

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lycaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 579.61

Л.Ю. Нестерова^{1,2}, А.В. Ахова¹, И.В. Цыганов^{1,2}, А.Г. Ткаченко^{1,2}

ПОЛИАМИНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Цель. Изучить влияние биогенных полиаминов путресцина, кадаверина и спермидина на чувствительность *Escherichia coli* к антибиотикам различных классов.

Материалы и методы. Объекты: клинические изоляты и генетически модифицированные лабораторные штаммы *E. coli*. Клетки выращивали на LB-бульоне. Количество КОЕ определяли высевами на чашки Петри с твердой питательной средой. Антибиотикочувствительность оценивали по значению минимальной подавляющей концентрации, которую определяли модифицированным методом двукратных серийных разведений.

Результаты. Экзогенно добавленные полиамины снижали чувствительность бактерий к фторхинолоновым, аминогликозидным и β -лактамным антибиотикам. При этом путресцин и спермидин повышали минимальную подавляющую концентрацию левофлоксацина по отношению к клиническим изолятам, обладающим как низким, так и высоким исходным уровнем устойчивости. Кроме того, добавка путресцина к среде культивирования приводила к увеличению выживаемости *E. coli* под действием левофлоксацина, амикацина и цефотаксима.

Заключение. Биогенные полиамины, присутствующие в среде культивирования снижают чувствительность бактерий к действию β -лактамных, фторхинолоновых и аминогликозидных антибиотиков. Положительный эффект различных полиаминов изменяется в зависимости от класса антибиотика, длительности его контакта с клетками и их физиологического состояния.

Ключевые слова: полиамины, антибиотикочувствительность, левофлоксацин, амикацин, цефотаксим.

L.Yu. Nesterova^{1,2}, A.V. Akhova¹, I.V. Tsyganov^{1,2}, A.G. Tkachenko^{1,2}

POLYAMINES AS MODULATORS OF BACTERIAL SUSCEPTIBILITY TO ANTIBIOTICS

¹ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, UB RAS, Perm, Russia

² Perm State University, Perm, Russia

Objective. Studying the influence of biogenic polyamines such as putrescine, cadaverine and spermidine on the antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*.

Materials and Methods. Objects: Clinical isolates and genetically modified strains of *E. coli*. Cells were cultivated in Luria-Bertani broth. The CFU number was counted by plating on LB-agar. Antibiotic susceptibility was estimated through the measurement of MIC by using of modified 2-fold serial dilution method.

Results. Bacterial susceptibility to fluoroquinolones, aminoglycosides, and β -lactams was decreased by the addition of the polyamines to the cultivation medium. The MIC of clinical isolates irrespectively of their level of initial resistance, was increased in response to the medium supplementation with putrescine and spermidine. The viability of *E. coli* cells exposed to levofloxacin, amikacin, and cefotaxime was increased in the presence of putrescine.

Conclusion. Medium supplementation with biogenic polyamines resulted in a decrease in

bacterial susceptibility to β -lactams, fluoroquinolones and aminoglycosides. The efficiency of each of polyamine tested here was depended on the class of antibiotics, exposure time, and the physiological state of cells.

Key words: polyamines, antibiotic susceptibility, levofloxacin, amikacin, cefotaxime.

Введение

Возникновение и распространение антибиотикорезистентности является неизбежным следствием интенсивного использования антибактериальных препаратов в клинической практике. За последние десятилетия проблема снижения чувствительности к антибиотикам превратилась в одну из наиболее острых проблем медицины и микробиологии во всем мире. В большинстве случаев пониженная чувствительность к антибактериальным препаратам возникает в результате специфических мутаций, либо приобретения бактериями генов резистентности в результате горизонтального переноса. Однако наряду с генетически-закрепленной антибиотикорезистентностью бактерии обладают различными механизмами физиологической толерантности, ответственными за формирование персистерного состояния по отношению одновременно к нескольким антибиотикам, зачастую относящимся к разным группам [1]. Подобные механизмы не только вносят значительный вклад в снижение антибиотикочувствительности бактерий, но и создают условия для отбора форм с наследственно закрепленной антибиотикорезистентностью высокого уровня [2].

