

ВЛИЯНИЕ ПОЛИАМИНОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПРОДУКЦИЮ КЛЮЧЕВЫХ ЦИТОКИНОВ В КУЛЬТУРЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Годовалов А.П., Карпунина Т.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Резюме. К настоящему времени подробно изучено участие биогенных полиаминов в регуляции экспрессии генов микроорганизмов, межмикробных отношений, формировании персистентного состояния, активно оценивается возможность их использования в качестве маркеров патологических состояний человека. Цель исследования – оценить влияние бактериальных диаминов – кадаверина и путресцина – на продукцию ключевых цитокинов (IFN γ и IL-4) в культуре мононуклеарных лейкоцитов человека.

Объектом исследования служили лейкоциты периферической венозной крови, полученной от 18 практически здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 24,0 \pm 0,6 года). Выделение лейкоцитов проводили путем градиентного центрифугирования с использованием смеси фиколл-верографин. Для культивирования лимфоцитов использовали микрометод и пластиковые круглодонные 96-луночные планшеты. В качестве Т-клеточного митогена использовали конканавалин А в концентрации 5 мкг/мл. Полиамины использовали в конечных концентрациях 5, 25, 50, 75 и 100 мкМ/л. Культивирование осуществляли во влажной атмосфере с 5% CO $_2$ при 37 °С в течение 72 ч. По окончании срока инкубации культуральную жидкость стягивали и замораживали для последующего определения концентрации цитокинов с помощью реагентов для иммуоферментного определения концентрации IFN γ и IL-4 производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Число жизнеспособных клеток учитывали с помощью камеры Горяева после окраски 0,1% раствором трипанового синего. Статистический анализ проводился с помощью критерия Стьюдента или Манна–Уитни.

Добавление кадаверина во всех концентрациях снижает продукцию IFN γ в культуре митоген-активированных клеток. В случае культивирования лейкоцитов в присутствии путресцина в концентрациях от 5 до 50 мкМ/л наблюдается дозозависимое снижение продукции IFN γ . При дальнейшем увеличении концентрации путресцина продукция IFN γ восстанавливается до значений контрольных проб. Выявлено прямое токсическое действие полиаминов на клетки. Оба диамина в концентрациях 50, 75 и 100 мкМ/л увеличивали продукцию IL-4 митоген-активированными клетками. Подобные изменения могут быть связаны как с прямым цитотоксическим действием кадаверина и путресцина, так и опосредованным через изменение ряда метаболических путей. Кроме этого, действие полиаминов

Адрес для переписки:

Годовалов Анатолий Петрович
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ
614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.
Тел.: 8 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodovalov@gmail.com

Address for correspondence:

Godovalov Anatoliy P.
E. Vagner Perm State Medical University
614990, Russian Federation, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
Phone: 7 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodovalov@gmail.com

Образец цитирования:

А.П. Годовалов, Т.И. Карпунина «Влияние полиаминов бактериального происхождения на продукцию ключевых цитокинов в культуре мононуклеарных лейкоцитов человека» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 257-262.
doi: 10.15789/1563-0625-IOP-2399

© Годовалов А.П., Карпунина Т.И., 2022

For citation:

A.P. Godovalov, T.I. Karpunina "Influence of polyamines of bacterial origin on the production of key cytokines in the culture of human mononuclear leukocytes", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 257-262. doi: 10.15789/1563-0625-IOP-2399
DOI: 10.15789/1563-0625-IOP-2399

на присутствующие в культуре моноциты может поддерживать их противовоспалительный статус, что выражается в повышении продукции IL-4.

В целом кадаверин и путресцин, продуцируемые микроорганизмами различных таксономических групп, регулируют эффективность компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих адаптацию микробных популяций к изменяющимся или неблагоприятным условиям окружения.

