



УДК 579.61:544.77.051.1-078-08:615.243:577.115.3

DOI: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179247

Абатуров А.Е.¹ , Крючко Т.А.² ¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Медикаментозное влияние на диспергирование биопленки. Производные представителей семейства диффундирующего сигнального фактора

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(6):386-392. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179247

Резюме. Научный обзор посвящен роли представителей семейства диффундирующего сигнального фактора (DSF), которые представляют собой цис-2-ненасыщенные жирные кислоты, в процессе диспергирования биопленки патогенных бактерий. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Охарактеризованы семейство диффундирующего сигнального фактора, механизмы рецепции его молекулярных представителей, пути трансдукции и биологические эффекты, вызываемые их действием. Двухкомпонентная система сенсорной киназы RpfC/регулятора RpfG, осуществляющая передачу DSF-ассоциированных сигналов, идентифицирована у различных бактериальных патогенов, включая *Xanthomonas*, *Enterobacter*, *Thiobacillus*, *Xylella*, *Serratia*, *Leptospirillum*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Yersinia*, *Methylobacillus*, *Pantoea* и *Cronobacter*. Внутриклеточный сенсорный протейн RpfR представляет путь рецепции DSF и идентифицирован у бактерий *Burkholderia*. Мембраноассоциированная гистидинкиназа PA1396 осуществляет реконституцию DSF или BDSF бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Представлено, что уровень вирулентности различных бактериальных патогенов может быть смодулирован структурными аналогами диффундирующего сигнального фактора. Показано, что лекарственные средства, разработанные на основе диффундирующих сигнальных факторов и влияющие на механизмы трансдукции вызванного ими внутривнутриклеточного сигнала, позволят разрешить терапевтическую задачу преодоления резистентности рецидивирующих и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Более выраженное снижение жизнеспособности сформированных антибиотикорезистентными бактериями *Staphylococcus aureus* биопленок наблюдается при использовании цис-2-деценовой кислоты в сочетании с антибактериальными средствами.

Ключевые слова: диспергирование биопленки; респираторный тракт; семейство диффундирующего сигнального фактора; рецидивирующие и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; обзор

Введение

Респираторные инфекционно-воспалительные заболевания, развитие которых ассоциировано с формированием биопленок, как правило, характеризуются сменяющимися друг друга периодами обострения и ремиссии. Индукция диспергирования биопленки обусловлена влиянием многочисленных экзо- и эндогенных факторов, в том числе нутриентов, бактериальных аутоиндукторов, жирных кислот, кислород- и азотсо-

державших метаболитов, пептидных сигналов, РНК, стресс-сигналов и др. [11]. Бактериальные биопленки в процессе цикла своей жизни подвергаются диспергированию, что обуславливает высвобождение бактерий и повторную колонизацию в новом месте слизистой оболочки респираторного тракта [14]. Таким образом, диспергирование биопленки лежит в основе обострения рецидивирующих и хронических бактериально-ассоциированных заболеваний. Мультифакторная

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

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

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

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

зависимость индукции диспергирования патогенных биопленок предоставляет широкие возможности медукаментозного управления данным процессом.

Семейство диффундирующего сигнального фактора

Сигнальные жирные кислоты кворум-сенсинга (quorum sensing — QS) образуют группу структурно подобных индукторных молекул, которые идентифицированы у грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также у дрожжей *Candida albicans*. Данные сигнальные молекулы принимают участие в регуляции широкого спектра бактериальных функций. Идентифицировано несколько бактериальных ненасыщенных

жирных кислот, функционирующих в качестве межбактериальных мессенджеров, в том числе и таких, которые индуцируют деструкцию биопленки. Совокупность жирнокислотных мессенджеров представляет собой семейство диффундирующего сигнального фактора (diffusible signal factor — DSF) (рис. 1) [17, 21, 27].

Первый представитель семейства DSF — цис-11-метил-2-додеценовая кислота — был идентифицирован при изучении регуляции синтеза факторов вирулентности бактерий *Xanthomonas campestris pv. campestris*, поражающих растения [23]. Было установлено, что мутации в области кластера генов *Rpf* (regulation of pathogenicity factors) приводят к нарушению координирования синтеза ряда внеклеточных ферментов (включая эндолю-