В развитии механизмов физиологической толерантности бактерий могут принимать участие нормальные клеточные метаболиты, которые синтезируются самой бактериальной клеткой или поступают в нее извне. В этой связи наше внимание привлекли биогенные полиамины, которые в значительных количествах синтезируются как бактериями, так и эукариотическими клетками. Структурно эти соединения представляют собой низкомолекулярные алифатические углеводороды с двумя или более амино- или имино-группами. Путресцин и кадаверин считаются, преимущественно, бактериальными полиаминами, в то время как спермидин и спермин в больших количествах содержатся в тканях животных и человека [3]. В клетках полиамины принимают участие во многих жизненно важных процессах. Они необходимы для деления клеток, задействованы в процессах транскрипции, трансляции, синтеза белков [4]. Ранее нами было показано, что полиамины способствуют выживанию бактерий под действием целого ряда неблагоприятных

факторов, в частности осмотического и теплового шока, при изменениях рН, окислительном стрессе и других воздействиях [5-7].

Целью данной работы являлось изучение влияния полиаминов путресцина, кадаверина и спермидина на антибиотикочувствительность *E. coli*.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использованы культуры *E. coli*, изолированные в клинических лабораториях города Перми, а также генетически модифицированные лабораторные штаммы: *E. coli* RO91 (MC4100(λ RZ5:rpoS742::lacZ[hybr])) (R. Henнге, Берлинский Университет, Германия); GGB 2600 (MG1655(DlacIZ::Dfirt_htpG::ptetAzeo-RBS1-TnluxKm) (ПА+) и SL60 (GGB2600(speAB::Spec speED::Cm speC::Tet)) (ПА-) (J.-M. Ghigo, Институт Пастера, Франция)

Клетки *E. coli* выращивали в течение ночи в колбе содержащей 100 мл LB-бульона (Sigma, США) в термостатируемом шейкере (GFL 1092, Германия) (37°C, 100 об/мин). Выращенную культуру использовали в качестве инокулята для посева в 100 мл LB-бульона, помещенного в колбы объемом 250 мл и культивировали в тех же условиях. Левофлоксацин (Sigma, Германия), цефотаксим (Phyto Technology Laboratories, США), амикацин (Синтез, Россия) и полиамины: путресцин, спермидин и кадаверин (Sigma, Швейцария) вносили при достижении оптической плотности культуры $OP_{600}=0,3$ в концентрациях, указанных в подписях к рисунку. Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) определяли высевами на чашки Петри с твердой питательной средой. Выживаемость бактерий рассчитывали как отношение КОЕ в 1 мл культуры, подвергнутой воздействию антибиотика, к числу КОЕ в контрольной культуре в момент отбора пробы (время указано на рисунке), выраженное в процентах.

Антибиотикочувствительность штаммов оценивали по значению минимальной подавляющей концентрации (МПК), которую определяли методом двукратных серийных разведений с использованием иммунологических планшетов (Медполимер, Россия). Для повышения точности определения использовали несколько начальных концентраций антибиотика, различающихся между собой в 1,25 раза, каждая из которых далее подвергалась обычным двукратным разведениям. Для изучения эффекта полиаминов на МПК антибиотиков путресцин, кадаверин или спермидин добавляли в среду культивирования изначально в концентрациях, обозначенных в таблице и подписях к

рисункам.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета стандартных программ Statistica 6.0 (“StatSoft Inc.”, 2001). Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка влияния добавок экзогенных полиаминов на чувствительность *E. coli* к антибиотикам. В настоящее время известно, что экзогенная добавка полиаминов приводит к пропорциональному повышению их эндогенного уровня за счет функционирования множественных систем транспорта [8]. Благодаря этому полиамины, содержащиеся в органах и тканях макроорганизма в достаточно больших количествах [9, 10], становятся доступны симбиотическим и паразитическим микроорганизмам, обитающим в организме хозяина.

Результаты изучения влияния полиаминов на величину МПК антибактериальных препаратов показали концентрационно-зависимое снижение чувствительности *E. coli* к антибиотикам, относящимся к различным классам в присутствии путресцина и спермидина. При этом действие, которое мы наблюдали на мутанте, не способном синтезировать полиамины, было сильнее, чем на полноценном штамме.

