

Биогенные полиамины при генитальной гонококковой инфекции: факты и гипотезы

Карпунина Т.И.¹, Нестерова Л.Ю.^{2,3}

¹ Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. акад. Е.А. Вагнера Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (ИЭГМ УрО РАН), Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ) Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

РЕЗЮМЕ

Генитальная гонорея является одним из наиболее распространенных венерических заболеваний и характеризуется существенными гендерными различиями в его клиническом течении. Лабораторное подтверждение диагноза сопряжено с большими сложностями культивирования и идентификации возбудителя, а диагностика «женской» гонореи представляет серьезную проблему еще и в связи со стертой симптоматикой инфекционного процесса. На современном этапе перспективным направлением для диагностики воспалительных заболеваний репродуктивных органов признается изучение биохимического состава влагалищной и спермальной жидкостей, имеющих богатейший компонентный состав. Биогенные полиамины, которые могут синтезироваться как про-, так и эукариотическими клетками и в значительных количествах обнаруживаться в этих секретах, являются низкомолекулярными соединениями, оказывающими разнообразные эффекты на жизненно важные структуры и функции клеток обоих типов. В этой связи качественный и количественный состав, уровень и соотношение этих компонентов в секретах, с учетом изменения соответствующих показателей в динамике, могут иметь диагностический смысл при инфекционной патологии генитального тракта. Целью обзора явилось рассмотрение накопленной к настоящему времени информации о возможной роли биогенных полиаминов в физиолого-биохимическом потенциале *Neisseria gonorrhoeae* и их участии в развитии генитальной гонококковой инфекции с учетом влияния половых различий и ряда сопутствующих факторов. Особое внимание уделено происхождению и возможной функциональной роли полиаминов в генитальном тракте мужчин и женщин. В результате, с учетом спектра, происхождения и соотношения полиаминов, доминирующих в составе соответствующих секретов, сформулирована гипотеза о том, что манифестация процесса в случае инфицирования мужчин в большей степени обусловлена реактивностью эукариотических клеток, но не метаболической активностью микробиоты их репродуктивного тракта. В то время как развитие «женской» гонореи в первую очередь определяет состояние микробиоценоза цервикально-вагинального биотопа.

Ключевые слова: генитальная гонококковая инфекция, *Neisseria gonorrhoeae*, биогенные полиамины, микробиота, биопленки, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Пермского края в рамках научного проекта 17-44-590404 p_a.

✉ Карпунина Тамара Исаковна, e-mail: karpuninapsma@mail.ru.

Для цитирования: Карпунина Т.И., Нестерова Л.Ю. Биогенные полиамины при генитальной гонококковой инфекции: факты и гипотезы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 132–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-132-141>.

Biogenic polyamines and genital gonococcal infection: facts and hypotheses

Karpunina T.I.¹, Nesterova L.Yu.^{2,3}

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University
26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Perm Federal Research Center of UB RAS
13, Golev Str., Perm, 614081, Russian Federation

³ Perm State National Research University
15, Bukirev Str., Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Genital gonorrhoea is one of the most common sexually transmitted diseases with significant gender differences in its clinical course. Laboratory verification of the diagnosis is associated with great difficulties in the cultivation and identification of the pathogen. Moreover, the diagnosis of female gonorrhoea is a serious problem due to mild symptoms of the disease. Currently, a promising trend in the diagnosis of inflammatory diseases of reproductive organs is biochemical analysis of vaginal and sperm fluids, which have a rich component composition. Biogenic polyamines can be synthesized by both pro- and eukaryotic cells. These polycations are present in semen and vaginal fluid and can have a significant effect on various cell structures and functions. In this regard, the qualitative and quantitative composition, the level and ratio of these components and their changes can have a diagnostic value for infections of the genital tract.

The aim of the review was to analyze current information on the role of biogenic polyamines in the physiological and biochemical potential of *Neisseria gonorrhoeae* and their participation in the development of genital gonococcal infection, taking into account the influence of sexual differences and a number of related factors. Special attention was paid to the origin and possible functional role of polyamines in the genital tract of men and women. As a result, taking into account the spectrum, origin and ratio of polyamines in the corresponding fluids, we formulated a hypothesis: the manifestation of the process in case of infection in men is largely determined by the reactivity of eukaryotic cells, but not the metabolic activity of the microbiota of the reproductive tract. At the same time, the development of “female” gonorrhoea is primarily determined by the state of the microbiocenosis of the cervical vaginal biotope.

Key words: genital gonococcal infection, *Neisseria gonorrhoeae*, biogenic polyamines, microbiota, biofilms, antibiotic resistance.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the publication of this article.

Source of financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and Perm Krai Administration within scientific projects 16-44-590429 r_a and 17-44-590404 r_a.

For citation: Karpunina T.I., Nesterova L.Yu. Biogenic polyamines and genital gonococcal infection: facts and hypotheses. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 132–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-132-141>.

