированных факторов бактериальной вирулентности и формирования биопленки при использовании любого молекулярного компонента системы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* в качестве мишени. Представлена характеристика соединений, которые ингибируют системы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и дадут возможность разработать лекарственные средства для использования в медицинской практике при лечении инфекций, вызванных бактериями *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: кворум сенсинг; *Pseudomonas aeruginosa*; ингибиторы кворум сенсинга; обзор

Введение

В этиологической структуре инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными палочками, бактерии *Pseudomonas aeruginosa* занимают лидирующие позиции [1, 16, 27]. Бактерии *Pseudomonas aeruginosa* являются основной причиной нозокомиальных инфекций. В США госпитальными инфекциями ежегодно заболевают более чем 648 000 человек, и примерно в 10 % случаев заболевание у них заканчивается летально [47]. Для возбудителей нозокомиальных инфекций, в том числе бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, характерна высокая антибиотикорезистентность [6, 11, 25].

Известно, что бактерии *Pseudomonas aeruginosa* используют свои системы кворум сенсинга (quorum sensing — QS) — *LasI/R*, *RhlI/R*, *PqsABCDH/R* и *IQS* — как для координации продукции различных факторов вирулентности, так и для уклонения от механизмов иммунной системы макроорганизма [2, 33, 69]. Биопленки, сформированные бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, создают серьезные проблемы при лечении инфекционного процесса, особенно у больных муковисцидозом и иммунокомпрометированных людей. Уникальные свойства биопленки бактерий *Pseudomonas aeruginosa* способствуют развитию хронического течения заболевания [38].

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

Механизмы формирования биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa*

Бактерии *Pseudomonas aeruginosa* обладают четырьмя QS системами: N-ацильных гомосериновых лактонов (N-acyl homoserine lactones — HSL), *Pseudomonas* хинолонового сигнала (*Pseudomonas* quinolone signal — PQS), N-бутирилгомосериновых лактонов (N-butyrylhomoserine lactone — BHL) и IQS. Две системы QS бактерий *Pseudomonas aeruginosa* опосредованы сигналами N-ацильных гомосериновых лактонов (HSL), а другие — влиянием хинолонов и молекулы IQS. Так, основные сигнальные молекулы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* представлены N-(3-оксодеканойл)-L-гомосерин-лактоном (N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone — 3-охо-

C₁₂-HSL); N-бутианоил-L-гомосерин-лактоном (N-butanoyl-L-homoserine lactone — C₄-HSL); 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолоном (2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone — HHQ) и 2-(2-гидроксифенил)тиазол-4-карбальдегидом (2-(2-hydroxyphenyl)thiazole-4-carbaldehyde — aeruginaldehyde). Аутоиндукторная молекула 3-охо-C₁₂-HSL участвует в регуляции системы HSL (LasI/R), C₄-HSL — системы BHL (RhII/R), HHQ — системы PQS (PqsABCDH/R), IQS молекула (aeruginaldehyde) — системы IQS (рис. 1) [3, 34, 42, 48, 56].

Система HSL при помощи LasI (HSL-ацилсинтазы) продуцирует лактон 3-охо-C₁₂-HSL, связывающийся с рецептором LasR, который впоследствии димеризуется и взаимодействует с промоторами определенных

