

ВЛИЯНИЕ ПОЛИАМИНОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПРОДУКЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ G У ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕГМОНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Морозов И.А.¹, Годовалов А.П.¹, Боев И.А.¹, Боева М.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

² ООО «Семейная стоматология “Доктор Боева”», г. Пермь, Россия

Резюме. Путресцин и кадаверин – биогенные полиамины, которые образуются в результате распада аминокислот орнитина и лизина соответственно и, как правило, при участии бактерий. Выявлено, что путресцин и кадаверин способны влиять на функциональную активность клеток врожденного иммунитета в очаге воспалительного процесса. Способность этих соединений взаимодействовать с клетками иммунной системы, изменяя их активность, в том числе синтетическую, обуславливает интерес к изучению продукции плазматическими клетками иммуноглобулинов в присутствии полиаминов, особенно при воспалении. Цель исследования – оценить влияние кадаверина и путресцина на продукцию иммуноглобулина G в культуре мононуклеарных лейкоцитов пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области (ЧЛО). Лейкоциты получали от 13 пациентов с флегмоной ЧЛО и 10 практически здоровых доноров. После отмывания клеток, вносили их в лунки планшета для иммунологических реакций, где находились В-клеточный митоген (PWM) и полиамины в концентрациях 5, 25, 50, 75 и 100 ммоль/л. В контрольные лунки вместо полиаминов вносили равный объем питательной среды. По окончании культивирования собирали супернатант, где определяли концентрации иммуноглобулинов G (IgG) с помощью иммуноферментного метода. В отсутствие полиаминов выявлена более высокая продукция IgG мононуклеарами пациентов с острым гнойным процессом ($27,6 \pm 2,2$ МЕ на 1 г белка) по сравнению со здоровыми донорами ($13,6 \pm 1,5$ МЕ на 1 г белка; $p = 0,002$) с положительной корреляционной связью. При культивировании лимфоцитов пациентов в присутствии полиаминов установлено, что кадаверин во всех изученных концентрациях статистически значимо не менял продукцию IgG в культуре мононуклеаров. При использовании путресцина выявлено, что этот метаболит в культуре мононуклеаров дозозависимо снижает продукцию ими IgG. Путресцин и кадаверин оказывают разнонаправленное действие на продукцию IgG в культуре мононуклеарных лейкоцитов пациентов с флегмоной, что обусловлено их ролью в патогенезе воспалительного процесса.

Ключевые слова: полиамины, путресцин, кадаверин, лейкоциты, иммуноглобулины G, флегмона челюстно-лицевой области

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:

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

Образец цитирования:

И.А. Морозов, А.П. Годовалов, И.А. Боев, М.А. Боева
«Влияние полиаминов бактериального происхождения на продукцию иммуноглобулинов G у пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 2. С. 403-407.
doi: 10.46235/1028-7221-17083-EOP

© Морозов И.А. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.A. Morozov, A.P. Godovalov, I.A. Boev, M.A. Boeva
“Effects of polyamines of bacterial origin on IgG production in patients with maxillofacial phlegmona”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 2, pp. 403-407.
doi: 10.46235/1028-7221-17083-EOP

© Morozov I.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17083-EOP

EFFECTS OF POLYAMINES OF BACTERIAL ORIGIN ON IgG PRODUCTION IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PHLEGMONA

