

©Коллектив авторов

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В “ЭПОХУ СУПЕРБАКТЕРИЙ”

В.М. Нестерович¹, Д.А. Белых¹, Н.В. Гороховец¹, Л.К. Курбатов², А.А. Замятнин^{1,3}, Л.Н. Икрянникова^{1*}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2; *эл. почта: larisa.ikryannikova@gmail.com

²Тюменский государственный университет, 625003 Тюмень, ул. Володарского, 6

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119234 Москва

Бактериальные инфекции являются серьёзной причиной высокой заболеваемости и смертности во всём мире. За последние десятилетия лекарственная устойчивость бактериальных патогенов неуклонно возрастает, в то время как скорость разработки новых эффективных антибактериальных препаратов остаётся стабильно невысокой. Царство растений иногда называют бездонным колодезём для поиска новых средств противомикробной терапии. Это связано с тем, что растения легкодоступны и дешёвы в переработке, а экстракты и компоненты растительного происхождения часто демонстрируют высокий уровень биологической активности при незначительных побочных эффектах. Многообразие полученных из растительного сырья соединений способно обеспечить весьма широкий выбор разнообразных химических структур для взаимодействия с различными мишенями внутри бактериальной клетки, а стремительное развитие современных биотехнологических инструментов открывает путь к направленному получению биоактивных компонентов с желаемыми свойствами. Задачей данного обзора стал ответ на вопрос, имеют ли шанс противомикробные препараты растительного происхождения сыграть роль панацеи в борьбе с инфекционными заболеваниями в “эпоху пост-антибиотиков”.

Ключевые слова: вторичные метаболиты растений (ВМР); фитопродукты; лекарственная устойчивость; бактериальные патогены; антимикробные свойства

DOI: 10.18097/PBMC20236906371

ВВЕДЕНИЕ

С древнейших времен люди использовали растения и их производные в самых разнообразных целях: для приготовления пищи, изготовления одежды и предметов обихода, а также для лечения различных заболеваний, в том числе инфекционных. Пожалуй, наиболее ярким примером “фармацевтической истории” растений является хинин — алкалоид из коры хинного дерева (*Cinchona spp.*), который широко известен как эффективное средство против малярии, но использовался также и для лечения других инфекционных заболеваний, таких как пневмония, брюшной тиф и даже обычные инфекции носоглотки [1]. Не менее ярка и драматична история двух других алкалоидов — морфина из опиумного мака (*Papaver somniferum*), широко использовавшегося в анестезиологии, и атропина из белладонны (*Atropa belladonna* L.), который нашёл наибольшее применение в офтальмологии.

В современном мире вышеупомянутые соединения во многом потеряли свое значение, уступив роль более совершенным препаратам. Однако другие фитопродукты до сих пор используются в народной медицине, часто как вспомогательные средства в дополнение к рутинной терапии. Более того, некоторые коммерческие лекарственные препараты, применяемые в современной клинической практике, берут начало в традиционной медицине прошлого. Одним из классических примеров является аспирин — производное салициловой кислоты, содержащейся в значительных количествах

в вытяжках из коры ивы, которые использовались в древние времена как жаропонижающее и противовоспалительное средство [2, 3]. В число широко известных соединений, полученных из растений и демонстрирующих биологическую активность, в том числе противомикробные свойства, входят, например, аллицин (сероорганическое соединение из *Allium spp.* подсемейства луковых), пиперин (алкалоид из рода *Piper* L. семейства перечных), куркумин (*Curcuma longa* семейства имбирных), эвгенол — основной компонент масла гвоздичного дерева (*Syzygium aromaticum*, или *Eugenia caryophyllis*), хлорогеновая кислота из плодов кофейного дерева (*Coffea* L.) и др. [4, 5]

Лечебный эффект компонентов растительного сырья обусловлен в значительной мере смесью соединений, которые называют вторичными метаболитами растений (ВМР). ВМР представляют собой разнообразные по химической структуре и свойствам вещества, которые не являются необходимыми для роста и жизнедеятельности растений, но играют важную роль в межвидовой конкуренции или защите от травоядных животных и патогенных микроорганизмов. К настоящему времени идентифицировано около двухсот тысяч ВМР, и есть основания полагать, что это число может быть в разы больше. Многие соединения до сих пор ускользают от внимания исследователей, благодаря очень малому содержанию или короткому времени жизни в изменяющихся условиях окружающей среды [6–8].

Поиск новых ВМР, перспективных с точки зрения наличия биологической активности и, в частности, антимикробного потенциала, приобрёл в последнее время чрезвычайную актуальность ввиду значительного распространения лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов к рутинно применяемым антибактериальным препаратам (АБП) [5, 9]. Представляет интерес возможность использования ВМР в качестве как самостоятельных лекарственных субстанций, так и вспомогательных средств, способных потенцировать действие антибиотиков или улучшать состояние пациента.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВМР

Единого подхода к классификации ВМР на данный момент не существует. Принципы классификации вторичных метаболитов менялись по мере их изучения и накопления данных. Наиболее древний способ классификации базируется на определённых свойствах ВМР: например, эфирные масла — это группа летучих жидкостей с сильным запахом, алкалоиды — метаболиты, обладающие щелочными свойствами, сапонины — вещества, образующие пену (от *Saponaria* — мыльнянка), и т.п. С точки зрения прикладных исследований наиболее популярны подходы к классификации на основе химической структуры и/или на способах биосинтеза соединений (рис. 1) [6–8, 10, 11]. Обычно выделяют три большие группы: терпеноиды, фенольные производные и алкалоиды. Вместе эти группы составляют около 90% всех ВМР [11]. К второстепенным группам относятся сапонины, липиды, эфирные масла, танины и другие [9, 10]. Также рассматривается способ классификации, основанный на функциях вторичных метаболитов

в интактном растении. Среди функций ВМР можно выделить защитную, аттрактивную и другие. В целом, классификация фитопроизводных, благодаря их многочисленности и разнообразию, сложна и всё ещё находится в стадии становления.

2. АНТИМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ВМР: НОВЫЕ ИГРОКИ ПРОТИВ СТАРЫХ МИШЕНЕЙ?

В современной научной литературе приводится достаточно много сообщений о фактах противомикробной активности ВМР. Отдельные примеры приведены в таблице 1.

Механизмы действия ВМР на микробную клетку разнообразны (рис. 2). Для разных классов фитометаболитов отмечалось нарушение структуры и функций цитоплазматической мембраны бактерий, в том числе работы систем эффлюкса, образование комплексов с мембранными белками, прерывание синтеза и функционирования ДНК или РНК, предотвращение синтеза ферментов, индукция коагуляции цитоплазматических компонентов и прерывание клеточной коммуникации (“чувства кворума”) [9, 46, 47]. Так, алкалоиды обладают способностью взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, нарушая транскрипцию и репликацию, а также ингибируют процесс деления клеток [48, 49]. Один из примеров — берберин, известный фитохимический агент группы алкалоидов *Berberis spp.*, который может серьезно повреждать структуру мембраны бактериальной клетки и ингибировать синтез белков и ДНК при взаимодействии со стрептококками *S. agalactiae* [22]. Антимикробная активность флавоноидов также обусловлена воздействием на мембрану микробной клетки; эти молекулы взаимодействуют с мембранными белками на стенке бактериальной клетки, увеличивая

