

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.17

УДК 576.8–093/098:615.37

Поступила 29.06.2018 г.



М.И. Заславская, д.б.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины¹;

Т.В. Махроva, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины¹;

Н.А. Александрова, к.б.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины¹;

Н.И. Игнатова, к.б.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины¹;

И.В. Белова, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции²;

А.Г. Точилина, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции²;

И.В. Соловьева, д.б.н., зав. лабораторией микробиома человека и средств его коррекции²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, ул. Грузинская, 44, Н. Новгород, 603950

Прогрессирующая резистентность микроорганизмов к антибиотикам стимулирует поиск альтернативной антимикробной терапии. В обзоре изучается возможность использования бактериоцинов в качестве антибактериальных препаратов. Дается определение бактериоцинов и объясняется их отличие от «классических» антибиотиков. Представлена современная классификация бактериоцинов, их свойства и механизмы действия. Приводятся примеры бактерий — представителей нормальной микробиоты человека — основных продуцентов бактериоцинов. Исследуется роль бактериоцинов микробиоты в обеспечении резистентности слизистых оболочек и стабилизации микробиома человека, а также возможность их применения при создании пробиотических препаратов. Описываются преимущества и недостатки бактериоцинов в качестве альтернативных антибактериальных препаратов. Рассматриваются варианты применения бактериоцинов в антимикробной терапии, а также способы их промышленного получения.

Ключевые слова: бактериоцины; антимикробная терапия; нормальная микробиота человека.

Как цитировать: Zaslavskaya M.I., Makhrova T.V., Aleksandrova N.A., Ignatova N.I., Belova I.V., Tochilina A.G., Solovyeva I.V. Prospects for using bacteriocins of normal microbiota in antibacterial therapy (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 136–145, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.17>

English

Prospects for Using Bacteriocins of Normal Microbiota in Antibacterial Therapy (Review)

M.I. Zaslavskaya, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine¹;

T.V. Makhrova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine¹;

N.A. Aleksandrova, PhD, Senior Teacher, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine¹;

N.I. Ignatova, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine¹;

I.V. Belova, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Human Microbiome Research and Correction²;

A.G. Tochilina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Human Microbiome Research and Correction²;

I.V. Solovyeva, DSc, Head of the Laboratory of Human Microbiome Research and Correction²

Для контактов: Заславская Майя Исааковна, e-mail: maya_zaslav@rambler.ru

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Blokhina Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny Novgorod, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), 44 Gruzinskaya St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Increasing resistance of microorganisms to antibiotics has encouraged researchers to seek alternative antimicrobial therapy. The review studies the prospects for using bacteriocins as antibacterial drugs. The definition of bacteriocins is given and their difference from traditional antibiotics is explained. The modern classification of bacteriocins, their properties and mechanisms of action are presented. Examples of the main bacteriocin-producing bacteria representing normal human microbiota are given. The authors investigate the role of bacteriocins produced by microbiota in maintaining mucosal resistance and stabilizing the human microbiome as well as the possibility of their application in creating probiotic drugs. The advantages and disadvantages of bacteriocins as alternative antibacterial drugs are described. The applications of bacteriocins in antimicrobial therapy, as well as methods for their industrial manufacturing, are discussed.

Key words: bacteriocins; antimicrobial therapy; normal human microbiota.

Введение

Резкое увеличение бактериальной резистентности к антибиотикам [1, 2] затрудняет проведение эффективной антимикробной терапии. Кроме того, наличие у антибиотиков побочных эффектов, таких как цитотоксичность, подавление нормальной микробиоты человека, возможность возникновения аллергических и аутоиммунных заболеваний, также может накладывать ограничение на использование данных препаратов [3, 4]. Все это стимулирует поиск новых подходов и схем лечения инфекционных заболеваний [2, 5]. Одним из возможных решений данной проблемы может быть использование бактериоцинов в рамках альтернативной или комбинированной антимикробной терапии [6, 7].

Классификация и механизмы действия бактериоцинов

Бактериоцины представляют собой обширную группу секретируемых отдельными бактериями пептидов, обладающих антимикробной активностью. В отличие от антибиотиков, действующих как антиметаболиты, бактериоцины вызывают повреждение структур бактериальной клетки и ее последующую гибель [7–13]. Такие пептиды продуцируются большинством видов бактерий, в то же время эта способность носит штамм-зависимый характер [7]. Бицидный эффект данных пептидов может проявляться в отношении не только штаммов того же вида, но и представителей других видов и родов. Спектр антимикробной активности бактериоцинов несколько уже, чем у антибиотиков, поскольку определяется наличием рецепторов у бактерий-мишеней для их адсорбции [14].

Классификация бактериоцинов основана на совокупности характеристик: первичная структура молекулы, молекулярная масса, наличие посттрансляционных модификаций, физико-химические свойства, спектр антимикробной активности, механизм антимикробного действия, рецепторы клеток-мишеней и генетическая характеристика [7, 8, 13–17]. Выделяют три основных класса бактериоцинов (табл. 1). Отметим,

что бактерии одного штамма способны секретировать бактериоцины, принадлежащие к разным классам.

Среди бактериоцинов класса I наиболее изученной группой являются лантибиотики. Они представляют собой посттрансляционно-модифицированные антимикробные пептиды небольшого размера (<5 кДа), характеризующиеся необычными аминокислотами: лантионином (Lan), α -метиллантионином (MeLan), дегидроаланином и дегидробутирином [18]. Во время образования внутримолекулярных связей их сериновые и треониновые остатки дегидратируют до дегидроаланина и дегидробутирина соответственно [7]. Молекулы класса I могут быть сгруппированы по типу А или В в соответствии с их химической структурой и противомикробным действием [18]. Лантибиотики типа А обычно имеют мол. массу 2–4 кДа и представляют собой удлиненные винтовые пептиды с положительным зарядом. Форма и заряд молекул типа А облегчают образование пор в мембранах и деполаризацию последних у чувствительных видов клеток бактерий, что ведет к их лизису [16]. Лантибиотики типа В (2–3 кДа) — глобулярные пептиды с отрицательным или нейтральным зарядом. Эти пептиды проявляют антимикробную активность через лизис клеток и ингибирование основных бактериальных ферментов [19–23]. Лантибиотики типа В повышают проницаемость мембран и уменьшают АТФ-зависимый перенос белка и АТФ-зависимое поглощение кальция в чувствительных бактериальных клетках, что приводит к цитолизу [24].