Morozov I.A.^a, Godovalov A.P.^a, Boev I.A.^a, Boeva M.A.^b

^a E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

^b Family Stomatology "Dr Boeva" LLC, Perm, Russian Federation

Abstract. Putrescine and cadaverine are biogenic polyamines that result from the breakdown of the amino acids ornithine and lysine, respectively, and, as a rule, under participation of bacteria. It was revealed that putrescine and cadaverine are able to influence functional activity of innate immune cells at the sites of inflammation. The potential of these compounds to interact with immune cells by changing their activity, including synthetic abilities, causes interest in studying the production of immunoglobulins (Ig) by plasma cells in the presence of polyamines, especially, within inflamed area. The aim of research was to evaluate the effect of cadaverine and putrescine on the production of IgG in cultured mononuclear leukocytes of patients suffering with maxillofacial phlegmon. Leukocytes were obtained from 13 patients with maxillofacial phlegmon and 10 healthy donors. After washing the cells, they were brought to the wells, where B cell mitogen (PWM) and polyamines were added at concentrations of 5, 25, 50, 75 and 100 mmol/L. An equal volume of nutrient medium was added to the control wells instead of polyamines. At the end of cultivation, a supernatant was collected, where the concentrations of immunoglobulins G (IgG) were determined using the enzyme immunoassay method. In the absence of polyamines, higher IgG production by mononuclear cells of patients with acute purulent process (27.6 ± 2.2 IU per 1 g of protein) was revealed compared with healthy donors (13.6 ± 1.5 IU per 1 g of protein; $p = 0.002$) showing a positive correlation. When culturing patients' lymphocytes in the presence of polyamines, we have found that cadaverine at all concentrations did not significantly change IgG production in mononuclear culture. When using putrescine, it was found that this metabolite in the culture of mononuclears in dose-dependent manner reduces their IgG production. Putrescine and cadaverine have a multidirectional effect on IgG production in the culture of mononuclear leukocytes of patients with facial phlegmon, due to their role in inflammatory events.

Keywords: polyamines, putrescine, cadaverine, leukocytes, immunoglobulin G, maxillofacial phlegmona

Введение

Среди бактериальных метаболитов, оказывающих влияние на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, интерес представляют кадаверин и путресцин, поскольку обладают широким спектром биологической активности и могут оказывать на лейкоциты рецептор-независимое действие [7, 10]. В экспериментальных исследованиях на лейкоцитах практически здоровых доноров установлено, что кадаверин снижает их фагоцитарную активность, а также меняет соотношение типов фагоцитирующих клеток [3, 12]. В первую очередь уменьшается число фагоцитирующих нейтрофилов [3, 14]. Кроме этого, показано, что кадаверин стимулирует способность лейкоцитов к продукции гидроксильных радикалов, а путресцин слабо влияет на радикал-продуцирующую активность этих клеток [4, 14]. В исследованиях *in vitro* установлено, что кадаверин снижает способность лейкоцитов к продукции интерферона-гамма [13]. В свою очередь, пу-

тресцин оказывает аналогичный эффект только при малых концентрациях. При высоком уровне полиаминов бактериального происхождения увеличивается синтез лейкоцитами IL-4 [2].

Известно, что функциональная активность лейкоцитов существенно меняется при развитии воспаления, происходит перестройка метаболизма и синтетических механизмов клеток [1, 9]. Именно поэтому представляет интерес изучение влияния полиаминов как на клетки здоровых доноров, так и на лейкоциты пациентов с воспалительными заболеваниями.

Для развития и последующего разрешения воспалительного процесса важно участие иммуноглобулинов, оказывающих опсонизирующее действие на микроорганизмы, облегчающее их элиминацию. Среди таких иммуноглобулинов наибольшей активностью отличаются иммуноглобулины G (IgG), являющиеся основным классом антител, которые играют ключевую роль в иммунной системе, обеспечивая защиту от бактериальных и вирусных агентов [11]. Однако в на-

стоящее время относительно мало исследований, изучающих влияние полиаминов на функциональную активность плазматических клеток. Понимание этих механизмов позволит расширить текущие представления о взаимодействии про- и эукариотических клеток в септическом очаге и открыть новые горизонты противовоспалительной терапии.

Цель – оценить влияние кадаверина и путресцина на продукцию иммуноглобулина G в культуре мононуклеарных лейкоцитов пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области (ЧЛО).

Материалы и методы

Объектами изучения служили лейкоциты периферической венозной крови, полученной от 13 пациентов с флегмоной лица (средний возраст $47,0 \pm 1,7$ года) и 10 практически здоровых доноров (средний возраст $45,3 \pm 1,5$ года), которые дали добровольное согласие на использование образцов крови (протокол ЛЭК № 5 от 24.05.2023). Критериями включения были мужской пол, возраст от 18 до 30 лет, наличие флегмоны 2-3 клетчаточных пространств, подтвержденной инструментально и клинически, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, иммунодефицитных состояний.