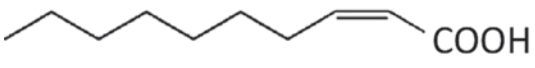
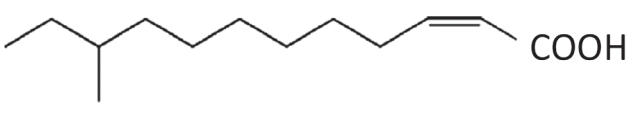
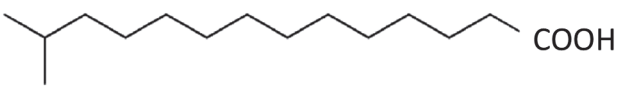
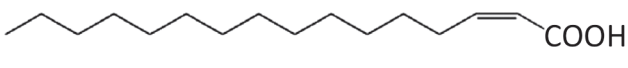
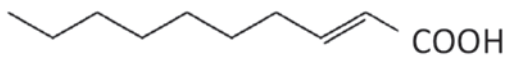

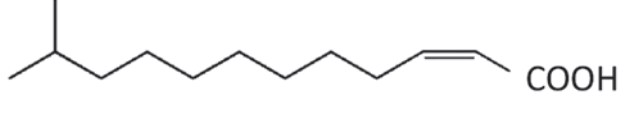
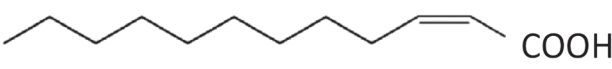
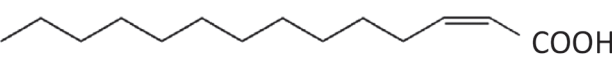

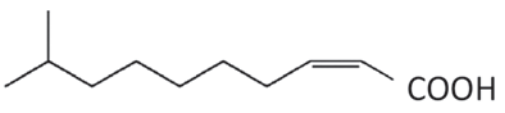
| Представитель семейства DSF | Формула |
|---|--|
| Цис-2-деценовая кислота (<i>cis</i> -2-decenoic acid — CDA) |  |
| Цис-11-метил-2-додеценовая кислота (<i>cis</i> -11-methyl-2-dodecenoic acid; diffusible signal factor — DSF) |  |
| 13-метилтетрадекановая кислота (13-methyltetradecanoic acid; <i>Lysobacter enzymogenes</i> diffusible signal factor 3 — LeDSF3) |  |
| 2-цис-гексадеценовая кислота (2- <i>cis</i> -hexadecenoic acid; <i>Xylella fastidiosa</i> diffusible signal factor — XfDSF2) |  |
| Транс-2-деценовая кислота (<i>trans</i> -2-decenoic acid; <i>Streptococcus mutans</i> diffusible signal factor — SDSF) |  |
| Цис,цис-метилдодека-2,5-диеновая кислота (<i>cis,cis</i> -11-methyldodeca-2,5-dienoic acid — CDSF) |  |
| Цис-10-метил-2-додеценовая кислота (<i>cis</i> -10-methyl-2-dodecenoic acid — IDSF/DSF-II) |  |
| Цис-2-додеценовая кислота (<i>cis</i> -2-dodecenoic acid; <i>Burkholderia</i> diffusible signal factor — BDSF) |  |
| Цис-2-тетрадеценовая кислота (<i>cis</i> -2-tetradecenoic acid; <i>Xylella fastidiosa</i> diffusible signal factor — XfDSF1) |  |
| Цис-2-ундеценовая кислота (<i>cis</i> -2-undecenoic acid) |  |
| Цис-9-метил-2-деценовая кислота (<i>cis</i> -9-methyl-2-decenoic acid) |  |

Рисунок 1. Семейство диффундирующего сигнального фактора [27]

каназу и протеазу), полисахаридного ксантана, а также к подавлению вирулентности бактерий.

Показано, что цис-2-деценовая кислота ($C_{10}H_{18}O_2$) (CDA) [20] и цис-11-метил-2-додеценовая кислота (cis-11-methyl-2-dodecenoic acid) [8] индуцируют диспергирование биопленки у ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий и дрожжей [18]. Наличие CDA в сформированных биопленках усиливает бактерицидное влияние антибиотиков на бактерии MRSA *in vivo* [13].

Синтез DSF полностью зависит от функционирования фермента суперсемейства кротоназы RpfF (*Rpf* — кластер регуляторов факторов патогенности) или ее гомологов. Несмотря на то, что у гена *RpfF*

есть свой собственный промотор, он также транскрибируется как часть оперона гена *RpfB*, который кодирует ацил-КоА-лигазу длинноцепочечных жирных кислот [2].

Механизмы, с помощью которых жирные кислоты индуцируют диспергирование, мало изучены [1]. По всей вероятности, мессенджерные жирные кислоты реализуют свое действие через взаимодействие со своими рецепторами. Идентифицировано несколько бактериальных рецепторов, участвующих в распознавании DSF.