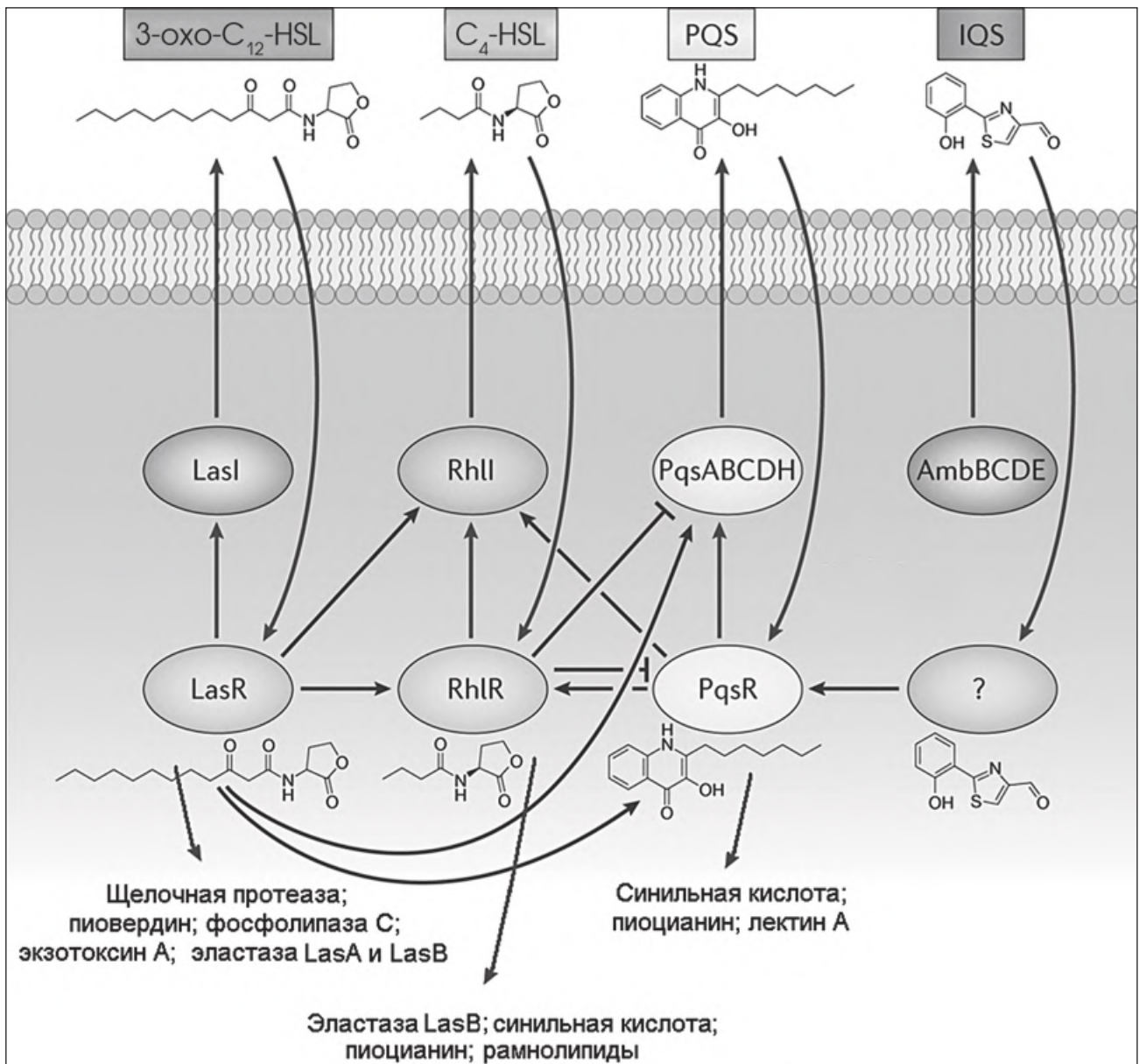


Рисунок 1. Системы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [53, с дополнением]

Примечание: четыре аутоиндукторных синтазы LasI, RhII, PqsABCDH и AmbBCDE продуцируют аутоиндукторы: 3-охо-C₁₂-гомосерин лактон, C₄-HSL, 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон (PQS) и 2-(2-гидроксифенил)тиазол-4-карбальдегид (IQS) соответственно. 3-охо-C₁₂-HSL, C₄-HSL и PQS распознаются цитоплазматическими факторами транскрипции. Рецептор IQS в настоящее время неизвестен.

генов факторов вирулентности, в том числе и гена *LasI*, усиливая их экспрессию. Вторая система BHL, функционирование которой опосредуется HSL, ассоциирована с ферментом RhlI, продуцирующим N-бутирил-L-гомосериновый лактон, который распознается рецептором RhlR. Функционирование системы PQS опосредовано различными видами алкилхинолонов, в частности HHQ. Данный алкилхинолон синтезируется из антранилата продуктами генов *pqsABCDEH* и распознается рецептором PqsR. Работа системы IQS обусловлена продукцией фермента AmbDCDE молекулы IQS, которая взаимодействует с неизвестным рецептором [14, 36, 53].

Системы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* контролируют продукцию многочисленных факторов вирулентности (табл. 1).

Все системы кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* взаимосвязаны, и функционирует иерархическая единая организация. Первой активируется система HSL, которая стимулирует системы BHL и PQS; система PQS активирует BHL, а система BHL ингибирует PQS (рис. 2) [60].

Лекарственные средства, подавляющие развитие биопленки у бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время идентифицированы и синтезированы многочисленные ингибиторы функционирования QS-систем бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Практически все молекулярные компоненты QS-систем бактерий *Pseudomonas aeruginosa* являются потенциальными мишенями для медикаментозного подавления

Таблица 1. QS-зависимые факторы вирулентности бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [48]

Факторы вирулентности	Гены	Секреция	Роль в патогенезе
Пиоцианин	<i>phzA1-G1</i> и <i>phzA2-G2</i> опероны	T2SS	Оказывает цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, индуцирует апоптоз, способствует продукции супероксид-анион-радикала и перекиси водорода
Пиовердин	Нерибосомные пептидные синтетазы	PvdRT-opmQ и MexAB-OprM эффлюксные помпы	Транспортирует ионы железа и других металлов, имеет решающее значение для развития инфекции и формирования биопленки
Эластаза LasA	<i>lasA</i>	Сек-путь и T2SS	Обладает стафилолитической активностью за счет повышения активности LasB и эластолитических протеаз макроорганизма, определяет эффективность инвазии бактерий
Эластаза LasB	<i>lasB</i>	Сек-путь и T2SS	Вызывает деградацию протеинов макроорганизма (например, эластина, коллагена и фибрина), деструкцию тканей, инактивирует ключевые компоненты иммунной системы, определяет эффективность инвазии бактерий
Щелочная протеаза (aeruginolysin)	<i>aprA</i>	T1SS	Вызывает деградацию таких протеинов макроорганизма, как ламинин, разрушает базальную пластинку, индуцирует геморрагический некроз ткани, определяет эффективность инвазии бактерий
Лектин А	<i>lecA</i> (или <i>ra1L</i>)	Внутриклеточное расположение; только небольшая фракция присутствует на поверхности клетки	Оказывает цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, повреждает эпителиальные клетки респираторного тракта, индуцирует нарушение проницаемости кишечного эпителия, повышающего проникновение экзодезоксирибонуклеазы (ExoA), которая способствует адгезии бактерий, их взаимодействию между собой и развитию биопленки
Фосфолипаза С	<i>plcB</i>	Сек-путь и T2SS	Оказывает цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, разрушает клеточную мембрану и определяет эффективность инвазии бактерий
Рамнолипиды	<i>rhlAB</i> оперон и <i>rhlC</i>		Оказывают цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, способствуют инвазии, удалению полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов, ингибируют мукоцилиарный транспорт
Экзотоксин А	<i>toxA</i>	T2SS	Один из наиболее токсичных факторов вирулентности, оказывает цитотоксическое действие, ингибирует синтез протеина, вызывая гибель клеток, повреждает ткани, индуцирует иммуносупрессию
Синильная кислота	<i>hcnABC</i> оперон	Диффузия	Оказывает цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, подавляет аэробное дыхание

QS-ассоциированных факторов бактериальной вирулентности и формирования биопленки. Полагают, что одновременное ингибирование QS-систем и основного регулятора или регулятора бактериального метаболизма может быть более эффективным методом лечения,

чем блокирование только одного компонента, например, QS-рецептора [64]. Некоторые ингибиторы бактериальных QS-систем и QS-ассоциированных факторов вирулентности бактерий *Pseudomonas aeruginosa* представлены в табл. 2–7.