ВВЕДЕНИЕ

Гонококковая инфекция (ГИ) и ее наиболее часто встречающаяся форма – острая генитальная гонорея – инфекционное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, возбудителем которого является *Neisseria gonorrhoeae* [1, 2]. Лабораторное

подтверждение диагноза сопряжено с большими сложностями культивирования и идентификации возбудителя, а диагностика «женской» гонореи представляет серьезную проблему еще и в связи со стертой симптоматикой инфекционного процесса. Многие исследователи отмечают, что для диагно-

стики воспалительных заболеваний репродуктивных органов актуальным и перспективным научным направлением должно стать изучение влагалищной и спермальной жидкостей [3–6], поскольку они имеют богатейший биохимический состав, по сложности сопоставимый с кровью. Даже если учитывать только белки с молекулярной массой 10–100 кДа, то еще в 1981 г. в спермоплазме здоровых фертильных мужчин их было известно более 200 [7]. Однако весь этот огромный диагностический потенциал используется лишь в малой степени из-за отсутствия данных о физиологической роли, которую играют их различные компоненты при воспалении органов репродуктивной системы [4, 8–10]. В последнее время возрастает интерес к оценке значимости уровня биогенных полиаминов (БПА), поскольку известно, что эти соединения присутствуют во всех про- и эукариотических клетках, выполняя разнообразные, в том числе протективные, функции, а их содержание и баланс являются динамической характеристикой, регистрация изменений которой может иметь диагностический смысл. Подобные сведения, освещающие участие БПА в жизнедеятельности *N. gonorrhoeae* и развитии генитальной ГИ, представлены в немногочисленных исследованиях и носят разрозненный, зачастую противоречивый характер.

Целью настоящего обзора явилось рассмотрение накопленной к настоящему времени информации о возможной роли БПА в физиолого-биохимическом потенциале *N. gonorrhoeae* и их возможном участии в развитии генитальной гонококковой инфекции с учетом влияния половых различий и ряда сопутствующих факторов.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, СИНТЕЗ И ТРАНСПОРТ БПА

Биогенные полиамины относятся к классу алифатических углеводов, имеют в составе аминокислотной цепи. В биологических объектах наиболее часто обнаруживаются диамины: путресцин (1,4-диаминобутан), кадаверин (1,5-диаминопентан); триамины: спермидин, норспермидин, и тетраамины агматин и спермин [11]. В клетках эукариотических организмов содержатся в основном спермидин и спермин, а также в следовых количествах присутствует путресцин. Эти полиамины достаточно широко представлены в различных органах, тканях и биологических жидкостях организма человека, в которых они встречаются как в составе комплексов с белками и нуклеиновыми кислотами, так и в свободно циркулирующем виде. Наивысшая концентрация спермидина и спермина обнаружена в спермоплазме мужчин, где

эти соединения присутствуют в миллимолярных концентрациях [12], в то время как в вагинальном секрете женщин полиамины детектируются в микромолярных количествах [13].

В клетках прокариот, напротив, наиболее высокая концентрация путресцина и кадаверина, а спермидин присутствует в небольших количествах и практически не детектируется спермин [11, 14, 15]. Некоторые бактерии способны продуцировать диаминопропан, гомоспермидин или норспермидин [11, 16]. У разных видов микроорганизмов качественный и количественный состав полиаминов довольно значительно отличается. На этой основе некоторыми авторами предпринимаются попытки использовать полиамины в качестве хемотаксономических маркеров [16–18]. Такой подход, однако, не выглядит перспективным, поскольку состояние полиаминового пула в клетках микроорганизмов, помимо их таксономической принадлежности, зависит от возраста культуры и условий роста: состава и pH среды, температуры, степени аэрации и т.п. [19–21].

Внутриклеточное содержание полиаминов определяется несколькими параметрами: уровнем биосинтеза, активностью процессов деградации, а также интенсивностью обмена этими компонентами между клеткой и средой. Гены, кодирующие ферменты, участвующие в биосинтезе полиаминов, обнаружены в геноме многих микроорганизмов, однако активный синтез этих соединений *de novo* характерен, в основном, для грамотрицательных бактерий [22–24].

Путресцин может синтезироваться несколькими путями: непосредственно из орнитина с помощью орнитиндекарбоксилазы или из аргинина посредством аргининдекарбоксилазы с формированием агматина, а затем с участием агматинурегидролазы, или через N-карбамоилпутресцин [25, 26]. Спермидин синтезируется на основе путресцина и S-аденозилметионина при помощи ферментов S-аденозилметионин-декарбоксилазы, аминопропилтрансферазы и спермидинсинтетазы [27, 28] либо на основе путресцина и аспаргатполуальдегида с участием карбоксиспермидиндекарбоксилазы и карбоксиспермидиндегидрогеназы [29–31]. Синтез кадаверина у бактерий осуществляется прямым декарбоксилированием лизина лизиндекарбоксилазой [32]. Из всех известных ферментов синтеза полиаминов у *N. gonorrhoeae* обнаружена только аргининдекарбоксилаза, катализирующая синтез агматина – предшественника путресцина из аргинина [33]. Данных об активности этого фермента у *N. gonorrhoeae* в литературе нет, что связано, вероятно, с затруднениями при культивировании данного объекта в лабораторных условиях и получении достаточного количества биомассы.

Отсутствие у гонококков других ферментов полиаминсинтезирующей системы отчасти можно объяснить спецификой мест обитания данного микроорганизма, в которых, по крайней мере в урогенитальном тракте мужчин, в больших количествах присутствуют полиамины [12, 34], и бактерии могут получать эти соединения путем транспорта. Активно транспортировать полиамины из окружающей среды способны многие грамотрицательные бактерии.