Так, рекогниция некоторых DSF и передача DSF-ассоциированных сигналов осуществляются двухкомпонентной системой, содержащей сенсорную киназу RpfC и регулятор RpfG, которые закодированы соседними оперонами. Молекула сенсорной киназы RpfC состоит из трансмембранного сенсорного домена, гистидинкиназы, CheY-подобного ресивера (CheY-like receiver — REC) и гистидинфосфотрансферного домена HPrT; молекула регулятора RpfG — из ресиверного домена, соединенного с доменом HD-GYP, который представляет собой фосфодиэстеразу (phosphodiesterase — PDE), превращающую ц-ди-ГМФ в ГМФ [22, 26]. Взаимодействие DSF с сенсором RpfC проводит к аутофосфорилированию его эндодомена, рекрутированию регулятора RpfG, что сопровождается деградацией циклического ГМФ и, как следствие, изменением спектра экспрессирующихся генов (рис. 2) [9].

Система RpfC/RpfG идентифицирована у различных бактериальных патогенов, включая *Xanthomonas*, *Enterobacter*, *Thiobacillus*, *Xylella*, *Serratia*, *Leptospirillum*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Yersinia*, *Methylobacillus*, *Pantoea* и *Cronobacter* [6].

Второй путь рецепции DSF был впервые идентифицирован у бактерий *Burkholderia* и представлен внутриклеточным сенсорным протеином RpfR, молекула которого состоит из доменов PAS (Per/Arnt/Sim), GGDEF и EAL. Домены GGDEF и EAL участвуют в синтезе и деградации ц-ди-ГМФ соответственно. Протеин RpfR *in vitro* демонстрирует