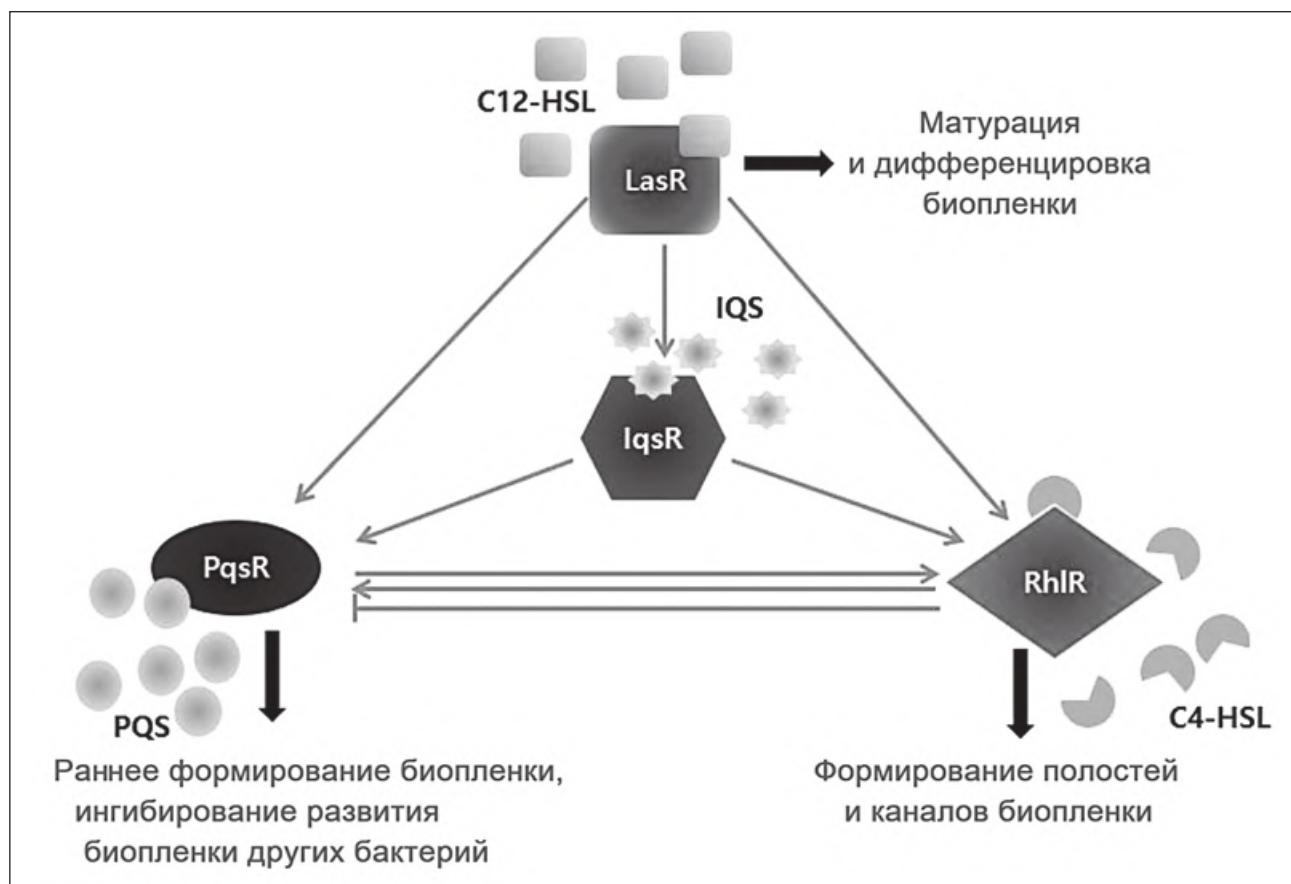


Рисунок 2. Иерархия систем кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* при формировании биопленки [38]

Таблица 2. Ингибиторы активности системы LasI/LasR бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

Ингибитор	Эффект	Источник
1	2	3
3-нитрофенилацетаноил-HSL (3-nitro phenylacetanoyl HSL)	Снижение экспрессии <i>LasR</i>	[22]
DL-гомоцистеин тиолактон грам-положительной бактерии D11 (<i>Staphylococcus hominis</i>)	Снижение экспрессии QS-ассоциированных генов <i>lasI</i> , <i>lasR</i> , <i>rhlI</i> и <i>rhlR</i> и гена вирулентности <i>lasB</i>	[45]
N-(гептил-сульфанилацетил)-L-HSL (N-(heptyl-sulfanylacetyl)-L-HSL)	Снижение активности <i>LasR</i>	[55]
Аспирин	Снижение экспрессии QS-ассоциированных генов (<i>lasI</i> , <i>lasR</i> , <i>rhlI</i> , <i>rhlR</i> , <i>pqsA</i> и <i>pqsR</i>) генов токсинов <i>exoS</i> и <i>exoY</i> , продукции эластазы, полных протеазы и пиоцианина, ингибирование формирования биопленки	[17]
Диастереоизомеры 3-оксо- C_{12} пиперидина- C_{12} (piperidine- C_{12} diastereoisomers of 3-oxo- C_{12})	Снижение активности <i>LasR</i>	[35]
Катехин (catechin) <i>Combretam albiflorum</i>	Снижение продукции протеазы, эластазы	[58]
Лактамовый аналог 3OC ₁₂ HSL	Снижение активности <i>LasR</i>	[54]