Бактериоцины класса II представляют собой небольшие (<10 кДа), термостойкие, не содержащие лантионин пептиды. Они могут быть разделены на подгруппы — а, b, c, d, e — на основе аминокислотных последовательностей и функций. Бактериоцины подкласса IIa убивают клетки-мишени путем увеличения проницаемости клеточной мембраны, что приводит к выходу цитоплазматических компонентов через мембрану и к гибели клеток. Бактериоцины подкласса IIb действуют как порообразующие пептиды [25]. Пептиды подкласса IIc обладают различными механизмами воздействия на проницаемость

Таблица 1

Функциональная классификация и возможные механизмы действия бактериоцинов

| Бактериоцины | Варианты рецепции | Возможное действие на клетку-мишень |
|---|---|---|
| Класс I — посттрансляционно-модифицированные Подклассы: <i>лантибиотики</i> <i>сактибиотики</i> и пр. Представляют собой термостойчивые пептиды с мол. массой менее 10 кДа | В ряде случаев рецептором является предшественник пептидогликана — липид II | Формирование пор в бактериальной мембране, ингибирование активности бактериальных ферментов |
| Класс II — немодифицированные, или циклические Подклассы: <i>IIa–IIe</i> Представляют собой термостойчивые пептиды с мол. массой менее 10 кДа | Бактериоцины класса IIa связываются с рецептором маннозной фосфотрансферазы | Увеличение проницаемости мембран за счет формирования ион-избирательных пор |
| Класс III Подклассы: <i>IIIa, IIIb</i> Представляют собой термолабильные белки с мол. массой более 30 кДа | Мало изучена | Расщепление пептидогликана клеточной стенки бактерий, выход АТФ из клеток |

мембраны и формирование клеточной стенки у бактерий [26], а подкласса IId представляют собой линейные, однопептидные молекулы с аналогичной антимикробной активностью.

Бактериоцины класса III состоят из высокомолекулярных (>30 кДа) белков. Этот класс подразделяется на подклассы IIIa и IIIb. Подкласс IIIa — бактериолизины — включает пептиды, которые разрушают мембраны бактериальных клеток, что приводит к лизису и последующей гибели клеток [27]. Подкласс IIIb содержит пептиды, которые не нарушают потенциал клеточной мембраны мишени. Гибель клетки мишени происходит не путем цитолиза, а за счет оттока АТФ [16].

Бактериоцины могут обозначаться в соответствии с видовой принадлежностью бактерий-продуцентов: например, *Escherichia coli* синтезирует колицины, *Enterococcus spp.* — энтероцины и т.д. В то же время многие из молекул имеют собственные оригинальные названия: низин, мерсацидин и пр.

Бактериоцины нормальной микрофлоры и их значение для микробиома человека

Одним из постоянных источников продукции бактериоцинов являются бактерии нормальной микрофлоры — представители микробиома, играющие существенную роль в жизнедеятельности человека. Микрофлора формирует барьер колонизационной резистентности, ограничивая контаминацию слизистых оболочек патогенными и нерезидентными условно-патогенными микроорганизмами, участвует в стимуляции лимфоидной ткани, витаминобразовании и др. [28].

В настоящее время популярна теория «совместного иммунитета», которая полагает, что макроорганизм может быть защищен как собственной иммунной си-

стемой, так и компонентами его нормальной микрофлоры [29]. Представители микробиома человека, продуцирующие бактериоцины, имеют экологическое преимущество перед прочими штаммами *in vivo*, что указывает на существенную роль данных антимикробных пептидов в формировании экологической ниши [30]. Различия в видовом составе биотопов влияют на плотность секреции и типы бактериоцинов, обнаруживаемых в разных участках тела человека. Наибольшая концентрация бактериоцинов зафиксирована в образцах из влажной полости рта, а самая низкая — из кишечника [31]. Полагают, что бактериоцины позволяют индигенным бактериям-комменсам занимать несколько экологических ниш, а также устанавливать долгосрочные взаимоотношения с другими представителями биоценоза и комменсальные отношения с хозяином [31]. Управление системой продукции бактериоцинов может иметь феромон-зависимую регуляцию [16, 32]. Бактериоциновый пептид может функционировать как феромон, который индуцирует собственное производство. Когда плотность бактериальных клеток становится высока, активируется петля аутоиндукции и бактериоцины продуцируются в высоких концентрациях [16]. Таким образом, эти пептиды интенсивно синтезируются для воздействия на аналогичные виды только тогда, когда плотность бактерий в биотопе достаточна высока, чтобы подавить рост конкурентных штаммов. Продуцирование бактериоцинов в биопленках также предполагает сбалансированную конкуренцию и сосуществование организмов в микробном сообществе [33].

Синтез бактериоцинов представителями нормальной микрофлоры рассматривается как один из механизмов *quorum sensing* — «чувства кворума», позволяющего бактериям общаться, координировать свои

действия и синхронизировать групповое поведение за счет секреции диффундирующих сигнальных молекул [34]. При этом больший шанс на выживание в биотопе имеют штаммы, продуцирующие «слабые» бактериоцины: они менее токсичны для конкурентов, вызывают легкую экспрессию бактериоцинов со стороны последних, что приводит к управляемой конкуренции и созданию динамического равновесия в популяции [35–38]. Этот факт может также объяснить преобладание производителей слабых бактериоцинов в природе [35].

Среди представителей облигатной микрофлоры человека в настоящее время достаточно хорошо изучен спектр бактериоцинов у молочнокислых бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* (лактобактерии, бифидобактерии, энтерококки) [10, 15, 39–43], а также у *Escherichia coli* [44] (табл. 2).

