

УДК 616-022.7

## ПОДАВЛЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АДГЕЗИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2019 г. Г. Г. Харсеева<sup>1</sup>, \*, А. Ю. Миронов<sup>2</sup>, А. А. Алиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

\*e-mail: galinagh@bk.ru

Поступила в редакцию 11.04.2019 г.

После доработки 20.04.2019 г.

Принята к публикации 22.04.2019 г.

Рассматриваются проблемы, связанные с бактериальными инфекциями, и современные подходы к подавлению бактериальной адгезии. Развитие инфекционного заболевания зависит от способности возбудителя колонизировать поверхность эпителиальных клеток организма хозяина и проникать в глубже лежащие органы и ткани. Начальным этапом развития любой бактериальной инфекции является прикрепление патогена — адгезия микробов к поверхности клеток хозяина. Специфичность адгезии обусловлена наличием комплементарных структур у микробов и чувствительных к ним эукариотических клеток организма хозяина. Развитие инфекционного процесса может быть остановлено на любой из его стадий. Для прерывания инфекционного процесса на начальном этапе, то есть на стадии адгезии, перспективным является использование различных средств антиадгезивной терапии (антибактериальные препараты в субингибирующих дозах, ингибиторы ферментов, сахара, гликомиметики, вещества пептидной природы, клюквенный сок, экстракт можжевельника и др.). Помимо этого, для подавления адгезии возможно введение в организм вакцинных препаратов, стимулирующих выработку специфических антител к бактериальным адгезинам, или готовых антител в виде коммерческих препаратов лечебных иммунных сывороток или иммуноглобулинов. Разработка современных подходов к прерыванию адгезии микроорганизмов с использованием средств антиадгезивной терапии является эффективным способом лечения и профилактики бактериальных инфекций, особенно вызванных полирезистентными к противомикробным химиотерапевтическим препаратам микроорганизмами.

*Ключевые слова:* адгезия, бактериальные адгезины, антиадгезивная терапия, рецепторы адгезинов

DOI: 10.1134/S0042132419050065

### ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Это связано, в значительной степени, с увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, циркулирующих в популяции (Воробьев и др., 2000). Формирующаяся резистентность к антибактериальным препаратам создает серьезные трудности в адекватном подборе и назначении противомикробных химиотерапевтических препаратов, способных эффективно противостоять постоянно растущему репертуару проблемных бактериальных патогенов. Актуальным является поиск иных, помимо антибактериальной химиотерапии, подходов к профилактике и лечению бактериальных инфекций.

Развитие инфекционного заболевания зависит от способности возбудителя колонизировать поверхность эпителиальных клеток организма хозя-

ина и проникать в глубже лежащие органы и ткани. Начальным этапом развития любой бактериальной инфекции является прикрепление патогена — адгезия микробов к поверхности клеток хозяина, которое должно быть достаточно прочным и продолжительным (Воробьев и др., 2000). Это необходимо для эффективного противодействия возбудителя механизмам врожденного иммунитета и проникновения эффекторных белков из бактериальной клетки в цитоплазму клетки-хозяина.

Адгезия является пусковым механизмом любого инфекционного процесса. Она характеризуется специфичностью и органотропностью, что проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина, определенных органов и систем организма. Даже в пределах одного и того же органа или системы (дыхательной, пищеварительной, нервной и др.) отмечается мозаич-

ность поражения. Специфичность адгезии обусловлена наличием комплементарных структур у микробов (бактерий, вирусов, грибов, простейших) и чувствительных к ним эукариотических клеток организма хозяина. Структуры микроба, ответственные за прикрепление, называются адгезинами или лигандами, а структуры эукариотической клетки-хозяина — рецепторами. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаимодействие по принципу комплементарности. У грамотрицательных бактерий адгезины образуют органеллы — ворсинки, фимбрии или пили 1-го типа. Роль адгезинов у грамотрицательных бактерий выполняют также основные белки наружной мембраны (белки порины), которые активируют транслокацию микроорганизмов внутрь клетки (трансмембранный фагоцитоз), — липополисахариды. У грамположительных бактерий, помимо пилей (фимбрий), роль адгезинов выполняют как поверхностные белки, так и компоненты клеточной стенки. У капсульных бактерий в адгезии принимают участие капсульные полисахариды и полипептиды. У микоплазм адгезины входят в состав выростов цитоплазматической мембраны, например, белок P<sub>1</sub> у *Mycoplasma pneumoniae*. У вирусов адгезия, или как ее обычно называют адсорбция, осуществляется за счет белков капсида у простоорганизованных и гликопротеинов суперкапсида — у сложноорганизованных вирусов. Различают специфическую и неспецифическую адгезию. Вначале адгезия бактерий осуществляется за счет неспецифического взаимодействия с клеткой хозяина, обусловленного общими физико-химическими свойствами поверхностей клеток — зарядом и гидрофобностью (Воробьев и др., 2000). Бактерии свободно движутся по поверхности клетки хозяина, связываясь, в зависимости от их идентичности, с сахарами, белками или липидами. Очень скоро неспецифическая адгезия переходит в специфическую: последующее лиганд-рецепторное взаимодействие ведет к необратимому связыванию и вероятному развитию дальнейших стадий инфекционного процесса.