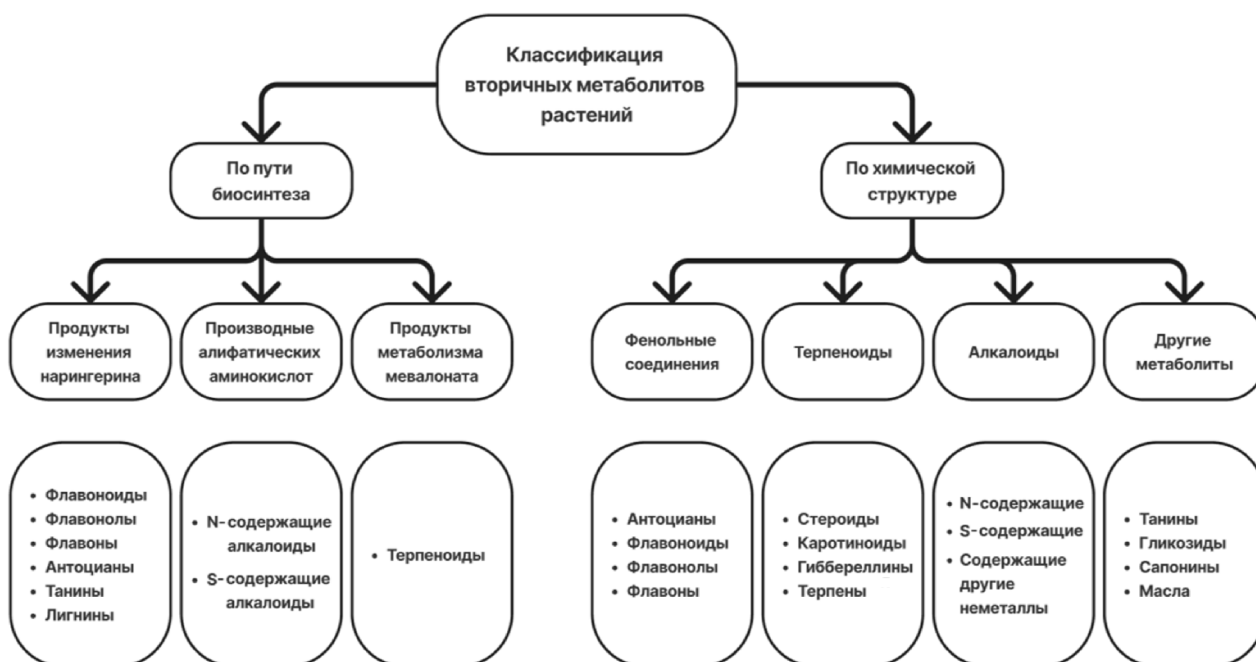


Рисунок 1. Пример классификации ВМР в соответствии с химической структурой или способами биосинтеза метаболита в растениях.

Таблица 1. Ингибирующее воздействие отдельных ВМР на жизнеспособность клинически важных патогенов человека

Соединение	Класс соединения	Основной/наиболее известный растительный источник	Механизмы действия	Антибактериальная активность (МИК*, мкг/мл)
Пиперин	Алкалоиды	<i>Piper nigrum</i>	Предотвращение образования биоплёнок; нарушение работы эффлюксных насосов	<i>Staphylococcus aureus</i> (>1000) [12], (100) [13]; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [14]; <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (50–100) [15]
Берберин		<i>Berberis vulgaris</i>	Нарушение синтеза ДНК; повреждение мембран; ингибирование синтеза белков; подавление образования биоплёнок; нарушение утилизации активных форм кислорода	<i>S. aureus</i> (MRSA) (256) [16], (64–256) [17, 18]; <i>Streptococcus pyogenes</i> (80) [19]; <i>Salmonella typhimurium</i> (900) [20]; <i>P. aeruginosa</i> (4 мМ) [21]; <i>Streptococcus agalactiae</i> (0,78) [22]
Эвгенол	Фенолы	<i>Syzygium aromaticum</i>	Ингибирование супероксиддисмутазы; нарушение проницаемости мембран; нарушение работы эффлюксных насосов; подавление образования биоплёнок	<i>Shigella flexneri</i> (500) [23]; <i>Shigella sonnei</i> (500) [24]; <i>S. aureus</i> (≥ 1024) [25]; <i>Helicobacter pylori</i> (2) [26]; <i>Salmonella typhi</i> [27]; <i>Escherichia coli</i> (>2000) [28]; <i>P. aeruginosa</i> (150–300) [29]
Хлорогеновая кислота		<i>Coffea</i> L.	Подавление образования биоплёнок; нарушение функциональности мембран	<i>Yersinia enterocolitica</i> [30]; <i>Salmonella enteritidis</i> (2 мМ) [31]; <i>S. aureus</i> (40), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (20), <i>Bacillus subtilis</i> (40), <i>E. coli</i> (80), <i>Shigella dysenteriae</i> (20), <i>S. typhimurium</i> (40) [32]
Карвакрол		<i>Origanum vulgare</i>	Подавление образования биоплёнок; нарушение работы эффлюксных насосов; нарушение функциональности мембран; вмешательство в QS-процессы	<i>E. coli</i> (100) [28], (8) [33]; <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> (7) [33]; <i>Salmonella enterica</i> [34]
Куркумин		<i>Curcuma longa</i>	Подавление образования биоплёнок и капсул; нарушение функции эффлюксных насосов; нарушение бактериальной адгезии; влияние на экспрессию генов	<i>Clostridium difficile</i> (4–32) [35]; <i>Klebsiella pneumoniae</i> [36]; <i>P. aeruginosa</i> (25–100) [37]
Ресвератрол		<i>Vitis vinifera</i>	Подавление образования биоплёнок; нарушение работы эффлюксных насосов; вмешательство в QS-процессы	<i>E. coli</i> (1300) [28], (456) [38]; <i>Campilobacter</i> spp. (313) [39]; <i>S. aureus</i> [40]
Аллицин	Сульфоксиды	<i>Allium sativum</i>	Ингибирование ДНК-гиразы; угнетение синтеза альфа-токсина (<i>S. aureus</i>); подавление образования биоплёнок; вмешательство в QS-процессы	<i>S. aureus</i> (32–64) [41]; <i>P. aeruginosa</i> [42]; <i>Acinetobacter baumannii</i> (16), <i>K. pneumoniae</i> (128), <i>S. pneumoniae</i> (32, 64) [43]
Кверцетин	Флавоноиды	<i>Quercus robur</i>	Повреждение клеточной стенки и клеточной мембраны; снижение активности АТФаз; подавление образования биоплёнок; вмешательство в QS-процессы	<i>S. aureus</i> (75), <i>E. coli</i> (300), <i>H. pylori</i> (100–200) [44]; <i>S. typhimurium</i> (250) [45]

Примечание: *МИК – минимальная ингибирующая концентрация, где указано, приведена в мкг/мл (если не указано в иных единицах).

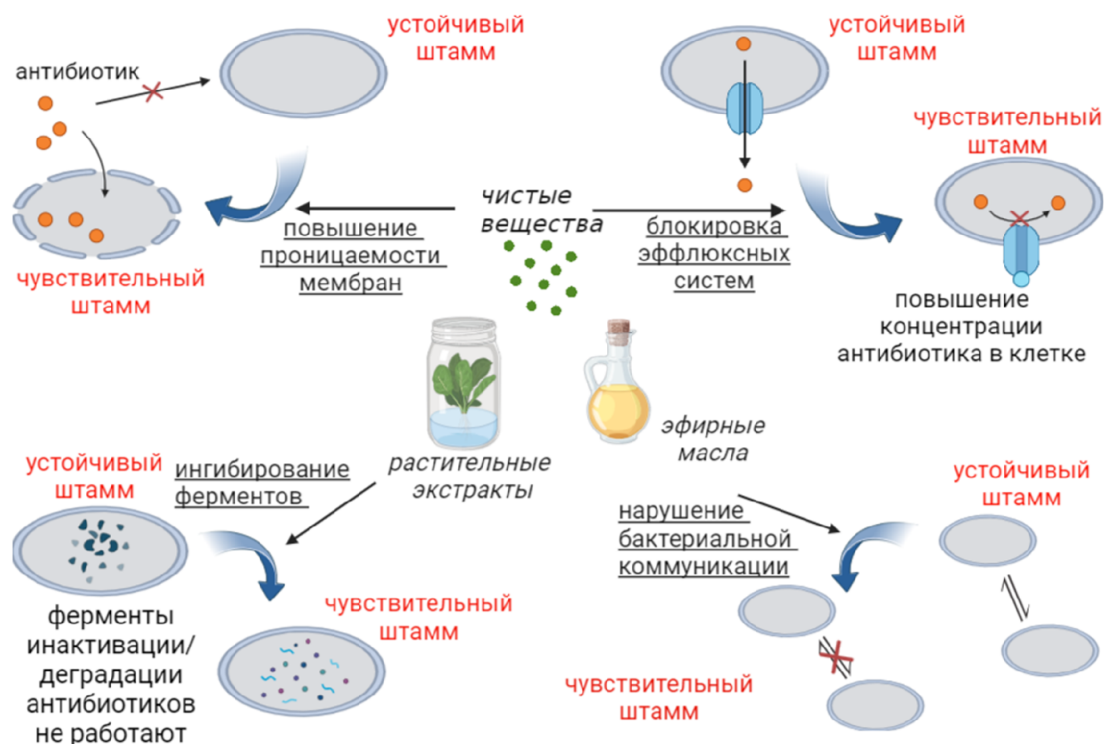


Рисунок 2. Возможные варианты воздействия ВМР на микробную клетку.

