

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

Морозов И. А.<sup>1</sup>,  
Годовалов А. П.<sup>1</sup>,  
Боев И. А.<sup>1</sup>,  
Боева М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад.  
Е.А. Вагнера» Минздрава России.

<sup>2</sup> ООО «Семейная стоматология Доктор Боева»

**THE EFFECT OF BACTERIAL POLYAMINES ON THE PRODUCTION  
OF IMMUNOGLOBULINS G IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL  
PHLEGMON**

Morozov I. <sup>a</sup>,  
Godovalov A. P. <sup>a</sup>,  
Boev I. <sup>a</sup>  
Boeva M. <sup>b</sup>

<sup>a</sup> E.A. Vagner Perm State Medical University.

<sup>b</sup> LLC “Family Dentistry Doctor Boeva”

### 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 т.ч. 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. *Материалы и методы.* 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. *Результаты.* 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 дозо-зависимо снижает продукцию ими IgG. *Заключение.* 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.

### **Abstract**

Putrescine and cadaverine are biogenic polyamines that are formed as a result of the breakdown of the amino acids ornithine and lysine, respectively, and, as a rule, with the participation of bacteria. It was revealed that putrescine and cadaverine are able to influence the functional activity of innate immune cells in the focus of the inflammatory process. The ability of these compounds to interact with cells of the immune system, changing their activity, including synthetic activity, causes interest in studying the production of immunoglobulins by plasma cells in the presence of polyamines especially with inflammation. The aim of research was to evaluate the effect of cadaverine and putrescine on the production of immunoglobulin G in the culture of mononuclear leukocytes of patients with maxillofacial phlegmon. Materials and methods. Leukocytes were obtained from 13 patients with maxillofacial phlegmon and 10 healthy donors. After washing the cells, they were introduced into the wells, where B-cell mitogen (PWM) and polyamines were found in 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. Results. In the absence of polyamines, higher IgG production by mononuclears of patients with acute purulent process ( $27.6 \pm 2.2$  IU per 1 g of protein) was revealed compared with healthy donors ( $13.6 \pm 1.5$  IU per 1 g of protein;  $p=0.002$ ) with a positive correlation. When culturing patients' lymphocytes in the presence of polyamines, it was found that cadaverine in 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. Conclusion. Putrescine and cadaverine have a multidirectional effect on IgG production in the culture of mononuclear leukocytes of patients with facial phlegmon and its due to its role in inflammatory.

**Keywords:** polyamines, putrescine, cadaverine, leukocytes, immunoglobulins G, maxillofacial phlegmon.

## 1 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 путресцин оказывает аналогичный эффект только при малых концентрациях. При высоком уровне полиаминов бактериального происхождения увеличивается синтез лейкоцитами ИЛ-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 и облегчающих 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 настоящее 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 ЧЛО.

## 2 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 г/см<sup>3</sup>. После сбора интерфазной части клеточную взвесь перемешивали и трижды отмывали. Для культивирования лимфоцитов использовали микрометод и пластиковые круглодонные 96-луночные планшеты. Каждая культура содержала  $2 \times 10^5$  клеток в 0,2 мл полной культуральной среды. Последнюю готовили *ex tempore* на основе среды 199 с добавлением 2 мМ L-глутамина, 10 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), 100 мкг/мл гентамицина сульфата и 10% 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% CO<sub>2</sub> 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. Вычислялась 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.

### 3 Результаты

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 и 25 ммоль/л общее число клеток увеличилось до  $3014 \pm 1312$  и  $4000 \pm 1292$  в 1 мкл соответственно, против  $1990 \pm 1036$  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  $28 \pm 12$  при 25 ммоль/л и  $80 \pm 47$  в 1 мкл при 5 ммоль/л кадаверина ( $425 \pm 169$  в 1 мкл в контрольных образцах;  $p=0,041$  и  $p=0,029$  соответственно).

В отсутствии 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 часов [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 ( $r=-0,93$ ).

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).