Ключевые слова: кадаверин, путресцин, IFN γ , IL-4, мононуклеарные лейкоциты, цитокины

INFLUENCE OF POLYAMINES OF BACTERIAL ORIGIN ON THE PRODUCTION OF KEY CYTOKINES IN THE CULTURE OF HUMAN MONONUCLEAR LEUKOCYTES

Godovalov A.P., Karpunina T.I.

E. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Abstract. To date, participation of biogenic polyamines has been studied in details, with respect to regulation of microbial gene expression, interrelations between bacteria, development of their persistence state. Opportunity of their use as markers of human pathological conditions is being actively evaluated. The aim of our study was to assess the effect of bacterial diamines, i.e., cadaverine and putrescine, upon production of key cytokines (IFN γ and IL-4) in the culture of human mononuclear leukocytes.

We studied leukocytes of peripheral venous blood obtained from 18 healthy male volunteers (mean age 24.0 \pm 0.6 years). The leukocytes were isolated by means of gradient centrifugation using a Ficoll-Verografin mixture. For the cultivation of lymphocytes, a micro-method and plastic round-bottom 96-well plates were used. Concanavalin A at a concentration of 5 μ g/ml was used as a T cell mitogen. Polyamines were used at final concentrations of 5, 25, 50, 75 and 100 μ M/L. The cultivation was carried out in humidified atmosphere with 5% CO $_2$ at 37 °C for 72 hours. At the end of incubation, the culture medium was collected and frozen for subsequent quantitative enzyme immunoassays of cytokine concentrations (IFN γ and IL-4) (Russia). Viable cells were counted using Goryaev chamber after staining with 0.1% trypan blue solution. Statistical analysis was performed using Student's t test or Mann-Whitney test.

Addition of cadaverine at all concentrations reduced IFN γ production in the culture of mitogen-activated cells. When culturing leukocytes supplied with putrescine (5 to 50 μ M/L), a dose-dependent decrease of IFN γ was observed. Upon further increase of putrescine concentrations, the IFN γ production is restored to the values of the control samples. Direct toxic effect of polyamines upon the cells was revealed. Both the diamines, at the doses of 50, 75, and 100 μ M/L, caused increase of IL-4 production by the mitogen-activated cells. Such changes can be associated both with direct cytotoxic effect of cadaverine and putrescine, being mediated by changes of some metabolic pathways. In addition, the effects of polyamines upon monocytes present in culture can include their anti-inflammatory state, e.c., an increased IL-4 production.

In general, cadaverine and putrescine, produced by microorganisms of various taxonomic groups, regulate the effectiveness of compensatory-adaptive reactions that ensure adaptation of microbial populations to changing or unfavorable environmental conditions.

Keywords: cadaverine, putrescine, IFN γ , IL-4, mononuclear leukocytes, cytokines

Введение

В последнее время наблюдается увеличение интереса к бактериальным метаболитам, которые оказывают модулирующее влияние на участников микробных ассоциаций, меняют свойства микроорганизмов-симбионтов, участвуют в реализации адаптационных стратегий бактерий, что выражается в формировании длительной пер-

систенции микроорганизмов в биотопе. Особое место среди таких метаболитов занимают полиамины, поскольку играют роль жизнеобеспечивающих факторов, в частности при действии антибиотиков [3]. Достаточно детально изучена активность полиаминов по регуляции ряда генов микроорганизмов, что в итоге обеспечивает выживание *Escherichia coli* при окислительном стрессе [5], который может быть сформирован в

очаге воспаления [16]. Показано, что полиамины меняют чувствительность микроорганизмов к антибиотикам как планктонных, так и сессильных культур [1], активируют биопленкообразование [2]. В исследованиях Nakamura и соавт. [18] показано, что кадаверин участвует в регуляции синтеза факторов патогенности пневмококками: капсулы и некоторых белков. При дефиците соответствующего гена формируются аттенуированные штаммы *S. pneumoniae*. Torres A.G. [20] установлено, что кадаверин нарушает взаимодействие шигелл с полиморфноядерными лейкоцитами, что обеспечивает дальнейшее развитие инфекции.