её проницаемость [49, 50]. На взаимодействии с мембранными белками основано и бактерицидное действие терпенов и терпеноидов, а также эфирных масел [49, 51]. Так, карвакрол и тимол — два наиболее изученных монотерпена, содержащихся в тимьяне обыкновенном (*Thymus vulgaris*), — интегрируются в мембрану благодаря своей гидрофобной природе, препятствуя её нормальному функционированию [34] и стимулируя высвобождение клеточного содержимого, что было продемонстрировано с помощью SEM на модели взаимодействия с липидным бислоем *E. coli* [52]. Основной мишенью растительных хинонов в микробной клетке предположительно являются представленные на поверхности белки-адгезины, полипептиды клеточной стенки и мембрано-связанные ферменты [49, 53].

ВМР также могут воздействовать на ключевые события в процессе патогенеза. Так, обработка субингибирующими концентрациями тимола или эвгенола снижала выработку α -гемолизина и стафилококковых энтеротоксинов А и В у чувствительных и метициллин-устойчивых (MRSA) изолятов золотистого стафилококка *S. aureus* [54, 55]. В разных работах были получены похожие результаты, демонстрирующие снижение или даже ингибирование продукции стафилококкового α -гемолизина после обработки аллицином [41], алкалоидом капсаицином из жгучего перца рода *Capsicum* L. [56], флавоноидами фарреролом (*Rhododendron* L.) [57] или галлатом эпикатехина [58]. Было показано, что аллицин — основной биологически активный компонент чеснока — эффективно нейтрализует токсин пневмолизин, один из ключевых факторов вирулентности, вырабатываемый пневмококками *S. pneumoniae* [59].

Отдельным вопросом является способность ВМР ингибировать рост лекарственно-устойчивых штаммов бактерий, то есть штаммов с уже сформированной резистентностью к рутинно используемым АБП. Как известно, у бактериальной клетки есть множество путей для защиты от антибактериальных агентов. Среди них модификация мишеней действия антибиотика, активное выведение АБП из клетки (эффлюкс) или ферментативная инактивация АБП, а также формирование устойчивых микробных сообществ — биоплёнок, затрудняющих контакт антибактериального агента с бактериальной клеткой. Получены данные, свидетельствующие о способности некоторых фитосоединений преодолевать защиту патогена. Один из таких способов — “выключение” эффлюксных насосов. Сообщалось, что экстракты многих лекарственных растений, обладающие антимикробным потенциалом, содержат вещества-ингибиторы мембранной помпы, среди них пиперин, флавоноид кверцетин, ресвератрол и др. [60, 61]. Эти соединения могут закупорить канал, который включён в процесс вывода субстрата. Например, тотарол — дитерпен из *Podocarpus totara* — действует как конкурентный ингибитор NorA-помпы у *S. aureus* [62, 63] (рис. 3). Кроме того, молекулы полифенолов могут связываться со структуроформирующими белками канала, вызывая конформационные изменения и блокируя его работу [64].

Достаточно много исследований было посвящено вопросу о возможном воздействии ВМР на бактериальные биоплёнки — сложные структуры, помогающие микроорганизмам выживать в неблагоприятных условиях окружающей среды, в том числе под давлением АБП.

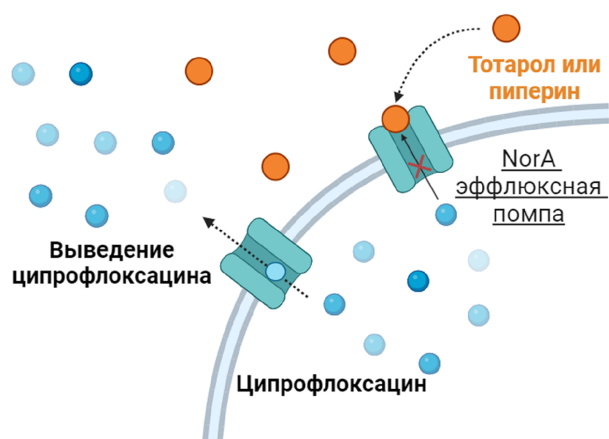


Рисунок 3. Ингибирование эффлюкса ципрофлоксацина через NorA-помпу в *S. aureus*.

Идентифицирован ряд фитометаболитов, способных контролировать формирование биоплёнок. Например, фенилпропаноиды, такие как эвгенол и коричный альдегид, терпеноиды (тимол и карвакрол), бетулиновая и урсоловая кислоты, алкалоиды, такие как берберин, индол или содержащийся в чистотеле (*Chelidonium majus*) хелеритрин, и другие соединения растительного происхождения проявляют выраженную активность в отношении биоплёнок, сформированных *P. aeruginosa* [65–69], *K. pneumoniae* [70, 71] или *S. aureus* [72–74], как растущих, так и уже сформированных. Предполагается, что действие ВМР реализуется различными способами, такими как нарушение коагрегации клеток, ингибирование их подвижности или инактивация бактериальных адгезинов [28, 75], а также нарушение межклеточных коммуникаций (“чувства кворума”). Последнее стоит рассмотреть более подробно. Чувство кворума (quorum sensing, QS) — это сложная система, регулирующая межклеточную коммуникацию в микробной популяции, и способность вмешиваться в QS, тем самым прерывая бактериальную коммуникацию, открыла бы новые терапевтические перспективы. Идентифицирован ряд ВМР, снижающих экспрессию генов, опосредующую QS, у *P. aeruginosa*, в том числе сероорганический аджон из чеснока или изотиоцианат иберин из хрена [76, 77], содержащийся в капусте (*Brassica oleracea*) сульфорофан [78], флавоноиды нарингенин, таксифолин [79] и кверцетин [80]. Также показано, что анти-QS-свойства в отношении *P. aeruginosa* проявляет кофеин, ингибируя продукцию сигнальных молекул AHL (N-ацилгомосеринлактона) [81]. Похожие наблюдения опубликованы и для других патогенов [82].

3. ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК В БАНКЕ С ЧЕСНОКОМ: РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ВМР

Пожалуй, наиболее интересным вопросом является, будет ли и насколько быстро иметь место развитие устойчивости бактерий к антибактериальным средствам растительного происхождения?

Как и в случае антибиотиков микробного происхождения, некоторые микроорганизмы могут демонстрировать нечувствительность к фитопрепаратам или их компонентам, обладая естественной устойчивостью к ним. Так, в работе [83] было показано, что рост *S. aureus*, *E. faecalis* и *S. mutans* подавляется экстрактами растений *Terminalia arjuna* и *Eucalyptus globulus*, в то время как рост *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. typhimurium* — нет. Более того, на примере *E. coli* продемонстрировано, что минимальная ингибирующая концентрация в отношении этой бактерии фитоэкстрактов таких растений, как *Acacia nilotica*, *Syzygium aromaticum* или *Cinnamomum zeylanicum*, существенно выше в случае внутрибольничных мультирезистентных штаммов кишечной палочки, чем внебольничных. Также описаны случаи, когда бактериальные штаммы — *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus spp.* или *Erwinia spp.* — выделяли при микробиологическом исследовании растительных продуктов, таких как чеснок, лук, имбирь, розмарин или горчичный порошок, которые, предположительно, должны обладать сильными антибактериальными свойствами [84, 85].

Детали процесса формирования микроорганизмами резистентности к ВМР до сих пор изучались спорадически. Бытует утверждение, что развитие устойчивости к растительным лекарственным средствам происходит медленно, или, по крайней мере, уровень резистентности к ВМР пока ещё невысок [47]. Однако, принимая во внимание тот факт, что многие растительные компоненты в настоящее время активно используются в пищевых продуктах, в “нетрадиционной”, или альтернативной, медицине, а также в производстве косметических средств, можно предположить, что распространение штаммов, устойчивых к “лекарствам из растений”, как и в случае с традиционными антибиотиками микробного происхождения, является лишь вопросом времени.