Таблица 1. Изменение чувствительности к левофлоксацину клинических изолятов *E. coli* в присутствии полиаминов

Чувствительные				Переходные				Устойчивые			
Изолят	МПК (мкг/мл)			Изолят	МПК (мкг/мл)			Изолят	МПК (мкг/мл)		
	Исходн.	10 мМ ПТ	10 мМ СД		Исходн.	10 мМ ПТ	10 мМ СД		Исходн.	10 мМ ПТ	10 мМ СД
СИ 8-21	0,0012	0,0024	0,0096	СИ 4-6	2,44	4,88	7,32	СИ 4-3	9,77	9,77	14,655
СИ 7-2	0,0012	0,0024	0,0072	СИ 7-3	2,44	4,88	7,32	СИ 8-12	9,77	14,655	34,195
СИ 8-25	0,0048	0,0072	0,0144	СИ 8-10	2,44	3,66	8,54	СИ 9-6	9,77	14,655	19,54
СИ 6-20	0,019	0,038	0,0665	СИ 3-7	4,88	9,76	9,76	СИ 7-11	9,77	19,54	19,54
СИ 6-26	0,038	0,076	0,095	СИ 7-8	4,88	7,32	9,76	СИ 6-42	12,2	12,2	12,2
СИ 8-16	0,076	0,190	0,266	СИ 9-7	4,88	4,88	7,32	СИ 7-18	12,2	12,2	24,4
СИ 6-32	0,076	0,152	0,152	СИ 8-3	4,88	9,76	17,08	СИ 8-1	12,2	21,4	36,6
СИ 7-22	0,300	0,600	0,750	СИ 8-13	6,1	6,1	12,2	СИ 8-22	19,54	29,31	48,85
СИ 4-1	0,450	0,450	1,125	СИ 6-4	6,1	9,76	12,2	СИ 8-31	19,54	39,08	39,08
СИ 9-1	0,600	0,900	2,1	СИ 6-29	7,32	10,98	18,3	СИ 8-16	39,08	39,08	
СИ 6-27	1,200	1,800	3,0								

Примечание: ПТ - путресцин; СД - спермидин.

Хотя уменьшение чувствительности к антибиотикам наблюдалось в присутствии всех исследованных нами полиаминов, наибольший эффект ока-

зывал спермидин, который в концентрации 10 мМ трехкратно увеличивал МПК (рис. 1).