Молочнокислые бактерии нормальной микрофлоры наиболее часто являются основой для отбора штаммов при производстве различных вариантов пробиотиков [45–50]. В последнее время в медицинскую практику активно внедряются метабиотики — препараты, сконструированные на основе структурных компонентов микробных клеток, метаболитов и сигнальных молекул пробиотических штаммов и лишённые потенциальной патогенности и других недостатков, присутствующих у живых бактерий [51]. Полагают, что при производстве различных пробиотических препаратов и продуктов функционального питания предпочтительно использовать штаммы, обладающие хорошей способностью синтезировать бактериоцины. Последние непосредственно ингибируют патогены и, кроме того, положительным образом способны модулировать состав микрофлоры и стимулировать иммунную систему хозяина [52, 53].

Преимущества и недостатки бактериоцинов как антибактериальных агентов

Бактериоцины в качестве антимикробных веществ обладают рядом преимуществ. В отличие от антибиотиков, подавляющих метаболизм и процессы синтеза у бактерий, действие бактериоцинов часто сопровождается повреждением структур и гибелью клетки-мишени, что снижает возможность развития микробной резистентности. Кроме того, потенциальным преимуществом использования бактериоцинов является их высокая биологическая активность (эффективны в наномолярном диапазоне), а также низкая токсичность (за исключением цитолизина) [54]. Бактериоцины в отличие от антибиотиков полностью расщепляются в организме человека, что и определяет их низкую токсичность. Все это делает использование данных пептидов

Таблица 2

Примеры бактериоцинов энтерококков, лактобактерий и бифидобактерий

| Группы бактериоцинов | Энтерококки | Лактобактерии | Бифидобактерии |
|----------------------|--|--|--|
| Класс I | | | |
| Лангибиотики | Цитолизин Энтероцин W | Лактоцин S Карноцин И 149 Плантарицин W Лактицин 3147 Лактоцин В Амиловарин Термофилин А | Бизин Термофилицин В67 Бифилонг |
| Класс II | | | |
| Подкласс IIa | Энтероцин А Энтероцин SE-K4 Энтероцин CRL-35 | Сакацин А Сакацин 674 Курвацин А, Плантарицин 423 Сакацин G | Бифидин Бифидоцин 1 Бифидоцин Б Бифидоцин С6165 |
| Подкласс IIb | Энтероцин 1071 Энтероцины L50 Энтероцины С | Плантарицин E/F, Плантарицин J/K, Плантарицин NC8 | |
| Подкласс IIc | Энтероцин В Энтероцин Р | | |
| Подкласс IIд | Бактериоцин 31 Энтероцин I Бактериоцин AS-48 | | |
| Класс III | | | |
| Подклассы IIIa, IIIb | Энтеролизин А | Хельветицин J | Бифилонг Bb-46 Бифилакт Bb-12 |

в некоторых случаях более предпочтительным, чем антибиотиков [55, 56].

К достоинствам бактериоцинов также можно отнести их белковую природу, что позволяет получать такие пептиды с помощью биоинженерии [57]. Продукты биоинжиниринга могут обладать повышенной биологической активностью против определенных патогенов, а также улучшенными физико-химическими свойствами (растворимостью, стойкостью к протеазе и изменениям pH-среды), что еще более увеличивает их ценность и эффективность в качестве противомикробных препаратов.

В то же время использованию бактериоцинов, имеющих большой потенциал для применения в клинической практике, присущ ряд недостатков. Следует помнить о том, что при пероральном приеме происходит их протеолитическое расщепление. Однако этот дефект может быть устранен с помощью технологии инкапсуляции или парентерального введения препарата [57]. Кроме того, эффективность некоторых лангибиотиков может снижаться из-за их нестабильности в условиях колебания нейтральных и щелочных значений pH, однако данную проблему можно решить с помощью биоинженерии, получив субстанции с повышенной стабильностью [58].

Не следует забывать, что к бактериоцинам может развиваться резистентность у бактерий [59, 60]. Было описано несколько механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам [61–66]. Имеются данные о формировании резистентности к бактериоцинам II класса в лабораторных условиях [67].

Достаточно узкий антимикробный спектр действия также способен ограничить использование бактериоцинов в клинической практике. Последний недостаток можно частично или полностью компенсировать, если применять бактериоцины в комбинации с другими уже существующими антимикробными препаратами, например антибиотиками.

Возможности использования бактериоцинов в антимикробной терапии

Бактериоцины можно использовать для подавления как экзогенных микроорганизмов, так и индигенной микрофлоры человека. В частности, рассматривается возможность применения бактериоцинов в таргетной (молекулярно-прицельной) терапии (от англ. *target* — цель, мишень) для селективного ингибирования полирезистентных эндогенных (ауто) штаммов микрофлоры с целью предотвращения появления устойчивых к антибиотикам оппортунистических инфекций, которые будет трудно или невозможно лечить [68].

Бактериоцины обладают собственным антимикробным потенциалом, который можно реализовать при лечении инфекционных болезней [69]. Однако считается, что оптимальный вариант использования данных пептидов в клинике — это объединение их с другими, уже существующими противомикробными препаратами [57]. Предполагается, что применение комбинации «бактериоцин — антимикробный препарат» поможет усилить микробицидный эффект и тем самым уменьшить вероятность развития резистентности как к бактериоцину, так и к антибиотику [57]. При этом усиление антимикробного эффекта в комбинированном препарате может достигаться за счет того, что субкомпоненты могут иметь различные механизмы противомикробного действия, нацеленные на одну и ту же или разные мишени. Комбинированная терапия с бактериоцинами способна не только расширить антимикробный спектр (что может быть полезно при лечении инфекций неизвестной этиологии), но и привести к уменьшению или полному устранению неблагоприятных побочных эффектов путем снижения концентрации антибиотика [70, 71]. В последнем случае синергетические комбинации бактериоцинов с антибиотиками помогут также снизить финансовые затраты, связанные с использованием дорогих антибиотиков.