В процессе колонизации слизистых оболочек бактериями помимо адгезинов определенную роль играют: фрагмент A<sub>1</sub> холерогена *Vibrio cholerae*, дифтерийный токсин *Corynebacterium diphtheriae*, коклюшный токсин *Bordetella pertussis* и др. Стойкая адгезия и колонизация возможна только в том случае, если микробы могут выстоять против биоцидных и биостатических факторов, которые в различных сочетаниях представлены на кожных покровах и слизистых оболочках организма хозяина. Важную роль в процессе колонизации эпителия слизистых оболочек играют IgA-протеазы и антилимфоцитарный фактор бактерий, продукция бактериоцинов, антиоксидантов, сидерофоров, конкурирующих с лактоферрином за ионы железа (Леонов, Миронов, 2016; Миро-

нов, Леонов, 2016). Колонизация кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции зависит не только от инфицирующей дозы микробов, но и от количества рецепторов на поверхности эпителиальных клеток. Количество же и строение рецепторов эпителиальных клеток колеблется в пределах одного и того же вида, вплоть до полного их отсутствия у отдельных представителей вида, что и объясняет мозаичность поражения, как на популяционном уровне, так и на клеточно-тканевом и органном уровнях. В качестве примера можно привести такое полиэтиологичное заболевание, как шигеллез. В естественных условиях шигеллы вызывают заболевание только у человека. Они проникают в эпителиальные клетки толстого кишечника, при этом для *Sigella sonnei* в отличие от *Sigella flexneri* характерно поражение восходящих, а не дистальных отделов толстого кишечника. При тяжелом течении заболевания, вызванного *Sigella flexneri* отмечается образование обширных язв на всем протяжении толстого кишечника. При легком течении заболевания язвы образуются лишь в сигмовидной кишке, в то время как в других отделах толстого кишечника отмечается развитие лишь катарального воспаления.

Различают нативные, индуцированные и приобретенные рецепторы. Нативные рецепторы представляют собой естественные морфологические структуры, расположенные на поверхности клеток организма хозяина и принимающие участие в адгезии микробов. Индуцированные рецепторы — встроенные в цитоплазматическую мембрану вирусиндуцированные антигены, которые образуются в результате размножения вирусов в клетке. На них могут адсорбироваться и другие микробы, в том числе бактерии, что играет важную роль в возникновении и развитии вторичных инфекций при вирусных заболеваниях. Приобретенные рецепторы представляют собой “мостики”, связывающие клетки организма и микробы. Роль таких “мостиков” могут играть альбумины, иммуноглобулины, ряд компонентов системы комплемента, фибронектин и другие молекулы, которые появляются при определенных условиях и взаимодействуют с нативными рецепторами клеток и адгезинами микроорганизмов. С одной стороны, если рецепторы отсутствуют, то инфекционный процесс не разовьется. Это свидетельствует о том, что восприимчивый организм отличается от невосприимчивого организма на уровне макромолекул. Генетически детерминированное отсутствие рецепторов обуславливает наличие врожденного иммунитета к определенным видам микробов. С другой стороны, патогенные микробы от непатогенных также отличаются на уровне макромолекул, так как даже при наличии рецепторов микробы-мутанты, лишенные адгезинов, не обладают способностью вызы-

вать инфекционный процесс. Факторы, обуславливающие адгезию и колонизацию микробов, играют ведущую роль на ранних начальных стадиях патогенеза инфекционных заболеваний, что необходимо учитывать при разработке препаратов для профилактики и лечения этих заболеваний.

### ПОДХОДЫ К ИНГИБИРОВАНИЮ АДГЕЗИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Развитие инфекционного процесса может быть остановлено на любой из его стадий. Для прерывания инфекционного процесса на начальном этапе, то есть на стадии адгезии, перспективным является использование различных средств антиадгезивной терапии (антибактериальные препараты в субингибирующих дозах, ингибиторы ферментов, сахара, гликомиметики, вещества пептидной природы, клюквенный сок, экстракт можжевельника и др.). Помимо этого, для подавления адгезии возможно введение в организм вакцинных препаратов, стимулирующих выработку специфических антител к бактериальным адгезинам, или готовых антител в виде коммерческих препаратов лечебных иммунных сывороток или иммуноглобулинов.

Воздействие антиадгезивных препаратов (таблица) может приводить к изменению конфигурации бактериальных адгезинов или рецепторов клеток хозяина, созданию конкурентных взаимоотношений между рецепторами для адгезинов патогенных бактерий на клетках человека и аналогами этих рецепторов, комплементарных поверхностным структурным компонентам адгезинов бактерий. В результате этого происходит полная или частичная блокада адгезинов бактерий.

В роли веществ, способных изменять конфигурацию поверхностных структур бактерий, могут выступать антибактериальные препараты (ципрофлоксацин, амикацин, пенициллин, эритромицин) в субингибирующих концентрациях (1/8 МПК), которые подавляют процесс сборки пилей бактерий (Wojnicz, Jankowski, 2007; Gomes et al., 2013; Brannon, Hadjifrangiskou, 2016). Субингибирующие концентрации антибиотиков вызывают нарушения биосинтеза белка бактериальной клеткой, что влечет за собой продукцию некорректно или частично свернутых поверхностных белков наружных мембран клеточной стенки бактерий (Braga et al., 2000; Dal et al., 2002; Pompilio et al., 2010; Spaulding A. et al., 2017). Следствием данного процесса является невозможность сборки фимбриальных адгезинов и изменение поверхностного заряда бактериальной клетки. Вследствие этого, подавляется специфическое взаимодействие таких бактерий, как *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia pestis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae* с рецепторами клеток хозяина (Dal et al., 2002; Escaich, 2010; Pompilio et al., 2010; Chorell et al.,

2012; Gomes et al., 2013). Следует отметить, что субингибирующие концентрации антибактериальных препаратов (пенициллин, эритромицин) способны усиливать образование биопленки штаммами *C. diphtheriae* и гидрофобность их клеточной поверхности (Харсеева и др., 2015; Braga et al., 2000). Способность к биопленкообразованию является одной из причин снижения эффективности антибактериальной терапии при лечении бактериальных инфекций (Chorell et al., 2012).