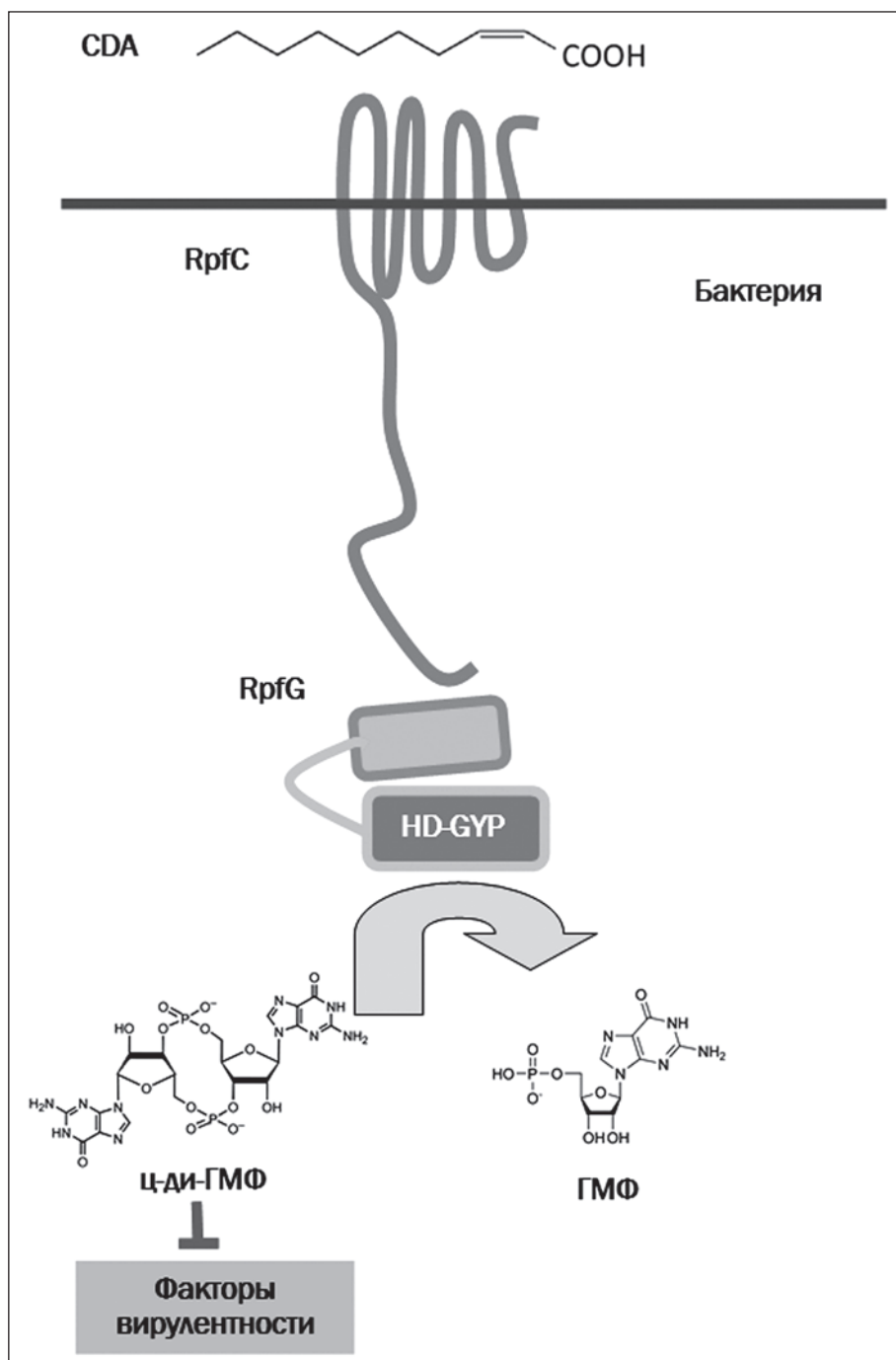


Рисунок 2. Система RpfC/RpfG распознавания DSF

фосфодиэстеразную активность по отношению к ц-ди-ГМФ (рис. 3) [6].

Рекогниция DSF или BDSF бактериями *Pseudomonas aeruginosa* осуществляется мембраноассоциированной гистидинкиназой PA1396, которая подобна сенсору RpfC, но ее молекула лишена домена HPr. Трансдукция PA1396-ассоциированного сигнала связана с аутофосфорилированием протеина PA1396 при его взаимодействии с DSF и фосфорилированием регулятора PA1397, который связывается с ДНК и изменяет активность экспрессии целевых генов [24].

По данным Azadeh Rahmani-Badi и соавт. [20], CDA регулирует активность экспрессии 666 генов, кодирующих протеины, которые участвуют в различных клеточных процессах: подвижности и хемотаксисе, адгезии, синтезе и секреции экзополисахаридов (EPS), липополисахаридов (LPS), факторов вирулентности,

поглощении железа, цикле трикарбоновых кислот, аэробном и анаэробном дыхании.

Цис-11-метил-2-додеценовая кислота модулирует активность экспрессии почти 200 ключевых генов, которые принимают участие в жизнедеятельности бактерий, участвующих в более чем 12 функциональных группах [4, 12].

Таким образом, активация сигнальных путей, ассоциированных с DSF, вызывает не только диспергирование биопленки, но и усиление вирулентности разнообразных патогенных бактерий, включая *Burkholderia cenocepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* [9].

Производные представителей семейства диффундирующего сигнального фактора

Известно, что свободные жирные кислоты модулируют активность формирования и диспергирования биопленки (табл. 1) [5].

Остаются невыясненными механизмы антибактериального действия свободных жирных кислот. Полагают, что они оказывают влияние на жизнеопределяющие процессы, контролирующие целостность бактериальной стенки [15, 16].

Продемонстрировано, что некоторые жирные кислоты подавляют инициирование формирования биопленки, например олеиновая кислота (цис-9-октадеценовая кислота) ингибирует образование биопленки *Staphylococcus aureus* [10], *Streptococcus mutans* [3], в то время как другие индуцируют ее диспергирование. В частности, CDA, вырабатываемая бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, иницирует деградацию биопленок, сформированных различными патогенными грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также грибами [19]. N.H. Cláudia Marques и соавт. [18, 19], отражая потенциальные возможности использования CDA в терапевтических целях, указывают, что CDA не только индуцирует дезагрегацию и ингибирует развитие биопленки, но и подавляет вирулентность бактерий и возвращает персистирующие бактерии в состояние, восприимчивое к действию антибиотиков. Показано, что возможно