Несмотря на существенную биологическую роль полиаминов в организме человека, описан их токсический эффект. Показано, что кадаверин и путресцин оказывают влияние на сосудистую стенку, расслабляют ее гладкомышечную оболочку [13]. Кроме этого, негативный эффект этих диаминов опосредуется через усиление эффекта других аминов, например гистамина [9]. Оба диамина участвуют в метаболическом пути синтеза нитрозаминов, обладающих канцерогенным действием [13]. Вместе с тем относительно мало данных о влиянии полиаминов бактериального происхождения на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В исследованиях *in vitro* установлено, что при активации лимфоцитов фитогемагглютинином повышается концентрация путресцина, спермина и спермидина [10].

Цель исследования – оценить влияние бактериальных диаминов кадаверина и путресцина на продукцию ключевых цитокинов IFN γ и IL-4 в культуре мононуклеарных лейкоцитов человека.

Материалы и методы

Объектом исследования служили лейкоциты периферической венозной крови, полученной от 18 практически здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 24,0 \pm 0,6 года). Критерием невключения служила принадлежность к женскому полу, поскольку активность лейкоцитов человека находится под влиянием женских половых гормонов, уровень которых циклически меняется [6]. Выделение лейкоцитов проводили из гепаринизированной крови путем градиентного центрифугирования с использованием смеси фиколл-верографин с плотностью 1,078 г/см³. После сбора интерфазной части клеточную взвесь перемешивали и трижды отмывали. Для культивирования лимфоцитов использовали микрометод и пластиковые круглодонные 96-луночные планшеты. Каждая культура содержала 2 \times 10⁵ клеток в 0,2 мл полной культуральной среды. Последнюю готовили *ex tempore* на основе среды 199 с добавлением 2 мМ L-глутамин, 10 мМ HEPES (N-2-

гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), 100 мкг/мл гентамицина сульфата и 10% аутоплазмы. В качестве T-клеточного митогена использовали конканавалин А в концентрации 5 мкг/мл. Полиамины использовали в конечных концентрациях 5, 25, 50, 75 и 100 мкМ/л. Культивирование осуществляли во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С в течение 72 ч. По окончании срока инкубации культуральную жидкость стягивали и замораживали для последующего определения концентрации цитокинов. Использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации IFN γ и IL-4 производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Число жизнеспособных клеток учитывали с помощью камеры Горяева после окраски 0,1% раствором трипанового синего.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Вычислялась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Для проверки нормальности распределения использован критерий Шапиро–Уилка. В случае распределения приближенного к нормальному использовали критерий Стьюдента, в остальных – применяли критерий Манна–Уитни для оценки значимости различий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

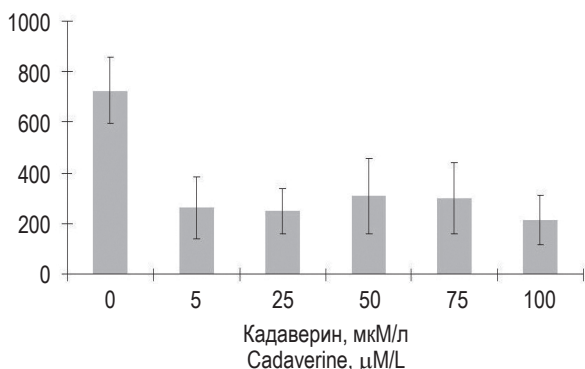
Показано, что кадаверин во всех использованных в настоящем исследовании концентрациях снижал способность лейкоцитов к продукции IFN γ (рис. 1А). Такая картина может быть обусловлена как подавлением пролиферации лейкоцитов, так и прямым токсическим действием на них.

В случае культивирования лейкоцитов в присутствии путресцина в концентрациях от 5 до 50 мкМ/л наблюдается дозозависимое снижение продукции IFN γ . При дальнейшем увеличении концентрации путресцина продукция IFN γ восстанавливается до значений контрольных проб (рис. 1Б).