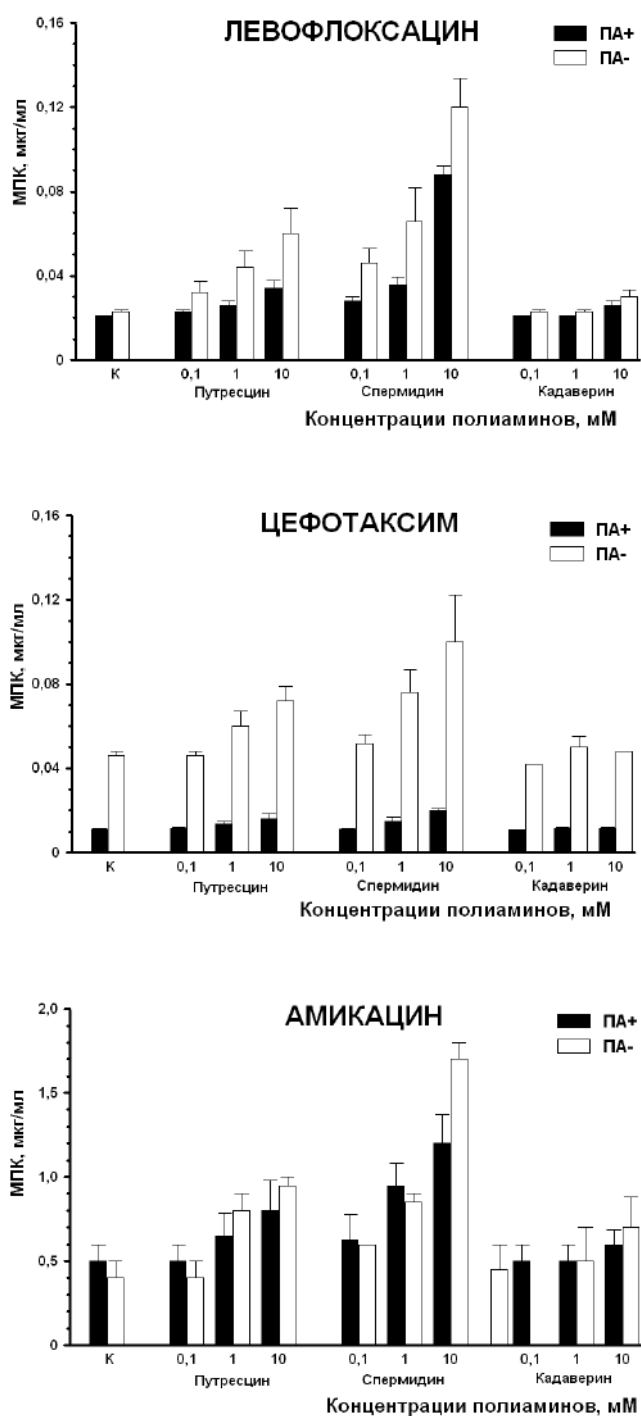
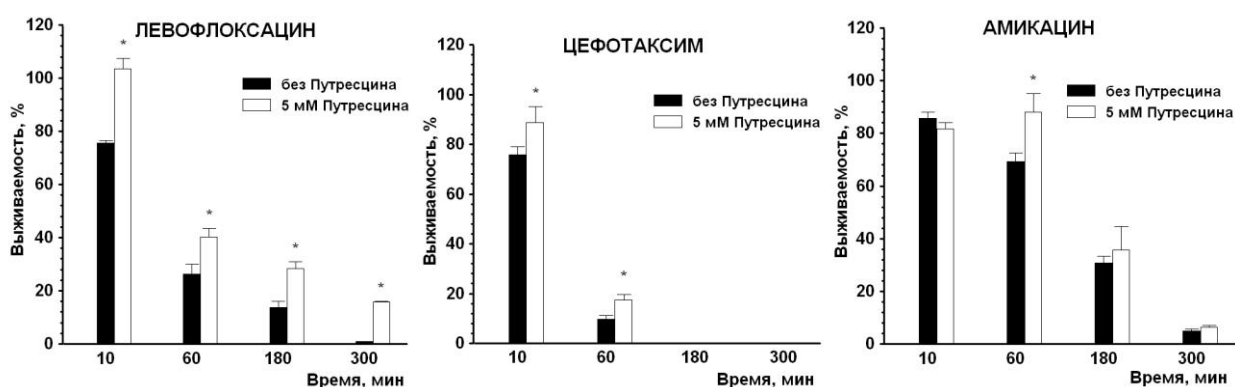


Рис. 1. Изменение антибиотикочувствительности штаммов *E. coli* дикого типа (GGB2600, ПА+) и дефицитного по полиаминам (SL60, ПА-) в присутствии полиаминов.

Аналогичные эксперименты были проведены с использованием клинических изолятов *E. coli*. На начальном этапе исследования были отобраны изоляты, обладающие разным уровнем устойчивости к фторхинолону левофлоксацину. По этому признаку они были разделены на три группы: чув-

ствительные (значения МПК <2 мкг/мл), переходные (значения МПК 2-8 мкг/мл) и устойчивые (значения МПК >8 мкг/мл). Присутствие в среде культивирования спермидина и путресцина вызывало возрастание значений МПК. Максимальный эффект и в этом случае оказывал спермидин. При этом действие полиаминов проявлялось в отношении изолятов из всех трех групп. Важно отметить, что в ряде случаев штамм, изначально имевший показатель МПК, соответствующий группе чувствительных, в присутствии полиаминов мог быть уже отнесен к группе переходных, а некоторые переходные становились устойчивыми (табл. 1).

Проведена оценка влияния добавки экзогенных полиаминов на выживаемость *E. coli* в присутствии антибиотиков. При этом антибиотик и полиамин путресцин одновременно вносили в экспоненциальную культуру *E. coli*, растущую на LB-бульоне в условиях аэрации (100 об/мин). Определение выживаемости на разных этапах культивирования позволило оценить эффект путресцина в зависимости от времени контакта антибиотика с клетками микроорганизмов и их физиологического состояния. Определение выживаемости через 10 минут после добавки показало, что путресцин повышает жизнеспособность клеток, подвергнутых действию фторхинолоновых и β -лактамных антибиотиков, но не аминогликозида амикацина (рис. 2).