Есть, однако, и другая сторона медали. Известно, что положительный лечебный эффект грубых растительных экстрактов, веками применявшихся в народной медицине, зачастую обусловлен не одним биологически активным соединением, а комбинарованным или синергическим воздействием многих ВМР, направленных на различные мишени в бактериальной клетке. А значит, можно было бы ожидать, что развитие устойчивости бактерий к таким синергическим композициям будет происходить медленнее, чем к отдельным соединениям [49].

4. ОДИН В ПОЛЕ НЕ ВОИН? СИНЕРГИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТАБОЛИТОВ МЕЖДУ СОБОЙ ИЛИ С ТРАДИЦИОННЫМИ АБП

Как было упомянуто в предыдущем разделе, отдельно взятое фитосоединение, демонстрирующее высокий уровень бактерицидной активности, потенциально способно стимулировать развитие лекарственной устойчивости у микроорганизмов. Однако в смеси (экстракте) ВМР могут потенцировать действия друг друга, усиливая общую биоактивность

фитопрепарата [49, 86]. Действительно, неоднократно было продемонстрировано, что выделение отдельных фитохимических веществ из растительного экстракта приводит к потере или уменьшению суммарного эффекта. Одним из хороших примеров является работа [87], в которой сравнивали минимальную ингибирующую концентрацию одной из наиболее популярных биологически активных добавок — эфирного масла орегано (душицы обыкновенной, *Origanum vulgare* L.), и двух его основных компонентов — тимола и карвакрола, а также их смеси, в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Антимикробные свойства масла, как и аддитивный антимикробный эффект смеси карвакрола и тимола, были выше, чем для любого из этих двух компонентов в отдельности [87]. Также, эффект потенцирования может иметь место в сочетании ВМР с рутинно используемыми АБП [88, 89]. В таблице 2 приведены примеры синергических комбинаций ВМР и антибиотиков, иллюстрирующие определённое снижение ингибирующих концентраций по сравнению с антибиотиками без фитометаболитов.

Механизмы синергического взаимодействия ВМР и антибиотиков разнообразны, и их изучение продолжается. Очевидно, что знание этих механизмов помогло бы разработать новые способы борьбы со стремительно растущими популяциями множественно-устойчивых патогенов, позволив тем самым сократить чрезмерное использование антибиотиков и их побочные эффекты.

5. “ФИТОАНТИБИОТИКИ”: ШАГ В МЕДИЦИНУ БУДУЩЕГО ИЛИ ВЕЧНАЯ СКАМЕЙКА ЗАПАСНЫХ?

В течение многих веков люди использовали целительную силу растений в медицинских целях. То, что удавалось извлечь из растений при помощи экстракции, настаивания, дистилляции, вываривания и других доступных в давние времена методов, всегда представляло собой сложную смесь из множества соединений, соотношение которых не представлялось возможным контролировать. Лечебный эффект

подобных снадобий был слабым и зачастую непредсказуемым, зависел от синергического взаимодействия отдельных компонентов и наличия веществ, присутствующих в смесях в сверхмалых количествах [96].

Менее века назад человечество получило серьёзную поддержку в войне с инфекционными болезнями в виде высокоэффективных антибиотиков микробного происхождения. Но в мощном оружии изначально был заложен механизм самоуничтожения — возрастающая лекарственная устойчивость бактерий привела к кризису в лечении инфекционных заболеваний спустя всего несколько десятилетий использования антибактериальных препаратов.

В “эру пост-антибиотиков” логичным представляется возвращение к многовековому опыту использования нескончаемого запаса растительных природных ресурсов. Наука XXI века предлагает новые подходы для обнаружения и идентификации даже сверхмалых количеств ВМР, вырабатываемых растениями. Современный инструментарий позволяет не только обнаружить новое соединение и установить его структуру, но и накопить вещество в количестве, необходимом для определения клинического эффекта [97–99]. Поиск эффективных подходов к производству препаратов на основе растительного сырья включает два пути. Первый предполагает разработку высокотехнологичных методов извлечения ВМР из растительного сырья [100]. В отличие от традиционных ресурсо- и энергозатратных методик, требующих времени и значительного расхода растворителей, современные инновационные технологии основаны на экстракции сверхкритическими жидкостями [101] или мембранной экстракции [102], использовании микроволновой или ультразвуковой энергий [103], разделении в высоковольтном электрическом разряде или импульсном электрическом поле [100, 104]. Другая активно развивающаяся область — биотехнологические методы, позволяющие модифицировать растение для производства большого количества интересующих ВМР с потенциальной биологической активностью. При этом речь идёт прежде всего о тех соединениях, которые в обычных

Таблица 2. Примеры синергического взаимодействия ВМР с АБП

ВМР	АБП	МИК(АБП), мкг/мл	Снижение МИК	Патоген
Пиперин	Тетрациклин	200	4-8-кратное	<i>E. coli</i> (MDR) [90]
	Гентамицин	32	4-кратное	<i>S. aureus</i> (MRSA) [13]
Эвгенол	Тетрациклин	128	4-кратное	<i>S. aureus</i> [91]
Кверцетин	Амоксициллин	16	4-кратное	амоксициллин-устойчивый штамм <i>S. epidermidis</i> [92]
	Меропенем	128	4-кратное	карбапенем-устойчивые штаммы <i>P. aeruginosa</i> и <i>A. baumannii</i> [93]
	Рифампицин	>256	4-кратное	<i>S. aureus</i> [94]
Карвакрол	Тетрациклин	256	4-кратное	<i>Enterococcus faecium</i> [91]
	Тетрациклин	128	2-кратное	<i>S. aureus</i> [91]
Аллицин	Левифлоксацин, цефтриаксон	256	2-кратное	<i>Shigella</i> spp. [95]

условиях присутствуют в растениях в низких и очень низких концентрациях. В настоящее время растительные клетки, ткани и органы выращиваются в специально созданных биореакторах — это концепция так называемых “зелёных фабрик”. Подобные технологии выращивания растений *in vitro* считаются экономически эффективными и экологически чистыми альтернативами сбору дикорастущей биомассы для переработки и производства фитопрепаратов [100, 105, 106]; безусловным плюсом представляется полная независимость биопроцесса от сезонных и географических условий [97].

Важным этапом является выделение, очистка и тщательная характеристика потенциальных биологически активных метаболитов из грубых растительных экстрактов. Современные разработки в области аналитической химии, такие как масс-спектрометрия, дополненная газовой/жидкостной хроматографией или капиллярным электрофорезом, и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), привели к созданию высокоэффективных инструментов для анализа метаболома растений [98, 107, 108]. На завершающем этапе проводится скрининг биоактивности выделенных и охарактеризованных соединений в клеточных линиях или животных моделях для оценки фармакологического потенциала соединений-кандидатов.

Наконец, ещё одно важное направление исследований — это структурная модификация природных фитосоединений, обладающих потенциальной биологической активностью, для разработки новых соединений с желаемыми свойствами. Химическая модификация позволяет не только повысить активность природных ВМР, но и улучшить их селективность, стабильность или растворимость [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях продолжающей расти устойчивости бактериальных патогенов к рутинно применяемым АБП, поиск новых эффективных антибактериальных агентов продолжает оставаться задачей высшего приоритета. За последние два десятилетия стало понятно, что преодоление антибиотикорезистентности посредством разработки всё более мощных антибиотиков на основе уже известных классов химических соединений, видимо, может привести только к ограниченному и временному успеху и способствовать развитию ещё большей бактериальной резистентности. Растительный мир представляется бесконечным источником новых потенциальных ингибирующих агентов, который вряд ли будет быстро исчерпан. Растительное сырьё дёшево и доступно; экстракты или даже отдельные фитосоединения часто характеризуются широким спектром активности против патогенных бактериальных видов, редко имеют серьезные побочные эффекты для человека, и иногда демонстрируют иммуномодулирующие свойства. Многообразие химических структур, которые могут быть получены из растений,

способно удовлетворить многочисленные запросы как на новые механизмы антимикробного действия, так и на новые мишени внутри бактериальной клетки, а стремительное развитие современных биотехнологий открывает путь к получению биоактивных соединений экологически чистыми и малотоксичными способами. Достижения в области биоскрининга позволяют обнаружить перспективные фитометаболиты даже в крайне низких концентрациях, а современные методы компьютерного моделирования и органического синтеза помогают оптимизировать химическую структуру потенциально перспективных соединений для улучшения их свойств и снижения токсичности.