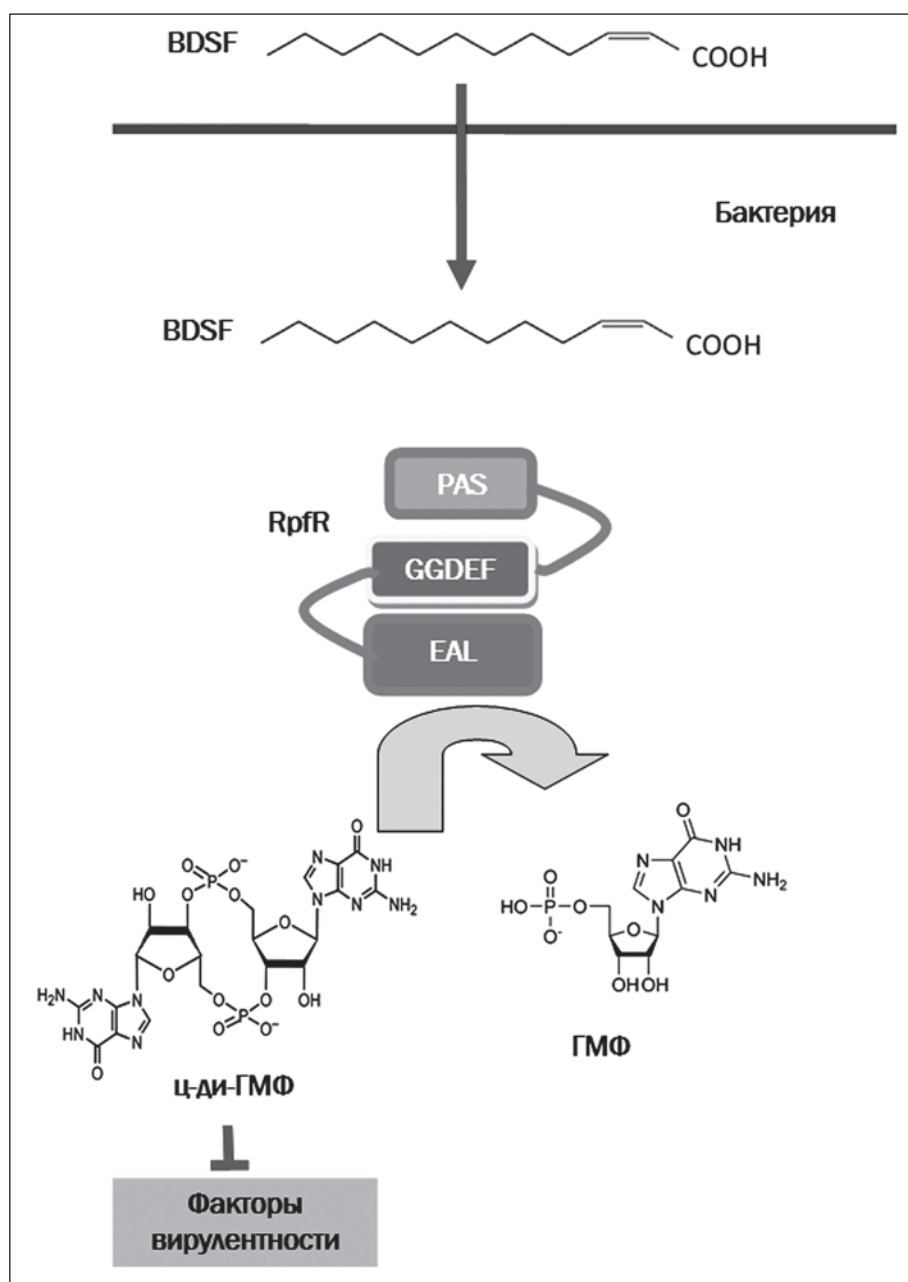


Рисунок 3. Система RpfR распознавания DSF

применение производных CDA для деградации биопленок и повышения чувствительности патогенов к действию антибиотиков [25].

Продемонстрировано, что применение CDA в сочетании с антибактериальными средствами способствует более выраженному снижению жизнеспособности сформированных антибиотикорезистентными бактериями *Staphylococcus aureus* биопленок, чем использование только антибиотиков [13]. Сочетание CDA с антибактериальными препаратами более чем в 1,5 раза повышает бактерицидную активность тобрамицина и ципрофлоксацина против бактерий *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, расположенных в биопленке [18].

Yinyue Deng и соавт. [7] продемонстрировали, что цис-11-метил-2-додеценвая кислота и ее структурные аналоги индуцируют восприимчивость бактерий к действию антибиотиков, вероятно, за счет снижения устойчивости биопленки. Комбинация цис-11-метил-2-додеценвой кислоты с гентамицином увеличивает восприимчивость бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus thuringiensis*, *Neisseria*, *Mycobacterium smegmatis* к действию антибиотика. Авторы считают, что соединения семейства DSF обладают значительным потенциалом их использования в

качестве новых адьювантов к традиционным антибиотикам при лечении инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами.

Заключение

Таким образом, представители семейства диффундирующего сигнального фактора, представляющие собой цис-2-ненасыщенные жирные кислоты с различной длиной молекулярной цепи, принимают активное участие в диспергировании биопленок. Сигнальные бактериальные системы, ассоциированные с действием DSF, участвуют в регуляции жизненного цикла биопленки, продукции факторов вирулентности, резистентности бактерий к действию антибиотиков. Создание лекарственных средств, влияющих на синтез и/или деградацию DSF, регулирующих сигнальный каскад, ассоциированный с влиянием DSF, мимикрирующих и деактивирующих DSF, несет в себе терапевтический потенциал преодоления резистентности к рутинной терапии рецидивирующих и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Структурные аналоги DSF также могут модулировать уровень вирулентности различных бактериальных патогенов. Способность цис-2-ненасыщенных жирных кислот повышать