Для изменения конфигурации рецепторов человеческих клеток к адгезинам бактерий возможно использовать ингибиторы ферментов, принимающих участие в биосинтезе гликофинголипидов (ГСЛ) мембран человеческих клеток, формирующих рецепторы для адгезинов бактерий. К ингибиторам ферментов биосинтеза ГСЛ (Svensson et al., 2003) относится N-бутилдезоксиножиримицин (NB-DNJ), блокирующий церамидспецифическую глюкозилтрансферазу, которая катализирует образование глюкозилцерамида, являющегося предшественником ГСЛ. Подобный способ снижения адгезивности микроорганизмов использовали при лечении больных с инфекцией мочевыводящих путей (Hartlova et al., 2010; Gao et al., 2011; Cho et al., 2012). Истощение ГСЛ в составе мембран клеток хозяина может достигаться и путем ферментозаместительной терапии с использованием глюкозилцерамидглюкозидазы человека (Radin, 2006). Данный метод лечения показал свою эффективность при лечении больных с системным сальмонеллезом (Pastores et al., 2005; Svenson et al., 2006).

Использование аналогов рецепторов клеток хозяина, обуславливающих конкурентные взаимоотношения с адгезинами патогенов, является важным направлением разработки веществ, блокирующих адгезию микроорганизмов (Shoaf-Sweeney, Hutkins, 2009). Для этих целей используют различные сахара, гликомиметики, а также вещества пептидной природы. Углеводы в большом количестве присутствуют на поверхности как бактериальных клеток (липосахариды и гликопротеины), так и клеток хозяина (гликопротеины и гликофинголипиды). В роли аналогов этих веществ могут выступать гликомиметики и синтетические гликозиды, способные связывать патоген и предотвращать его прикрепление к клеткам хозяина (Sharon, 2006; Shoaf-Sweeney, Hutkins, 2009). Имеются указания на использование в клинической практике антиадгезивных соединений – бифенил-маннозидов, направленных на предотвращение инфекций мочеполового тракта, вызванных уропатогенной *E. coli*. Антиадгезивное действие этих веществ основано на ингибировании FimH – адгезивной субъединицы, располагающейся на конце фимбриальных адгезинов. FimH является фактором вирулентности уропатогенной *E. coli* (UPEC) и играет ключевую роль

**Таблица.** Механизмы действия антиадгезивных препаратов

Механизм	Препарат	Инфекция/микроорганизм
Изменение конфигурации:		
адгезинов бактерий	Ципрофлоксацин, амикацин, пенициллин, эритромицин в субингибирующей концентрации	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia pestis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i>
	Гликозидгидролаза из морских гидробионтов	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
рецепторов клеток хозяина	N-бутилдезоксисиножиримицин (NB-DNJ) ингибитор ферментов биосинтеза ГСЛ	Инфекция мочевыводящих путей
	Ферментозаместительная терапия глюкозилцерамид-глюкозидазы человека	Генерализованный сальмонеллез
	Гликозидгидролаза из морских гидробионтов	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Аналоги рецепторов клеток хозяина	Бифенил-маннозиды	Инфекция мочевыводящих путей, вызванная UPEC
	Гликопротеины муцина	Энтеропатогены
	Очищенный коровий муцин	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>
	Олигосахариды грудного молока	ОКИ
	Дисиалилакто-N-тетраоза	Некротический энтероколит у недоношенных новорожденных
Блокада адгезинов бактерий:		
полная	Полифенолы и проантоцианидины	UPEC, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
	Экстракт плодов можжевельника обыкновенного	<i>Campylobacter jejuni</i>
частичная	МAM7	<i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Вакцина против адгезинов бактерий	ДНК-вакцина на основе коллаген-связывающего белка <i>S. aureus</i>	Стафилококковая инфекция
	Адгезин T2544 <i>Salmonella enterica</i> серотип Typhi	Брюшной тиф
	Генноинженерная вакцина из гибридного белка основной субъединицы фимбриальных адгезинов, эпитопа субъединицы В термолabile токсина, субъединицы А шига-токсина	<i>Escherichia coli</i> O <sub>157</sub> :H <sub>7</sub>
	Фимбриальные антигены FimH <i>E. coli</i>	UPEC
	Рекомбинантный штамм <i>Salmonella typhimurium</i> с экспрессированными на поверхности фимбриальными антигенами <i>E. coli</i> (K88ab, K88ac, FedA, FedF)	Диарея поросят
Антиадгезиновая сыворотка, антиадгезиновый иммуноглобулин	Моноклональные антитела против SA I/II	Кариес зубов

в процессе ее колонизации и инвазии в ткань мочевого пузыря и формировании внутриклеточных бактериальных сообществ, ответственных за рецидивы заболевания. Антагонисты FimH – бифенил-маннозиды обладают низкой цитотоксичностью и отсутствием перекрестных реакций с маннозосвязывающими рецепторами клеток человека. Такой FimH-ингибитор снижает бактериальную колонизацию до уровня, достигаемого применением антибактериального препарата ципрофлоксацина, что делает его целесообразной альтернативой антимикробным химиотерапевтическим препаратам (Almant et al., 2011; Chorell et al., 2012; Richards et al., 2012; Spaulding C.N. et al., 2017).