Медицинская практика настоящего и будущего остро нуждается в новых эффективных антибактериальных препаратах, и царство растений, вероятно, вполне готово удовлетворить эту потребность. Уже сейчас вводятся в действие комбинации метаболитов растительного происхождения с рутинно используемыми антибиотиками, которые, по всей видимости, более оптимальны, чем отдельные ВМР даже с высоким уровнем биологической активности. Действительно, неоднократно было показано, что сочетание антибиотиков с ВМР или растительными экстрактами приводит к усилению фармакологических свойств, снижая при этом вероятность дозозависимой токсичности. Можно предполагать, что число подобных исследований в ближайшее время будет только возрастать.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 22-25-00804).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achan J., Talisuna A.O., Erhart A., Yeka A., Tibenderana J.K., Baliraine F.N., Rosenthal P.J., d'Alessandro U. (2011) Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: Role in the treatment of malaria. *Malaria J.*, **10**, 144. DOI: 10.1186/1475-2875-10-144
2. Li Y., Kong D., Fu Y., Sussman M.R., Wu H. (2020) The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant. Physiol. Biochem.*, **148**, 80-89. DOI: 10.1016/j.plaphy.2020.01.006
3. Bilal M., Rasheed T., Iqbal H.M.N., Hu H., Wang W., Zhang X. (2017) Macromolecular agents with antimicrobial potentialities: A drive to combat antimicrobial resistance. *Int. J. Biol. Macromol.*, **103**, 554-574. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.071

4. Arip M., Selvaraja M.R.M., Tan L.F., Leong M.Y., Tan P.L., Yap V.L., Chinnapan S., Tat N.C., Abdullah M.K.D., Jubair N. (2022) Review on plant-based management in combating antimicrobial resistance — mechanistic perspective. *Front. Pharmacol.*, **13**, 879495. DOI: 10.3389/fphar.2022.879495
5. El-Saadony M.T., Yang T., Imam M.S., Alghamdi S., Salem H.M., Korma S.A., Soliman S.M., Abd El-Mageed T.A., Selim S., Al Jaouni S.K., Mahmmod Y., El-Wafai N.A., Zaghloul R.A., Abd El-Hack M.E., Khafaga A.F., El-Tarabily K.A., Saad A.M. (2022) Medicinal plants as alternative antimicrobial agents to combating the multi-drug resistant human pathogens: A comprehensive review. *Front. Microbiol.*, **13**, 998425. DOI: 10.3389/fmicb.2022.998425
6. Kabera J.N., Semana E., Mussa A.R., He X. (2014) Plant secondary metabolites: Biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 377-392.
7. Ashraf M.A., Iqbal M., Rasheed R., Hussain I., Riaz M., Arif M.S. (2018) Environmental stress and secondary metabolites in plants: An overview. In: *Plant Metabolites and Regulation under Environmental Stress*, Academic Press: Cambridge, MA, USA, Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, pp. 153-167. DOI: 10.1016/B978-0-12-812689-9.00008-X
8. Delgoda R., Murray J.E. (2017) Evolutionary perspectives on the role of plant secondary metabolites. In: *Pharmacognosy. Fundamentals, Applications and Strategies*, Academic Press: Cambridge, MA, USA, Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, pp. 93-100. DOI: 10.1016/B978-0-12-802104-0.00007-X
9. Anand U., Jacobo-Herrera N., Altemimi A., Lakhssassi N. (2019) A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: Potential avenues of biocompatible drug discovery. *Metabolites*, **9**, 258. DOI: 10.3390/metabo9110258
10. Hussein R.A., El-Anssary A.A. (2018) Plants secondary metabolites: The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. In: *Herbal Medicine*, Builders P.H. (ed.), IntechOpen: London, UK. DOI: 10.5772/intechopen.76139
11. de Filippis L.F. (2016) Plant secondary metabolites: From molecular biology to health products. In: *Plant-environment Interaction: Responses and Approaches to Mitigate Stress*, 1st ed., Azooz M.M., Ahmad P. (eds.), Wiley Blackwell: Hoboken, NJ, USA.
12. Das S., Paul P., Chatterjee S., Chakraborty P., Sarker R.K., Das A., Maiti D., Tribedi P. (2021) Piperine exhibits promising antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* by accumulating reactive oxygen species (ROS). *Arch. Microbiol.*, **204**(1), 59. DOI: 10.1007/s00203-021-02642-7
13. Khameneh B., Iranshahy M., Ghandadi M., Ghoochi A.D., Fazly B.B.S., Iranshahi M. (2015) Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of co-loaded piperine and gentamicin nanoliposomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **41**, 989-994. DOI: 10.3109/03639045.2014.920025
14. Liu Y., Zhu R., Liu X., Li D., Guo M., Fei B., Ren Y., You X., Li Y. (2023) Effect of piperine on the inhibitory potential of MexAB-OprM efflux pump and imipenem resistance in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb. Pathog.*, **185**, 106397. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106397
15. Birdi T., d'Souza D., Tolani M., Daswani P., Nair V., Tetali P., Carlos T.J., Hoffner S. (2012) Assessment of the activity of selected Indian medicinal plants against *Mycobacterium tuberculosis*: A preliminary screening using the microplate alamar blue assay. *Eur. J. Med. Plants*, **2**, 308-323. DOI: 10.9734/EJMP/2012/1638
16. Zhang C., Li Z., Pan Q., Fan L., Pan T., Zhu F., Pan Q., Shan L., Zhao L. (2022) Berberine at sub-inhibitory concentration inhibits biofilm dispersal in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology*, **168**(9), 001243. DOI: 10.1099/mic.0.001243
17. Zhao N., Isguven S., Evans R., Schaer T.P., Hickok N.J. (2023) Berberine disrupts staphylococcal proton motive force to cause potent anti-staphylococcal effects *in vitro*. *Biofilm*, **5**, 100117. DOI: 10.1016/j.bioflm.2023.100117
18. Xia S., Ma L., Wang G., Yang J., Zhang M., Wang X., Su J., Xie M. (2022) *In vitro* antimicrobial activity and the mechanism of berberine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bloodstream infection patients. *Infect. Drug. Resist.*, **15**, 1933-1944. DOI: 10.2147/IDR.S357077
19. Du G.F., Le Y.J., Sun X., Yang X.Y., He Q.Y. (2020) Proteomic investigation into the action mechanism of berberine against *Streptococcus pyogenes*. *J. Proteomics*, **215**, 103666. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103666
20. Xu C., Wang F., Huang F., Yang M., He D., Deng L. (2021) Targeting effect of berberine on type I fimbriae of *Salmonella typhimurium* and its effective inhibition of biofilm. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **105**(4), 1563-1573. DOI: 10.1007/s00253-021-11116-1
21. Boberek J.M., Stach J., Good L. (2010) Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine. *PLoS One*, **5**, e13745. DOI: 10.1371/journal.pone.0013745
22. Peng L., Kang S., Yin Z., Jia R., Song X., Li L., Li Z., Zou Y., Liang X., Li L., He C., Ye G., Yin L., Shi F., Lv C., Jing B. (2015) Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 5217-5223.
23. Bai X., Li X., Liu X., Xing Z., Su R., Wang Y., Xia X., Shi C. (2022) Antibacterial effect of eugenol on *Shigella flexneri* and its mechanism. *Foods*, **11**(17), 2565. DOI: 10.3390/foods11172565
24. Su R., Bai X., Liu X., Song L., Liu X., Zhan X., Guo D., Wang Y., Chang Y., Shi C. (2022) Antibacterial mechanism of eugenol against *Shigella sonnei* and its antibacterial application in lettuce juice. *Foodborne Pathog. Dis.*, **19**(11), 779-786. DOI: 10.1089/fpd.2022.0046
25. Bezerra S.R., Bezerra A.H., de Sousa Silveira Z., Macedo N.S., Dos Santos Barbosa C.R., Muniz D.F., Sampaio Dos Santos J.F., Melo Coutinho H.D., Bezerra da Cunha F.A. (2022) Antibacterial activity of eugenol on the IS-58 strain of *Staphylococcus aureus* resistant to tetracycline and toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Microb. Pathog.*, **164**, 105456. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105456
26. Ali S.M., Khan A.A., Ahmed I., Musaddiq M., Ahmed K.S., Polasa H., Rao L.V., Habibullah C.M., Sechi L.A., Ahmed N. (2005) Antimicrobial activities of eugenol and cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, **4**, 20. DOI: 10.1186/1476-0711-4-20
27. Devi K.P., Nisha S.A., Sakthivel R., Pandian S.K. (2010) Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. *J. Ethnopharmacol.*, **130**(1), 107-115. DOI: 10.1016/j.jep.2010.04.025