Одним из важных факторов, влияющих на максимальную эффективность при использовании комбинации двух препаратов, является путь их введения. При этом для оптимизации способа доставки бактериоцинов в их комбинации с антибиотиками должны быть учтены фармакокинетические свойства обоих проти-

вомикробных препаратов. Так, следует помнить, что при системном применении антибиотиков могут связываться белками плазмы [72], поэтому распределение и последующая биодоступность бактериоцинов в очаге воспаления могут быть значительно ослаблены. В то же время местные пути введения бактериоцинов — кожные, интравагинальные или ингаляционные — могут быть более эффективными из-за относительно низкой скорости поглощения и минимизации нежелательных системных побочных эффектов [73–75].

Накоплены данные об эффекте различных антимикробных комбинаций с использованием бактериоцинов против клинических изолятов (патогенов). Исследования показывают, что в разных сочетаниях бактериоцинов и противомикробных препаратов может наблюдаться синергизм [76–78], антагонизм [79] или отсутствие влияния на конечный результат (индифферентный эффект) [80]. Для прогнозирования клинической эффективности бактериоцин-антимикробных комбинаций необходимо понимание физико-химической природы взаимодействий (гидрофобно-гидрофобные или катионно-анионные взаимодействия) между бактериоцином и антибиотиком. Стоит обратить внимание на мол. массу компонентов: возможно, комбинация двух субстанций с одинаковой мол. массой может быть более эффективной, чем объединение высокомолекулярного вещества с низкомолекулярным [57].

При подборе эффективной комбинации бактериоцина и антибиотика следует также понимать, что в случае объединения двух противомикробных препаратов механизм их действия может быть изменен, а клинические результаты — труднопредсказуемыми. В связи с этим выявление успешных синергетических взаимодействий с использованием геномных, протеомных и других современных методов исследования ускорит внедрение противомикробных комбинаций в клиническую практику, что в целом будет способствовать прогрессу альтернативных терапевтических вариантов лечения на фоне глобальной проблемы устойчивости к антибиотикам [57, 81–84].

Следует отметить, что бактерии, находящиеся в составе биопленки, более устойчивы к противомикробным препаратам, чем те, которые существуют в планктонном состоянии. Известно, что биопленки состоят из бактерий, инкорпорированных в сложную органическую полимерную матрицу, которая препятствует проникновению противомикробного препарата в глубокие слои [85–87]. Таким образом, усиливается значимость поиска альтернативных вариантов лечения и/или эффективных комбинаций противомикробных препаратов для подавления микробного биопленочного сообщества. Исследователями выявлено усиление антибиопленочной активности комбинаций бактериоцинов энтерококков и ряда противомикробных препаратов в отношении метициллин-устойчивого золотистого стафилококка (MRSA) [76, 88–91].

Потенциальная стратегия отказа от традиционных

антибиотиков может заключаться также в объединении бактериоцинов с фагами и/или эндолизинами. Так, рядом исследователей обнаружен синергетический эффект при совместном использовании данных субстанций [92–98].

Таким образом, в настоящее время накоплена значительная информация о положительном эффекте совместного использования бактериоцинов с антимикробными препаратами. Это позволяет утверждать, что применение бактериоцинов для лечения антибиотикорезистентных штаммов имеет реальные перспективы [99].

Современные способы получения бактериоцинов

В настоящее время бактериоцины чаще всего производятся путем селекции бактерий-продуцентов или с помощью химического синтеза.

Основными этапами биологического пути (селекции) являются: выделение культур из природных источников, сравнительная оценка активности продуцентов и выбор наиболее перспективных из них, экспериментальное повышение активности продуцентов, включая классические методы мутагенеза и генно-инженерные манипуляции [49, 100, 101]. Однако широкое промышленное внедрение данного метода получения бактериоцинов может быть лимитировано низким выходом (если использовались несколько способов очистки) или низкой степенью очистки (при более высоком выходе продукта), что сказывается на стоимости или качестве продукта.

Современное развитие методов синтеза пептидов позволяет получать бактериоцины химическим способом [102]. Химический синтез, как правило, более уместен и эффективен для производства низкомолекулярных пептидов (<6 кДа). Целью направленного синтеза является получение как различных модификаций уже известных бактериоцинов, но с более ценными свойствами, так и создание новых препаратов с заданными свойствами. Химический метод предлагает множество преимуществ, таких как возможность быстрого замещения аминокислот, использование модификации основной или боковой цепей в молекуле, что будет способствовать повышению эффективности и стабильности и даст возможность влиять на изменение спектра активности бактериоцина. Кроме того, неуклонное снижение стоимости реагентов для синтеза также делает химический способ более привлекательным и конкурентоспособным [102].

Заключение

В связи с увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов среди патогенных и условно-патогенных микроорганизмов изучение бактериоцинов как альтернативных антимикробных субстанций является вполне своевременным. Нетоксичность, био-

логическая безопасность и возможность сочетания с другими антимикробными агентами (антибиотиками, бактериофагами и пр.) открывают перспективы для применения бактериоцинов в качестве моно- или комбинированных препаратов антимикробной терапии. Учитывая огромный потенциал бактериоцинов и возрастающий спрос на них, разработка методов отбора и последующего химического синтеза будет чрезвычайно актуальной.

Представители нормальной микробиоты человека являются одними из наиболее безопасных источников бактериоцинов. Данные пептиды вовлечены в механизмы антагонистической активности внутри микробиома, а также используются для поддержания его в состоянии динамического равновесия. Способность к выработке бактериоцинов является важной характеристикой пробиотических штаммов, что учитывается при создании пробиотиков для коррекции дисбиотических состояний.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva; 2014. URL: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
2. Holmes A.H., Moore L.S., Sundsfjord A., Steinbakk M., Regmi S., Karkey A., Guerin P.J., Piddock L.J. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387(10014): 176–187, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00473-0).
3. Blaser M. Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011; 476(7361): 393–394, <https://doi.org/10.1038/476393a>.
4. Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9(4): 233–243, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>.
5. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014; 2: 145, <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>.
6. Вальшев А.В., Вальшева Н.А. Комбинация антибиотиков и бактериоцинов — эффективный способ борьбы с резистентными микроорганизмами. Бюллетень Оренбургского научного центра УроРАН (электронный журнал) 2016; 4: 1–6. Valyshev A.V., Valysheva N.A. Combination of antibiotics and bacteriocins — effective way for fighting resistance microorganisms. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UroRAN (elektronnyy zhurnal)* 2016; 4: 1–6.
7. Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol* 2013; 11(2): 95–105, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>.
8. Ермоленко Е.И. Бактериоцины энтерококков: проблемы и перспективы использования (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2009; 3: 78–93. Ermolenko E.I. Bacteriocins of enterococci,

problems and perspectives of using. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* 2009; 3: 78–93.