Показано прогрессивное снижение числа жизнеспособных клеток в пробах с полиаминами. Так, при концентрации путресцина 100 мкМ/л жизнеспособных клеток было 486 \pm 199 в 1 мкл, при 100 мкМ/л кадаверина – 192 \pm 81 в 1 мкл, а в контрольных пробах – 1521 \pm 380 в 1 мкл (p < 0,05 к пробам с кадаверином и путресцином).

При анализе влияния полиаминов бактериального происхождения на продукцию IL-4 выявлена общая закономерность для путресцина и кадаверина (рис. 2). Оба диамина в концентрациях 50, 75 и 100 мкМ/л увеличивали синтетиче-

А (A)



Б (B)

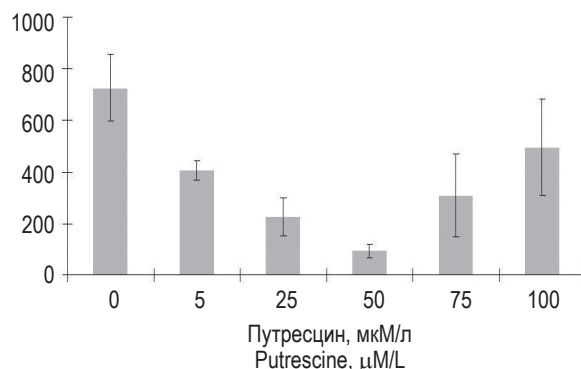
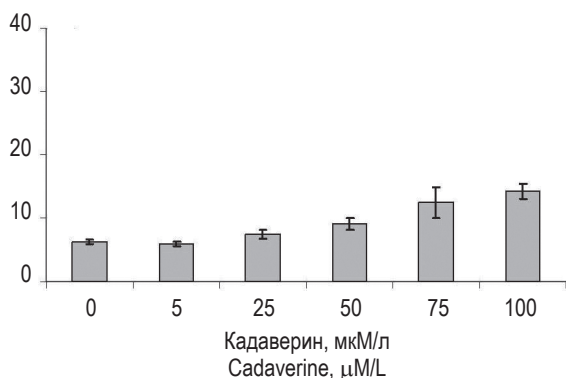


Рисунок 1. Концентрация IFN γ в культурах мононуклеарных лейкоцитов человека под влиянием кадаверина (А) и путресцина (Б)

Figure 1. Concentration of IFN γ in cultures of human mononuclear leukocytes under the influence of cadaverine (A) and putrescine (B)

А (A)



Б (B)

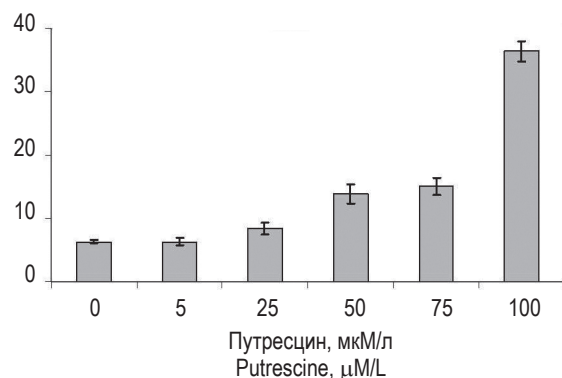


Рисунок 2. Концентрация IL-4 в культурах мононуклеарных лейкоцитов человека под влиянием кадаверина (А) и путресцина (Б)

Figure 2. Concentration of IL-4 in cultures of human mononuclear leukocytes under the influence of cadaverine (A) and putrescine (B)

скую активность лейкоцитов. При этом в пробах с 100 мкМ/л путресцина уровень IL-4 существенно выше, чем в пробах с аналогичной концентрацией кадаверина.