Примечание: * - $p < 0,05$.

Рис. 2. Влияние путресцина на выживаемость *E. coli* RO91 под действием 0,012 мкг/мл левофлоксацина, 0,07 мкг/мл цефотаксима, 0,6 мкг/мл амикацина.

Через 60 минут культивирования положительный эффект путресцина на выживаемость бактериальных клеток был отмечен в присутствии всех трех исследованных антибиотиков, а по истечении 3 и 6 часов сохранялся

только в отношении левофлоксацина. Максимальный положительный эффект путресцина выявлен при воздействии левофлоксацина в течение 300 мин.

Таким образом, присутствие в среде культивирования полиаминов сопровождается снижением чувствительности *E. coli* к действию β -лактамных, фторхинолоновых и аминогликозидных антибиотиков. Положительный эффект варьирует между разными полиаминами и зависит от класса антибиотиков, длительности его контакта с клетками и их физиологического состояния.

Обсуждение

Функциональная активность биогенных полиаминов в клетках во многом определяется особенностями их химической структуры. При физиологических значениях pH эти соединения протонированы по атомам азота и несут положительный заряд, что позволяет им через ионные взаимодействия связываться с полианионными компонентами клетки, такими как ДНК, РНК, белки, фосфолипиды клеточной мембраны и др. Связываясь с ДНК, полиамины могут стабилизировать ее структуру [11]. Это может обуславливать защитный эффект в присутствии, например, фторхинолоновых антибиотиков, результатом действия которых является фрагментация бактериальной ДНК [12].

Помимо этого, известно, что полиамины способны связываться с рибосомальной РНК. Предполагается, что за счет этого происходит экранирование сайтов связывания и предотвращается взаимодействие рибосом с антибиотиками, влияющими на синтез белка [13].

Одним из механизмов защитного действия полиаминов может быть инактивация ими активных форм кислорода (АФК). Известно, что действие большинства антибиотиков сопровождается повышением продукции АФК у бактерий [14]. Они, в свою очередь, могут быть причиной повреждения многих жизненно важных структур клетки, главным образом ДНК, компонентов мембраны и белков [15, 16]. Ранее нами было показано, что добавка полиаминов эффективно снижает продукцию АФК в бактериальных клетках, индуцированную антибиотиком [12]. Подобные антиоксидантные свойства полиаминов являются, по-видимому, проявлением их действия в качестве ловушки свободных радикалов [17]. Благодаря этому, полиамины могут обеспечивать защиту макромолекул в бактериальных клетках посредством снижения концентрации АФК. Возможно, это является причиной снижения антибиотикочувствительности штаммов, обладающих изначально высокой устойчивостью к левофлоксацину в наших экспериментах. Особенно важным данный

аспект действия полиаминов, по-видимому, является в случае применения антибиотиков, у которых продукция АФК является основным механизмом действия. К таким антибиотикам относится, например, изониазид. В то же время некоторые авторы считают, что защита бактериальных клеток от повреждения АФК в большей степени происходит за счёт конденсации и компактизации структуры ДНК в присутствии полиаминов [11]. Их положительно заряженные молекулы, могут связываться с электроотрицательными участками ДНК [18] и изменять её пространственную структуру таким образом, что сайты для атаки гидроксильных радикалов становятся малодоступными [19].

Помимо этого, известно, что полиамины способны ограничивать транспорт веществ в клетку, взаимодействуя с пориновыми каналами, через которые в клетку поступают многие антибактериальные препараты [20, 21]. Ограничение или замедление транспорта также будет способствовать выживанию бактерий в присутствии антибиотиков.

Таким образом, защитная роль полиаминов в бактериальных клетках при действии антибиотиков может быть обусловлена несколькими аспектами их действия: антиоксидантным и ДНК-протекторным, а также регуляцией проницаемости пориновых каналов, что, в конечном итоге, приводит к повышению выживаемости микроорганизмов в условиях воздействия антибиотиков.