9. Ермоленко Е.И., Черныш А.Ю., Берлов М.Н., Тотолян А.А., Суворов А.Н. Антагонистическая активность энтерококков в отношении *Streptococcus pyogenes*. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2008; 3: 137–144. Ermolenko E.I., Chernysh A.Yu., Berlov M.N., Totolyan A.A., Suvorov A.N. Antagonistic activity of enterococci against *Streptococcus pyogenes*. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* 2008; 3: 137–144.

10. Stoyanova L.G., Ustyugova E.A., Netrusov A.I. Antibacterial metabolites of lactic acid bacteria: their diversity and properties. *Appl Biochem Microbiol* 2012; 48(3): 229–243, <https://doi.org/10.1134/s0003683812030143>.

11. Сультимова Т.Д., Захаров Е.В. Бактериоцины молочнокислых бактерий. Вестник ВСГУТУ 2016; 2(59): 41–47. Sultimova T.D., Zakharov E.V. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Vestnik VSGUTU* 2016; 2(59): 41–47.

12. Breukink E., de Kruijff B. Lipid II as a target for antibiotics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(4): 321–332, <https://doi.org/10.1038/nrd2004>.

13. *Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection*. Gilmore M.S., Clewell D.B., Ike Y., Shankar N. (editors). Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.

14. Блинкова Л.П., Альтшулер М.Л., Дорофеева Е.С., Горобец О.Б. Молекулярные основы продукции и действия бактериоцинов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2007; 2: 97–104. Blinkova L.P., Altshuler M.L., Dorofeeva E.S., Gorobets O.B. Molecular basis of bacteriocins production and activity. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii* 2007; 2: 97–104.

15. Mokoena M.P. Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules* 2017; 22(8): 1255, <https://doi.org/10.3390/molecules22081255>.

16. Engevik M.A., Versalovic J. Biochemical features of beneficial microbes: foundations for therapeutic microbiology. *Microbiol Spectr* 2017; 5(5): 3–47, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0012-2016>.

17. Nishie M., Nagao J., Sonomoto K. Antibacterial peptides “bacteriocins”: an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Sci* 2012; 17(1): 1–16, <https://doi.org/10.4265/bio.17.1>.

18. Guder A., Wiedemann I., Sahl H.G. Posttranslationally modified bacteriocins — the lantibiotics. *Biopolymers* 2000; 55(1): 62–73, [https://doi.org/10.1002/1097-0282\(2000\)55:1<62::aid-bip60>3.3.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0282(2000)55:1<62::aid-bip60>3.3.co;2-p).

19. Field D., Begley M., O'Connor P.M., Daly K.M., Hugenholtz F., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. Bioengineered nisin A derivatives with enhanced activity against both gram positive and gram negative pathogens. *PLoS One* 2012; 7(10): e46884, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046884>.

20. Field D., Daly K., O'Connor P.M., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. Efficacies of nisin A and nisin V semipurified preparations alone and in combination with plant essential oils for controlling *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81(8): 2762–2769, <https://doi.org/10.1128/aem.00070-15>.

21. Field D., O'Connor R., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. In vitro activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Front Microbiol* 2016; 7: 508, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00508>.

22. Field D., Seisling N., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* biofilm formation. *Front Microbiol* 2016; 7: 1713, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01713>.

23. Jabés D., Brunati C., Candiani G., Riva S., Romanó G., Donadio S. Efficacy of the new lantibiotic NAI-107 in experimental infections induced by MDR gram positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(4): 1671–1676, <https://doi.org/10.1128/aac.01288-10>.

24. McAuliffe O., Ross R.P., Hill C. Lantibiotics: structure, biosynthesis and mode of action. *FEMS Microbiol Rev* 2001; 25(3): 285–308, [https://doi.org/10.1016/s0168-6445\(00\)00065-6](https://doi.org/10.1016/s0168-6445(00)00065-6).

25. Balla E., Dicks L.M., Du Toit M., Van Der Merwe M.J., Holzapfel W.H. Characterization and cloning of the genes encoding enterocin 1071A and enterocin 1071B, two antimicrobial peptides produced by *Enterococcus faecalis* BFE 1071. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66(4): 1298–1304, <https://doi.org/10.1128/aem.66.4.1298-1304.2000>.

26. González C., Langdon G.M., Bruix M., Gálvez A., Valdivia E., Maqueda M., Rico M. Bacteriocin AS-48, a microbial cyclic polypeptide structurally and functionally related to mammalian NK-lysin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(21): 11221–11226, <https://doi.org/10.1073/pnas.210301097>.

27. Bastos M. do C. de F., Coutinho B.G., Coelho M.L.V. Lysostaphin: a Staphylococcal bacteriolysin with potential clinical applications. *Pharmaceuticals* 2010; 3(4): 1139–1161, <https://doi.org/10.3390/ph3041139>.

28. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279(1): 70–89, <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.

29. Chiu L., Bazin T., Truchetet M., Schaefferbeke T., Delhaes L., Pradeu T. Protective microbiota: from localized to long-reaching co-immunity. *Front Immunol* 2017; 8: 1678, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01678>.

30. Gillor O., Giladi I., Riley M.A. Persistence of colicinogenic *Escherichia coli* in the mouse gastrointestinal tract. *BMC Microbiol* 2009; 9(1): 165, <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-165>.