Окончание табл. 2

1	2	3
Манолид, моноацетат маноида и секомарокалид (manolide, manolide monoacetate and secomanoalide) <i>Luffariella variabilis</i>	Ингибируют кворум сенсинг <i>Pseudomonas aeruginos</i>	[61]
Метформин	Снижение продукции гемолизина, эластазы	[4]
Патулин (patulin) <i>Penicillium</i>	Нарушает взаимодействие аутоиндуктора с рецептором	[7]
Производные мукохлорной и мукобромовой кислот (N-алкил- и N-арил-3,4-дихлор- и 3,4-дибромпиррол-2-она)	Снижение продукции факторов вирулентности	[9]
Розмариновая кислота (rosamarinic acid) <i>Ocimum basilicum</i>	Ингибирование N-ацил-гомосерин-лактоновой системы	[50]
Салициловая кислота, нифуроксазид и хлорзоксазон	Снижение продукции факторов вирулентности, подавление формирования биопленки	[67]
Сульфорафан и эруцин (sulforaphane and erucin) <i>Broccoli</i>	Ингибирование формирования биопленки	[19]
Фармакофоры TQL01-04	Подавление формирования биопленки	[66]
Фуранон F2	3OC ₁₂ -HSL-зависимое снижение экспрессии QscR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[43]
Фурокумарины (furocoumarins) Grapefruit juice	Грейпфрутовый сок и его фурокумарины ингибируют передачу сигналов аутоиндуктора и образование биопленки в бактериях	[23]
Хорденин (Hordenine)	Снижение экспрессии QS-ассоциированных генов (<i>lasI</i> , <i>lasR</i> , <i>rhlI</i> и <i>rhlR</i>) и продукции внеклеточных факторов вирулентности бактериями <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	[70]

Таблица 3. Ингибиторы активности системы *RhlI/RhlR* бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

Ингибитор	Эффект	Источник
3-охо-С ₁₂ -(2-аминоциклогексанол)	Ингибирование кворум сенсинга <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[62]
3-фениллактовая кислота	Снижение экспрессии генов пиоцианина, протеазы и рамнолипидов	[12]
Байкалеин (baicalein)	Снижение экспрессии QS-ассоциированных генов (<i>asR</i> , <i>lasI</i> , <i>rhlR</i> и <i>lasI</i>) и продукции QS-сигнальных молекул (odDHL и BHL), ингибирует образование биопленки	[44]
Виолацеин (violacein) <i>Chromobacterium violaceum</i> ATCC 12472	Снижение продукции пиоцианина, протеаза и подавление формирования биопленки	[5]
Малабарикон С (malabaricone С) <i>Myristica cinnamomea</i>	Снижение экспрессии генов пиоцианина, нарушение формирования биопленки	[13]

Таблица 4. Ингибиторы активности систем *LasI/LasR* и *RhlI/RhlR* бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

Ингибитор	Эффект	Источник
1	2	3
Азитромицин (MIC — 2 мг/л)	Ингибирование кворум сенсинга <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[10]
Азитромицин в сочетании с берберинном	Снижение продукции ряда факторов вирулентности, включая альгинат, LasA-протеазу, LasB-протеазу, пиовердин, пиоцианин, хитиназу, а также внеклеточную ДНК	[41]
Метабром-тиолактон (meta-bromothiolactone — mBTL)	Защищает <i>C. elegans</i> и эпителиальные клетки легкого человека от поражения бактериями <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[51]
Партенолид (parthenolide)	Снижение экспрессии аутоиндукторных синтаз (<i>lasI</i> , <i>rhlI</i>), а также их рецепторов (<i>lasR</i> и <i>rhlR</i>)	[32]
Соединение F5 бактерий <i>Agrobacterium tumefaciens</i>	Снижение экспрессии аутоиндукторной синтазы (LasRI и rhlI) и рецепторных генов (<i>lasR</i> и <i>rhlR</i>), снижение продукции протеазы и эластазы	[65]

Окончание табл. 4

1	2	3
Соединения бромированного фуранона С-30 и 5-фторурацила	Снижение продукции как пиоцианина, эластазы, так и щелочной протеазы	[21]
Тетразол (tetrazole)	Снижение продукции эластазы и пиоцианина	[49]
Транс-анетол	Снижение продукции протеазы, эластазы и пиоцианина	[26]
Фенилаланин-аргинил-нафтиламид	Снижение экспрессии QS-ассоциированных генов (<i>lasI</i> , <i>lasR</i> , <i>rhII</i> , <i>rhIR</i> , <i>pqsA</i> и <i>pqsR</i>) и секреторных генов <i>IsB</i> (эластазы) и <i>toxA</i> (экзотоксина А)	[18]
Флавоны	Снижение продукции факторов вирулентности	[52]
Фураноновое производное 7FI (7-фториндол — 7-fluoroindole)	Снижение продукции таких факторов вирулентности, как 2-гептил-3-гидрокси-4(1H)-хинолон, пиоцианин, рамнолипид, пиовердин и пиохелин	[37]
Фураноновое производное С-30 (4-бром-5-(бромметил)-2(5H)-фуранон) водорослей <i>Delisea pulchra</i>	Снижение продукции QS-зависимых факторов вирулентности	[20]

Таблица 5. Ингибиторы активности системы *PqsABCDH/PqsR* бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