28. Gutiérrez S., Morán A., Martínez-Blanco H., Ferrero M.A., Rodríguez-Aparicio L.B. (2017) The usefulness of non-toxic plant metabolites in the control of bacterial proliferation. *Probiotics. Antimicrob. Prot.*, **9**, 323-333. DOI: 10.1007/s12602-017-9259-9
29. Rathinam P., Kumar V.H.S., Viswanathan P. (2017) Eugenol exhibits anti-virulence properties by competitively binding to quorum sensing receptors. *J. Bioadhesion Biofilm Res.*, **33**, 624-639. DOI: 10.1080/08927014.2017.1350655
30. Chen K., Peng C., Chi F., Yu C., Yang Q., Li Z. (2022) Antibacterial and antibiofilm activities of chlorogenic acid against *Yersinia enterocolitica*. *Front. Microbiol.*, **13**, 885092. DOI: 10.3389/fmicb.2022.885092
31. Sun Z., Zhang X., Wu H., Wang H., Bian H., Zhu Y., Xu W., Liu F., Wang D., Fu L. (2020) Antibacterial activity and action mode of chlorogenic acid against *Salmonella enteritidis*, a foodborne pathogen in chilled fresh chicken. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, **36**(2), 24. DOI: 10.1007/s11274-020-2799-2
32. Lou Z., Wang H., Zhu S., Ma C., Wang Z. (2011) Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid. *J. Food Sci.*, **76**(6), M398-M403. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2011.02213.x
33. Althunibat O.Y., Qaralleh H., Al-Dalin S.Y.A., Abboud M., Khleifat K., Majali I.S., Aldalin H.K.H., Rayyan W.A., Jaafraa A. (2016) Effect of thymol and carvacrol, the major components of *Thymus capitatus* on the growth of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Pure Appl. Microbiol.*, **10**, 367-374.
34. Kachur K., Suntutres Z. (2019) The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **60**(18), 3042-3053. DOI: 10.1080/10408398.2019.1675585
35. Mody D., Athamneh A.I.M., Seleem M.N. (2019) Curcumin: A natural derivative with antibacterial activity against *Clostridium difficile*. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, **21**, 154-161. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.10.005
36. Karami-Zarandi M., Ghale H.E., Ranjbar R. (2022) Characterization of virulence factors and antibacterial activity of curcumin in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol.*, **17**, 529-540. DOI: 10.2217/fmb-2021-0222
37. Tyagi P., Singh M., Kumari H., Kumari A., Mukhopadhy K. (2015) Bactericidal activity of curcumin i is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One*, **10**, e0121313. DOI:10.1371/journal.pone.0121313
38. Hwang D., Lim Y.H. (2019) Resveratrol controls *Escherichia coli* growth by inhibiting the AcrAB-TolC efflux pump. *FEMS Microbiol. Lett.*, **366**(4), fnz030. DOI: 10.1093/femsle/fnz030
39. Klancnik A., Sikic P.M., Trost K., Tusek Z.M., Mozetic V.B., Smole M.S. (2017) Anti-campylobacter activity of resveratrol and an extract from waste pinot noir grape skins and seeds, and resistance of *Camp. jejuni* planktonic and biofilm cells, mediated via the CmeABC eux pump. *J. Appl. Microbiol.*, **122**, 65-77. DOI:10.1111/jam.13315
40. Fatima M., Amin A., Alharbi M., Ishtiaq S., Sajjad W., Ahmad F., Ahmad S., Hanif F., Faheem M., Khalil A.A.K. (2023) Quorum quenchers from *Reynoutria japonica* in the battle against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Molecules*, **28**(6), 2635. DOI: 10.3390/molecules28062635
41. Leng B.F., Qiu J.Z., Dai X.H., Dong J., Wang J.F., Luo M.J., Li H.E., Niu X.D., Zhang Y., Ai Y.X., Deng X.M. (2011) Allicin reduces the production of α -toxin by *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, **16**(9), 7958-7968. DOI: 10.3390/molecules16097958
42. Lihua L., Jianhui W., Jialini Y., Yayin L., Guanxin L. (2013) Effects of allicin on the formation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the production of quorum-sensing controlled virulence factors. *Pol. J. Microbiol.*, **62**(3), 243-251.
43. Reiter J., Levina N., van der Linden M., Gruhlke M., Martin C., Shusarenko A.J. (2017) Diallylthiosulfinate (allicin), a volatile antimicrobial from garlic (*Allium sativum*), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor. *Molecules*, **22**, 1711. DOI: 10.3390/molecules22101711
44. Wu D., Kong Y., Han C., Chen J., Hu L., Jiang H., Shen X. (2008) d-Alanine:d-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **32**, 421-426. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.010
45. Roy P.K., Song M.G., Park S.Y. (2022) Impact of quercetin against *Salmonella typhimurium* biofilm formation on food-contact surfaces and molecular mechanism pattern. *Foods*, **11**(7), 977. DOI: 10.3390/foods11070977
46. Khameneh B., Iranshahy M., Soheili V., Bazzaz B.S.F. (2019) Review on plant antimicrobials: A mechanistic viewpoint. *Antimicrob. Res. Infect. Control.*, **8**, 118. DOI: 10.1186/s13756-019-0559-6
47. Radulovic N.S., Blagojevic P.D., Stojanovic-Radic Z.Z., Stojanovic N.M. (2013) Antimicrobial plant metabolites: Structural diversity and mechanism of action. *Curr. Med. Chem.*, **20**, 932-952. DOI: 10.2174/0929867311320070008
48. Savoia D. (2012) Plant-derived antimicrobial compounds: Alternatives to antibiotics. *Future Microbiol.*, **7**, 979-990.
49. Gupta P.D., Birdi T.J. (2017) Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J. Ayurveda Integr. Med.*, **8**, 266-275. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.05.004
50. Cazarolli L.H., Zanatta L., Alberton E.H., Figueiredo M.S., Folador P., Damazio R.G., Pizzolatti M.G., Silva F.R. (2008) Flavonoids: Prospective drug candidates. *Mini Rev. Med. Chem.*, **8**, 1429-1440. DOI: 10.2174/138955708786369564
51. Guimarães A.C., Meireles L.M., Lemos M.F., Guimarães M.C.C., Endringer D.C., Fronza M., Scherer R. (2019) Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. *Molecules*, **24**, 2471. DOI: 10.3390/molecules24132471
52. Khan I., Kumar B.P.A., Bajpai V.K., Kang S.C. (2017) Antimicrobial potential of carvacrol against uropathogenic *Escherichia coli* via membrane disruption, depolarization, and reactive oxygen species generation. *Front. Microbiol.*, **8**, 2421. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02421
53. Pandey A.K., Kumar S. (2013) Perspective on plant products as antimicrobial agents: A review. *Pharmacologia*, **4**, 469-480. DOI: 10.5567/pharmacologia.2013.469.480
54. Qiu J., Feng H., Lu J., Xiang H., Wang D., Dong J., Wang J., Wang X., Liu J., Deng X. (2010) Eugenol reduces the expression of virulence-related exoproteins in *Staphylococcus aureus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 5846-5851. DOI: 10.1128/AEM.00704-10
55. Qiu J., Wang D., Xiang H., Feng H., Jiang Y., Xia L., Dong J., Lu J., Yu L., Deng X. (2010) Subinhibitory concentrations of thymol reduce enterotoxins A and B and α -hemolysin production in *Staphylococcus aureus* isolates. *PLoS One*, **5**, e9736. DOI: 10.1371/journal.pone.0009736
56. Qiu J., Niu X., Wang J., Xing Y., Leng B., Dong J., Li H., Luo M., Zhang Y., Dai X., Luo Y., Deng X. (2012) Capsaicin protects mice from community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *PLoS One*, **7**, e33032. DOI: 10.1371/journal.pone.0033032