31. Zheng J., Gänzle M.G., Lin X.B., Ruan L., Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome. *Environ Microbiol* 2015; 17(6): 2133–2143, <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12662>.

32. Mignolet J., Fontaine L., Sass A., Nannan C., Mahillon J., Coenye T., Hols P. Circuitry rewiring directly couples competence to predation in the gut dweller *Streptococcus salivarius*. *Cell Rep* 2018; 22(7): 1627–1638, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.055>.

33. van der Ploeg J.R. Regulation of bacteriocin production in *Streptococcus mutans* by the quorum-sensing system required for development of genetic competence. *J Bacteriol* 2005; 187(12): 3980–3989, <https://doi.org/10.1128/jb.187.12.3980-3989.2005>.

34. Gillor O., Ghazaryan L. Recent advances in bacteriocin application as antimicrobials. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007; 2(2): 115–122, <https://doi.org/10.2174/157489107780832613>.

35. Majeed H., Lampert A., Ghazaryan L., Gillor O. The weak shall inherit: bacteriocin-mediated interactions in bacterial populations. *PLoS One* 2013; 21: 8(5): e63837, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063837>.

36. Kommineni S., Bretl D.J., Lam V., Chakraborty R.,

- Hayward M., Simpson P., Cao Y., Bousounis P., Kristich C.J., Salzman N.H. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. *Nature* 2015; 29: 526(7575): 719–722, <https://doi.org/10.1038/nature15524>.
37. Hecht A.L., Casterline B.W., Earley Z.M., Goo Y.A., Goodlett D.R., Bubeck Wardenburg J. Strain competition restricts colonization of an enteric pathogen and prevents colitis. *EMBO Rep* 2016; 17(9): 1281–1291, <https://doi.org/10.15252/embr.201642282>.
38. Janek D., Zipperer A., Kulik A., Krismer B., Peschel A. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog* 2016; 4: 12(8): e1005812, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005812>.
39. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблема энтерококковой оппортунистической инфекции. М; 2007. Bondarenko V.M., Suvorov A.N. *Simbioticheskie enterokokki i problema enterokokkovoy opporunisticheskoy infektsii* [Symbiotic enterococci and problem of enterococcal opportunistic infection]. Moscow; 2007.
40. Saleh F.A., El-Sayed E.M. Isolation and characterization of bacteriocins produced by *Bifidobacterium lactis* BB-12 and *Bifidobacterium longum* BB-46. In: *9th Egyptian conference for dairy science and technology*. Cairo: Research Papers; 2004; p. 323–337.
41. Lee J.H., Li X., O'Sullivan D.J. Transcription analysis of a lantibiotic gene cluster from *Bifidobacterium longum* DJO10A. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77(17): 5879–5887, <https://doi.org/10.1128/aem.00571-11>.
42. Djadouni F., Kihal M. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria and the spectrum of their biopeptides against spoiling germs in foods. *Braz Arch Biol Technol* 2012; 55(3): 435–443, <https://doi.org/10.1590/s1516-89132012000300015>.
43. Martinez F.C., Balciunas E.M., Converti A., Cotter P.D., de Souza Oliveira R.P. Bacteriocin production by *Bifidobacterium* spp. A review. *Biotechnol Adv* 2013; 31(4): 482–488, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.01.010>.
44. Kim Y.C., Tarr A.W., Penfold C.N. Colicin import into *E. coli* cells: a model system for insights into the import mechanisms of bacteriocins. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(8): 1717–31, <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.04.010>.
45. Соловьева И.В., Белова И.В., Точилина А.Г., Григорьева Г.И., Леонов А.В., Воробьев Г.Е., Иванова Т.П., Жирнов В.А. Профилактика формирования устойчивых дисбиотических состояний микрофлоры желудочно-кишечного тракта студентов с помощью нового симбиотика. Медицинский альманах 2011; 2(15): 112–114. Solovyeva I.V., Belova I.V., Tochilina A.G., Grigoryeva G.I., Leonov A.V., Vorobyev G.E., Ivanova T.P., Zhirnov V.A. Prevention of formation of stable dysbiotic conditions for students' microbiota of the gastrointestinal tract due to symbiotics. *Medicinskij al'manah* 2011; 2(15): 112–114.
46. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Суворова А.Н., Ткаченко Е.И., Успенского Ю.П. СПб.: ИнформМед; 2013; 270 с. *Disbioz kishhechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Intestinal dysbiosis. Diagnosis and treatment manual]. Pod red. Suvorova A.N., Tkachenko E.I., Uspenskogo Yu.P. [Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. (editors)]. Saint Petersburg: InformMed; 2013; 270 p.
47. Suvorov A., Simanenkov V., Gromova L., Kolodjjeva V., Tsapieva A., Chernish A., Solovieva O., Ermolenko E. Enterococci as probiotics or autoprobiotics. In: Ivanova I. (editor). *Prebiotics and probiotics potential for human health*. Pasi Hilendarski, Sofia; 2011; p. 104–112.
48. Гончар Н.В., Алешина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 1: 74–78. Gonchar N.V., Aleshina L.A., Suvorov A.N. Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prophylaxis of intestinal diseases in children (review of literature). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2013; 1: 74–78.
49. Щепитова Н.Е., Сычева М. В., Карташова О.Л. Скрининг штаммов энтерококков с целью разработки на их основе препаратов-пробиотиков. Вестник Оренбургского государственного университета 2015; 13(188): 226–233. Shchepitova N.E., Sycheva M.V., Kartashova O.L. Screening of enterococcus culture to create preparation of probiotic action. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2015; 13(188): 226–233.
50. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В., Новикова Н.А., Иванова Т.П. Биологические свойства лактобацилл. Перспективы использования в лабораториях Роспотребнадзора экспресс-методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) при контроле качества пищевых продуктов, БАД к пище, лекарственных форм, содержащих лактобациллы. Медиаль 2014; 2(12): 29–44. Solovyeva I.V., Tochilina A.G., Belova I.V., Novikova N.A., Ivanova T.P. The lactobacillus biological properties. Prospects of express-methods nucleic acid amplification for the foods, food supplements and drugs on its basis quality control. *Medial'* 2014; 2(12): 29–44.
51. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб: ИнформМед; 2017. Shenderov B.A., Sinitisa A.V., Zakharchenko M.M. *Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra* [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. Saint Petersburg: InformMed; 2017.
52. Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(1): 1–6, <https://doi.org/10.1128/aem.05576-11>.
53. Umu Ö.C.O., Rudi K., Diep D.B. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28(1): 1348886, <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1348886>.
54. Aranha C.C., Gupta S.M., Reddy K.V. Assessment of cervicovaginal cytokine levels following exposure to microbicide nisin gel in rabbits. *Cytokine* 2008; 43(1): 63–70, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.04.005>.
55. Mathur H., O'Connor P.M., Hill C., Cotter P.D., Ross R.P. Analysis of anti-*Clostridium difficile* activity of thuricin CD, vancomycin, metronidazole, ramoplanin, and actagardine, both singly and in paired combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(6): 2882–2886, <https://doi.org/10.1128/aac.00261-13>.
56. Ming L., Zhang Q., Yang L., Huang J.A. Comparison of antibacterial effects between antimicrobial peptide and bacteriocins isolated from *Lactobacillus plantarum* on three common pathogenic bacteria. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4): 5806–5811.
57. Mathur H., Des F., Rea M.C., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. Bacteriocin-antimicrobial synergy: a medical and food perspective. *Front Microbiol* 2017; 8: 1205, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01205>.

