

УДК 579.66

DOI: 10.33284/2658-3135-104-2-8

Наночастицы металлов как потенциальные ингибиторы систем «Quorum sensing» у бактерий (обзор)

Л.В. Власенко, Д.Б. Косян

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (г. Оренбург)

Аннотация. Изучение ингибиторов системы «Quorum sensing» в настоящее время является актуальным направлением исследований. Соединения, которые способны блокировать систему «quorum sensing», могут быть применены в качестве новых антибактериальных агентов, поскольку принимают главное участие в регулировании вирулентности устойчивых к лекарствам патогенных бактерий. Потенциальными ингибиторами системы «quorum sensing» являются наночастицы металлов. Данная активность описана для наночастиц серебра, золота, диоксида титана, диоксида кремния, оксида цинка. В обзоре представлен обобщённый материал, содержащий современную информацию зарубежных авторов об использовании наночастиц как ингибиторов системы «quorum sensing» у бактерий.

Ключевые слова: quorum sensing, патогенные бактерии, биоплёнки, наночастицы.

UDC 579.66

Metal nanoparticles as potential inhibitors of «Quorum sensing» systems in bacteria (review)

Lyudmila V Vlasenko, Dianna B Kosyan

Federal Research Centre of Biological System and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Orenburg, Russia)

Summary. The study of inhibitors of «Quorum sensing» system is currently an important area of research. Compounds that are able to block the «quorum sensing» system can be used as new antibacterial agents, since they are mainly involved in regulating the virulence of drug-resistant pathogenic bacteria. Potential inhibitors of the «quorum sensing» system are metal nanoparticles. This activity is described for silver, gold, titanium dioxide, silicium dioxide, and zinc oxide nanoparticles. The review presents a generalized material containing modern information from foreign authors on the use of nanoparticles as inhibitors of the «quorum sensing» system in bacteria.

Key words: quorum sensing, pathogenic bacteria, biofilms, nanoparticles.

Введение.

Многие микроорганизмы используют различные системы межклеточной коммуникации, более известной как «Quorum sensing» (QS), для синхронизации процессов экспрессии генов, регулирующих синтез факторов вирулентности, образование биоплёнок, производство сидерофоров и протеаз (Rémy V et al., 2018). До 80 % таких бактерий являются возбудителями инфекционных болезней у человека и животных (Jamal M et al., 2018), что представляет большую проблему для сферы здравоохранения и ветеринарии (Baloch Z et al., 2018), а часть обычно сосуществуют, образуя многовидовые сообщества внутри хозяина, например, в ротовой полости или желудочно-кишечном тракте (Munir S et al., 2020).

В связи с этим поиск альтернативных подходов к борьбе с патогенными бактериями, обладающими системами QS остается актуальной задачей. Согласно недавним исследованиям, наночастицы металлов могут выступать в качестве ингибиторов QS (Wolska KI et al., 2017).

Варианты систем «Quorum sensing», их роль в патогенезе бактерий.

Главными компонентами QS системы являются низкомолекулярные сигнальные молекулы – аутоиндукторы (АИ) и взаимодействующие с ними рецепторные белки. Уровень АИ в среде про-

порционален количеству бактерий, присутствующих в ней. С увеличением плотности бактериальной популяции до определённого уровня концентрация АИ достигает порогового значения, что приводит к формированию комплекса «рецепторный белок–АИ», который взаимодействует с промоторными областями оперонов и запускает экспрессию целевых генов у бактерий (Wolska KI et al., 2017).

QS встречается у многих видов как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Известные в настоящее время системы QS можно разделить на несколько типов, различающихся главным образом химической природой АИ: 1) системы QS I типа (LuxI/LuxR-типа), в которых индукторами служат ацилированные гомосеринлактоны (АГЛ); 2) системы QS II типа, в качестве АИ выступают производные фуранонов; 3) системы QS, в которых задействованы АИ олигопептидной природы, характерны для грамположительных микроорганизмов; 4) системы QS, использующие АИ иной природы (Rémy B et al., 2018).