57. Qiu J., Xiang H., Hu C., Wang Q., Dong J., Li H., Luo M., Wang J., Deng X. (2011) Subinhibitory concentrations of farrerol reduce α -toxin expression in *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett., **315**, 129-133. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02183.x
58. Shah S., Stapleton P.D., Taylor P.W. (2008) The polyphenol (-)-epicatechin gallate disrupts the secretion of virulence-related proteins by *Staphylococcus aureus*. Lett. Appl. Microbiol., **46**, 181-185. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2007.02296.x
59. Arzanlou M., Bohlooli S., Jannati E., Mirzanejad-Asl H. (2011) Allicin from garlic neutralizes the hemolytic activity of intra- and extracellular pneumolysin O *in vitro*. Toxicon, **57**, 540-545. DOI: 10.1016/j.toxicon.2010.12.009
60. Kumar R., Pooja Patial S.J. (2016) A review on efflux pump inhibitors of gram-positive and gram-negative bacteria from plant sources. Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci., **5**, 837-855. DOI: 10.20546/ijcmas.2016.506.092
61. Prasch S., Bucar F. (2015) Plant derived inhibitors of bacterial efflux pumps: An update. Phytochem. Rev., **14**, 961-974. DOI: 10.1007/s11101-015-9436-y
62. Shi C., Che M., Zhang X., Liu Z., Meng R., Bu X., Ye H., Guo N. (2018) Antibacterial activity and mode of action of totarol against *Staphylococcus aureus* in carrot juice. J. Food Sci. Technol., **55**, 924-934. DOI: 10.1007/s13197-017-3000-2
63. Khan I.A., Mirza Z.M., Kumar A., Verma V., Qazi G.N. (2006) Piperine, a phytochemical potentiator of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., **50**, 810-812. DOI: 10.1128/AAC.50.2.810-812.2006
64. Piddock L.J.V., Garvey M.I., Rahman M.M., Gibbons S. (2010) Natural and synthetic compounds such as trimethoprim behave as inhibitors of efflux in Gram-negative bacteria. J. Antimicrob. Chemother., **65**, 1215-1223. DOI: 10.1093/jac/dkq079
65. Lou Z., Letsididi K.S., Yu F., Pei Z., Wang H., Letsididi R. (2019) Inhibitive effect of eugenol and its nanoemulsion on quorum sensing-mediated virulence factors and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. Food Prot., **82**, 379-389. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-18-196
66. Xu Z., Zhang H., Yu H., Dai Q., Xiong J., Sheng H., Qiu J., Jiang L., Peng J., He X., Xin R., Li D., Zhang K. (2019) Allicin inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence by suppressing the rhl and pqs quorum-sensing systems. Can. J. Microbiol., **65**, 563-574. DOI: 10.1139/cjm-2019-0055
67. Rajkumari J., Borkotoky S., Murali A., Suchiang K., Mohanty S.K., Busi S. (2018) Attenuation of quorum sensing controlled virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* by pentacyclic triterpenes, betulin and betulinic acid. Microb. Pathog., **118**, 48-60. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.012
68. Plyuta V., Zaitseva J., Lobakova E., Zagorskina N., Kuznetsov A., Khmel I. (2013) Effect of plant phenolic compounds on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. APMIS, **121**, 1073-1081. DOI: 10.1111/apm.12083
69. Soumya E.A., Saad I.K., Hassan L., Ghizlane Z., Hind M., Adnane R. (2011) Carvacrol and thymol components inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* adherence and biofilm formation. Afr. J. Microbiol. Res., **5**, 3229-3232. DOI: 10.1155/2014/471580
70. Qian W., Sun Z., Wang T., Yang M., Liu M., Zhang J., Li Y. (2020) Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its effect on biofilms. Microb. Pathog., **139**, 103924. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103924
71. Magesh H., Kumar A., Alam A., Sekar U., Sumantran V.N., Vaidyanathan R. (2013) Identification of natural compounds which inhibit biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Indian. J. Exp. Biol., **51**, 764-772.
72. Qian W., Wang W., Zhang J., Liu M., Fu Y., Li X., Wang T., Li Y. (2020) Sanguinarine inhibits mono- and dual-species biofilm formation by *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* and induces mature hypha transition of *C. albicans*. Pharmaceuticals, **13**, 13. DOI: 10.3390/ph13010013
73. Agrawa A., Chaudhary U. (2018) Effect of natural compounds on inhibition of biofilm formation of multi drug resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* — An *in vitro* study. Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci., **7**, 2921-2926. DOI: 10.20546/ijcmas.2018.72.354
74. Yadav M.K., Chae S.-W., Im G.J., Chung J.-W., Song J.-J. (2015) Eugenol: A phyto-compound effective against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* clinical strain biofilms. PLoS One, **10**, e0119564. DOI: 10.1371/journal.pone.0119564
75. Silva L.N., Zimmer K.R., Macedo A.J., Trentin D.S. (2016) Plant natural products targeting bacterial virulence factors. Chem. Rev., **116**, 9162-9236. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00184
76. Jakobsen T.H., van Gennip M., Phipps R.K., Shanmugham M.S., Christensen L.D., Alhede M., Skindersoe M.E., Rasmussen T.B., Friedrich K., Uthe F., Jensen P.O., Moser C., Nielsen K.F., Eberl L., Larsen T.O., Tanner D., Høiby N., Bjarnsholt T., Givskov M. (2012) Ajoene, a sulfur-rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing. Antimicrob. Agents Chemother., **56**, 2314-2325. DOI: 10.1128/AAC.05919-11
77. Jakobsen T.H., Bragason S.K., Phipps R.K., Christensen L.D., van Gennip M., Alhede M., Skindersoe M., Larsen T.O., Høiby N., Bjarnsholt T., Givskov M. (2012) Food as a source for quorum sensing inhibitors: Iberin from horseradish revealed as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Environ. Microbiol., **78**, 2410-2421. DOI: 10.1128/AEM.05992-11
78. Ganin H., Rayo J., Amara N., Levy N., Krief P., Meijler M.M. (2013) Sulforaphane and erucin, natural isothiocyanates from broccoli, inhibit bacterial quorum sensing. Med. Chem. Commun., **4**, 175-179. DOI: 10.1039/C2MD20196H
79. Vandeputte O.M., Kiendrebeogo M., Rasamiravaka T., Stevigny C., Duez P., Rajaonson S., Diallo B., Mol A., Baucher M., El Jaziri M. (2011) The flavanone naringenin reduces the production of quorum sensing-controlled virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Microbiology, **157**, 2120-2132. DOI: 10.1099/mic.0.049338-0
80. Ouyang J., Sun F., Feng W., Sun Y., Qiu X., Xiong L., Liu Y., Chen Y. (2016) Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Appl. Microbiol., **120**, 966-974. DOI: 10.1111/jam.13073
81. Norizan S., Yin W.-F., Chan K.-G. (2013) Caffeine as a potential quorum sensing inhibitor. Sensors, **13**, 5117-5129. DOI: 10.3390/s130405117
82. Kalia V.C., Patel S.K.S., Kang Y.C., Lee J.-K. (2019) Quorum sensing inhibitors as antipathogens: Biotechnological applications. Biotechnol. Adv., **37**, 68-90. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.006