Например, в клетках *Escherichia coli* обнаружены четыре системы транспорта этих поликатионов. Две из них (транспортирующая спермин и спермидин и в меньшей степени путресцин PotDABC и путресцин-специфичная PotFGHI) являются транспортерами ABC-класса [35], каждая состоит из периплазматического субстратсвязывающего белка (PotD и PotF), двух трансмембранных белков (PotBC и PotHI) и мембрансвязанной АТФ-азы (PotA и PotG) [36, 37]. Третья транспортная система (PotE) катализирует поглощение и экскрецию путресцина [38]. Кадаверин транспортируется посредством лизин-кадаверинового антипортера CadB [39]. В отличие от энтеробактерий транспорт полиаминов у гонококков изучен недостаточно. У *N. gonorrhoeae* обнаружена транспортная система PotFGHI, которая аналогична транспортной системе *E. coli* и селективно транспортирует в клетку из среды спермин и спермидин, но не путресцин и кадаверин [40]. Есть сведения о том, что в геноме гонококков закодирован антипорт агматин/аргинин, посредством которого из клетки может выходить агматин в обмен на аргинин, что имеет важное значение в обеспечении выживания *N. gonorrhoeae* в кислой среде [33].

УЧАСТИЕ ПОЛИАМИНОВ В ОСНОВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССАХ

Тот факт, что даже при росте на минимальных средах внутриклеточный пул БПА у многих микроорганизмов достигает довольно высоких (миллимолярных) концентраций, свидетельствует о крайней необходимости этих соединений для нормального протекания процессов жизнедеятельности. Участие полиаминов в основных клеточных процессах во многом определяется особенностями их химической структуры. При физиологических значениях pH они протонированы по атомам азота и несут положительный заряд. Через ионные взаимодействия БПА могут связываться с полианионными компонентами клетки, такими как ДНК, РНК, белки [41, 42], фосфолипиды клеточной мембраны или отдельными структурами клеточной стенки [43], обеспечивая их стабильность, поддерживая структурно-функциональную целостность, в том числе опосредованно, через транспорт-

ные процессы. Показано, что в ответ на внешние воздействия меняется концентрация этих поликатионов в клеточной оболочке, что, в свою очередь, влияет на активность белков-порин и регулирует проницаемость внешней мембраны [44–46].

БПА, как известно, принимают участие в регуляции синтеза нуклеиновых кислот, в частности процесса репликации [27], а также в поддержании конформации ДНК и РНК [47, 48]. Весьма важное значение имеет их способность воздействовать на экспрессию генов на этапах транскрипции и трансляции [37, 49]. Группа генов, экспрессия которых регулируется полиаминами на уровне трансляции, называется полиаминовым модулоном [50]. Существуют данные о том, что полиамины могут оказывать влияние на фосфорилирование специфических белков, а также модулировать их деградацию [49, 51].

О необходимости полиаминов для роста бактерий рода *Neisseria* впервые было упомянуто еще в 1952 г. [52]. Позднее было показано, что полиамины, наряду с другими катионами, стабилизируют клетки *N. gonorrhoeae*, предотвращая лизис бактерий. Эти же авторы предположили необходимость их участия для нормального протекания процесса клеточного деления [53].

УЧАСТИЕ БПА В АДГЕЗИИ, БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИИ И АГРЕГАЦИИ БАКТЕРИЙ

Целый ряд исследований последних лет указывает на то, что БПА могут принимать участие в регуляции таких процессов, как микробная адгезия, биопленкообразование и агрегация [29, 54]. В последнее время растет количество данных о том, что полиамины способны влиять на формирование биопленок различными бактериальными комменсалами и патогенами, включая *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia pestis*, *Enterococcus faecalis*, *Vibrio cholerae* и др. [42, 55–57]. Показано, что влияние на этот процесс могут оказывать не только полиамины, содержащиеся в организме хозяина, но и продуцируемые самими бактериями. В частности, норспермидин – полиамин, синтезируемый исключительно бактериями, может ингибировать формирование биопленки. Однако БПА проявляют разные эффекты в зависимости от вида бактерий. Например, в лабораторных условиях норспермидин эффективно блокирует образование биопленки *B. subtilis* и других видов бактерий и может вызывать ее дисперсию за счет нарушения структуры матрикса [58], но не ингибирует образование гонококковых биопленок и не вызывает их разрушение [59].

Находясь в семенной жидкости, содержащей высокие концентрации полиаминов, клетки *N. gonorrhoeae*

должны быть адаптированы к такой среде. Экспериментально показано, что семенная жидкость и спермин препятствуют адгезии гонококков, но способствуют агрегации бактерий и образованию микроколоний [60]. Ряд исследователей указывает на то, что спермин способствует формированию биопленки [59, 61]. Эти, на первый взгляд, противоречивые эффекты могут иметь значение для успешной колонизации биотопов и распространения *N. gonorrhoeae*. Нарушение связи с поверхностью уже закрепившихся клеток может иметь значение при передаче инфекции, в частности, когда бактерии, колонизировавшие мужскую уретру, покидают ее под воздействием спермы, обеспечивая переход к половому партнеру [60].

Возможно, с одной стороны, подобные результаты явились следствием использования специфических методических подходов для изучения влияния семенной плазмы. Если биопленкообразование, как правило, изучают в статической системе на полистироловой поверхности методом, предложенным в конце прошлого века [62], то адгезию *N. gonorrhoeae* – с использованием стекол или стеклянной проточной камеры [61]. С другой стороны, показано, что специфический тип подвижности «twitching» *N. gonorrhoeae*, который облегчается в присутствии семенной жидкости, зависит от сокращения пилей Pili. Несмотря на то, что пили необходимы для адгезии, нарушение этого процесса в присутствии спермина не зависело от наличия пилей. Агрегация гонококков в семенной плазме стимулировалась также независимо от этих поверхностных структур, что было продемонстрировано с использованием мутантов, лишенных пилей [61]. Предполагается, что БПА могут существенно влиять на способность гонококков формировать биопленки не только в мужском, но и в женском урогенитальном тракте, что связано со значительным увеличением количества спермидина и спермина при попадании спермы, в которой, к примеру, может содержаться до 15 мМ спермина [63].