58. Yuan J., Zhang Z.Z., Chen X.Z., Yang W., Huan L.D. Site-directed mutagenesis of the hinge region of nisin Z and properties of nisin Z mutants. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004; 64(6): 806–815, <https://doi.org/10.1007/s00253-004-1599-1>.
59. Draper L.A., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. Lantibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2015; 79(2): 171–191, <https://doi.org/10.1128/mmr.00051-14>.
60. Modi K.D., Chikindas M.L., Montville T.J. Sensitivity of nisin-resistant *Listeria monocytogenes* to heat and the synergistic action of heat and nisin. *Lett Appl Microbiol* 2000; 30(3): 249–253, <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2000.00708.x>.
61. McBride S.M., Sonenshein A.L. Identification of a genetic locus responsible for antimicrobial peptide resistance in *Clostridium difficile*. *Infect Immun* 2011; 79(1): 167–176, <https://doi.org/10.1128/iai.00731-10>.
62. Suarez J.M., Edwards A.N., McBride S.M. The *Clostridium difficile* cpr locus is regulated by a noncontiguous two-component system in response to type A and B lantibiotics. *J Bacteriol* 2013; 195(11): 2621–2631, <https://doi.org/10.1128/jb.00166-13>.
63. Khosa S., Alkhatib Z., Smits S.H. NSR from *Streptococcus agalactiae* confers resistance against nisin and is encoded by a conserved *nsr* operon. *Biol Chem* 2013; 394(11): 1543–1549, <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0167>.
64. Abi Khattar Z., Rejasse A., Destoumieux-Garçon D., Escoubas J.M., Sanchis V., Lereclus D., Givaudan A., Kallassy M., Nielsen-Leroux C., Gaudriault S. The dlt operon of *Bacillus cereus* is required for resistance to cationic antimicrobial peptides and for virulence in insects. *J Bacteriol* 2009; 191(22): 7063–7073, <https://doi.org/10.1128/jb.00892-09>.
65. Kovács M., Halfmann A., Fedtke I., Heintz M., Peschel A., Vollmer W., Hakenbeck R., Brückner R. A functional *dlt* operon, encoding proteins required for incorporation of D-alanine in teichoic acids in gram-positive bacteria, confers resistance to cationic antimicrobial peptides in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2006; 188(16): 5797–5805, <https://doi.org/10.1128/jb.00336-06>.
66. Abachin E., Poyart C., Pellegrini E., Milohanic E., Fiedler F., Berche P., Trieu-Cuot P. Formation of D-alanyl-lipoteichoic acid is required for adhesion and virulence of *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol* 2002; 43: 1–14, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02723.x>.
67. Kjos M., Nes I.F., Diep D.B. Mechanisms of resistance to bacteriocins targeting the mannose phosphotransferase system. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77(10): 3335–3342, <https://doi.org/10.1128/aem.02602-10>.
68. Kommineni S., Kristich C.J., Salzman N.H. Harnessing bacteriocin biology as targeted therapy in the GI tract. *Gut Microbes* 2016; 7(6): 512–517, <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1233089>.
69. Yang S.C., Lin C.H., Sung C.T., Fang J.Y. Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Front Microbiol* 2014; 5: 241, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00241>.
70. Mendes C.A., Cordeiro J.A., Burdmann E.A. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12): 1948–1955, <https://doi.org/10.1345/aph.1m277>.
71. Abdelraouf K., Braggs K.H., Yin T., Truong L.D., Hu M., Tam V.H. Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4625–4629, <https://doi.org/10.1128/aac.00280-12>.
72. Ghobrial O., Derendorf H., Hillman J.D. Human serum binding and its effect on the pharmacodynamics of the lantibiotic MU1140. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41(5): 658–664, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.09.005>.
73. Ghobrial O.G., Derendorf H., Hillman J.D. Development and validation of a LC–MS quantification method for the lantibiotic MU1140 in rat plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49(4): 970–975, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.12.022>.
74. Ghobrial O., Derendorf H., Hillman J.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the lantibiotic MU1140. *J Pharm Sci* 2010; 99(5): 2521–2528, <https://doi.org/10.1002/jps.22015>.
75. van Heel A.J., Montalban-Lopez M., Kuipers O.P. Evaluating the feasibility of lantibiotics as an alternative therapy against bacterial infections in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(6): 675–680, <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.573478>.
76. Caballero Gómez N., Abriouel H., Grande M.J., Pérez Pulido R., Gálvez A. Combined treatments of enterocin AS-48 with biocides to improve the inactivation of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* planktonic and sessile cells. *Int J Food Microbiol* 2013; 163(2–3): 96–100, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.018>.
77. Sharma A., Srivastava S. Anti-Candida activity of two-peptide bacteriocins, plantaricins (Pln E/F and J/K) and their mode of action. *Fungal Biol* 2014; 118(2): 264–275, <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.12.006>.
78. Cavera V.L., Volski A., Chikindas M.L. The natural antimicrobial subtilisin A synergizes with lauramide arginine ethyl ester (LAE), ϵ -poly-L-lysine (polylysine), clindamycin phosphate and metronidazole, against the vaginal pathogen *Gardnerella vaginalis*. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015; 7(2): 164–171, <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9183-1>.
79. Brumfitt W., Salton M.R., Hamilton-Miller J.M. Nisin, alone and combined with peptidoglycan-modulating antibiotics: activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(5): 731–734, <https://doi.org/10.1093/jac/dkf190>.
80. Draper L.A., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. The two peptide lantibiotic lactacin 3147 acts synergistically with polymyxin to inhibit gram negative bacteria. *BMC Microbiol* 2013; 13(1): 212, <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-212>.
81. LeBel G., Piché F., Frenette M., Gottschalk M., Grenier D. Antimicrobial activity of nisin against the swine pathogen *Streptococcus suis* and its synergistic interaction with antibiotics. *Peptides* 2013; 50: 19–23, <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.09.014>.
82. Tong Z., Zhang L., Ling J., Jian Y., Huang L., Deng D. An *in vitro* study on the effect of free amino acids alone or in combination with nisin on biofilms as well as on planktonic bacteria of *Streptococcus mutans*. *PLoS One* 2014; 9(6): e99513, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099513>.
83. Tong Z., Zhang Y., Ling J., Ma J., Huang L., Zhang L. *In vitro* study on the effects of nisin on the antibacterial activities of 18 antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *PLoS One* 2014; 9(2): e89209, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089209>.
84. Vaillancourt K., LeBel G., Frenette M., Gottschalk M., Grenier D. Suicin 3908, a new lantibiotic produced by a strain of *Streptococcus suis* serotype 2 isolated from a healthy carrier pig. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117245, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117245>.

85. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8(9): 623–633, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>.
86. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001; 9(1): 34–39, [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01913-2](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01913-2).
87. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(2): 114–122, <https://doi.org/10.1038/nrd1008>.
88. Mataraci E., Dosler S. In vitro activities of antibiotics and antimicrobial cationic peptides alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12): 6366–6371, <https://doi.org/10.1128/aac.01180-12>.
89. Dosler S., Mataraci E. In vitro pharmacokinetics of antimicrobial cationic peptides alone and in combination with antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Peptides* 2013; 49: 53–58, <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.008>.
90. Algburi A., Volski A., Chikindas M.L. Natural antimicrobials subtilisin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli. *Pathog Dis* 2015; 73: ftv018, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv018>.
91. Ceotto-Vigoder H., Marques S.L., Santos I.N., Alves M.D., Barrias E.S., Potter A., Alviano D.S., Bastos M.C. Nisin and lysostaphin activity against preformed biofilm of *Staphylococcus aureus* involved in bovine mastitis. *J Appl Microbiol* 2016; 121(1): 101–114, <https://doi.org/10.1111/jam.13136>.
92. Rodríguez-Rubio L., García P., Rodríguez A., Billington C., Hudson J.A., Martínez B. *Listeria* phages and coagulins C23 act synergistically to kill *Listeria monocytogenes* in milk under refrigeration conditions. *Int J Food Microbiol* 2015; 205: 68–72, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.007>.
93. Martínez B., Obeso J.M., Rodríguez A., García P. Nisin-bacteriophage cross resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 2008; 122(3): 253–258, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.01.011>.
94. Nascimento J.G., Guerreiro-Pereira M.D., Costa S F., São-José C., Santos M.A. Nisin-triggered activity of Lys44, the secreted endolysin from *Oenococcus oeni* phage fOg44. *J Bacteriol* 2008; 190(1): 457–461, <https://doi.org/10.1128/jb.01195-07>.
95. Obeso J.M., Martínez B., Rodríguez A., García P. Lytic activity of the recombinant staphylococcal bacteriophage phiH5 endolysin active against *Staphylococcus aureus* in milk. *Int J Food Microbiol* 2008; 128(2): 212–218, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.08.010>.
96. García P., Martínez B., Rodríguez L., Rodríguez A. Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk. *Int J Food Microbiol* 2010; 141: 151–155, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.029>.
97. Dajcs J.J., Thibodeaux B.A., Girgis D.O., Shaffer M.D., Delvisco S.M., O'Callaghan R.J. Immunity to lysostaphin and its therapeutic value for ocular MRSA infections in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(12): 3712–3716.
98. Becker S.C., Foster-Frey J., Donovan D.M. The phage K lytic enzyme LysK and lysostaphin act synergistically to kill MRSA. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 287(2): 185–191, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01308.x>.
99. Mathur H., Rea M.C., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. The sactibiotic subclass of bacteriocins: an update. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16(6) 549–558, <https://doi.org/10.2174/1389203716666150515124831>.
100. Блинкова Л.П., Машенцева Н.Г., Хорольский В.В., Горобец О.Б., Дорофеева Е.С. Биотехнологические условия синтеза бактериоцинов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2006; 2: 83–89. Blinkova L.P., Mashentseva N.G., Khorolsky V.V., Gorobets O.B., Dorofeeva E.S. Biotechnological conditions of the synthesis of bacteriocins. *Zhurnal mikrobiologii i epidemiologii i immunobiologii* 2006; 2: 83–89.
101. Pei J., Yuan Y., Yue T. Characterization of bacteriocin bificin C6165: a novel bacteriocin. *J Appl Microbiol* 2013; 114(5): 1273–1284, <https://doi.org/10.1111/jam.12145>.
102. Bédard F., Biron E. Recent progress in the chemical synthesis of class II and S-glycosylated bacteriocins. *Front Microbiol* 2018; 9: 1048, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01048>.