83. Khan R., Islam B., Akram M., Shakil S., Ahmad A., Ali S.M., Siddiqui M., Khan A.U. (2009) Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules*, **14**, 586-597. DOI: 10.3390/molecules14020586
84. Ujam N.T., Oli A.N., Ikegbunam M.N., Adikwu M.U., Esimone C.O. (2013) Antimicrobial resistance evaluation of organisms isolated from liquid herbal products manufactured and marketed in South Eastern Nigeria. *Br. J. Pharm. Res.*, **3**, 548-562. DOI: 10.9734/BJPR/2013/3554
85. Brown J.C., Jiang X. (2008) Prevalence of antibiotic-resistant bacteria in herbal products. *J. Food Prot.*, **71**, 1486-1490. DOI: 10.4315/0362-028x-71.7.1486
86. Mundy L., Pendry B., Rahman M. (2016) Antimicrobial resistance and synergy in herbal medicine. *J. Herb. Med.*, **6**, 53-58. DOI: 10.1016/j.hermed.2016.03.001
87. Lambert R.J.W., Skandamis P.N., Coote P.J., Nychas G.J. (2001) A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *J. App. Microbiol.*, **91**, 453-462. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2001.01428.x
88. Ayaz M., Ullah F., Sadiq A., Ullah F., Ovais M., Ahmed J., Devkota H.P. (2019) Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. *Chem. Biol. Interact.*, **308**, 294-303. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.050
89. Bhardwaj M., Singh B.R., Sinha D.K., Kumar V., Vadhana P., Vinodhkumar O.R., Singh V.S., Nirupama K.R., Shree P., Saraf A. (2016) Potential of herbal drug and antibiotic combination therapy: A new approach to treat multidrug resistant bacteria. *Pharm. Anal. Acta*, **7**, 11. DOI: 10.4172/2153-2435.1000523
90. Dwivedi G.Raj., Maurya A., Yadav D.K., Singh V., Khan F., Gupta M.K., Singh M., Darokar M.P., Srivastava S.K. (2019) Synergy of clavine alkaloid "chanoclavine" with tetracycline against multi-drug-resistant *E. coli*. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **37**, 1307-1325. DOI: 10.1080/07391102.2018.1458654
91. Miladi H., Zmantar T., Kouidhi B., Al Qurashi Y.M.A., Bakhrouf A., Chaabouni Y., Mahdouani K., Chaieb K. (2017) Synergistic effect of eugenol, carvacrol, thymol, *p*-cymene and gamma-terpinene on inhibition of drug resistance and biofilm formation of oral bacteria. *Microb. Pathog.*, **112**, 156-163. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.057
92. Siriwong S., Teethaisong Y., Thumanu K., Dunkhunthod B., Eumkeb G. (2016) The synergy and mode of action of quercetin plus amoxicillin against amoxicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, **17**, 39. DOI: 10.1186/s40360-016-0083-8
93. Pal A., Tripathi A. (2019) Quercetin potentiates meropenem activity among pathogenic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J. Appl. Microbiol.*, **127**(4), 1038-1047. DOI: 10.1111/jam.14388
94. Lin R.D., Chin Y.P., Hou W.C., Lee M.H. (2008) The effects of antibiotics combined with natural polyphenols against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Planta Med.*, **74**, 840-846. DOI: 10.1055/s-2008-1074559
95. Jia Y., Wu.X. (2017) *In vitro* activity of allicin combined with two antibiotics on intestinal *Shigella*. *Infect. Int.*, **6**, 25-29. DOI: 10.1515/ii-2017-0152
96. Altemimi A., Lakhssassi N., Baharlouei A., Watson D.G., Lightfoot D.A. (2017) Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*, **6**, 42. DOI: 10.3390/plants6040042
97. Li Y., Kong D., Fu Y., Sussman M.R., Wu H. (2020) The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant. Physiol. Biochem.*, **148**, 80-89. DOI: 10.1016/j.plaphy.2020.01.006
98. Salem M.A., de Souza L.P., Serag A., Fernie A.R., Farag M.A., Ezzat S.M., Alseekh S. (2020) Metabolomics in the context of plant natural products research: From sample preparation to metabolite analysis. *Metabolites*, **10**, 37. DOI: 10.3390/metabo10010037
99. Demarque D.P., Dusi R.G., de Sousa F.D.M., Grossi S.M., Silvério M.R.S., Lopes N.P., Espindola L.S. (2020) Mass spectrometry-based metabolomics approach in the isolation of bioactive natural products. *Sci. Rep.*, **10**, 1051. DOI: 10.1038/s41598-020-58046-y
100. Fierascu R.C., Fierascu I., Ortan A., Georgiev M.I., Sieniawska E. (2020) Innovative approaches for recovery of phytoconstituents from medicinal/aromatic plants and biotechnological production. *Molecules*, **25**, 309. DOI: 10.3390/molecules25020309
101. Yoshioka T., Nagatomi Y., Harayama K., Bamba T. (2018) Development of an analytical method for polycyclic aromatic hydrocarbons in coffee beverages and dark beer using novel high-sensitivity technique of supercritical fluid chromatography/mass spectrometry. *J. Biosci. Bioeng.*, **126**, 126-130. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2018.01.014
102. Williams S.R., Oatley D.L., Abdrahman A., Butt T., Nash R. (2012) Membrane technology for the improved separation of bioactive compounds. *Procedia Eng.*, **44**, 2112-2114. DOI: 10.1016/j.proeng.2012.09.064
103. Gil-Chávez G.J., Villa J.A., Ayala-Zavala J.F., Heredia J.B., Sepulveda D., Yahia E.M., González-Aguilar G.A. (2013) Technologies for extraction and production of bioactive compounds to be used as nutraceuticals and food ingredients: An overview. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **12**, 5-23. DOI: 10.1111/1541-4337.12005
104. Puértolas E., Koubaa M., Barba F.J. (2016) An overview of the impact of electrotechnologies for the recovery of oil and high-value compounds from vegetable oil industry: Energy and economic cost implications. *Food Res. Int.*, **80**, 19-26. DOI: 10.1016/j.foodres.2015.12.009
105. Pyne M.E., Narcross L., Martin V.J.J. (2019) Engineering plant secondary metabolism in microbial systems. *Plant. Physiol.*, **179**, 844-861. DOI: 10.1104/pp.18.01291
106. Cardoso J.C., Oliveira M.E.B.S., Cardoso F.C.I. (2019) Advances and challenges on the *in vitro* production of secondary metabolites from medicinal plants. *Horticultura Brasileira*, **37**, 124-132. DOI: 10.1590/S0102-053620190201
107. Thomford N.E., Senthebane D.A., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. (2018) Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1578. DOI: 10.3390/ijms19061578
108. Tebani A., Afonso C., Bekri S. (2018) Advances in metabolome information retrieval: Turning chemistry into biology. Part I: Analytical chemistry of the metabolome. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **41**, 379-391. DOI: 10.1007/s10545-017-0074-y
109. Yao H., Liu J., Xu S., Zhu Z., Xu J. (2017) The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.*, **12**, 121-140. DOI: 10.1080/17460441.2016.1272757

Поступила в редакцию: 14. 11. 2023.
После доработки: 17. 11. 2023.
Принята к печати: 20. 11. 2023.

SECONDARY METABOLITES OF PLANTS AND
THEIR POSSIBLE ROLE IN THE "AGE OF SUPERBUGS"

V.M. Nesterovich¹, D.A. Belykh¹, N.V. Gorokhovets¹, L.K. Kurbatov², A.A. Zamyatin^{1,3}, L.N. Ikryannikova^{1}*

¹Sechenov University,
8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991 Russia; *e-mail: larisa.ikryannikova@gmail.com

²Tyumen State University, 6 Volodarskogo str., Tyumen, 625003 Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

Bacterial infections are a serious cause of high morbidity and mortality worldwide. Over the past decades, the drug resistance of bacterial pathogens has been steadily increasing, while the rate of development of new effective antibacterial drugs remains consistently low. The plant kingdom is sometimes called a bottomless well for the search for new antimicrobial therapies. This is due to the fact that plants are easily accessible and cheap to process, while extracts and components of plant origin often demonstrate a high level of biological activity with minor side effects. The variety of compounds obtained from plant raw materials can provide a wide choice of various chemical structures for interaction with various targets inside bacterial cells, while the rapid development of modern biotechnological tools opens the way to the targeted production of bioactive components with desired properties. The objective of this review is to answer the question, whether antimicrobials of plant origin have a chance to play the role of a panacea in the fight against infectious diseases in the “post-antibiotic era”.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: secondary metabolites of plants; phyto metabolites; drug resistance; bacterial pathogens; antimicrobial properties

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 22-25-00804).

Received: 14.11.2023; revised: 17.11.2023; accepted: 20.11.2023.