Система QS I типа характерна для грамотрицательных бактерий, которые преимущественно являются патогенами растений, животных и человека, в том числе *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Chromobacterium spp.*, *Vibrio spp.* (Whiteley M et al., 2017). Среди них наиболее изучены системы QS *Pseudomonas aeruginosa*, которая вызывает тяжёлые заболевания дыхательных путей у человека, а также некоторые формы мастита крупного рогатого скота. Под контролем QS *P. aeruginosa* находится множество факторов вирулентности, таких как эластаза, протеаза, экзотоксины А и S, рамнолипидные биосурфактанты и фосфолипаза (Furiga A et al., 2015). QS-система *Burkholderia cepacia* участвует в синтезе экзопротеаз и сидерофоров.

Система QS II типа была впервые обнаружена у морской люминесцирующей бактерии *Vibrio harveyi*, а также характерна для патогенных и условно-патогенных нелюминесцирующих бактерий, в том числе *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli* O157, *Salmonella typhimurium* и *V. cholera* (Xavier KB and Bassler BL, 2003).

Системы QS, в которых задействованы АИ олигопептидной природы, присущи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и др. (Kim MK et al., 2017; Miller EL et al., 2018). *S. aureus* является представителем нормальной микрофлоры кожи. При нарушении эпителиального барьера способен вызвать кожные заболевания, приводящие к пневмонии, бактериемии и сепсису (Rutherford ST and Bassler BL, 2012). Также этот вид микроорганизмов является основной причиной внутрибольничных инфекций. Среди животных данный штамм часто провоцирует маститы у коров (Melchior MB et al., 2009). Его способность вызывать заболевание зависит от экспрессии множества молекул адгезии, токсинов и соединений, влияющих на иммунную систему, а QS регулирует экспрессию генов, кодирующих эти факторы вирулентности.

Системы QS, использующие АИ иной природы, характерны для многих грамотрицательных бактерий и отличаются большим разнообразием сигнальных молекул (Hawver LA et al., 2016), включающих хинолоны *P. aeruginosa* (Heeb S et al., 2011), аспарагиновую кислоту энтерогеморрагической *E. coli* (Kendall MM and Sperandio V, 2007), кетоны *Vibrio spp.* и *Legionella spp.* (Tiaden A and Hilbi H, 2012).

Под контролем QS находятся процессы, способствующие адаптации бактерий к изменяющимся условиям среды, в том числе синтез антибиотиков, пигментов, биолюминесценция, перенос плазмид (Diggle SP et al., 2007), а также синтез факторов вирулентности у патогенных бактерий (Remy B et al., 2018) и образование биоплёнок (Diggle SP et al., 2007). Так, например, QS система LuxI/LuxR *V. fischeri* регулирует её способность к биолюминесценции (Gonzalez JE and Keshavan ND, 2006), QS система CviI/CviR *C. violaceum* отвечает за синтез пигмента виолацеина и образование биоплёнки (Devescovi G et al., 2017), QS система LasI/LasR, RhII/RhlR, QscR, PqsABCD *P. aeruginosa* способствует синтезу факторов вирулентности и пигмента пиоционина, а также образованию биоплёнки (Lee J and Zhang L, 2015).

Ингибирование QS определяется термином «Quorum quenching» (QQ) (Dong YH et al., 2002). На сегодняшний день известно несколько путей ингибирования QS систем, а именно: подавление синтеза АИ, внеклеточное связывание АИ, химическая деградация АИ и интерференция с

АИ за связывание с рецепторными белками. В качестве ингибиторов QS описаны фитохимические экстракты растений (Pejin B et al., 2015; Paul D et al., 2018), циклодекстрины (Kato N et al., 2007), специфические ферменты бактерий и высших организмов – лактоназы, ацилазы и оксидоредуктазы (Lin YH et al., 2003). Физические факторы (рН и температура) также могут оказывать влияние на систему QS (Delalande L et al., 2005).

Недавние исследования определили широкий спектр QS-ингибиторов, которые в сочетании с уже известными антибактериальными средствами демонстрировали синергетический эффект. Однако в клинических испытаниях подобного результата достигнуто не было (Defoirdt T et al., 2013; Kalia VC et al., 2014). Это определяет необходимость поиска новых QQ-агентов, в качестве которых могут выступать наночастицы металлов ввиду их необычных физико-химических характеристик (Qais FA et al., 2018).