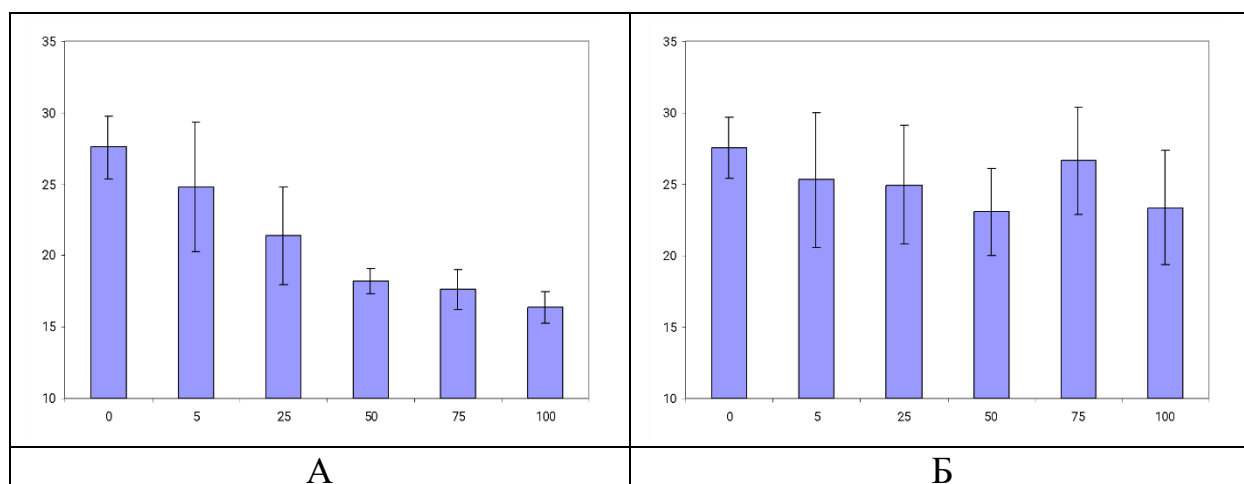
В целом для полиаминов характерно проявление их стимулирующей активности на продукцию IgG после предварительной активации клеток воспалительными стимулами, что наиболее выражено проявляется при малых концентрациях этих метаболитов (5 и 25 ммоль/л). При повышении концентрации путресцина до 100 ммоль/л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

#### 4 Заключение

Таким образом, изменение продукции иммуноглобулинов класса G лимфоцитами под влиянием полиаминов бактериального происхождения указывает, что эти соединения проявляют свои свойства после предварительного или одновременного 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.

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Изменение продукции иммуноглобулинов класса G в культуре моноклеарных лейкоцитов в присутствии путресцина (А) и кадаверина (Б).  
**Figure 1.** Changes in the production of immunoglobulins G in a culture of mononuclear leukocytes in the presence of putrescine (A) and cadaverine (B).



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

**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.



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Годовалов Анатолий Петрович**, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26

+7 (912) 981-51-00

e-mail: AGodovalov@gmail.com

**Anatoliy P. Godovalov**, Associate professor at Microbiology and Virology Dept., E.A. Vagner Perm State Medical University

E.A. Vagner Perm State Medical University

Russia, 614990, Perm, 26 Petropavlovskaya str.

+7 (912) 981-51-00

e-mail: AGodovalov@gmail.com

**Блок 2. Информация об авторах**

**Морозов Илья Андреевич**, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России;

**Илья А. Morozov**, MD, PhD student, Microbiology and Virology Dept., E.A. Vagner Perm State Medical University;

**Боев Иосиф Александрович**, соискатель кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России;

**Iosif A. Boev**, MD, PhD student, Surgical Dentistry Dept., E.A. Vagner Perm State Medical University;

**Боева Мария Александровна**, главный врач;

**Maria A. Boeva**, chief physician.

**Блок 3. Метаданные статьи**

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

THE EFFECT OF BACTERIAL POLYAMINES ON THE PRODUCTION OF  
IMMUNOGLOBULINS G IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL  
PHLEGMON

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ВЛИЯНИЕ ПОЛИАМИНОВ НА ПРОДУКЦИЮ IGG  
THE EFFECT OF POLYAMINES ON IGG PRODUCTION

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

**Keywords:** polyamines, putrescine, cadaverine, leukocytes, immunoglobulins G, maxillofacial phlegmon.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1,