Таблица 1. Живые кислоты, участвующие в модуляции развития биопленок [19]

| Соединение | Бактерии | Эффекты |
|---|--|---|
| Цис-11-метил-2-додеценвая кислота (DSF) | <i>Xanthomonas campestris</i> , <i>Xanthomonas oryzae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia multivorans</i> | Индукция вирулентности, образования биопленки, образования микроколоний, развития резистентности к антибиотикам, ингибирование роста гифа |
| Цис-2-додеценвая кислота (BDSF) | <i>Burkholderia cenocepacia</i> , <i>Burkholderia lata</i> , <i>Burkholderia stabilis</i> , <i>Burkholderia vietnamiensis</i> , <i>Burkholderia dolorosa</i> , <i>Burkholderia ambifaria</i> , <i>Burkholderia anthina</i> , <i>Burkholderia pyrrocinia</i> , <i>B. multivorans</i> , <i>X. oryzae</i> | Индукция вирулентности, ингибирование роста гифа |
| Цис-2-деценвая кислота (cis-DA) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Индукция дисперсии биопленки, образование клеток-персистеров, пробуждение клеток-мишеней, развитие резистентности к антибиотикам |
| Цис-2-тетрадеценвая кислота | <i>Xylella fastidiosa</i> | Индукция вирулентности и агрегации |
| Транс-2-деценвая кислота (SDSF) | <i>Streptococcus mutans</i> | Ингибирование роста колонии |
| Цис-11-метилдодека-2,5-диенвая кислота (CDSF) | <i>B. multivorans</i> , <i>B. stabilis</i> , <i>B. anthina</i> , <i>B. pyrrocinia</i> , <i>X. oryzae</i> | Ингибирование роста |
| 10-метилдодеканвая кислота | <i>S. maltophilia</i> | Индукция толерантности к стрессу и антибиотикотерапии |
| 11-метилдодеканвая кислота | <i>S. maltophilia</i> | Индукция толерантности к стрессу и антибиотикотерапии |
| 12-метилтетрадеканвая кислота | <i>Xylella fastidiosa</i> | Индукция вирулентности и образования биопленки |
| 3-гидроксипальмитиновая кислота | <i>Ralstonia solanacearum</i> | Индукция вирулентности |
| Фарнезоиновая кислота | <i>Candida albicans</i> | Ингибирование образования зародышевой трубки |

ефективність антибіотикотерапії потребує вивчення показань їх використання при ліченні захворювань органів дихання, викликаних антибіотикорезистентними бактеріальними формами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють об відсутності якого-либ конфлікту інтересів при підготовці данної статті.