Наночастицы: типы, свойства и способы получения.

Наночастицы – это природные или химически синтезированные образования, имеющие размеры не более 100 нм (Bakand S and Hayes A, 2016).

Наночастицы обладают комплексом физических и химических свойств, которые значительно отличаются от свойств этого же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. Это связано с большей удельной поверхностью наночастиц (по отношению к объёму), что выражается в увеличении их адсорбционной ёмкости, химической реакционной способности и каталитических свойств (Dong J and Ma Q, 2015).

Наночастицы классифицируются в зависимости от размера, морфологии, химического состава, однородности и агломерации (Ealia AM and Saravanakumar MP, 2017; Saleh TA, 2020). Одним из общепринятых считается деление наночастиц по составу, согласно которому различают органические, неорганические и углеродные наночастицы (Ealias AM and Saravanakumar MP, 2017). Органические наночастицы (дендримеры, мицеллы, липосомы) являются биоразлагаемыми и нетоксичными, а некоторые из них (мицеллы и липосомы) имеют полую сердцевину. К неорганическим наночастицам относятся наночастицы металлов и их оксиды. Наночастицы оксидов металлов отличаются по свойствам от своих металлических аналогов. Так, например, оксид железа (Fe_2O_3), получаемый в результате окисления железа (Fe) в присутствии кислорода при комнатной температуре, обладает большей реакционной способностью. Углеродные наночастицы представляют собой наночастицы, состоящие только из атомов углерода, среди которых наиболее известны графен, углеродные нановолокна, углеродные нанотрубки и фуллерены (Ealias AM and Saravanakumar MP, 2017). Такие наночастицы характеризуются высокой прочностью, хорошей тепло- и электропроводностью (Feng L et al., 2014).

Наночастицы образуются в ходе многих естественных процессов, в том числе фотохимических реакций, извержений вулканов, лесных пожаров. Промышленный синтез наночастиц осуществляют с использованием двух принципиально разных методов: конструктивный (химическое осаждение из паровой фазы, пиролиз, биосинтез) и деструктивный (механическое измельчение, распыление, термическое разложение) (Ealias AM and Saravanakumar MP, 2017; Khan I et al., 2019). Активное производство наночастиц требует детального изучения их биологической активности в отношении живых организмов.

Проблемы практического использования наночастиц. Многие вещества, совершенно безопасные в обычной форме, становятся чрезвычайно токсичными и опасными после измельчения их до наноразмеров и, как следствие, приобретают новые, неприсущие им ранее свойства (Dong J and Ma Q, 2015). Это способствует проявлению ими биологической активности в отношении бактерий, водорослей, растений, беспозвоночных, рыб, млекопитающих и человека (Navarro E et al., 2008; Naque E and Ward AC, 2018). Механизм действия наночастиц главным образом заключается в непосредственном контакте с клеточной стенкой бактерий (Wang L et al., 2017). Это сопровождается нарушением целостности бактериальной мембраны и/или образованием активных форм кислорода (АФК) (Gold K et al., 2018).

Использование наночастиц в биомедицине является многообещающим направлением. Однако есть риск того, что некоторые наночастицы могут оказаться токсичными для разного вида клеток (в том числе здоровых). Подобная ситуация побуждает к углублённому изучению эффектов таких наноматериалов *in vivo*, что позволит прогнозировать их дальнейшее действие на живые системы (Liu Y et al., 2013; Bahadar H et al., 2016).

Наночастицы как ингибиторы системы «Quorum sensing».

Исследования, направленные на изучение наночастиц как ингибиторов QS, относительно немногочисленны. По имеющимся данным установлено, что наночастицы могут проявлять QQ-эффект для борьбы с патогенными бактериями через подавление синтеза АИ, внеклеточное связывание АИ и блокирование комплекса «сигнальная молекула–рецепторный белок» (Sadekuzzaman M et al., 2015).

В данном направлении широкую известность приобрели наночастицы серебра (Ag). Серебро использовалось в качестве лечебного средства из-за сильного антимикробного потенциала с древних времён, но с открытием антибиотиков его использование было сведено к минимуму (Chen X and Schluesener HJ, 2008). Наночастицы Ag обладают широким спектром антибактериальной активности в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* и *B. cereus* (Khurana C et al., 2016).