Хорошо известен антиадгезивный эффект клюквенного сока в отношении инфекций мочеполовых путей. Защитный эффект достигается за счет антиадгезивных свойств соединений, входящих в состав клюквенного сока – высокомолекулярных полифенолов и проантоцианидинов (Labrecque et al., 2006; Shmueli et al., 2012). Проантоцианидины подавляют адгезию и коагрегацию UPEC, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* (Burger et al., 2000, 2002). Механизм действия полифенолов и проантоцианидинов заключается в связывании с пилиями бактерий, что затрудняет адгезию и формирование биопленки (Toivanen et al., 2009; O'May, Tufenkji, 2011).

Для борьбы с адгезией и формированием биопленки *Campylobacter jejuni* используется экстракт можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis*). Плоды можжевельника эффективно ингибируют адгезию *C. jejuni* к полистиролу, а также формирование биопленки на ранней стадии (Klančnik et al., 2018).

Обнаружена способность гликозидгидролаз из морских гидробионтов прерывать адгезию *C. diphtheriae* к клеткам буккального эпителия. Показано, что деградация углеводов, экспрессированных на поверхности эукариотических клеток, или бактерий – гликозидгидролазами из морских гидробионтов, может изменять их структуру и нарушать уникальность и специфичность лектин-углеводного связывания, прерывая адгезию (Запорожец и др., 2010).

Известен механизм препятствия адгезии, заключающийся в использовании сахаров в качестве ложных мишеней для адгезинов бактерий. Слизь, выделяемая эпителием кишечника, действует как физический барьер против колонизации энтеропатогенами. Муциновые гликопротеины, содержащиеся в слизи, имитируют рецепторы эпителиальной поверхности. Они связывают бактерии, которые в дальнейшем удаляются из желудочно-кишечного тракта при физиологическом отслоении энтероцитов слизистой оболочки (Lillehoj et al., 2002; Lindén et al., 2009). Очищенный коровий муцин, получаемый из коровьего молока, эффективно предотвращает адгезию бак-

терий на клетках кишечного эпителия, избирательно подавляя прикрепление грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Salmonella typhimurium*), но не эффективен в подавлении адгезии грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*). Очищенный коровий муцин слабо влияет на отсоединение бактерий, ранее прикрепившихся к клеткам хозяина, поэтому может применяться скорее для профилактики, чем для лечения (Parker et al., 2010).

Грудное молоко так же содержит олигосахариды, в состав которых входят сиаловые кислоты, которые защищают младенца от колонизации бактериальными патогенами желудочно-кишечного тракта (Shof-Sweeney, Hutkins, 2009). Олигосахарид грудного молока дисиалилакто-N-тетраоза предотвращает некротический энтероколит у недоношенных новорожденных (Jantscher-Krenn et al., 2012).

Для борьбы с адгезией используются ингибиторы на пептидной основе, одним из которых является мультивалентная адгезивная молекула белка бактериальной поверхности MAM7. Она участвует в начальной стадии адгезии к рецепторам клеток хозяина (фибронектину и фосфатидной кислоте мембранных липидов) у таких видов, как энтеропатогенная *E. coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* (Krachler, Orth, 2011; Krachler et al., 2011). Полимерные гранулы на основе MAM7 были успешно использованы как антиадгезивное средство при лечении гнойных ран пациентов, инфицированных микроорганизмами со множественной резистентностью к антибактериальным препаратам (Krachler, Orth, 2011; Krachler et al., 2012a,b).

Для предотвращения адгезии можно использовать антитела или иммунные сыворотки против бактериальных адгезинов. Организм хозяина может быть иммунизирован для предотвращения адгезии бактериальным адгезином или его субъединичными компонентами, иммуногенным пептидным фрагментом отдельного адгезина или группы адгезинов бактериальной клетки, а также ДНК-вакциной, кодирующей адгезин или его компоненты.

*Streptococcus mutans* – один из главных этиологических факторов, вызывающих кариес зубов, выделяет поверхностный белковый стрептококковый антиген (SA, *Streptococcus group A*) I/II, который связывается с сиаловыми рецепторами, адсорбированными на гидроксипатитовой матрице поверхности зуба. Блокада адгезина SA I/II соответствующими моноклональными антителами против SA I/II способна предотвратить колонизацию *S. mutans* поверхности зубов и полости рта и, как следствие, развитие кариеса зубов у приматов и людей (Younson, Kelly, 2004).

Иммунизация мышей основным адгезином T2544 возбудителя брюшного тифа (*Salmonella enterica* серотип Typhi) способствовала 10-кратному

увеличению LD<sub>50</sub> индукции специфического IgG в сыворотке и секреторного IgA в кишечнике, интенсификации процессов фагоцитоза и комплементопосредованного лизиса сальмонелл. Однако иммунизация T2544 полностью не предотвращала развитие заболевания, что, вероятно, обусловлено наличием других структур, таких как пили типа IV, способствующих проникновению возбудителя в клетку (Bravo et al., 2011; Ghosh et al., 2011; Wagner, Hensel, 2011).

Для предотвращения колонизации тонкого кишечника кроликов энтеротоксигенной и энтерогеморрагической *E. coli* использовали вакцину, состоящую из гибридного белка основной субъединицы фимбриальных адгезинов, эпитопа из субъединицы В термолabile токсина и субъединицы А шига-токсина (Zhang C., Zhang W., 2010). Иммунизация этой вакциной вызывала выработку антител, направленных на нейтрализацию токсина и блокаду адгезинов *E. coli*. Заражение дважды иммунизированных мышей летальной дозой штамма энтерогеморрагической *E. coli* O157:H7 не вызвало развития заболевания (Gao et al., 2011).