09.12.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядков<br>ый номер<br>ссылки | Авторы, название публикации и<br>источника, где она опубликована,<br>выходные данные                                                                                                                                                        | Официальное англоязычное название<br>публикации и источника, где она<br>опубликована                                                                                                                                                         | Полный интернет-адрес (URL)<br>цитируемой статьи                                                                                    |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                              | Бухарин О.В. Адаптивные стратегии<br>взаимодействия возбудителя и<br>хозяина при инфекции // Вестник<br>Российской академии наук. 2018. Т.<br>88, № 7. С. 637–643.                                                                          | Bukharin O.V. Adaptive strategies for<br>the interaction of the pathogen and the<br>host during infection. Bulletin of the<br>Russian Academy of Sciences, 2018,<br>vol. 88, no. 7, pp. 637–643.                                             | <a href="https://iimmun.ru/iimm/article/view/1771">https://iimmun.ru/iimm/article/view/1771</a>                                     |
| 2                              | Годовалов А.П., Карпунина Т.И.<br>Влияние полиаминов<br>бактериального происхождения на<br>продукцию ключевых цитокинов в<br>культуре мононуклеарных<br>лейкоцитов человека<br>// Медицинская иммунология. 2022.<br>Т. 24, № 2. С. 257-262  | Godovalov A.P., Karpunina T.I.<br>Influence of polyamines of bacterial<br>origin on the production of key<br>cytokines in the culture of human<br>mononuclear leukocytes. Medical<br>Immunology. 2022, vol. 24, no 2, pp.<br>257-262.        | <a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOP-2399">https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOP-2399</a>                               |
| 3                              | Годовалов А.П., Карпунина Т.И.,<br>Нестерова Л.Ю., Морозов И.А.<br>Полиамины как рецептор-<br>независимые факторы агрессии<br>условно-патогенных<br>микроорганизмов // Иммунопатология,<br>аллергология, инфектология. 2019. № 3. С. 91–94. | Godovalov A.P., Karpunina T.I.,<br>Nesterova L.Yu., Morozov I.A.<br>Polyamines as receptor-independent<br>factors of aggression of opportunistic<br>microorganisms. Immunopathology,<br>Allergology, Infectology, 2019, no. 3,<br>pp. 91–94. | <a href="http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=961">http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=961</a> |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 // Russian Journal of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no 3, pp. 575-579. | <a href="https://iimmun.ru/iimm/article/view/1771">https://iimmun.ru/iimm/article/view/1771</a>                                                               |
| 5 | Штраубе Г.И., Боев И.А., Годовалов А.П., Антаков Г.И. Некоторые клиничко-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. Russian Journal of Dentistry, 2017, vol. 21, no. 5, pp. 241-244.                                                                           | <a href="https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-5-241-244">https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-5-241-244</a>                                       |
| 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.                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004040200190506X">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004040200190506X</a> |
| 7 | Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529326/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529326/</a>                                                             |

|    |                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 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                                           |  | <a href="https://ar.iijournals.org/content/25/2A/965.long">https://ar.iijournals.org/content/25/2A/965.long</a>                                                               |
| 9  | Hesterberg R.S., Cleveland J.L., Epling-Burnette P.K. Role of polyamines in immune cell functions. Med. Sci. (Basel), 2018, vol. 6, no. 1: 22                                |  | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872179/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872179/</a>                                                     |
| 10 | Igarashi K., Kashiwagi K. Characterization of genes for polyamine modulon. Methods Mol. Biol., 2011, no. 720, pp. 51–65                                                      |  | <a href="https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-034-8_3">https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-034-8_3</a>                                   |
| 11 | Janeway C.A. Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu. Rev. Immunol., 2002, vol. 20, pp. 197–216.                                                                   |  | <a href="https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359">https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359</a> |
| 12 | Shah P., Swiatlo E. A multifaceted role for polyamines in bacterial pathogens. Mol. Microbiol., 2008, vol. 68, no. 1, pp. 4–16                                               |  | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2958.2008.06126.x">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2958.2008.06126.x</a>                       |
| 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. Journal of |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8144903/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8144903/</a>                                                                               |

|    |                                                                                                                 |  |                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | immunology. 1994, vol. 152, no. 6, pp. 3039–3052.                                                               |  |                                                                                                                           |
| 14 | Uribe-Querol E., Rosales C. Control of phagocytosis by microbial pathogens. Front. Immunol., 2017, no. 8: 1368. |  | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660709/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660709/</a> |