Ингибитор	Эффект	Источник
Антагонисты <i>PqsR</i>		
2'-аминоацетофенон, дигидроксихинолин, 4-гидрокси-2-гептилхинолин-N-оксид		[8]
2-сульфонилпиримидины	Снижение массы биопленки и внеклеточной ДНК	[63]
3-NH ₂ -7Cl-C9-QZN		[29]
N-(индол-3-бутаноил)-L-HSL (N-(indole-3-butanoyl)-L-HSL)		[29]
Бензамид-бензимидазол (benzamide-benzimidazole)	Снижение массы биопленки	[47]
Гидроксильное производное (compound 11)		[35]
Оксадиазол-2-амин 37		[68]
Антагонисты <i>PqsA</i>		
Антранилил-AMS и антранилил-AMSN	Снижение продукции HHQ и PQS, но не вирулентного фактора гликоцианина	[30]
Производные антраниловой кислоты (MA, 6FABA, 6CABA и 4CABA)	Снижение экспрессии QS-связанных генов	[39]
Антагонисты <i>PqsD</i>		
Бензамидобензоат (benzamidobenzoate)		[28]

Таблица 6. Ингибиторы активности системы *IQS* бактерий *Pseudomonas aeruginosa*

Ингибитор	Эффект	Источник
4-нитропиридин-N-оксид (4-nitro-pyridine-N-oxide)	Снижение продукции факторов вирулентности	[57]
Производные тиазол-4-карбоновой кислоты (thiazole-4-carboxylic acid)	Снижение продукции ряда факторов вирулентности: рамнолипидов, пиоцианина	[40]

Таблица 7. Ингибиторы QS-ассоциированных факторов вирулентности бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (бактериальные деградирующие ферменты)

Фермент	Эффект	Источник
1	2	3
Галотолерантная лактоназа AiiATSAWB бактерий <i>Bacillus</i> spp.	Ингибирует внеклеточные факторы вирулентности	[15]

1	2	3
Лактоназа AiiA бактерий <i>Lactobacillus plantarum</i> NC8 (<i>Bacillus thuringiensis</i> 4A3 lactonase gene)	Ингибирует внеклеточные факторы вирулентности, такие как пиоцианин, протеаза, эластаза и рамнолипиды полирезистентных клинических изолятов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[31]
Лактоназа SsoPox-W263I бактерий <i>E. coli</i> BL21 (DE3)-pGro7/GroEL штамм (TaKaRa)		[24]
Термически стабильная лактоназа KC823046 бактерий <i>Bacillus weihenstephanensis</i> P65	Препятствует системному распространению бактерий	[59]

Необходимо отметить, что для разработки медицинских препаратов, оказывающих выраженное ингибирующее действие на формирование биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa in vivo*, потребуются проведение дополнительных научных исследований.

Выводы

Нозокомиальные инфекции, ставшие в последнее время мировой проблемой, чаще всего вызваны бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, как правило, обладающими антибиотикорезистентностью и способностью к формированию биопленки. Бактерии *Pseudomonas aeruginosa* имеют несколько систем кворум сенсинга (LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R и IQS), которые обуславливают их выживание в самых неблагоприятных и бактерицидных условиях и уклонение от эффекторных механизмов защиты макроорганизма. Уникальная способность бактерий *Pseudomonas aeruginosa* быстро формировать биопленки лежит в основе низкой эффективности антибактериальной терапии и высокой вероятности развития хронического инфекционно-воспалительного процесса. В настоящее время разрабатываются лекарственные препараты, действие которых направлено на молекулярные компоненты QS-систем и на QS-ассоциированные факторы вирулентности бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Клиническое применение данных препаратов, несомненно, позволит предупредить как развитие осложнений, так и неблагоприятный исход инфекций, вызванных бактериями *Pseudomonas aeruginosa*.

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

References

- Abaturov AE, Kryuchko TA, Poda OA, Nikulina AA. Sinegnoinaia infektsiia u detei [Pseudomonas infection in children]. Kholmitsky: FLP Storozhuk; 2017. 224 p.
- Abaturov AE, Nikulina AA. The development of the immune response in pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* (part 1). Family medicine. 2016;(67):20-27.
- Mayansky AN, Chebotar IV, Rudneva EI, Chistyakova VP. *Pseudomonas aeruginosa*: characteristics of the biofilm process. Molecular genetics, microbiology and virology. 2012;(1):3-8.
- Abbas HA, Elsherbini AM, Shaldam MA. Repurposing metformin as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa*. Afr Health Sci. 2017 Sep;17(3):808-819. doi: 10.4314/ahs.v17i3.24.
- Abbas HA, Shaldam M.A. Glyceryl trinitrate is a novel inhibitor of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. Afr Health Sci. 2016 Dec;16(4):1109-1117. doi: 10.4314/ahs.v16i4.29.
- Agarwal M, Shiao S, Larson EL. Repeat gram-negative hospital-acquired infections and antibiotic susceptibility: A systematic review. J Infect Public Health. 2018 Jul - Aug;11(4):455-462. doi: 10.1016/j.jiph.2017.09.024.
- Algburi A, Comito N, Kashtanov D, Dicks LMT, Chikindas ML. Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond. Appl Environ Microbiol. 2017 Jan 17;83(3). pii: e02508-16. doi: 10.1128/AEM.02508-16.
- Allegretta G, Maurer CK, Eberhard J, et al. In-depth Profiling of MyrR-Regulated Small Molecules in *Pseudomonas aeruginosa* after Quorum Sensing Inhibitor Treatment. Front Microbiol. 2017 May 24;8:924. doi: 10.3389/fmicb.2017.00924.
- Almohaywi B, Taunk A, Wenzholz DS, et al. Design and Synthesis of Lactams Derived from Mucochloric and Mucobromic Acids as *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing Inhibitors. Molecules. 2018 May 7;23(5). pii: E1106. doi: 10.3390/molecules23051106.
- Appelbaum PC. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? J Antimicrob Chemother. 2012 Sep;67(9):2062-8. doi: 10.1093/jac/dks213.
- Athanasiou CI, Kopsini A. Systematic review on the use of time series data in the study of antimicrobial consumption and *Pseudomonas aeruginosa* resistance. J Glob Antimicrob Resist. 2018 Dec;15:69-73. doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.001.
- Chatterjee M, D'Morris S, Paul V, et al. Mechanistic understanding of Phenylactic acid mediated inhibition of quorum sensing and biofilm development in *Pseudomonas aeruginosa*. Appl Microbiol Biotechnol. 2017 Nov;101(22):8223-8236. doi: 10.1007/s00253-017-8546-4.
- Chong YM, Yin WF, Ho CY, et al. Malabaricone C from *Myristica cinnamomea* exhibits anti-quorum sensing activity. J Nat Prod. 2011 Oct 28;74(10):2261-4. doi: 10.1021/np100872k.
- Chugani S, Greenberg EP. An evolving perspective on the *Pseudomonas aeruginosa* orphan quorum sensing regulator QscR. Front Cell Infect Microbiol. 2014 Oct 28;4:152. doi: 10.3389/fcimb.2014.00152.
- Easwaran N, Karthikeyan S, Sridharan B, Gothandam KM. Identification and analysis of the salt tolerant property of AHL lactonase (AiiATSAWB) of *Bacillus* species. J Basic Microbiol. 2015 May;55(5):579-90. doi: 10.1002/jobm.201400013.
- El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. Future Microbiol. 2015;10(10):1683-706. doi: 10.2217/fmb.15.48.
- El-Mowafy SA, Abd El Galil KH, El-Messery SM, Shaaban MI. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Pathog. 2014 Sep;74:25-32. doi: 10.1016/j.micpath.2014.07.008.
- El-Shaer S, Shaaban M, Barwa R, Hassan R. Control of quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* using phenylalanine arginyl β -naphthylamide. J Med Microbiol. 2016 Oct;65(10):1194-1204. doi: 10.1099/jmm.0.000327.