Обсуждение

В ранее проведенных исследованиях с использованием культуры клеток HT29 показано, что в концентрациях выше 20 мМ путресцин и кадаверин дозозависимо уменьшали численность клеток, а также существенно меняли их морфологию [9]. Для мононуклеарных лейкоцитов в настоящем исследовании установлен аналогичный эффект. Как показано в исследованиях del Rio и соавт. цитотоксичность высоких концентраций путресцина и кадаверина проявляется по типу некроза [9]. Однако по сравнению с цитоток-

сичностью других полиаминов у кадаверина и путресцина эта активность сравнительно низкая [15]. Некротический тип цитотоксичности можно объяснить тем, что благодаря своей поликатионной природе, оба диамин могут вступать во взаимодействие с фосфолипидами, что приводит к дестабилизации клеточной мембраны [24]. Соответственно, при высоком содержании поликатионов такое взаимодействие с компонентами мембраны клетки становится критичным.

При помощи модельной инфекции, обусловленной энтеробактериями, было показано, что кадаверин принимает участие в подавлении провоспалительного иммунного ответа [11, 17]. В настоящем исследовании снижение продукции IFN γ может быть обусловлено формированием окисленных продуктов из полиаминов, кото-

рые обладают иммуносупрессивной активностью [12]. При этом снижение концентрации полиаминов коррелирует со снижением синтеза ДНК [10]. В исследованиях [8] в культуре лимфоцитов, активированных митогеном лаконоса (PWM), показано, что кадаверин тормозит созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки, в результате чего снижается продукция IgG. Подобную картину авторы связывают с непрямым действием кадаверина, опосредованным через снижение продукции хелперных факторов активированными митогеном лимфоцитами. Теми же авторами показано, что эффект кадаверина обратимый, и лимфоциты способны восстанавливать пролиферативную активность в ответ на митоген.

Повышение продукции противовоспалительного IL-4 можно связать с возможным присутствием в культуре определенного количества моноцитов, которые под влиянием полиаминов увеличивают свой противовоспалительный потенциал [21, 22]. При этом происходит трансформация моноцитов по альтернативному пути, что может менять функциональную активность лимфоцитов [14]. Обсуждается вопрос участия

АМФ-активированной протеинкиназы в перепрограммировании моноцитов под влиянием полиаминов [19, 23].

Заключение

Таким образом, оценивая прослеженные эффекты диаминов бактериального происхождения, можно полагать, что кадаверин и путресцин также представляют собой внеклеточные адаптогены, подобные специфическим метаболитам, которые, по мнению Николаева Ю.А. и соавт. [4, 7], микроорганизмы различных таксономических групп способны синтезировать, и чьи функции заключаются в регуляции эффективности компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих адаптацию микробных популяций к изменяющимся или неблагоприятным условиям окружения. Защитные эффекты бактериальных полиаминов при инфекции и микробной персистенции, в зависимости от их химической структуры, могут реализоваться через протекцию бактериальных клеток от повреждающих воздействий эффекторов защиты макроорганизма.