В экспериментах на *P. aeruginosa* доказано, что наночастицы Ag ингибируют синтез АИ (АГЛ) и инактивируют систему LasI и RhlI, что приводит к блокированию экспрессии генов вирулентности, контролируемых QS (Ali SG et al., 2017). Наночастицы Ag, синтезированные с использованием экстракта свежих листьев *Cymbopogon citratus* (челнобородник лимонный, лемонграсс), средний размер которых составил 32 нм, способствовали ингибированию QS и образованию биоплёнки *S. aureus* (Masurkar SA et al. 2012). А наночастицы Ag, синтезированные с использованием экстракта корня *Vetiveria zizanioides* (ветиверия цизаниевидная), блокируют синтез факторов вирулентности (продигиозин, протеаза, липаза) и экзополисахаридов, а также образование биоплёнки у *Serratia marcescens*, что было подтверждено результатами транскриптомного анализа (Ravindran D et al., 2018).

Меньшей QQ активностью обладают наночастицы золота (Au) (Vijayan SR et al., 2014). Основным преимуществом наночастиц Au является простота их получения методом химического восстановления и снижение токсичности по сравнению с другими наночастицами (Capek I, 2013). Антибактериальная активность наночастиц Au изучена в отношении многих бактерий, в том числе устойчивых к метициллину *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium* (Lima E et al., 2013; Li X et al., 2014).

При исследовании совместного действия наночастиц Au с ацил-гомосеринлактоназой на *Proteus* была продемонстрирована их анти-QS активность, проявляющаяся в изменении конформационной структуры сигнальных молекул (ГСЛ) (Vinoj G et al., 2015). В результате чего не происходило их взаимодействие с рецепторными регуляторными белками семейства LuxR, что приводило к ингибированию экспрессии QS-регулируемых генов (Bai F et al., 2008).

Широкое применение нашли также наночастицы диоксида титана (TiO₂) (Banerjee AN, 2011), обладающие антибактериальным действием в отношении устойчивых к метициллину *S. aureus* при воздействии ультрафиолетового излучения за счёт образования АФК (Shah MSAS et al., 2008). Имеются данные о QQ активности комплекса наночастиц «AgCl–TiO₂» в отношении *C. violaceum*. При их совместном действии зарегистрировано ингибирование синтеза пигмента виолацеина (Naik K and Kowshik M, 2014).

Биологическая активность наночастиц диоксида кремния (SiO₂) обусловлена образованием АФК, вызывающих повреждение ДНК и последующую гибель клеток (Chu Z et al., 2012). Установлено, что наночастицы SiO₂ (50 нм) в комплексе с молекулами β-циклодекстрина (133 нМ) усиливают способность последних перехватывать сигнальные молекулы (АГЛ) и вести в конечном итоге к тушению биолюминесценции *V. fischeri* (Miller KP, 2015).

Наночастицы оксида цинка (ZnO) имеют широкое применение в различных областях промышленности (Sabir S et al., 2014), при этом обладают антибактериальным действием (Shi LE et al.,

2014). QQ активность наночастиц ZnO была изучена в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов, больных муковисцидозом. Результаты исследований показали, что действие наночастиц ZnO приводит к снижению синтеза пиоцианина и эластазы, а также ингибирует образование биоплёнки (García-Lara B et al., 2015). Биологически синтезированные с использованием экстракта семян *Nigella sativa* (чёрный тмин) наночастицы ZnO вызывают подавление синтеза пигмента виолацеина *C. violaceum* и протеазы, эластазы и пиоцианина *P. aeruginosa* (Al-Shabib NA et al., 2016). Учёными установлено, что наночастицы цинка Zn, синтезированные с использованием экстракта листьев *Ochradenus baccatus* (охраденус ягодный), в субингибиторных концентрациях подавляют QS-регулируемое образование биоплёнок *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *C. violaceum* (Al-Shabib NA et al., 2018).

Выводы.