19. Ganin H, Rayo J, Amara N, et al. Sulforaphane and erucin, natural isothiocyanates from broccoli, inhibit bacterial quorum sensing. *Med Chem Commun*. 2013;(4):175-179. doi: 10.1039/C2MD20196H.
20. García-Contreras R, Pérez-Eretza B, Jasso-Chávez R, et al. High variability in quorum quenching and growth inhibition by furanone C-30 in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from cystic fibrosis patients. *Pathog Dis*. 2015 Aug;73(6):ftv040. doi: 10.1093/femspd/ftv040.
21. García-Contreras R, Martínez-Vázquez M, Velázquez Guadarrama N, et al. Resistance to the quorum-quenching compounds brominated furanone C-30 and 5-fluorouracil in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Pathog Dis*. 2013 Jun;68(1):8-11. doi: 10.1111/2049-632X.12039.
22. Geske GD, O'Neill JC, Miller DM, et al. Comparative analyses of N-acylated homoserine lactones reveal unique structural features that dictate their ability to activate or inhibit quorum sensing. *Chembiochem*. 2008 Feb 15;9(3):389-400. doi: 10.1002/cbic.200700551.
23. Girenavar B, Cepeda ML, Soni KA. Grapefruit juice and its furocoumarins inhibits autoinducer signaling and biofilm formation in bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2008 Jul 15;125(2):204-8. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.028.
24. Guendouze A, Plener L, Bzdrenga J, et al. Effect of Quorum Quenching Lactonase in Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Comparison with Quorum Sensing Inhibitors. *Front Microbiol*. 2017 Feb 14;8:227. doi: 10.3389/fmicb.2017.00227.
25. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1202-1212. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.019.
26. Hañcer Aydemir D, Çifci G, Aviyente V, Boşgelmez-Tinaz G. Quorum-sensing inhibitor potential of trans-anethole against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol*. 2018 Sep;125(3):731-739. doi: 10.1111/jam.13892.
27. Hawken SE, Snitkin ES. Genomic epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jan;1435(1):39-56. doi: 10.1111/nyas.13672.
28. Hinsberger S, de Jong JC, Groh M, Hauptenthal J, Hartmann RW. Benzamidobenzoic acids as potent PqsD inhibitors for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Med Chem*. 2014 Apr 9;76:343-51. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.014.
29. Hangovan A, Fletcher M, Rampioni G, et al. Structural basis for native agonist and synthetic inhibitor recognition by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing regulator PqsR (MvfR). *PLoS Pathog*. 2013;9(7):e1003508. doi: 10.1371/journal.ppat.1003508.
30. Ji C, Sharma I, Pratihari D, et al. Designed Small-Molecule Inhibitors of the Anthranilyl-CoA Synthetase PqsA Block Quinolone Biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chem Biol*. 2016 Nov 18;11(11):3061-3067. doi: 10.1021/acscmbio.6b00575.
31. Joshi S, Kaur A, Sharma P, Harjai K, Capalash N. Lactonase-expressing *Lactobacillus plantarum* NC8 attenuates the virulence factors of multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in co-culturing environment. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014 Aug;30(8):2241-9. doi: 10.1007/s11274-014-1645-9.
32. Kalia M, Yadav VK, Singh PK, Sharma D, Narvi SS, Agarwal V. Exploring the impact of parthenolide as anti-quorum sensing and anti-biofilm agent against *Pseudomonas aeruginosa*. *Life Sci*. 2018 Apr 15;199:96-103. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.013.
33. Kariminik A, Baseri-Salehi M., Kheirkhah B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing modulates immune responses: An updated review article. *Immunol Lett*. 2017 Oct;190:1-6. doi: 10.1016/j.iml.2017.07.002.
34. Kim SK, Lee JH. Biofilm dispersion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol*. 2016 Feb;54(2):71-85. doi: 10.1007/s12275-016-5528-7.
35. Klein T, Henn C, de Jong JC, et al. Identification of small-molecule antagonists of the *Pseudomonas aeruginosa* transcriptional regulator PqsR: biophysically guided hit discovery and optimization. *ACS Chem Biol*. 2012 Sep 21;7(9):1496-501. doi: 10.1021/cb300208g.
36. Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein Cell*. 2015 Jan;6(1):26-41. doi: 10.1007/s13238-014-0100-x.
37. Lee JH, Kim YG, Cho MH, Kim JA, Lee J. 7-fluoroindole as an antivirulence compound against *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett*. 2012 Apr;329(1):36-44. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02500.x.
38. Lee K, Yoon SS. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. *J Microbiol Biotechnol*. 2017 Jun 28;27(6):1053-1064. doi: 10.4014/jmb.1611.11056.
39. Lesic B, Lépine F, Déziel E, et al. Inhibitors of pathogen intercellular signals as selective anti-infective compounds. *PLoS Pathog*. 2007 Sep 14;3(9):1229-39. doi: 10.1371/journal.ppat.0030126.
40. Li S, Chen S, Fan J, et al. Anti-biofilm effect of novel thiazole acid analogs against *Pseudomonas aeruginosa* through IQS pathways. *Eur J Med Chem*. 2018 Feb 10;145:64-73. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.076.
41. Li Y, Huang J, Li L, Liu L. Synergistic Activity of Berberine with Azithromycin against *Pseudomonas Aeruginosa* Isolated from Patients with Cystic Fibrosis of Lung In Vitro and In Vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(4):1657-1669. doi: 10.1159/000479411.
42. Lin J, Cheng J, Wang Y, Shen X. The *Pseudomonas Quinolone Signal (PQS)*: Not Just for Quorum Sensing Anymore. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Jul 4;8:230. doi: 10.3389/fcimb.2018.00230.
43. Liu HB, Lee JH, Kim JS, Park S. Inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulator, QsR. *Biotechnol Bioeng*. 2010 May 1;106(1):119-26. doi: 10.1002/bit.22672.
44. Luo J, Kong JL, Dong BY, et al. Baicalein attenuates the quorum sensing-controlled virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* and relieves the inflammatory response in *P. aeruginosa*-infected macrophages by downregulating the MAPK and NFκB signal-transduction pathways. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jan 7;10:183-203. doi: 10.2147/DDDT.S97221.
45. Ma ZP, Song Y, Cai ZH, et al. Anti-quorum Sensing Activities of Selected Coral Symbiotic Bacterial Extracts From the South China Sea. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 May 8;8:144. doi: 10.3389/fcimb.2018.00144.
46. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1198-208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801.
47. Maura D, Rahme LG. Pharmacological Inhibition of the *Pseudomonas aeruginosa* MvfR Quorum-Sensing System Interferes with Biofilm Formation and Potentiates Antibiotic-Mediated Biofilm Disruption. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12). pii: e01362-17. doi: 10.1128/AAC.01362-17.
48. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Feb 15;7:39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039.
49. Müh U, Schuster M, Heim R, Singh A, Olson ER, Greenberg EP. Novel *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors identified in an ultra-high-throughput screen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3674-9. doi: 10.1128/AAC.00665-06.
50. Musthafa KS, Ravi AV, Annappoorani A, Packiavathy IS, Pandian SK. Evaluation of anti-quorum-sensing activity of edible plants and fruits through inhibition of the N-acyl-homoserine lactone system in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy*. 2010;56(4):333-9. doi: 10.1159/000320185.
51. O'Loughlin C.T, Miller LC, Siryaporn A, Drescher K, Semmelhack MF, Bassler BL. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17981-6. doi: 10.1073/pnas.1316981110.
52. Paczkowski JE, Mukherjee S, McCready AR, et al. Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. *J Biol Chem*. 2017 Mar 10;292(10):4064-4076. doi: 10.1074/jbc.M116.770552.
53. Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug 11;14(9):576-88. doi: 10.1038/nrmicro.2016.89.