Иммунизация фимбриальными антигенами FimH *E. coli* позволила снизить колонизацию слизистой оболочки мочевого пузыря более чем на 99% у лабораторных мышей (Langermann et al., 1997). Иммунизация обезьян фимбриальными антигенами FimH в сочетании с адьювантом вызывала формирование выраженного гуморального иммунного ответа и защищала 3/4 животных от последующего заражения UPEC (Langermann et al., 2000). Результаты клинических исследований по сравнению эффективности профилактической вакцинации и профилактической терапии антибиотиками показали, что вакцинация более эффективна для снижения частоты, длительности и тяжести рецидивов инфекций мочеполовой системы (Lorenzo-Gomez et al., 2013).

Для лечения инфекций, вызванных штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, обладающих устойчивостью к антибактериальным и дезинфицирующим препаратам, разработана антиадгезивная вакцина на основе элементов пептидной структуры бактериальных пилей и соответствующий лекарственный препарат моноклональных антител (Cachia, Hodges, 2003). Эти препараты при введении в организм лабораторных мышей эффективны против многих штаммов *P. aeruginosa* (Sheth et al., 1995), причем уровень иммунного ответа к ним зависит от конформационной структуры иммунного пептида (Cachia, Hodges, 2003).

Для формирования эффективного иммунного ответа необходимо обеспечить представление бактериальных антигенов и их эпитопов в составе вакцинных препаратов в физиологической конформации. Рекомбинантный штамм *Salmo-*

*nella typhimurium* с экспрессированными на поверхности фимбриальными антигенами *E. coli* (K88ab, K88ac, FedA, FedF) предотвращал диарею у поросят при иммунизации свиней во время беременности (Hug, Lee, 2012; Hug et al., 2012). При использовании таких вакцин необходим тщательный контроль реверсии патогенных свойств генетически модифицированных штаммов микроорганизмов (Frey, 2007).

ДНК-вакцины содержат ДНК, кодирующую производные от патогена антигены, способные вызывать формирование как клеточного, так и гуморального иммунитета при введении в организм хозяина (Arciola et al., 2009). ДНК-вакцины разработаны для профилактики стафилококковой инфекции. Присоединение *S. aureus* к клеткам хозяина осуществляется с помощью поверхностных белков, связывающихся с белками внеклеточного матрикса с чрезвычайно высокой специфичностью. ДНК-вакцина на основе коллагенсвязывающего белка – основного адгезина *S. aureus* при иммунизации мышей линии Balb/c способствовала формированию как клеточного, так и гуморального иммунитета. Несмотря на то, что антитела к коллагенсвязывающему белку распознают цельные клетки бактерий и подавляют адгезию в лабораторных условиях, они оказались не способны защитить мышей от внутриперитонеального заражения *S. aureus* (Therrien et al., 2007). Полипротеиновая ДНК-вакцина против *S. aureus*, состоящая из нескольких плазмид с экспрессией фактора слипания A (ClfA), белка A (FnBPA), связывающего фибронектин, и сортазы (Srt), вызывала как выработку антител, так и формирование клеточного иммунного ответа. Этот препарат обеспечивал частичную защиту от штамма *S. aureus* Sa042 и полную защиту от реактивного артрита после экспериментального заражения культурой *S. aureus* штамма Newman (Gaudreau et al., 2007).

Помимо поиска эффективных препаратов для антиадгезивной терапии важным является и разработка режимов ее использования. Предложен алгоритм лечения раневой инфекции крыс, вызванной *P. aeruginosa*, с помощью мультивалентной адгезивной молекулы белка бактериальной поверхности MAM7, связанной с микроэлементами полистирола (Paul et al., 2018). Установлено, что терапевтический эффект MAM7 обусловлен ее способностью ингибировать адгезию бактерий путем конкуренции за рецепторы на клетках хозяина. MAM7, проявляя антиадгезивный эффект, тем самым значительно уменьшает скорость размножения клеток бактерий. Посредством разработанной математической модели показано, что наиболее выраженный эффект лечения раневой инфекции достигался при непрерывной обработке раны MAM7 и удалении образующегося экссудата. Такой метод лечения позволил устранить или значительно снизить бактериальную нагрузку.

## ПРЕИМУЩЕСТВА АНТИАДГЕЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Антиадгезивная терапия имеет определенные преимущества перед традиционной антибактериальной химиотерапией. Важное значение имеет тот факт, что к препаратам для антиадгезивной терапии не формируется резистентность у бактерий. Это связано, прежде всего, с тем, что антиадгезивные препараты ингибируют только связывание бактерий с клетками организма хозяина, не влияя на жизнеспособность микроорганизмов. При этом антиадгезивные средства эффективны в отношении штаммов бактерий как чувствительных, так и резистентных к антибиотикам. Генетические различия между адгезинами патогенных и условно-патогенных бактерий, а также различных штаммов микроорганизмов одного вида могут быть использованы при разработке антиадгезивных препаратов с видовой и штаммовой специфичностью. Бактериальные адгезины, в основном, демонстрируют значительную степень неизменности, что делает их хорошими кандидатами на роль вакцин (Wizemann et al., 1999; Ofek et al., 2003). Интерес представляет проведение отдельных точечных мутаций в бактериальных адгезинах для изменения тканевого тропизма бактерий к клеткам хозяина. Препараты для антиадгезивной терапии стабильны в физиологических условиях. Поскольку антиадгезивные соединения не обладают бактерицидной активностью, при их использовании не происходит разрушения бактериальных клеток, сопровождающегося высвобождением бактериальных эндотоксинов, оказывающих негативное воздействие на здоровье пациентов. При этом инфицирование интактными, но утратившими способность к адгезии патогенными микроорганизмами, стимулирует выработку иммунитета в организме хозяина, защищая его от повторного заражения и ускоряя иммунологический клиренс бактерий. Антиадгезивные антитела способны выступать в роли опсонинов, интенсифицируя фагоцитоз, и вызывать обусловленный комплементом бактериолиз патогенов (Ghosh et al., 2011).

## ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИАДГЕЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Существуют и определенные проблемы, связанные с использованием антиадгезивных средств. Известно, что большинство патогенных бактерий во время инфекционного процесса экспрессирует на своей поверхности одновременно несколько различных типов адгезинов. Процесс адгезии, помимо адгезинов, может быть обусловлен и другими факторами, такими как гидрофобность и липофильность клеточной поверхности, а также силой механических взаимодействий. Важной составляющей в процессе предотвращения адгезии является до-

стижение высокой прочной связи между бактериальными клетками и антиадгезивными препаратами. В качестве эффективных средств антиадгезивной терапии необходимо использовать вещества, обладающие широким спектром блокирующей активности относительно всех факторов адгезии инфицирующего микроорганизма. Антиадгезивный препарат должен обладать способностью одновременно блокировать не один, а несколько различных адгезинов бактерий. В этом отношении интерес представляет азоксимер бромид (полиоксидоний), обладающий разнообразной фармакологической активностью, в том числе, иммуномодулирующей, мембранопротекторной, детоксицирующей, антиоксидантной (Харсеева и др., 2009).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка современных подходов к прерыванию адгезии микроорганизмов с использованием средств антиадгезивной терапии является эффективным способом лечения и профилактики бактериальных инфекций, особенно, вызванных полирезистентными к противомикробным химиотерапевтическим препаратам микроорганизмами. В перспективе интересным направлением представляется разработка препаратов, сочетающих в себе вещества с антибактериальной и антиадгезивной активностью, что позволит более эффективно предотвращать образование бактериальных биопленок.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Несвижский Ю.В., Нечаев Д.Н. Учение об инфекции / Ред. А.А. Воробьев. М.: Издательский дом "Русский врач", 2000. 82 с.
- Запорожец Т.С., Макаренко И.Д., Бакунина И.Ю. и др. Ингибирование адгезии *S. diphtheriae* к букальному эпителию человека гликолиз гидролазами из морских гидробионтов // Биомед. химия. 2010. Т. 56. № 3. С. 350–358.
- Леонов В.В., Миронов А.Ю. Железо и микроорганизмы. Ханты-Мансийск: Печатный мир г. Ханты-мансийск, 2016. 190 с.
- Миронов А.Ю., Леонов В.В. Железо, вирулентность и межмикробные взаимодействия условно-патоген-