В последние годы соединения, способные ингибировать QS бактерий, вызывают всё больший интерес. Однако большинство из них не оказывают необходимых эффектов *in vivo*. Ввиду необычных физико-химических свойств наночастицы являются новым перспективным классом противомикробных соединений, также хорошо способных ингибировать систему QS, в том числе патогенных бактерий, что может оказаться полезным при лечении различных заболеваний животных и человека. В настоящее время данные о практическом применении наночастиц немногочисленны, так как они потенциально опасны для живых систем. Для более широкого использования наночастиц предоставляется необходимым оценить степень их безопасности *in vivo*.

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2021-2023 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0526-2019-0002)

Литература

1. Ali SG, Ansari MA, Jamal QMS, Khan HM, Jalal M, Ahmad H, Mahdi AA. Antiquorum sensing activity of silver nanoparticles in *P. aeruginosa*: an *in silico* study. *Silico Pharmacol.* 2017;5:12. doi: 10.1007/s40203-017-0031-3
2. Al-Shabib NA, Husain FM, Ahmed F, Khan RA, Ahmad I, Alsharaeh E, Khan MS, Hussain A, Rehman MT, Yusuf M, Hassan I, Khan JM, Ashraf GM, Alsalmeh A, Al-Ajmi MF, Tarasov VV, Aliev G. Biogenic synthesis of Zinc oxide nanostructures from *Nigella sativa* seed: prospective role as food packaging material inhibiting broad-spectrum quorum sensing and biofilm. *Sci Rep.* 2016;6:36761. doi: 10.1038/srep36761
3. Al-Shabib NA, Husain FM, Hassan I, Khan MS, Ahmed F, Qais FA, Oves M, Rahman M, Khan RA, Khan A, Hussain A, Alhazza IM, Aman S, Noor S, Ebaid H, Al-Tamimi J, Khan JM, Al-Ghadeer ARM, Khan MKA, Ahmad I. Biofabrication of zinc oxide nanoparticle from *Ochradenus baccatus* leaves: broad-spectrum antibiofilm activity, protein binding studies, and *In Vivo* toxicity and stress studies. *Advanced Nanomaterials for Biological Applications.* 2018;2018:8612158. doi: 10.1155/2018/8612158
4. Bahadar H, Maqbool F, Niaz K, Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iranian Biomedical Journal.* 2016;20(1):1-11. doi: 10.7508/ibj.2016.01.001
5. Bai F, Han Y, Chen J, Zhang XH. Disruption of quorum sensing in *Vibrio harveyi* by the AiiA protein of *Bacillus thuringiensis*. *Aquaculture.* 2008;274(1):36-40. doi: 10.1016/j.aquaculture.2007.11.024
6. Bakand S, Hayes A. Toxicological considerations, toxicity assessment, and risk management of inhaled nanoparticles. *J Mol Sci.* 2016;17(6):929. doi: 10.3390/ijms17060929
7. Baloch Z, Aslam B, Muzammil S, Khurshid M, Rasool MH, Ma K. Selection inversion: a probable tool against antibiotic resistance. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1903-1905. doi: 10.2147/IDR.S176759
8. Banerjee AN. The design, fabrication, and photocatalytic utility of nanostructured semiconductors: focus on TiO₂-based nanostructures. *Nanotechnol Sci Appl.* 2011;4:35-65. doi: 10.2147/NSA.S9040