54. Passador L, Tucker KD, Guertin KR, Journet MP, Kende AS, Iglewski BH. Functional analysis of the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer PAI. *J Bacteriol.* 1996 Oct;178(20):5995-6000.
55. Persson T, Hansen TH, Rasmussen TB, Skindersø ME, Givskov M, Nielsen J. Rational design and synthesis of new quorum-sensing inhibitors derived from acylated homoserine lactones and natural products from garlic. *Org Biomol Chem.* 2005 Jan 21;3(2):253-62. doi: 10.1039/b415761c.
56. Rasamiravaka T, El Jaziri M. Quorum-Sensing Mechanisms and Bacterial Response to Antibiotics in *P. aeruginosa*. *Curr Microbiol.* 2016 Nov;73(5):747-53. doi: 10.1007/s00284-016-1101-1.
57. Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Skindersø ME, et al. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector. *J Bacteriol.* 2005 Mar;187(5):1799-814. doi: 10.1128/JB.187.5.1799-1814.2005.
58. Singh RP. Attenuation of quorum sensing-mediated virulence in Gram-negative pathogenic bacteria: implications for the post-antibiotic era. *Med Chem Commun.* 2015;6:259-272. doi: 10.1039/C4MD00363B.
59. Sakr MM, Aboshanab KM, Aboulwafa MM, Hassouna NA. Characterization and complete sequence of lactonase enzyme from *Bacillus weihenstephanensis* isolate P65 with potential activity against acyl homoserine lactone signal molecules. *Biomed Res Int.* 2013;2013:192589. doi: 10.1155/2013/192589.
60. Shang F, Muimhneacháin EÓ, Jerry Reen F, et al. One step preparation and electrochemical analysis of IQS, a cell-cell communication signal in the nosocomial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014 Oct 1;24(19):4703-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.08.023.
61. Skindersø ME, Ettinger-Epstein P, Rasmussen TB, Bjarnsholt T, de Nys R, Givskov M. Quorum sensing antagonism from marine organisms. *Mar Biotechnol (NY).* 2008 Jan-Feb;10(1):56-63. doi: 10.1007/s10126-007-9036-y.
62. Smith KM, Bu Y, Suga H. Library screening for synthetic agonists and antagonists of a *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer. *Chem Biol.* 2003 Jun;10(6):563-71. doi: 10.1016/S1074-5521(03)00107-8.
63. Thomann A, Brengel C, Börger C, et al. Structure-Activity Relationships of 2-Sufonylpyrimidines as Quorum-Sensing Inhibitors to Tackle Biofilm Formation and eDNA Release of *Pseudomonas aeruginosa*. *ChemMedChem.* 2016 Nov 21;11(22):2522-2533. doi: 10.1002/cmdc.201600419.
64. Welsh MA, Blackwell HE. Chemical probes of quorum sensing: from compound development to biological discovery. *FEMS Microbiol Rev.* 2016 Sep;40(5):774-94. doi: 10.1093/femsre/fuw009.
65. Weng L, Zhang Y, Yang Y, Wang L. Isolation of the autoinducer-quenching strain that inhibits LasR in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 14;15(4):6328-42. doi: 10.3390/ijms15046328.
66. Xu Y, Tong X, Sun P, Bi L, Lin K. Virtual screening and biological evaluation of biofilm inhibitors on dual targets in quorum sensing system. *Future Med Chem.* 2017 Nov;9(17):1983-1994. doi: 10.4155/fmc-2017-0127.
67. Yang L, Rybtké MT, Jakobsen TH, et al. Computer-aided identification of recognized drugs as *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jun;53(6):2432-43. doi: 10.1128/AAC.01283-08.
68. Zender M, Klein T, Henn C, et al. Discovery and biophysical characterization of 2-amino-oxadiazoles as novel antagonists of PqsR, an important regulator of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *J Med Chem.* 2013 Sep 12;56(17):6761-74. doi: 10.1021/jm400830r.
69. Zhao K, Deng X, He C, Yue B, Wu M. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles modulate host immune responses by targeting the Toll-like receptor 4 signaling pathway. *Infect Immun.* 2013 Dec;81(12):4509-18. doi: 10.1128/IAI.01008-13.
70. Zhou JW, Luo HZ, Jiang H, Jian TK, Chen ZQ, Jia AQ. Hordenine: A Novel Quorum Sensing Inhibitor and Antibiofilm Agent against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Agric Food Chem.* 2018 Feb 21;66(7):1620-1628. doi: 10.1021/acs.jafc.7b05035.