- ных микроорганизмов // Успехи соврем. биол. 2016. Т. 136. № 3. С. 285–294.
- Харсеева Г.Г., Маскаленко Е.П., Алутина Э.Л., Бревдо А.М. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheriae* // Журн. микробиол. эпидем. иммунобиол. 2009 Т. 2. С. 11–15.
- Харсеева Г.Г., Фролова Я.Н., Миронов А.Ю. Биопленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135. № 4. С. 346–354.
- Almant M., Moreau V., Kovensky J. et al. Clustering of *Escherichia coli* type-1 fimbrial adhesins by using multimeric heptyl  $\alpha$ -Dmannoside probes with a carbohydrate core // Clustering of Chem. 2011. V. 36. № 17. P. 10029–10038.
- Arciola C.R., Speziale P., Montanaro L. Perspectives on DNA vaccines. Targeting staphylococcal adhesins to prevent implant infections // J. Artif. Organs. 2009. V. 32. № 9. P. 635–641.
- Braga P.C., Sasso M.D., Sala M.T. Sub-MIC concentrations of cefodizime interfere with various factors affecting bacterial virulence // J. Antimicrob. Chemother. 2000. V. 45. № 1. P. 15–25.
- Brannon JR, Hadjifrangiskou M. The arsenal of pathogens and antivirulence therapeutic strategies for disarming them // Drug. Des. Dev. Ther. 2016. V. 10. P. 1795–1806.
- Bravo D., Blondel C.J., Hoare A. et al. Type IV (B) pili are required for invasion but not for adhesion of *Salmonella enterica* serovar Typhi into BHK epithelial cells in a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-independent manner // Contreras. I. Microb. Pathog. 2011. V. 51. № 5. P. 373–377.
- Burger O., Ofek I., Tabak M. et al. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000. V. 29. № 4. P. 295–301.
- Burger O., Weiss E., Sharon N. et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2002. V. 42 (Suppl). № 3. P. 279–284.
- Cachia P.J. Hodges R.S. Synthetic peptide vaccine and antibody therapeutic development: prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* // Biopolymers. 2003. V. 71. № 2. P. 141–168.
- Cho J.A., Chinnapen D.J., Aamar E. et al. Insights on the trafficking and retro-translocation of glycosphingolipid-binding bacterial toxins // Front. Cell Infect. Microbiol. 2012. № 2. P. 51.
- Chorell E., Pinkner J.S., Bengtsson C. et al. Mapping pilicide anti-virulence effect in *Escherichia coli*, a comprehensive structure-activity study // Bioorg. Med. Chem. 2012. V. 20. № 9. P. 3128–3142.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone // Drugs Exp. Clin. Res. 2002. V. 28. № 2–3. P. 75–82.
- Escaich S. Novel agents to inhibit microbial virulence and pathogenicity // Expert Opin. Ther. Pat. 2010. V. 20. № 10. P. 1401–1418.
- Frey J. Biological safety concepts of genetically modified live bacterial vaccines // Vaccine. 2007. V. 30. № 25. P. 5598–5605.
- Gao X., Cai K., Li T. et al. Novel fusion protein protects against adherence and toxicity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> in mice // Vaccine. 2011. V. 38. № 29. P. 6656–6663.
- Gaudreau M.C., Lacasse P., Talbot B.G. Protective immune responses to a multi-gene DNA vaccine against *Staphylococcus aureus* // Vaccine. 2007. V. 25. № 5. P. 814–824.
- Ghosh S., Chakraborty K., Nagaraja T. et al. An adhesion protein of *Salmonella enterica* serovar Typhi is required for pathogenesis and potential target for vaccine development // PNAS USA. 2011. V. 108. № 8. P. 3348–3353.
- Gomes D.L., Peixoto R.S., Barbosa E.A. et al. SubMICs of penicillin and erythromycin enhance biofilm formation and hydrophobicity of *Corynebacterium diphtheriae* strains // J. Med. Microbiol. 2013. V. 62. Pt. 5. P. s754–760.
- Hartlova A., Cerveny L., Hubalek M. et al. Membrane rafts: a potential gateway for bacterial entry into host cells // Microbiol. Immunol. 2010. V. 54. № 4. P. 237–245.
- Hur J., Lee J.H. Development of a novel live vaccine delivering enterotoxigenic *Escherichia coli* fimbrial antigens to prevent post-weaning diarrhea in piglets // Vet. Immunol. Immunopathol. 2012. V. 146. № 3–4. P. 283–288.
- Hur J., Stein B.D., Lee J.H. A vaccine candidate for post-weaning diarrhea in swine constructed with a live attenuated *Salmonella* delivering *Escherichia coli* K88ab, K88ac, FedA, and FedF fimbrial antigens and its immune responses in a murine model // Can. J. Vet. Res. 2012. V. 76. № 3. P. 186–194.
- Jantscher-Krenn E., Zherebtsov M., Nissan C. et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotizing enterocolitis in neonatal rats // Gut. 2012. V. 61. № 10. P. 1417–1425.
- Klančnik A., Zorko Š., Toplak N. et al. Antiadhesion activity of juniper (*Juniperus communis* L.) preparation against *Campylobacter jejuni* evaluated with PCR-based methods // Phytother. Res. 2018. V. 32. № 3. P. 542–550.
- Krachler A.M., Orth K. Functional characterization of the interaction between bacterial adhesin multivalent adhesion molecule 7 (MAM7) protein and its host cell ligands // J. Biol. Chem. 2011. V. 286. № 45. P. 38939–38947.
- Krachler A.M., Ham H., Orth K. Outer membrane adhesion factor multivalent adhesion molecule 7 initiates host cell binding during infection by gram-negative pathogens // PNAS USA. 2011. V. 108. № 28. P. 11614–11619.
- Krachler A.M., Ham H., Orth K. Turnabout is fair play: use of the bacterial multivalent adhesion molecule 7 as an antimicrobial agent // Virulence. 2012a. V. 3. № 1. P. 68–71.
- Krachler A.M., Mende K., Murray C., Orth K. In vitro characterization of multivalent adhesion molecule 7-based inhibition of multidrug-resistant bacteria isolated from