Лейкоциты получали путем градиентного центрифугирования гепаринизированной крови с использованием смеси фиколл-верографин с плотностью $1,078 \text{ г/см}^3$. После сбора интерфазной части клеточную взвесь перемешивали и трижды отмывали. Для культивирования лимфоцитов использовали микрометод и пластиковые круглодонные 96-луночные планшеты. Каждая культура содержала 2×10^5 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%-ной эмбриональной телячьей сыворотки. В качестве В-клеточного стимулятора использовали митоген лаконоса PWM (2,5 мкг/мл). Кадаверин и путресцин использовали в конечных концентрациях 5, 25, 50, 75 и 100 ммоль/л. В качестве контроля использовали пробы, куда вместо полиаминов вносили культуральную среду. Культивирование выполнялось во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °C в течение 72 ч. По окончании срока инкубации культуральную жидкость стягивали и замораживали. Концентрации иммуноглобулинов G определяли с помощью иммуноферментного метода набором реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Вычис-

лялась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае распределения, приближенного к нормальному, использовали критерий Стьюдента, в остальных – критерий Манна–Уитни для оценки значимости различий.

Результаты и обсуждение

Как показано нами ранее, увеличение концентрации путресцина коррелирует с уменьшением общего числа клеток ($r = -0,75$). Число нежизнеспособных клеток статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в контрольных пробах. В пробах с концентрациями кадаверина 5 ммоль/л и 25 ммоль/л общее число клеток увеличилось до 3014 ± 1312 и 4000 ± 1292 в 1 мкл соответственно, против 1990 ± 1036 в 1 мкл в контрольных пробах ($p = 0,036$). Однако в пробах с большим содержанием кадаверина повышения общего количества лейкоцитов не зарегистрировано. Кроме этого, отмечена тенденция к снижению числа нежизнеспособных клеток до 28 ± 12 при 25 ммоль/л и 80 ± 47 в 1 мкл при 5 ммоль/л кадаверина (425 ± 169 в 1 мкл в контрольных пробах; $p = 0,041$ и $p = 0,029$ соответственно).

В отсутствие полиаминов выявлена более высокая продукция IgG мононуклеарами пациентов с острым гнойным процессом ЧЛО ($27,6 \pm 2,2$ МЕ на 1 г белка) по сравнению со здоровыми донорами ($13,6 \pm 1,5$ МЕ на 1 г белка; $p = 0,002$). При этом в контрольной группе корреляционная связь уровня полиаминов и продукции IgG была положительная (путресцин $r = 0,98$; кадаверин $r = 0,92$). Изменение направленности корреляционной связи у пациентов с острым воспалительным процессом (путресцин $r = -0,93$; кадаверин $r = -0,50$) косвенно указывает на истощение синтетического аппарата лимфоцитов. Можно предположить, что пул иммуноглобулина G исчерпан за период от начала заболевания до обращения за медицинской помощью. Как установлено ранее, пациенты с таким заболеванием обращаются за медицинской помощью, спустя, как правило, более 70 ч [5].

При культивировании лимфоцитов крови пациентов с флегмоной ЧЛО в присутствии полиаминов установлено, что кадаверин во всех изученных концентрациях статистически значимо не менял продукцию IgG в культуре мононуклеаров (рис. 1). Однако выявлена обратная зависимость между концентрацией кадаверина и уровнем иммуноглобулинов G ($r = -0,50$). При использовании путресцина установлено, что этот метаболит в культуре мононуклеаров дозозависимо снижает продукцию ими IgG ($r = -0,93$).