(Работа выполнена в рамках государственного задания, № госрегистрации темы: 01201353249) и Комплексной программы УрО РАН, № госрегистрации темы: АААА-А18-118030790046-9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents-How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10: 913.
2. Harms A., Maisonneuve E., Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Science*. 2016. 354: 6318.
3. Tabor C. W., Tabor H. Polyamines in micriorganisms. *Microbiological Reviews*. 1985. 40 (1): 81-99.
4. Michael A.J. Polyamines in Eukaryotes, Bacteria, and Archaea. *Journal of Biological Chemistry*. 2016. 291 (29): 14896-14903.
5. Tkachenko A., Nesterova L., Pshenichnov M. The role of the natural polyamine putrescine in defense against oxidative stress in *Escherichia coli*. *Archives of Microbiology*. 2001. 176: 155-157.
6. Ткаченко А.Г., Пшеничнов М.Р., Салахетдинова О.Я., Нестерова Л.Ю. Роль транспорта путресцина и калия в регуляции топологического состояния ДНК в процессе адаптации *Escherichia coli* к температурному стрессу. *Микробиология*. 1998. 67 (5): 601-606.
7. Салахетдинова О.Я., Пшеничнов М.Р., Нестерова Л.Ю., Драчева Н.А., Ткаченко А.Г. Топологические изменения ДНК как адаптации *Escherichia coli* к окислительному стрессу в условиях голодания по глюкозе и при переходе к росту. *Микробиология*.

2001. 70 (2): 70-74.
8. Igarashi K., Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010. 42 (1): 39-51.
 9. Jänne J., Hölttä E., Haaranen P., Elfving K. Polyamines and polyamine metabolizing enzyme activities in human semen. *Clinica Chimica Acta*. 1973. 48 (4): 393-401.
 10. Pegg A.E., McCann P.P. Polyamine metabolism and function. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1982. 243 (5): 212-221.
 11. Douki T., Bretonniere Y., Cadet J. Protection against radiation-induced degradation of DNA bases by polyamines. *Radiation Research*. 2000. 153: 29-35.
 12. Tkachenko A., Akhova A., Shumkov M., Nesterova L. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics. *Research in Microbiology*. 2012. 163 (2): 83-91.
 13. Igarashi K., Kashiwagi K. Effects of polyamines on protein synthesis and growth of *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*. 2018. 293: 18702-18709.
 14. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B., Lawrence C.A., Collins J.J. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*. 2007. 130 (5): 797-810.
 15. Storz G., Imlay J.A. Oxidative stress. *Current Opinion in Microbiology*. 1999. 2 (2): 188-194.
 16. Sigler K., Chaloupka J., Brozmannová J., Stadler N., Höfer M. Oxidative stress in microorganisms—I. Microbial vs. higher cells-damage and defenses in relation to cell aging and death. *Folia Microbiologica*. 1999. 44 (6): 587-624.
 17. Das K.C., Misra H.P. Hydroxyl radical scavenging and singlet oxygen quenching properties of polyamines. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004. 262 (1-2): 127-133.
 18. Bloomfield V.A. DNA condensation. *Current Opinion in Structural Biology*. 1996. 6 (3): 334-341.
 19. Sy D., Hugot S., Savoye C., Ruiz S., Charlier M., Spotheim-Maurizot M. Radioprotection of DNA by spermine: a molecular modelling approach. *International Journal of Radiation Biology*. 1999. 75 (8): 953-961.
 20. Samartzidou H., Delcour A.H. Excretion of Endogenous Cadaverine Leads to a Decrease in Porin-Mediated Outer Membrane Permeability. *Journal of Bacteriology*. 1999. 181 (3): 791-798.
 21. Sarathy J., Lee E., Dartois V. Polyamines Inhibit Porin-Mediated Fluoroquinolone Uptake in *Mycobacteria*. *PLoS One*. 2013. 8: e65806.

Поступила 29 сентября 2019 г.