- wounded military personnel // *Virulence*. 2012b. V. 3. № 4. P. 389–399.
- Labrecque J., Bodet C., Chandad F., Grenier D. Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2006. V. 58. № 2. P. 439–443.
- Langermann S., Möllby R., Burlein J.E. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli* // *J. Infect. Dis.* 2000. V. 181. № 2. P. 774–778.
- Langermann S., Palaszynski S., Barnhart M. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination // *Science*. 1997. V. 276. № 5312. P. 607–611.
- Lillehoj E.P., Kim B.T., Kim K.C. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* flagellin as an adhesin for Muc1 mucin // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002. V. 282. № 4. P. 751–756.
- Lindén S.K., Sheng Y.H., Every A.L. et al. MUC1 limits *Helicobacter pylori* infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5 № 10. P. e1000617.
- Lorenzo-Gómez M.F., Padilla-Fernández B., García-Criado F.J. et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics // *Int. Urogynecol. J.* 2013. V. 24. № 1. P. 127–134.
- O'May C., Tufenkji N. The swarming motility of *Pseudomonas aeruginosa* is blocked by cranberry proanthocyanidins and other tannin-containing materials // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. V. 77. № 9. P. 3061–3067.
- Ofek I., Hasty D.L., Sharon N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. V. 38. P. 181–191.
- Parker P., Sando L., Pearson R. et al. Bovine Muc1 inhibits binding of enteric bacteria to Caco-2 cells // *Glycoconj. J.* 2010. V. 27. № 1. P. 89–97.
- Pastores G.M., Barnett N.L., Kolodny E.H. An openlabel, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment // *Clin. Ther.* 2005. V. 27. № 8. P. 1215–1227.
- Paul A. R., Ryan M., Huebinger E.K. et al. Predictive modelling of a novel anti-adhesion therapy to combat bacterial colonisation of burn wounds // *PLoS Comput. Biol.* 2018. V. 14. № 5. P. e1006071.
- Pompilio A., Catavittello C., Piccioni C. et al. Subinhibitory concentrations of moxifloxacin decrease adhesion and biofilm formation of *Stenotrophomonas maltophilia* from cystic fibrosis // *J. Med. Microbiol.* 2010. V. 59. № 1. P. 76–81.
- Radin N.S. Preventing the binding of pathogens to the host by controlling sphingolipid metabolism // *Microbes Infect.* 2006. V. 8. № 3. P. 938–945.
- Richards S.J., Jones M.W., Hunaban M. et al. Probing bacterial-toxin inhibition with synthetic glycopolymers prepared by tandem post-polymerization modification: role of linker length and carbohydrate density // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. V. 51. № 31. P. 7812–7816.
- Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1760. № 4. P. 527–537.
- Sheth H.B., Glasier L.M., Ellert N.W. et al. Development of an anti-adhesive vaccine for *Pseudomonas aeruginosa* targeting the C-terminal region of the pilin structural protein // *Biomed. Pept. Prot. Nucl. Acids.* 1995. V. 1. № 3. P. 141–148.
- Shmueli H., Ofek I., Weiss E.I. et al. Cranberry components for the therapy of infectious disease // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2012. V. 23. № 2. P. 148–152.
- Shoaf-Sweeney K.D., Hutkins R.W. Adherence, antiadherence, and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host // *Adv. Food Nutr. Res.* 2009. V. 55. P. 101–161.
- Spaulding C.N., Klein R.D., Ruer S. et al. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist // *Nature*. 2017. V. 546 (7659). P. 528–532.
- Spaulding A., Takroui K., Mahalingam P. et al. Compound design guidelines for evading the efflux and permeation barriers of *Escherichia coli* with the oxazolidinone class of antibacterials: test case for a general approach to improving whole cell gram-negative activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. V. 27. № 23. P. 5310–5321.
- Svensson M., Frendeus B., Butters T. et al. Glycolipid depletion in antimicrobial therapy // *Mol. Microbiol.* 2003. V. 47. № 2. P. 453–461.
- Svensson M., Platt F.M., Svanborg C. Glycolipid receptor depletion as an approach to specific antimicrobial therapy // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. V. 258. № 1. P. 1–8.
- Therrien R., Lacasse P., Grondin G., Talbot B.G. Lack of protection of mice against *Staphylococcus aureus* despite a significant immune response to immunization with a DNA vaccine encoding collagen-binding protein // *Vaccine*. 2007. V. 25. № 7. P. 5053–5061.
- Toivanen M., Rynänen A., Huttunen S. et al. Binding of *Neisseria meningitidis* pili to berry polyphenolic fractions // *J. Agric. Food Chem.* 2009. V. 57. № 8. P. 3120–3127.
- Wagner C., Hensel M. Adhesive mechanisms of *Salmonella enterica* // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 715. P. 17–34.
- Wizemann T.M., Adamou J.E., Langermann S. Adhesins as targets for vaccine development. // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. V. 5. № 3. P. 395–403.
- Wojnicz D., Jankowski S. Effects of subinhibitory concentrations of amikacin and ciprofloxacin on the hydrophobicity and adherence to epithelial cells of uropathogenic *Escherichia coli* strains // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007. V. 29. № 6. P. 700–704.
- Younson J., Kelly C. The rational design of an anticaries peptide against *Streptococcus mutans* // *Mol. Divers.* 2004. V. 8. № 2. P. 121–126.
- Zhang C., Zhang W. *Escherichia coli* K88ac fimbriae expressing heat-labile and heat-stable (STa) toxin epitopes elicit antibodies that neutralize cholera toxin and STa toxin and inhibit adherence of K88ac fimbrial *E. coli* // *Clin. Vacc. Immunol.* 2010. V. 17. № 12. P. 1859–1867.

## Suppression of Bacterial Adhesion: Modern Approaches, Problems and Prospects

G. G. Kharseeva<sup>a, \*</sup>, A. Yu. Mironov<sup>b</sup>, A. A. Alieva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Rostov-on-Don State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

<sup>b</sup>Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology,  
Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

\*e-mail: galinagh@bk.ru

Received April 11, 2019

Revised April 20, 2019

Accepted April 22, 2019

The paper is devoted to the analysis of problems related to bacterial infections as well as modern approaches to the suppression of bacterial adhesion. Development of an infection depends upon the pathogen's ability to colonize the surface of epithelial cells of the host organism and reach deeper tissues and organs. Initial stage in the development of any bacterial infection is manifested in pathogenic attachment – microbial adhesion to the surface of host cells. Adhesion specifics are determined by complementary microbial structures and eukaryotic cells of the host sensitive thereto. Infection development may be stopped during any of its stages. To interrupt infection during the initial phase, i. e. adhesion, a promising solution is found in using various antiadhesive therapy means (subinhibitory doses of antibacterial drugs, inhibitors of ferments, sugars, glycomimetics, peptide-like substances, cranberry juice, juniper extract, etc.). Additionally, adhesion may be inhibited by introducing in the organism vaccine formulations stimulating production of specific antibodies to bacterial adhesins or ready antibodies offered as commercial products containing antisera or immunoglobulins. Development of modern approaches to interruption of microorganic adhesion using antiadhesive therapy formulations is an efficient method of treatment and prevention of bacterial infections, particularly those caused by microorganisms polyresistant to antimicrobial chemotherapeutical drugs.

*Keywords:* adhesion, bacterial adhesins, antiadhesive therapy, adhesin receptors