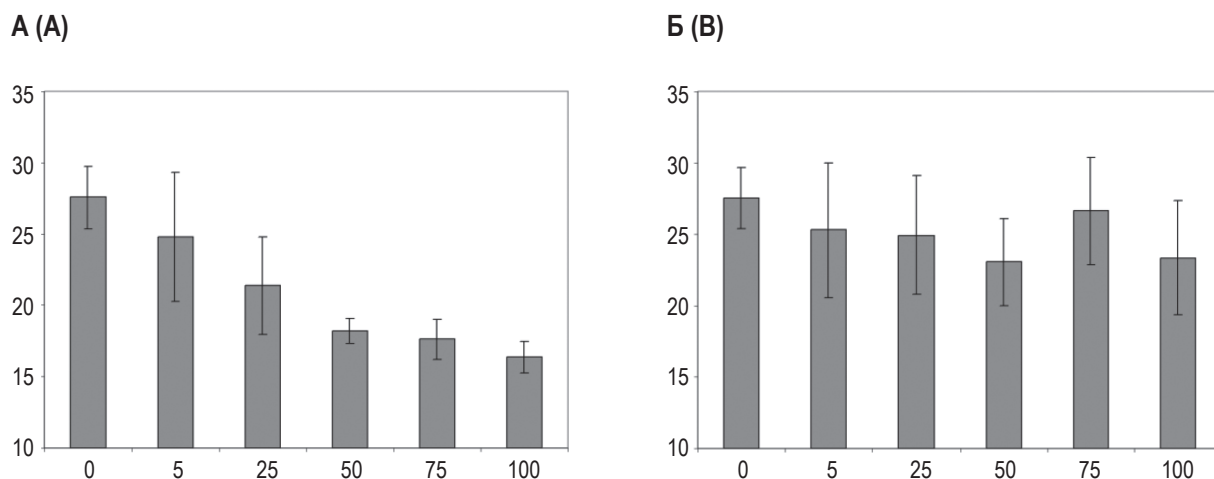


Рисунок 1. Изменение продукции иммуноглобулинов класса G в культуре мононуклеарных лейкоцитов в присутствии путресцина (А) и кадаверина (Б)

Примечание. По оси абсцисс – концентрация полиаминов в культуральной среде, ммоль/л; по оси ординат – концентрация IgG, МЕ на 1 мг белка.

Figure 1. Changes in the production of immunoglobulins G in a culture of mononuclear leukocytes in the presence of putrescine (A) and cadaverine (B)

Note. The abscissa axis shows the concentration of polyamines in the culture medium, mmol/l; the ordinate axis shows the concentration of IgG, IU per 1 mg of protein.

Отмечено, что уровень продукции IgG в культуре мононуклеаров пациентов с флегмоной лица существенно выше, чем клетками практически здоровых доноров даже в присутствии полиаминов (рис. 1).

В целом для полиаминов характерно проявление их стимулирующей активности на продукцию IgG после предварительной активации клеток воспалительными стимулами, что наиболее выражено проявляется при малых концентрациях этих метаболитов (5 ммоль/л и 25 ммоль/л). При повышении концентрации путресцина до 100 ммоль/л выявлено снижение продукции IgG (16,4±1,1 МЕ на 1 мг белка) по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых доноров (20,6±1,1 МЕ на 1 мг белка; $p = 0,046$).

Заключение

Таким образом, изменение продукции иммуноглобулинов класса G лимфоцитами под влиянием

полиаминов бактериального происхождения указывает, что эти соединения проявляют свои свойства после предварительного или одно-временного влияния разных воспалительных стимулов на лейкоциты. Согласно биологическим свойствам полиаминов, можно предположить, что повышение их концентрации целесообразно для выживания микроорганизмов, поскольку, являясь скавенджерами свободных радикалов, путресцин в большей степени гасит «респираторный взрыв», наблюдаемый при остром воспалении [6, 8]. С другой стороны, стимуляция продукции IgG под влиянием кадаверина может обеспечить дальнейшую опсонизацию и облегчение фагоцитоза микроорганизмов. Однако, как показано нами ранее [3], те же полиамины снижают фагоцитарную активность лейкоцитов, в том числе путем снижения такой активности нейтрофилов в первую очередь.

Список литературы / References

1. Бухарин О.В. Адаптивные стратегии взаимодействия возбудителя и хозяина при инфекции // Вестник Российской академии наук, 2018. Т. 88, № 7. С. 637-643. [Bukharin O.V. Adaptive strategies for the interaction of the pathogen and the host during infection. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences*, 2018, Vol. 88, no. 7, pp. 637-643. (In Russ.)]

2. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Влияние полиаминов бактериального происхождения на продукцию ключевых цитокинов в культуре мононуклеарных лейкоцитов человека // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 257-262. [Godovalov A.P., Karpunina T.I. Influence of polyamines of bacterial origin on the

production of key cytokines in the culture of human mononuclear leukocytes. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 257-262. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-IOP-2399.

3. Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Нестерова Л.Ю., Морозов И.А. Полиамины как рецептор-независимые факторы агрессии условно-патогенных микроорганизмов // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2019. № 3. С. 91-94. [Godovalov A.P., Karpunina T.I., Nesterova L.Yu., Morozov I.A. Polyamines as receptor-independent factors of aggression of opportunistic microorganisms. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2019, no. 3, pp. 91-94. (In Russ.)]

4. Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Морозов И.А. Усиление генерации гидроксильных радикалов лейкоцитами человека в присутствии бактериальных диаминов как проявление иммуномодулирующего влияния микробных метаболитов // Инфекция и иммунитет, 2022. Т. 12, № 3. С. 575-579. [Godovalov A.P., Karpunina T.I., Morozov I.A. Enhanced hydroxyl radical generation by human leukocytes exposed to bacterial diamines highlighting immunomodulatory effect of microbial metabolites. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 3, pp. 575-579. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-EHR-1771.

5. Штраубе Г.И., Боев И.А., Годовалов А.П., Антаков Г.И. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты флегмон челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал, 2017. Т. 21, № 5. С. 241-244. [Schtraube G.I., Boev I.A., Godovalov A.P., Antakov G.I. Some clinical and epidemiological aspects of the maxillofacial area phlegmons. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*, 2017, Vol. 21, no. 5, pp. 241-244. (In Russ.)]

6. Equi A.M., Brown A.M., Cooper A., Her S.K., Watson A.B., Robins D.J. Oxidation of putrescine and cadaverine derivatives by diamine oxidases. *Tetrahedron*, 1991, Vol. 47, no. 3, pp. 507-518.

7. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2017, Vol. 15, no. 8, pp. 453-464.

8. Fujisawa S., Kadoma Y. Kinetic evaluation of polyamines as radical scavengers. *Anticancer Res.*, 2005, Vol. 25, no. 2A, pp. 965-969.

9. Hesterberg R.S., Cleveland J.L., Epling-Burnette P.K. Role of Polyamines in Immune Cell Functions. *Med. Sci.*, 2018, Vol. 6, no. 1, 22. doi: 10.3390/medsci6010022.

10. Igarashi K., Kashiwagi K. Characterization of genes for polyamine modulon. *Methods Mol. Biol.*, 2011, Vol. 720, pp. 51-65.

11. Janeway C.A. Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 20, pp. 197-216.

12. Shah P., Swiatlo E. A multifaceted role for polyamines in bacterial pathogens. *Mol. Microbiol.*, 2008, Vol. 68, no. 1, pp. 4-16.

13. Tjandrawinata R.R., Hawel L., Byus C.V. Regulation of putrescine export in lipopolysaccharide or IFN-gamma-activated murine monocytic-leukemic RAW 264 cells. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 152, no. 6, pp. 3039-3052.

14. Uribe-Querol E., Rosales C. Control of phagocytosis by microbial pathogens. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368.

Авторы:

Морозов И.А. — аспирант кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

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

Боев И.А. — соискатель кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Боева М.А. — главный врач ООО «Семейная стоматология “Доктор Боева”», г. Пермь, Россия

Authors:

Morozov I.A., Postgraduate Student, Department of Microbiology and Virology, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

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

Boev I.A., Attending Researcher, Department of Surgical Dentistry, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Boeva M.A., Chief Doctor, Family Stomatology “Dr Boeva” LLC, Perm, Russian Federation

Поступила 09.12.2024

Отправлена на доработку 25.12.2024

Принята к печати 24.07.2025

Received 09.12.2024

Revision received 25.12.2024

Accepted 24.07.2025