Существует мнение, что полиамины способствуют переходу бактерий к формированию биопленки за счет их токсического действия. В пользу этого мнения говорит тот факт, что из четырех самых распространенных биогенных полиаминов (путресцин, кадаверин, спермидин и спермин), эффективнее других способствовал формированию биопленок спермин, который в высоких концентрациях является наиболее токсичным, особенно в отношении грамположительных микроорганизмов [64, 65]. Однако экспериментально было показано, что указанные полиамины в физиологических концентрациях не влияли на жизнеспособность планктонных гонококков. С использованием мутанта с нарушением основ-

ной транспортной системы спермина и спермидина (potHI), было продемонстрировано, что транспорт полиаминов не оказывает влияния на формирование биопленки. Авторы этого исследования считают, что, скорее всего, ключевым моментом является воздействие БПА на поверхностные структуры и стимуляция ими агрегации бактерий *N. gonorrhoeae* [40].

Изучение трехмерной структуры биопленок *N. gonorrhoeae* показало, что в присутствии спермина формировались нетипичные пленки, содержащие меньше клеток и имеющие более уплотненный матрикс, в котором почти не визуализировались каналы, обеспечивающие приток питательных веществ и кислорода, а также выведение продуктов метаболизма бактерий [40, 66]. Такие биопленки, с одной стороны, могут оказаться менее жизнеспособными, с другой – замедление метаболизма из-за дефицита, в первую очередь, питательных веществ может способствовать развитию более устойчивых к неблагоприятным воздействиям персистерных форм. В то же время изучение влияния полиаминов на уже сформированные биопленки теми же авторами показало, что ни одно из этих соединений не оказывало влияния на их дисперсию [60]. Следует отметить, что лабораторные методы оценки способности микроорганизмов к формированию биопленок, особенно в случае труднокультивируемых микроорганизмов, часто не учитывают различные аспекты влияния условий среды, которые существуют *in vivo* (рН, наличие в среде различных веществ и др.). Это также может быть причиной противоречивых результатов исследований.

ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ БПА В СЕКРЕТАХ ГЕНИТАЛИЙ

Известно, что бактерии способны синтезировать полиамины конститутивно в нормальных условиях, однако многие микроорганизмы начинают активно продуцировать эти соединения в ответ на неблагоприятные воздействия окружающей среды [21, 67, 68]. Подобные публикации начали появляться еще в конце прошлого столетия, акцентируя внимание на том, что БПА при этом выполняют защитные функции. Среди стрессовых факторов, в адаптации к которым принимают участие полиамины, можно назвать различные виды голодания, тепловой и осмотический шок, окислительный стресс, изменение рН среды и другие [20, 69, 70]. Для *N. gonorrhoeae* одним из наиболее часто встречающихся видов неблагоприятных воздействий является кислая среда. Молочная кислота, присутствующая в вагинальном секрете женщин, защищает от размножения в нем патогенных форм [71, 72]. Роль полиаминов в адаптации *N. gonorrhoeae* к низким значениям рН была

впервые продемонстрирована еще в 1976 г. [73]. В недавних исследованиях показано, что путресцин и кадаверин увеличивали выживаемость гонококков в присутствии молочной кислоты, стабилизируя клеточную стенку и мембрану [33]. Эти диамины, в основном, являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов и в большом количестве образуются в женском урогенитальном тракте (УГТ) при вагинозе [74], что может увеличивать вероятность развития заболевания при попадании гонококков в женский организм на его фоне.

Однако не только полиамины, но и их предшественники способны защищать бактерии от действия кислоты. Экспериментально показано, что аргинин, глутамат и лизин (аминокислоты – предшественники полиаминов), увеличивают устойчивость *E. coli* и других бактерий к микробицидному воздействию низкой pH [75]. В отношении гонококков только аргинин и агматин, но не глутамат или лизин индуцировали возрастание кислотоустойчивости [33]. Вероятно, такая разница в эффектах аминокислот связана с тем, что из всех полиаминсинтезирующих ферментов в клетках *N. gonorrhoeae* присутствует только аргининдекарбоксилаза, работа которой с образованием агматина сопровождается уменьшением кислотности среды. Агматин-аргининовый антипорт способствует выходу агматина в среду в обмен на аргинин, обеспечивая устойчивость к действию кислоты [71].

Повышение кислотоустойчивости под действием аргинина имеет практическое значение, поскольку большое количество этой аминокислоты содержится в семенной жидкости ($7,3 \pm 1,5$ мМ) [76]. Считается, что после полового акта при смешивании секретов концентрация семенного аргинина уменьшается незначительно, учитывая объемы эякулята [77] и влагалищной жидкости [78]. Таким образом, очень вероятно, что количество аргинина в семенной жидкости достаточно для того, чтобы обеспечить выживаемость гонококков и колонизацию женского вагинально-цервикального биотопа [79].