Список литературы / References

1. Нестерова Л.Ю., Ахова А.В., Шумков М.С., Ткаченко А.Г. ДНК-протекторное действие полиаминов как фактор резистентности *Escherichia coli* к левофлоксацину // Вестник Пермского университета. Серия: Биология, 2016. № 1. С. 54-59. [Nesterova L.Yu., Ahova A.V., Shumkov M.S., Tkachenko A.G. DNA-protective action of polyamines as a factor of resistance of *Escherichia coli* to levofloxacin. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya = Bulletin of Perm University. Series: Biology*, 2016, no. 1, pp. 54-59. (In Russ.)]
2. Нестерова Л.Ю., Караваева Е.А., Ткаченко А.Г. Полиамины как регуляторы биоплёнокообразования природных изолятов *Escherichia coli* с разной степенью устойчивости к фторхинолонам // Вестник Пермского университета. Серия: Биология, 2011. № 2. С. 32-37. [Nesterova L.Yu., Karavaeva E.A., Tkachenko A.G. Polyamines as regulators of biofilm formation in natural isolates of *Escherichia coli* with different degrees of resistance to fluoroquinolones. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya = Bulletin of Perm University. Series: Biology*, 2011, no. 2, pp. 32-37. (In Russ.)]
3. Нестерова Л.Ю., Цыганов И.В., Ткаченко А.Г. Влияние биогенных полиаминов на антибиотикочувствительность и поверхностные свойства клеток *Mycobacterium smegmatis* // Прикладная биохимия и микробиология, 2020. Т. 56, № 4. С. 342-351. [Nesterova L.Yu., Tsyganov I.V., Tkachenko A.G. Influence of biogenic polyamines on antibiotic sensitivity and surface properties of *Mycobacterium smegmatis* cells. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya = Applied Biochemistry and Microbiology*, 2020, Vol. 56, no. 4, pp. 342-351. (In Russ.)]
4. Николаев Ю.А., Мулюкин А.Л., Степаненко И.Ю., Эль-Регистан Г.И. Ауторегуляция стрессового ответа микроорганизмов // Микробиология, 2006. Т. 75, № 4. С. 489. [Nikolaev Yu.A., Mulyukin A.L., Stepanenko I.Yu., El-Registan G.I. Autoregulation of stress response of microorganisms. *Mikrobiologiya = Microbiology*, 2006, Vol. 75, no. 4, p. 489. (In Russ.)]
5. Ткаченко А.Г., Нестерова Л.Ю. Полиамины как модуляторы экспрессии генов окислительного стресса у *Escherichia coli* // Биохимия, 2003. Т. 68, № 8. С. 1040-1048. [Tkachenko A.G., Nesterova L.Yu. Polyamines as modulators of oxidative stress gene expression in *Escherichia coli*. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2003, Vol. 68, no. 8, pp. 1040-1048. (In Russ.)]
6. Шилов Ю.И., Шилов С.Ю., Жукова А.Е., Барков С.Ю., Петухова А.А. Изменение уровня ацидификации фагосом у крыс в зависимости от фазы эстрального цикла // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10, № 2. С. 183-184. [Shilov Yu.I., Shilov S.Yu., Zhukova A.E., Barkov S.Yu., Petukhova A.A. Changes in the level of acidification of phagosomes in rats depending on the phase of the estrous cycle. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 183-184. (In Russ.)]
7. Эль-Регистан Г.И., Николаев Ю.А., Мулюкин А.Л., Лойко Н.Г., Демкина Е.В., Писарев В.М., Гапонов А.М., Тутельян А.В. Явление персистенции – формы и механизмы выживаемости популяций // Медицинский алфавит, 2014. Т. 2, № 10. С. 49-54. [El-Registan G.I., Nikolaev Yu.A., Mulyukin A.L., Loiko N.G.,

Demkina E.V., Pisarev V.M., Gaponov A.M., Tutelian A.V. The phenomenon of persistence – forms and mechanisms of population survival. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2014, Vol. 2, no. 10, pp. 49-54. (In Russ.)]

8. de Boccardo G., Drayer D., Rubin A.L., Novogrodsky A., Reidenberg M.M., Stenzel K.H. Inhibition of pokeweed mitogen-induced B cell differentiation by compounds containing primary amine or hydrazine groups. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, Vol. 59, no. 1, pp. 69-76.

9. del Rio B., Redruello B., Linares D.M., Ladero V., Ruas-Madiedo P., Fernandez M., Martin M.C., Alvarez M.A. The biogenic amines putrescine and cadaverine show *in vitro* cytotoxicity at concentrations that can be found in foods. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 120. doi: 10.1038/s41598-018-36239-w.

10. Hölttä E., Jänne J., Hovi T. Suppression of the formation of polyamines and macromolecules by DL-alpha-difluoromethylornithine and methylglyoxal bis(guanylhydrazone) in phytohaemagglutinin-activated human lymphocytes. *Biochem. J.*, 1979, Vol. 178, no. 1, pp. 109-117.