References

- Baudin M, Cinquin B, Sclavi B, Pareau D, Lopes F. Understanding the fundamental mechanisms of biofilms development and dispersal: BLAM (Biofilm Intensity and Architecture Measurement), a new tool for studying biofilms as a function of their architecture and fluorescence intensity. *J Microbiol Methods*. 2017 Sep;140:47-57. doi: 10.1016/j.mimet.2017.06.021.
- Bi H, Yu Y, Dong H, Wang H, Cronan JE. Xanthomonas campestris RpfB is a fatty Acyl-CoA ligase required to counteract the thioesterase activity of the RpfF diffusible signal factor (DSF) synthase. *Mol Microbiol*. 2014 Jul;93(2):262-75. doi: 10.1111/mmi.12657.
- Cai JN, Kim MA, Jung JE, Pandit S, Song KY, Jeon JG. Effects of combined oleic acid and fluoride at sub-MIC levels on EPS formation and viability of *Streptococcus mutans* UA159 biofilms. *Biofouling*. 2015;31(7):555-63. doi: 10.1080/08927014.2015.1076799.
- Cai Z, Yuan ZH, Zhang H, et al. Fatty acid DSF binds and allosterically activates histidine kinase RpfC of phytopathogenic bacterium *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* to regulate quorum-sensing and virulence. *PLoS Pathog*. 2017 Apr 3;13(4):e1006304. doi: 10.1371/journal.ppat.1006304.
- Davies DG, Marques CN. A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms. *J Bacteriol*. 2009 Mar;191(5):1393-403. doi: 10.1128/JB.01214-08.
- Deng Y, Schmid N, Wang C, et al. Cis-2-dodecenoic acid receptor RpfR links quorum-sensing signal perception with regulation of virulence through cyclic dimeric guanosine monophosphate turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 18;109(38):15479-84. doi: 10.1073/pnas.1205037109.
- Deng Y, Lim A, Lee J, et al. Diffusible signal factor (DSF) quorum sensing signal and structurally related molecules enhance the antimicrobial efficacy of antibiotics against some bacterial pathogens. *BMC Microbiol*. 2014 Feb 27;14:51. doi: 10.1186/1471-2180-14-51.
- Deng Y, Liu X, Wu J, et al. The host plant metabolite glucose is the precursor of diffusible signal factor (DSF) family signals in *Xanthomonas campestris*. *Appl Environ Microbiol*. 2015 Apr;81(8):2861-8. doi: 10.1128/AEM.03813-14.
- Dow JM. Diffusible signal factor-dependent quorum sensing in pathogenic bacteria and its exploitation for disease control. *J Appl Microbiol*. 2017 Jan;122(1):2-11. doi: 10.1111/jam.13307.
- Grumezescu AM, Saviuc C, Chifiriuc MC, et al. Inhibitory activity of Fe(3) O(4)/oleic acid/usnic acid-core/shell/extra-shell nanofluid on *S. aureus* biofilm development. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2011 Dec;10(4):269-74. doi: 10.1109/TNB.2011.2178263.
- Guilhen C, Forestier C, Balestrino D. Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol*. 2017 Jul;105(2):188-210. doi: 10.1111/mmi.13698.
- He YW, Xu M, Lin K, et al. Genome scale analysis of diffusible signal factor regulon in *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*: identification of novel cell-cell communication-dependent genes and functions. *Mol Microbiol*. 2006 Jan;59(2):610-22. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04961.x.
- Jennings JA, Courtney HS, Haggard WO. Cis-2-decenoic acid inhibits *S. aureus* growth and biofilm in vitro: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Oct;470(10):2663-70. doi: 10.1007/s11999-012-2388-2.
- Kaplan JB. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):205-18. doi: 10.1177/0022034509359403.
- Kenny JG, Ward D, Josefsson E, et al. The *Staphylococcus aureus* response to unsaturated long chain free fatty acids: survival mechanisms and virulence implications. *PLoS One*. 2009;4(2):e4344. doi: 10.1371/journal.pone.0004344.
- Le PNT, Desbois AP. Antibacterial Effect of Eicosapentaenoic Acid against *Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus*: Killing Kinetics, Selection for Resistance, and Potential Cellular Target. *Mar Drugs*. 2017 Nov 1;15(11). pii: E334. doi: 10.3390/md15110334.
- Liu L, Li T, Cheng XJ, et al. Structural and functional studies on *Pseudomonas aeruginosa* DsPL: implications for its role in DSF biosynthesis. *Sci Rep*. 2018 Mar 2;8(1):3928. doi: 10.1038/s41598-018-22300-1.
- Marques CN, Davies DG, Sauer K. Control of Biofilms with the Fatty Acid Signaling Molecule cis-2-Decenoic Acid. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Nov 25;8(4):816-35. doi: 10.3390/ph8040816.
- Marques CN, Davies DG, Sauer K. Control of Biofilms with the Fatty Acid Signaling Molecule cis-2-Decenoic Acid. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Nov 25;8(4):816-35. doi: 10.3390/ph8040816.
- Rahmani-Badi A, Sepehr S, Fallahi H, Heidari-Keshel S. Dissection of the cis-2-decenoic acid signaling network in *Pseudomonas aeruginosa* using microarray technique. *Front Microbiol*. 2015 Apr 28;6:383. doi: 10.3389/fmicb.2015.00383.
- Ryan RP, An SQ, Allan JH, McCarthy Y, Dow JM. The DSF Family of Cell-Cell Signals: An Expanding Class of Bacterial Virulence Regulators. *PLoS Pathog*. 2015 Jul 16;11(7):e1004986. doi: 10.1371/journal.ppat.1004986.
- Ryan RP, Dow JM. Intermolecular interactions between HD-GYP and GGDEF domain proteins mediate virulence-related signal transduction in *Xanthomonas campestris*. *Virulence*. 2010 Sep-Oct;1(5):404-8. doi: 10.4161/viru.1.5.12704.
- Tang JL, Liu YN, Barber CE, Dow JM, Wootton JC, Daniels MJ. Genetic and molecular analysis of a cluster of rpf genes involved in positive regulation of synthesis of extracellular enzymes and polysaccharide in *Xanthomonas campestris* pathovar *campestris*. *Mol Gen Genet*. 1991 May;226(3):409-17. doi: 10.1007/bf00260653.
- Twomey KB, O'Connell OJ, McCarthy Y, et al. Bacterial cis-2-unsaturated fatty acids found in the cystic fibrosis airway modulate virulence and persistence of *Pseudomonas aeruginosa*. *ISME J*. 2012 May;6(5):939-50. doi: 10.1038/ismej.2011.167.
- Yuyama KT, Abraham WR. cis-2-Alkenoic Acids as Promising Drugs for the Control of Biofilm Infections. *Med Chem*. 2016;13(1):3-12. doi: 10.2174/1573406412666160506151032.
- Zhou L, Wang XY, Sun S, Yang LC, Jiang BL, He YW. Identification and characterization of naturally occurring DSF-family quorum sensing signal turnover system in the phytopathogen *Xanthomonas*. *Environ Microbiol*. 2015 Nov;17(11):4646-58. doi: 10.1111/1462-2920.12999.
- Zhou L, Zhang LH, Cámara M, He YW. The DSF Family of Quorum Sensing Signals: Diversity, Biosynthesis, and Turnover. *Trends Microbiol*. 2017 Apr;25(4):293-303. doi: 10.1016/j.tim.2016.11.013.