Общепризнано, что состав микробиоты влагалища крайне разнообразен и может варьировать от довольно скудного микробного спектра, характеризующегося преобладанием небольшого количества видов лактобактерий, до сложных анаэробных сообществ, обуславливающих развитие бактериального вагиноза [80–83]. Бактериальный вагиноз может иметь множество неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья, в том числе повышенный риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем [84–86], вирусом иммунодефицита человека [87, 88], преждевременные роды [89], воспаленные органы малого таза [90] и цервицит [91]. При

бактериальном вагинозе наблюдается значительное увеличение содержания путресцина и кадаверина во влагалищном секрете с одновременным уменьшением содержания их предшественников – аминокислот, в особенности аргинина и орнитина. Путресцин и кадаверин в данном биотопе продуцируются, главным образом, бактериями [74, 92, 93], о чем свидетельствует ингибирование их накопления в присутствии метронидазола [94], обладающего бактерицидным действием.

Интересно отметить, что наличие различных воспалительных заболеваний урогенитального тракта мужчин сопровождается снижением количества полиаминов в эякуляте и значительным изменением их соотношения [95]. Обращает на себя внимание то, что даже при выраженной бактериоспермии, содержание «бактериальных» полиаминов не достигает значений, сопоставимых с таковыми во влагалищной жидкости. Вероятно, причиной этого является влияние кислотности на процессы метаболизма поликатионов, поскольку оптимумы pH индуцибельных ферментов их синтеза лежат в области более низких значений [19], которые характерны, например, для влагалища у женщин. Полиамины в этом случае могут быть побочными продуктами, которые образуются при защите бактерий от кислотного стресса [96, 97]. Однако показано, что с увеличением pH увеличивается летучесть короткоцепочечных полиаминов [98, 99]. Это может также служить причиной невысоких детектируемых концентраций свободных путресцина и кадаверина в спермоплазме.

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ В ПРИСУТСТВИИ БПА

В литературе есть сведения о том, что полиамины способствуют выживанию микроорганизмов при действии антибиотиков. В основном это показано на грамотрицательных бактериях *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. [69, 70, 100]. Экспериментально доказано снижение их чувствительности к различным классам антибактериальных препаратов (бета-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны) в присутствии БПА [69, 70, 101]. Поскольку секреты урогенитального тракта, в первую очередь мужчин, богаты полиаминами, такими как спермин и спермидин, предполагается, что эти соединения могли бы защищать гонококки от действия противомикробных препаратов. В доступной литературе мы подобных данных не встретили. Показано, что полиамины защищают гонококки от катионных антимикробных пептидов (полимиксин В и LL-37), однако не наблюдается защитного эффекта в присутствии

ципрофлоксацина, спектиномицина и пенициллина [102]. Отсутствие влияния полиаминов на антибиотикочувствительность *N. gonorrhoeae* выглядит довольно неожиданно, поскольку их протективное действие связывают с такими универсальными механизмами, как деактивация активных форм кислорода, которые образуются при действии антибиотика на клетку [70], снижение проницаемости пориновых каналов [45], через которые в клетку поступают некоторые антибиотики, в частности фторхинолоны, и другими механизмами. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо известно, что генитальная ГИ по-разному протекает у мужчин и женщин. Для «мужской» гонореи наиболее характерна яркая клиническая картина, с обильным гнойным отделяемым. Напротив, у женщин заболевание, как правило, не сопровождается патогномичной симптоматикой, нередко они узнают о ГИ, заражая своего полового партнера. Тем интереснее выглядят различия в спектре и содержании БПА в эякуляте и влагалищной жидкости. Складывается впечатление, что манифестация процесса в первом случае в большей степени обусловлена реактивностью эукариотических клеток, но не метаболической активностью микробиоты репродуктивного тракта мужчин. В то же время развитие «женской» гонореи в первую очередь определяет состояние микробиоценоза цервикально-вагинального биотопа, на что косвенно указывает происхождение полиаминов, доминирующих в составе соответствующих секретов. Представляется, что диагностическое, прогностическое и дифференцирующее значение содержания и спектра БПА в репродуктивном тракте мужчин и женщин при генитальной гонококковой инфекции, как, впрочем, и других инфекциях, передающихся половым путем, еще предстоит определить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevens J.S., Criss A.K. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr. Opin. Hematol.* 2018; 25 (1): 13–21. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000394.
2. Hook E., Handsfield H. Gonococcal infections in adults. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Mardh P.-A., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J.N. (ed.). Sexually transmitted diseases, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 451–466.
3. Липатова Н.А. Лабораторные критерии фертильности эякулята. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1998; (5): 11–15.
4. Евдокимов В.В., Ерасова В.В., Орлова Е.В. Белковые маркеры фертильности. *Андрология и генитальная хирургия.* 2004; (4): 30–32.
5. Boe-Hansen G.B., Fedder J., Ersboll A.K., Christensen P. The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Hum. Reprod.* 2006; 21 (6): 1576–1582. DOI: 10.1093/humrep/del019.
6. Krawetz S.A., Kruger A., Lalancette C., Tagett R., Anton E., Draghici S., Diamong M.P. A survey of small RNAs in human sperm. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (12): 3401–3412. DOI: 10.1093/humrep/der329.
7. Edwards I.S. Postvasectomy testing: reducing the delay. *Med. J. Aust.* 1981; 1 (12): 649.
8. Бойко О.В., Терентьев А.А., Николаев А.А. Методические аспекты использования солянокислых спермина и спермидина для идентификации уропатогенной микрофлоры. *Проблемы репродукции.* 2010; 16 (3): 77–79.
9. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Галкина О.В., Горбачев А.Г., Козлов В.В., Томолян А.А. Информативность иммунологического анализа крови и эякулята в диагностике хронического простатита. *Урология.* 2002; (2): 24–27.
10. Pattinson R.C., Snyman L.C., Macdonald A.P. Evaluation of a strict protocol approach in managing women with severe disease due to abortion. *S. Afr. Med. J.* 2006; 96 (11): 1191–1194. DOI: 10.7196/SAMJ.1345.
11. Michael A.J. Polyamines in eukaryotes, bacteria, and archaea. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (29): 14896–14903. DOI: 10.1074/jbc.R116.734780.
12. Lefèvre P.L., Palin M.F., Murphy B.D. Polyamines on the reproductive landscape. *Endocr. Rev.* 2011; 32 (5): 694–712. DOI: 10.1210/er.2011-0012.
13. Mendonca K., Costa C., Ricci V., Pozzi G. Enzymatic assay to test diamines produced by vaginal bacteria. *New Microbiol.* 2015; 38 (2): 267–270.
14. Herbst E.J., Weaver R.H., Keister D.L., The gram reaction and cell composition: diamines and polyamines. *Arch. Biochem. Biophys.* 1958; 75 (1): 171–177. DOI: 10.1016/0003-9861(58)90407-7.
15. Pegg A.E., Michael A.J. Spermine synthase. *Cell Mol. Life Sci.* 2010; 67 (1): 113–121. DOI: 10.1007/s00018-009-0165-5.
16. Hamana K., Matsuzaki S. Polyamines as a chemotaxonomic marker in bacterial systematics. *Crit. Rev. Microbiol.* 1992; 18 (4): 261–283. DOI: 10.3109/10408419209113518.
17. Hamana K., Nakagawa Y. Polyamine distribution profiles in newly validated genera and species within the *Flavobacterium-Flexibacter-Cytophaga-Sphingobacterium* complex. *Microbios.* 2001; 106 (2): 105–116.
18. Hosoya R., Hamana K., Niitsu M., Itoh T. Polyamine analysis for chemotaxonomy of thermophilic eubacteria: polyamine distribution profiles within the orders *Aquificales*, *Thermotogales*, *Thermodesulfobacteriales*, *Thermales*, *Thermoanaerobacteriales*, *Clostridiales* and *Bacillales*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2004; 50 (5): 271–287. DOI: 10.2323/jgam.50.271.
19. Tabor C.W., Tabor H. Polyamines in microorganisms. *Microbiol. Rev.* 1985; 49 (1): 81–99.
20. Ткаченко А.Г., Пшеничных 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.
21. Ткаченко А.Г., Шумков М.С., Ахова А.В. Адаптивные функции полиаминов *Escherichia coli* при сублетальных