(Контактная информация: Нестерова Лариса Юрьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории адаптации микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614000, г. Пермь, ул. Ленина, 11; тел. 8 (342) 212-21-59; e-mail: larisa.nesterova@bk.ru;

Ахова Анна Викторовна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории адаптации микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; e-mail: akhovan@mail.ru;

Цыганов Иван Вадимович – лаборант лаборатории адаптации микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; e-mail: zamegagurrendan@gmail.com;

Ткаченко Александр Георгиевич – д.м.н., заведующий лабораторией адаптации микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; e-mail: ag-tkachenko@iegm.ru)

LITERATURA

1. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents-How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10: 913.
2. Harms A., Maisonneuve E., Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Science*. 2016. 354: 6318.

3. Tabor C. W., Tabor H. Polyamines in micriorganisms. *Microbiological Reviews*. 1985. 40 (1): 81-99.
4. Michael A.J. Polyamines in Eukaryotes, Bacteria, and Archaea. *Journal of Biological Chemistry*. 2016. 291 (29): 14896-14903.
5. Tkachenko A., Nesterova L., Pshenichnov M. The role of the natural polyamine putrescine in defense against oxidative stress in *Escherichia coli*. *Archives of Microbiology*. 2001. 176: 155-157.
6. Tkachenko A.G., Pshenichnov M.R., Salakhedinova O.Ya., Nesterova L.Yu. The role of putrescine and potassium transport in the regulation of the topological state of DNA in the process of adaptation of *Escherichia coli* to temperature stress. *Microbiology*. 1998. 67 (5): 601-606.
7. Salakhedinova O.Ya., Pshenichnov M.R., Nesterova L.Yu., Dracheva N.A., Tkachenko A.G. Topological changes in DNA as an adaptation of *Escherichia coli* to oxidative stress under conditions of fasting for glucose and in the transition to growth. *Microbiology*. 2001. 70 (2): 70-74.
8. Igarashi K., Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010. 42 (1): 39-51.
9. Jänne J., Hölttä E., Haaranen P., Elfving K. Polyamines and polyamine metabolizing enzyme activities in human semen. *Clinica Chimica Acta*. 1973. 48 (4): 393-401.
10. Pegg A.E., McCann P.P. Polyamine metabolism and function. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1982. 243 (5): 212-221.
11. Douki T., Bretonniere Y., Cadet J. Protection against radiation-induced degradation of DNA bases by polyamines. *Radiation Research*. 2000. 153: 29-35.
12. Tkachenko A., Akhova A., Shumkov M., Nesterova L. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics. *Research in Microbiology*. 2012. 163 (2): 83-91.
13. Igarashi K., Kashiwagi K. Effects of polyamines on protein synthesis and growth of *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*. 2018. 293: 18702-18709.
14. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B., Lawrence C.A., Collins J.J. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*. 2007. 130 (5): 797-810.
15. Storz G., Imlay J.A. Oxidative stress. *Current Opinion in Microbiology*. 1999. 2 (2): 188-194.
16. Sigler K., Chaloupka J., Brozmanová J., Stadler N., Höfer M. Oxidative stress in microorganisms—I. Microbial vs. higher cells—damage and defenses in relation to cell aging and death. *Folia Microbiologica*. 1999. 44 (6): 587-624.
17. Das K.C., Misra H.P. Hydroxyl radical scavenging and singlet oxygen quenching properties of polyamines. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004. 262 (1-2): 127-133.
18. Bloomfield V.A. DNA condensation. *Current Opinion in Structural Biology*. 1996. 6 (3): 334-341.
19. Sy D., Hugot S., Savoye C., Ruiz S., Charlier M., Spotheim-Maurizot M. Radioprotection of DNA by spermine: a molecular modelling approach. *International Journal of Radiation Biology*. 1999. 75 (8): 953-961.
20. Samartzidou H., Delcour A.H. Excretion of Endogenous Cadaverine Leads to a Decrease in Porin-Mediated Outer Membrane Permeability. *Journal of Bacteriology*. 1999. 181 (3): 791-798.
21. Sarathy J., Lee E., Dartois V. Polyamines Inhibit Porin-Mediated Fluoroquinolone Uptake in *Mycobacteria*. *PLoS One*. 2013. 8: e65806.

Образец ссылки на статью:

Нестерова Л.Ю., Ахова А.В., Цыганов И.В., Ткаченко А.Г. Полиамины как модуляторы антибиотикочувствительности бактерий. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019. 3. 9с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/LYN-2019-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13025