Получено 12.02.2019 ■

Information about authors

A.E. Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabaturon@i.ua; http://orcid.org/0000-0001-6291-5386
 T.A. Kruchko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5034-4181

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Медикаментозне пригнічення активності кворум сенсingu бактерій *Pseudomonas aeruginosa*

Резюме. Науковий огляд присвячений сучасним уявленням про системи кворум сенсingu LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R і IQS бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, функціонування яких зумовлює їх виживання у найнесприятливіших і бактеріцидних умовах. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka, PИHЦ. Висока антибіотикорезистентність бактерій *Pseudomonas aeruginosa* як збудників нозокоміальних інфекційних захворювань обумовлена здатністю до створення біоплівки. Описано механізми формування бактеріями *Pseudomonas aeruginosa* біоплівки, яка представлена системами кворум сенсingu LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R і IQS. Наведено дані наукових досліджень, що розкривають роль кворум сенсingu-залежних факторів вірулентності бактерій *Pseudomonas aeruginosa* у патогенезі інфекційного процесу. Продемонстровано ієрар-

хічну єдину організацію систем кворум сенсingu бактерій *Pseudomonas aeruginosa* при формуванні біоплівки. Формування біоплівки бактеріями *Pseudomonas aeruginosa* зумовлює недостатню ефективність антибактеріальної терапії і ризик розвитку хронічного процесу. Акцентовано увагу на можливості медикаментозного пригнічення кворум сенсingu-асоційованих факторів бактеріальної вірулентності та формування біоплівки при використанні будь-якого молекулярного компонента системи кворум сенсingu бактерій *Pseudomonas aeruginosa* як мішені. Наведена характеристика деяких сполук, що пригнічують системи кворум сенсingu бактерій *Pseudomonas aeruginosa* і дають можливість розробити лікарські засоби для використання в медичній практиці при лікуванні інфекцій, викликаних бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключові слова: кворум сенсingu; *Pseudomonas aeruginosa*; інгібітори кворум сенсingu; 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

Medication-induced inhibition of the activity of sensing quorum of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria

Abstract. The scientific review deals with the modern concepts of the quorum sensing systems LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R and IQS of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria, the functioning of which causes their survival under the most unfavorable and bactericidal conditions. For writing the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka, RISC. High antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria as causative agents for nosocomial infectious diseases is due to the ability to create a biofilm. The mechanisms of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* bacteria, which are represented by the quorum sensing system LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R and IQS, are described. The data of scientific studies that reveal the role of quorum sensing-dependent virulence factors of the bacteria *Pseudomonas aeruginosa* in the pathogenesis of the infectious process

are presented. The hierarchical unified organization of the quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in the formation of a biofilm was demonstrated. The formation of biofilm by *Pseudomonas aeruginosa* bacteria predetermines the lack of effectiveness of antibiotic therapy and the risk of developing a chronic process. Attention is focused on the possibilities of drug suppression of quorum sensing-associated factors of bacterial virulence and biofilm formation when using any molecular component of the quorum system of sensing bacteria *Pseudomonas aeruginosa* as a target. The characteristics of some compounds that inhibit the sensory system of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria are given, and it is likely that they will be able to develop medicines for use in medical practice for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* bacteria.

Keywords: quorum sensing; *Pseudomonas aeruginosa*; inhibitors of quorum sensing; review