9. Capek I. Preparation and functionalization of gold nanoparticles. *J Surf Sci Technol.* 2013;29(3-4):1-18.
10. Chen X, Schluesener HJ. Nanosilver: a nanoparticle in medical application. *Toxicol Lett.* 2008;176(1):1-12. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.10.004
11. Chu Z, Huang Y, Li L, Tao Q, Li Q. Physiological pathway of human cell damage induced by genotoxic crystalline silica nanoparticles. *Biomaterials.* 2012;33(30):7540-7546. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.073
12. Defoirdt T, Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors: how strong is the evidence? *Trends Microbiol.* 2013;21(12):619-624. doi: 10.1016/j.tim.2013.09.006
13. Delalande L, Faure D, Raffoux A, Uroz S, D'Angelo-Picard C, Elasri M, Carlier A, Berruyer R, Petit A, Williams P, Dessaux Y. N-hexanoyl-L-homoserine lactone, a mediator of bacterial quorum-sensing regulation, exhibits plant-dependent stability and may be inactivated by germinating *Lotus corniculatus* seedlings. *FEMS Microbiol Ecol.* 2005;52(1):13-20. doi: 10.1016/j.femsec.2004.10.005
14. Devescovi G, Kojic M, Covaceuszach S, Cámara M, Williams P, Bertani I, Subramoni S, Venturi V. Negative regulation of violacein biosynthesis in *Chromobacterium violaceum*. *Front Microbiol.* 2017;8:349. doi: 10.3389/fmicb.2017.00349
15. Diggle SP, Crusz SA, Cámara M. Quorum sensing. *Curr Biol.* 2007;17(21):R907-R910. doi: 10.1016/j.cub.2007.08.045
16. Dong J, Ma Q. Advances in mechanisms and signaling pathways of carbon nanotube toxicity. *Nanotoxicology.* 2015;9(5):658-676. doi: 10.3109/17435390.2015.1009187
17. Dong YH, Gusti AR, Zhang Q, Xu JL, Zhang LH. Identification of quorum-quenching N-acyl homoserine lactonases from *Bacillus species*. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(4):1754-1759. doi: 10.1128/aem.68.4.1754-1759.2002
18. Ealias AM, Saravanakumar MP. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. Vijayaraghavan R, Saral AM, Senthilnathan K, Kumar BR. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering: 14th International Conference on Science, Engineering and Technology (14th ICSET-2017); 2-3 May 2017; VIT University, Vellore, Tamil Nadu, India. Bristol, England: IOP Publishing; 2017;263(3):032019. doi: 10.1088/1757-899X/263/3/032019
19. Feng L, Xie N, Zhong J. Carbon nanofibers and their composites: a review of synthesizing, properties and applications. *Materials (Basel).* 2014;7(5): 3919-3945. doi: 10.3390/ma7053919
20. Furiga A, Lajoie B, Hage SE, Baziard G, Roques C. Impairment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to antibiotics by combining the drugs with a new quorum-sensing inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1676-1686. doi: 10.1128/AAC.02533-15
21. García-Lara B, Saucedo-Mora MÁ, Roldán-Sánchez JA, Pérez-Eretza B, Ramasamy M, Lee J, Coria-Jimenez R, Tapia M, Varela-Guerrero V, García-Contreras R. Inhibition of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation of clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* strains by ZnO nanoparticles. *Lett Appl Microbiol.* 2015;61(3):299-305. doi: 10.1111/lam.12456
22. Gold K, Slay B, Knackstedt M, Gaharwar AK. Antimicrobial activity of metal and metal-oxide based nanoparticles. *Adv Therap.* 2018;1(3):1700033. doi: 10.1002/adtp.201700033
23. Gonzalez JE, Keshavan ND. Messing with bacterial quorum sensing. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2006;70(4):859-875. doi: 10.1128/MMBR.00002-06
24. Haque E, Ward AC. Zebrafish as a model to evaluate nanoparticle. *Nanomaterials (Basel).* 2018;8(7):561. doi: 10.3390/nano8070561
25. Hawver LA, Jung SA, Ng WL. Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS Microbiol Rev.* 2016;40(5):738-752. doi: 10.1093/femsre/fuw014
26. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(2):247-274. doi: 10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x

27. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA. Bacterial biofilm and associated infections. Journal of the Chinese Medical Association. 2018;81(1):7-11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012
28. Kalia VC, Wood TK, Kumar P. Evolution of resistance to quorum-sensing inhibitors. Microb Ecol. 2014;68(1):13-23. doi: 10.1007/s00248-013-0316-y
29. Kato N, Tanaka T, Nakagawa S, Morohoshi T, Hiratani K, Ikeda T. Control of virulence factor expression in opportunistic pathogens using cyclodextrin immobilized gel. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2007;57(1):419-423. doi: 10.1007/s10847-006-9228-5
30. Kendall MM, Sperandio V. Quorum sensing by enteric pathogens. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23(1):10-15. doi: 10.1097/MOG.0b013e3280118289
31. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arabian Journal of Chemistry. 2019;12(7):908-931 doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
32. Khurana C, Sharma P, Pandey OP, Chudasama B. Synergistic effect of metal nanoparticles on the antimicrobial activities of antibiotics against biorecycling microbes. J Mater Sci Technol. 2016;32(6):524-532. doi: 10.1016/j.jmst.2016.02.004
33. Kim MK, Zhao A, Wang A, Brown ZZ, Muir TW, Stone HA, Bassler BL. Surface-attached molecules control *Staphylococcus aureus* quorum sensing and biofilm development. Nat Microbiol. 2017;2:17080. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.80
34. Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. Protein Cell. 2015;6(1):26-41. doi: 10.1007/s13238-014-0100-x
35. Li X, Robinson SM, Gupta A, Saha K, Jiang Z, Moyano DF, Sahar A, Riley MA, Rotello VM. Functional gold nanoparticles as potent antimicrobial agents against multi-drug-resistant bacteria. ACS Nano. 2014;8(10):10682-10686. doi: 10.1021/nn5042625
36. Lima E, Guerra R, Lara V, Guzmán A. Gold nanoparticles as efficient antimicrobial agents for *Escherichia coli* and *Salmonella typhi*. Chem Cent J. 2013;7(1):11. doi: 10.1186/1752-153X-7-11
37. Lin YH, Xu JL, Hu J, Wang LH, Ong SL, Leadbetter JR, Zhang LH. Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. Mol Microbiol. 2003;47(3):849-860. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03351.x
38. Liu Y, Zhao Y, Sun B, Chen C. Understanding the toxicity of carbon nanotubes. Acc Chem Res. 2013;46(3):702-713. doi: 10.1021/ar300028m
39. Masurkar SA, Chaudhari PR, Shidore VB, Kamble SP. Effect of biologically synthesised silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* biofilm quenching and prevention of biofilm formation. IET Nanobiotechnol. 2012;6(3):110-114. doi: 10.1049/iet-nbt.2011.0061
40. Melchior MB, van Osch MHJ, Graat RM, van Duijkeren E, Mevius DJ, Nielen M, Gaastra W, Fink-Gremmels J. Biofilm formation and genotyping of *Staphylococcus aureus* bovine mastitis isolates: evidence for lack of penicillin-resistance in Agr-type II strains. Vet Microbiol. 2009;137(1-2):83-89. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.12.004
41. Miller EL, Kjos M, Abrudan MI, Roberts IS, Veening JW, Rozen DE. Eavesdropping and crosstalk between secreted quorum sensing peptide signals that regulate bacteriocin production in *Streptococcus pneumoniae*. ISME J. 2018;12(10):2363-2375. doi: 10.1038/s41396-018-0178-x
42. Miller KP. Bacterial communication and its role as a target for nanoparticle-based antimicrobial therapy [dissertation]. Sount California: Clemson University; 2015:189 p.
43. Munir S, Shah AA, Shahid M, Manzoor I, Aslam B, Rasool MH, Saeed M, Ayaz S, Khurshid M. Quorum sensing interfering strategies and their implications in the management of biofilm-associated bacterial infections. Brazilian Archives of Biology and Technology. 2020;63:e20190555. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190555>
44. Naik K, Kowshik M. Anti-quorum sensing activity of AgCl-TiO₂ nanoparticles with potential use as active food packaging material. J Appl Microbiol. 2014;117(4):972-983. doi: 10.1111/jam.12589
45. Navarro E, Baun A, Behra R., Hartmann NB, Filser J, Miao AJ, Quigg A, Santschi PH, Sigg L. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi. Ecotoxicology. 2008;17(5):372-386. doi: 10.1007/s10646-008-0214-0