- воздействиях антибиотиков. *Микробиология*. 2009; 78 (1): 32–41.
22. Morris D.R., Koffron K.L. Putrescine biosynthesis in *Escherichia coli* regulation through pathway selection. *J. Biol. Chem.* 1969; 244 (22): 6094–6099.
 23. Glansdorff N. Biosynthesis of arginine and polyamines. *EcoSal Plus*. 2004; 1 (1). DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.1.10.
 24. Michael A.J. Biosynthesis of polyamines and polyamine-containing molecules. *Biochem. J.* 2016; 473 (15): 2315–2329. DOI: 10.1042/BCJ20160185.
 25. Pegg A.E. 2006 Regulation of ornithine decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (21): 14529–14532. DOI: 10.1074/jbc.R500031200.
 26. Burrell M., Hanfrey C.C., Murray E.J., Stanley-Wall N.R., Michael A.J. Evolution and multiplicity of arginine decarboxylases in polyamine biosynthesis and essential role in *Bacillus subtilis* biofilm formation. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (50): 39224–39238. DOI: 10.1074/jbc.M110.163154.
 27. Tabor C.W., Tabor H. Polyamines. *Annu. Rev. of Biochem.* 1984; 53: 749–790. DOI: 10.1146/annurev.bi.53.070184.003533.
 28. Pegg A.E. S-Adenosylmethionine decarboxylase. *Essays Biochem.* 2009; 46: 25–45. DOI: 10.1042/bse0460003.
 29. Lee J., Sperandio V., Frantz D.E., Longgood J., Camilli A., Phillips M.A., Michael A.J. An alternative polyamine biosynthetic pathway is widespread in bacteria and essential for biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (15): 9899–9907. DOI: 10.1074/jbc.M900110200.
 30. Hanfrey C.C., Pearson B.M., Hazeldine S., Lee J., Gaskin D.J., Woster P.M., Phillips M.A., Michael A.J. Alternative spermidine biosynthetic route is critical for growth of *Campylobacter jejuni* and is the dominant polyamine pathway in human gut microbiota. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (50): 43301–43312. DOI: 10.1074/jbc.M111.307835.
 31. Ohnuma M., Terui Y., Tamakoshi M., Mitome H., Niitsu M., Samejima K., Kawashima E., Oshima T. N1-aminopropylagmatine, a new polyamine produced as a key intermediate in polyamine biosynthesis of an extreme thermophile, *Thermus thermophilus*. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (34): 30073–30082. DOI: 10.1074/jbc.M413332200.
 32. Nagano T., Kikuchi Y., Kamio Y. High expression of the second lysine decarboxylase gene, *ldc*, in *Escherichia coli* WC196 due to the recognition of the stop codon (TAG), at a position which corresponds to the 33th amino acid residue of sigma38, as a serine residue by the amber suppressor, *supD*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000; 64 (9): 2012–2017. DOI: 10.1271/bbb.64.2012.
 33. Gong Z., Tang M.M., Wu X., Phillips N., Galkowski D., Jarvis G.A., Fan H. Arginine- and polyamine-induced lactic acid resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147637. DOI: 10.1371/journal.pone.0147637.
 34. Coffino P. Polyamines in spermiogenesis: not now, darling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000; 97 (9): 4421–4423. DOI: 10.1073/pnas.97.9.4421.
 35. Pistocchi R., Kashiwagi K., Miyamoto S., Nukui E., Sadakata Y., Kobayashi H., Igarashi K. Characteristics of the operon for a putrescine transport system that maps at 19 minutes on the *Escherichia coli* chromosome. *J. Biol. Chem.* 1993; 268 (1): 146–152.
 36. Igarashi K., Ito K., Kashiwagi K. Polyamine uptake systems in *Escherichia coli*. *Res. Microbiol.* 2001; 152 (3–4): 271–278. DOI: 10.1016/s0923-2508(01)01198-6.
 37. Igarashi K., Kashiwagi K. Characteristics of cellular polyamine transport in prokaryotes and eukaryotes. *Plant Physiol. Biochem.* 2010; 48 (7): 506–512. DOI: 10.1016/j.plaphy.2010.01.017.
 38. Kashiwagi K., Shibuya S., Tomitori H., Kuraishi A., Igarashi K. Excretion and uptake of putrescine by the PotE protein in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (10): 6318–6323. DOI: 10.1074/jbc.272.10.6318.
 39. Soksawatmaekhin W., Kuraishi A., Sakata K., Kashiwagi K., Igarashi K. Excretion and uptake of cadaverine by CadB and its physiological functions in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51 (5): 1401–1412. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03913.x.
 40. Goytia M., Hawel L., Dhulipala V.L., Joseph S.J., Read T.D., Shafer W.M. Characterization of a spermine/spermidine transportsystem reveals a novel DNA sequence duplication in *Neisseria gonorrhoeae*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2015; 362 (16). DOI: 10.1093/femsle/fnv125.
 41. Bachrach U. Naturally occurring polyamines: interaction with macromolecules. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2005; 6 (6): 559–566. DOI: 10.2174/138920305774933240.
 42. Michael A.J. Polyamine function in archaea and bacteria. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (48): 18693–18701. DOI: 10.1074/jbc.TM118.005670.
 43. Souza H. Fluorescence polarization studies on *Escherichia coli* membrane stability and its relation to the resistance of the cell to freeze-thawing. II. Stabilization of the membranes by polyamines. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 861 (2): 361–367. DOI: 10.1016/0005-2736(86)90439-6.
 44. Samartzidou H., Mehrazin M., Xu Z., Benedik M.J., Delcour A.H. Cadaverine inhibition of porin plays a role in cell survival at acidic pH/H. *J. Bacteriol.* 2003; 185 (1): 13–19. DOI: 10.1128/jb.185.1.13-19.2003.
 45. Nikaïdo H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003; 67 (4): 593–656. DOI: 10.1128/mmbr.67.4.593-656/2003.
 46. Williams K. Interactions of polyamines with ion channels. *Biochem. J.* 1997; 325 (2): 289–297. DOI: 10.1042/bj3250289
 47. Katz A.M., Tolokh I.S., Pabit S.A., Baker N., Onufriev A.V., Pollack L. Spermine condenses DNA, but not RNA duplexes. *Biophys. J.* 2017; 112 (1): 22–30. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.11.018.
 48. Gevrekci A.Ö. The roles of polyamines in microorganisms. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 33 (11): 204. DOI: 10.1007/s11274-017-2370-y.
 49. Bae D.H., Lane D.J.R., Jansson P.J., Richardson D.R. The old and new biochemistry of polyamines. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2018; 1862 (9): 2053–2068. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.06.004.
 50. Igarashi K., Kashiwagi K. Polyamine Modulon in *Escherichia coli*: genes involved in the stimulation of cell growth by polyamines. *J. Biochem.* 2006; 139 (1): 11–16. DOI: 10.1093/jb/mvj020.
 51. Corella D., Guillén M., Hernández J.M., Hernández-Yago J. Effect of poliamine levels on the degradation of short-lived