11. Köhler H., Rodrigues S.P., Maurelli A.T., McCormick B.A. Inhibition of *Salmonella typhimurium* enteropathogenicity by piperidine, a metabolite of the polyamine cadaverine. *J. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 186, no. 8, pp. 1122-1130.

12. Labib R.S., Tomasi T.B. Jr. Enzymatic oxidation of polyamines. Relationship to immunosuppressive properties. *Eur. J. Immunol.*, 1981, Vol. 11, no. 3, pp. 266-269.

13. Ladero V., Calles-Enriquez M., Fernández M., Alvarez M.A. Toxicological effects of dietary biogenic amines. *Curr. Nutr. Food Sci.*, 2010, no. 6, pp. 145-156.

14. Latour Y.L., Gobert A.P., Wilson K.T. The role of polyamines in the regulation of macrophage polarization and function. *Amino Acids.*, 2020, Vol. 52, no. 2, pp. 151-160.

15. Linares D.M., del Rio B., Redruello B., Ladero V., Martin M.C., Fernandez M., Ruas-Madiedo P., Alvarez M.A. Comparative analysis of the *in vitro* cytotoxicity of the dietary biogenic amines tyramine and histamine. *Food Chem.*, 2016, Vol. 197, Pt A, pp. 658-663.

16. Lugin J., Rosenblatt-Velin N., Parapanov R., Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol. Chem.*, 2014, Vol. 395, no. 2, pp. 203-230.

17. McCormick B.A., Fernandez M.I., Siber A.M., Maurelli A.T. Inhibition of *Shigella flexneri*-induced transepithelial migration of polymorphonuclear leucocytes by cadaverine. *Cell Microbiol.*, 1999, Vol. 1, no. 2, pp. 143-155.

18. Nakamya M.F., Ayoola M.B., Park S., Shack L.A., Swiatlo E., Nanduri B. The role of cadaverine synthesis on pneumococcal capsule and protein expression. *Med. Sci. (Basel)*, 2018, Vol. 6, no. 1, 8. doi: 10.3390/medsci6010008.

19. Rabinovitch R.C., Samborska B., Faubert B., Ma E.H., Gravel S.P., Andrzejewski S., Raissi T.C., Pause A., St-Pierre J., Jones R.G. AMPK maintains cellular metabolic homeostasis through regulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 21, no. 1, pp. 1-9.

20. Torres A.G. The cad locus of Enterobacteriaceae: more than just lysine decarboxylation. *Anaerobe*, 2009, Vol. 15, no. 1-2, pp. 1-6.

21. Zhang M., Borovikova L.V., Wang H., Metz C., Tracey K.J. Spermine inhibition of monocyte activation and inflammation. *Mol. Med.*, 1999, Vol. 5, no. 9, pp. 595-605.

22. Zhang M., Caragine T., Wang H., Cohen P.S., Botchkina G., Soda K., Bianchi M., Ulrich P., Cerami A., Sherry B., Tracey K.J. Spermine inhibits proinflammatory cytokine synthesis in human mononuclear cells: a counterregulatory mechanism that restrains the immune response. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 185, no. 10, pp. 1759-1768.

23. Zhou S., Gu J., Liu R., Wei S., Wang Q., Shen H., Dai Y., Zhou H., Zhang F., Lu L. Spermine alleviates acute liver injury by inhibiting liver-resident macrophage pro-inflammatory response through ATG5-dependent autophagy. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, 948. doi: 10.3389/fimmu.2018.00948.

24. Zheliaskova A., Naydenova S., Petrov A.G. Interaction of phospholipid bilayers with polyamines of different length. *Eur. Biophys. J.*, 2000, Vol. 29, no. 2, pp. 153-157.

Авторы:

Годовалов А.П. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Карпунина Т.И. — д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Authors:

Godovalov A.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, E. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Karpunina T.I., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Microbiology and Virology, E. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Поступила 12.09.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 12.09.2021
Accepted 07.11.2021