46. Paul D, Gopal J, Kumar M, Manikandan M. Nature to the natural rescue: silencing microbial chats. *Chem Biol Interact.* 2018;280:86-98. doi: 10.1016/j.cbi.2017.12.018
47. Pejin B, Ciric A, Glamoclija J, Nikolic M, Sokovic M. *In vitro* anti-quorum sensing activity of phytol. *Natural Product Research.* 2015;29(4):374-377. doi: 10.1080/14786419.2014.945088.
48. Qais FA, Khan MS, Ahmad I. Nanoparticles as quorum sensing inhibitor: prospects and limitations. In: Kalia VC, editors. *Biotechnological Applications of Quorum Sensing Inhibitors*, Springer, Singapore. 2018:227-244. doi: 10.1007/978-981-10-9026-4_11.
49. Ravindran D, Ramanathan S, Arunachalam K, Jeyaraj GP, Shunmugiah KP, Arumugam VR. Phytosynthesized silver nanoparticles as anti-quorum sensing and antibiofilm agent against the nosocomial pathogen *Serratia marcescens*: an in vitro study. *J Appl Microbiol.* 2018;124(6):1425-1440. doi: 10.1111/jam.13728
50. Rémy B, Mion S, Plener L, Elias M, Chabrière E, Daudé D. Interference in bacterial quorum sensing: a biopharmaceutical perspective. *Front Pharmacol.* 2018;9:203. doi: 10.3389/fphar.2018.00203
51. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):a012427. doi: 10.1101/cshperspect.a012427
52. Sabir S, Arshad M, Chaudhari SK. Zinc oxide nanoparticles for revolutionizing agriculture: synthesis and applications. *Scientific World Journal.* 2014;2014:925494. doi: 10.1155/2014/925494
53. Sadekuzzaman M, Yang S, Mizan MFR, Ha SD. Current and recent advanced strategies for combating biofilms. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2015;14(4):491-509. doi: 10.1111/1541-4337.12144
54. Shah MSAS, Nag M, Kalagara T, Singh S, Manorama SV. Silver on PEG-PU-TiO₂ polymer nanocomposite films: an excellent system for antibacterial applications. *Chem Mater.* 2008;20(7):2455-2460. doi: 10.1021/cm7033867
55. Shi LE, Li ZH, Zheng W, Zhao YF, Jin YF, Tang ZX. Synthesis, antibacterial activity, antibacterial mechanism and food applications of ZnO nanoparticles: a review. *Food Addit Contam: Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014;31(2):173-186. doi: 10.1080/19440049.2013.865147
56. Tiaden A, Hilbi H. α -Hydroxyketone synthesis and sensing by *Legionella* and *Vibrio*. *Sensors (Basel).* 2012;12(3):2899-2919. doi: 10.3390/s120302899
57. Vijayan SR, Santhiyagu P, Singamuthu M, Kumari Ahila N, Jayaraman R, Ethiraj K. Synthesis and characterization of silver and gold nanoparticles using aqueous extract of seaweed *Turbinaria conoides*, and their antimicrofouling activity. *Sci World J.* 2014;2014:938272. doi: 10.1155/2014/938272
58. Vinoj G, Pati R, Sonawane A, Vaseeharan B. *In vitro* cytotoxic effects of gold nanoparticles coated with functional acyl homoserine lactone lactonase protein from *Bacillus licheniformis* and their antibiofilm activity against *Proteus species*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):763-771. doi: 10.1128/AAC.03047-14
59. Wang L, Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *J Nanomedicine.* 2017;12:1227-1249. doi: 10.2147/IJN.S121956
60. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature.* 2017;551(7680):313-320. doi: 10.1038/nature24624
61. Wolska KI, Grudniak AM, Markowska K. Inhibition of bacterial quorum sensing systems by metal nanoparticles. Rai M, Shegokar R, editors. *Metal Nanoparticles in Pharma*. Springer, Cham. 2017; 123-138 p. doi: 10.1007/978-3-319-63790-7_7
62. Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(2):191-197. doi: 10.1016/s1369-5274(03)00028-6

Власенко Людмила Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января д. 29, тел.: 8-922-865-77-71, e-mail: lv.efremova@yandex.ru

Косян Дианна Багдасаровна, кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией селекционно-генетических исследований в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января д. 29, тел.: 8-922-844-89-15, e-mail: kosyan.diana@mail.ru

Поступила в редакцию 26 мая 2021 г.; принята после решения редколлегии 15 июня 2021 г.; опубликована 30 июня 2021 г. / Received: 26 May 2021; Accepted: 15 June 2021; Published: 30 June 2021