Получено/Received 05.05.2019

Рецензировано/Revised 27.05.2019

Принято в печать/Accepted 03.06.2019

Information about authors

A.E. Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabaturon@i.ua; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

T.A. Kruchko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: drkruchko@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Медикаментозний вплив на диспергування біоплівки. Похідні представників родини дифундуючого сигнального чинника

Резюме. Науковий огляд присвячений ролі представників родини дифундуючого сигнального чинника (DSF), які становлять собою цис-2-ненасичені жирні кислоти, в процесі диспергування біоплівки патогенних бактерій. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Охарактеризовані родина дифундуючого сигнального чинника, механізми рецепції його молекулярних представників, шляхи трансдукції і біологічні ефекти, викликані їх дією. Двокомпонентна система сенсорної кінази RpfC/регулятора RpfG, що здійснює передачу DSF-асоційованих сигналів, ідентифікована в різних бактеріальних патогенів, включаючи *Xanthomonas*, *Enterobacter*, *Thiobacillus*, *Xylella*, *Serratia*, *Leptospirillum*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Yersinia*, *Methylobacillus*, *Pantoea* і *Cronobacter*. Внутрішньоклітинний сенсорний протеїн RpfR представляє шлях рецепції DSF та ідентифікований у

бактерій *Burkholderia*. Мембраноасоційована гістидинкіназа PA1396 здійснює рекогніцію DSF або BDSF бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*. Представлено, що рівень вірулентності різних бактеріальних патогенів може бути змодельований структурними аналогами дифундуючого сигнального фактора. Показано, що лікарські засоби, що розроблені на основі дифундуючих сигнальних чинників і впливають на механізми трансдукції викликаного ними внутрішньобактеріального сигналу, дозволять вирішити терапевтичне завдання подолання резистентності рецидивуючих і хронічних інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту. Більш виражене зниження життєздатності сформованих антибіотикорезистентними бактеріями *Staphylococcus aureus* біоплівок спостерігається при використанні цис-2-деценної кислоти в поєднанні з антибактеріальними засобами.

Ключові слова: диспергування біоплівки; респіраторний тракт; родина дифундуючого сигнального чинника; рецидивуючі та хронічні інфекційно-запальні захворювання; огляд

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Pharmacological effect on biofilm dispersion. Derivatives of the diffusible signal factor family

Abstract. The scientific review deals with the role of representatives of the family of the diffusible signal factor (DSF), which are cis-2-decenoic acid, in the process of dispersing biofilms of pathogenic bacteria. For writing the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The family of the diffusible signal factor, the mechanisms for the reception of its molecular representatives, the transduction pathways and the biological effects caused by their action are characterized. A two-component system of sensory kinase RpfC/regulator RpfG, which transmits DSF-associated signals, has been identified in various bacterial pathogens, including *Xanthomonas*, *Enterobacter*, *Thiobacillus*, *Xylella*, *Serratia*, *Leptospirillum*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Yersinia*, *Methylobacillus*, *Pantoea*, and *Cronobacter*. The intracellular sensory protein RpfR represents the DSF receptor pathway and has been identi-

fied in *Burkholderia* bacteria. The membrane-associated histidine kinase PA1396 carries out the reconnaissance of DSF or BDSF by the bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. It is shown that the virulence level of various bacterial pathogens can be modulated by structural analogues of a diffusible signal factor. It is shown that the medicines developed on the basis of diffusible signal factors and influencing the transduction mechanisms of the intra-bacterial signal caused by them will allow solving the therapeutic task of overcoming the resistance of recurrent and chronic infectious-inflammatory diseases of the respiratory tract. A more pronounced decrease in viability formed by antibiotic-resistant bacteria *Staphylococcus aureus* biofilms is observed when cis-2-decenoic acid is used in combination with antibacterial agents.

Keywords: dispersion of biofilm; respiratory tract; family of the diffusing signaling factor; recurrent and chronic infectious and inflammatory diseases; review