- and long-lived proteins in cultured L-132 human lung cells. *Biochem. J.* 1998; 334 (2): 367–375.
52. Martin W.H. Jr., Pelczar M.J. Jr., Hansen P.A. Putrescine as a growth requirement for *Neisseria*. *Science*. 1952; 116 (3018): 483–484. DOI: 10.1126/science.116.3018.483.
53. Elmros T., Burman L.G., Bloom G.D. Autolysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.* 1976; 126 (2): 969–976.
54. Anderson M.T., Byerly L., Apicella M.A., Seifert H.S. Seminal plasma promotes *Neisseria gonorrhoeae* aggregation and biofilm formation. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (16): 2228–2235. DOI: 10.1128/JB.00165-16.
55. Patel C.N., Wortham B.W., Lines J.L., Fetherston J.D., Perry R.D., Oliveira M.A. Polyamines are essential for the formation of plague biofilm. *J. Bacteriol.* 2006; 188 (7): 2355–2363. DOI: 10.1128/JB.188.7.2355-2363.2006.
56. Li B., Maezato Y., Kim S.H., Kurihara S., Liang J., Michael A.J. Polyamine-independent growth and biofilm formation, and functional spermidine/spermine N-acetyltransferases in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. *Mol. Microbiol.* 2019; 111 (1): 159–175. DOI: 10.1111/mmi.14145.
57. Wotanis C.K., Brennan W.P., Angotti A.D., Villa E.A., Zayner J.P., Mozina A.N., Rutkovsky A.C., Sobe R.C., Bond W.G., Karatan E. Relative contributions of norspermidine synthesis and signaling pathways to the regulation of *Vibrio cholerae* biofilm formation. *PLoS One*. 2017; 12 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0186291.
58. Oppenheimer-Shaanan Y., Steinberg N., Kolodkin-Gal I. Small molecules are natural triggers for the disassembly of biofilms. *Trends Microbiol.* 2013; 21 (11): 594–601. DOI: 10.1016/j.tim.2013.08.005.
59. Goytia M., Dhulipala V.L., Shafer W.M. Spermine impairs biofilm formation by *Neisseria gonorrhoeae*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2013; 343 (1): 64–69. DOI: 10.1111/1574-6968.12130.
60. Anderson M.T., Byerly L., Apicella M.A., Seifert H.S. Seminal plasma promotes *Neisseria gonorrhoeae* aggregation and biofilm formation. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (16): 2228–2235. DOI: 10.1128/JB.00165-16.
61. Anderson M.T., Dewenter L., Maier B., Seifert H.S. Seminal plasma initiates a *Neisseria gonorrhoeae* transmission state. *MBio*. 2014; 5 (2): e01004–01013. DOI: 10.1128/mBio.01004-13.
62. O'Toole G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol. Microbiol.* 1998; 30 (2): 295–304. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1998.01062.x.
63. Bachrach U. Metabolism and function of spermine and related polyamines. *Annu. Rev. Microbiol.* 1970; 24: 109–134. DOI: 10.1146/annurev.mi.24.100170.000545.
64. Peng Y.C., Lu C., Li G., Eichenbaum Z., Lu C.D. Induction of the pho regulon and polyphosphate synthesis against spermine stress in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Microbiol.* 2017; 104 (6): 1037–1051. DOI: 10.1111/mmi.13678.
65. Yao X., Lu C.D. Characterization of *Staphylococcus aureus* responses to spermine stress. *Curr. Microbiol.* 2014; 69 (3): 394–403. DOI: 10.1007/s00284-014-0603-y.
66. Greiner L.L., Edwards J.L., Shao J., Rabinak C., Entz D., Apicella M.A. Biofilm formation by *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect. Immun.* 2005; 73 (4): 1964–1970. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1964-1970.2005.
67. Kanjee U., Gutsche I., Alexopoulos E., Zhao B., El Bakouri M., Thibault G., Liu K., Ramachandran S., Snider J., Pai E.F., Houry W.A. Linkage between the bacterial acid stress and stringent responses: the structure of the inducible lysine decarboxylase. *EMBO J.* 2011; 30 (5): 931–944. DOI: 10.1038/emboj.2011.5.
68. Kanjee U., Gutsche I., Ramachandran S., and Houry W. A. The enzymatic activities of the *Escherichia coli* basic aliphatic amino acid decarboxylases exhibit a pH zone of inhibition. *Biochemistry*. 2011; 50 (43): 9388–9398. DOI: 10.1021/bi201161k.
69. Nastro H.G., Algranati I.D. Effect of polyamines on plasmid mediated kanamycin resistance and kanamycin phosphotransferase gene expression in *Escherichia coli*. *Cell Mol. Biol.* 1996; 42 (5): 711–717.
70. Tkachenko A.G., Akhova A.V., Shumkov M.S., Nesterova L.Y. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics. *Res. Microbiol.* 2012; 163 (2): 83–91. DOI: 10.1016/j.resmic.2011.10.009.
71. Gong Z., Luna Y., Yu P., Fan H. Lactobacilli inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e107758. DOI: 10.1371/journal.pone.0107758.
72. Aldunate M., Tyssen D., Johnson A., Zakir T., Sonza S., Moench T. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (9): 2015–2025. DOI: 10.1093/jac/dkt156.
73. Elmros T., Sandstrom G., Burman L. Autolysis of *Neisseria gonorrhoeae* relation between mechanical stability and viability. *Brit. J. Vener. Dis.* 1976; 52 (4): 246–249. DOI: 10.1136/sti.52.4.246.
74. Chen K.C., Forsyth P.S., Buchanan T.M., Holmes K.K. Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J. Clin. Invest.* 1979; 63 (5): 828–835. DOI: 10.1172/JCI109382.
75. Kanjee U., Houry W.A. Mechanisms of acid resistance in *Escherichia coli*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2013; 67: 65–81. DOI: 10.1146/annurev-micro-092412-155708.
76. Zini A., O'Bryan M.K., Schlegel P.N. Nitric oxide synthase activity in human seminal plasma. *Urology*. 2001; 58 (1): 85–89. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01001-9.
77. Owen D.H., Katz D.F. A review of the physical and chemical properties of human semen and the formulation of a semen simulant. *J. Androl.* 2005; 26 (4): 459–469. DOI: 10.2164/jandrol.04104.
78. Mitchell C., Paul K., Agnew K., Gaussman R., Coombs R.W., Hitti J. Estimating volume of cervicovaginal secretions in cervicovaginal lavage fluid collected for measurement of genital HIV-1 RNA levels in women. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (2): 735–736. DOI: 10.1128/JCM.00991-10.
79. Richard H.T., Foster J.W. Acid resistance in *Escherichia coli*. *Adv. Appl. Microbiol.* 2003; 52: 167–186. DOI: 10.1016/s0065-2164(03)01007-4.
80. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (18): 1899–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.
81. Hillier S., Marrazzo J.M., Holmes K.K. Bacterial vaginosis. In: Holmes K.K., Sparling P.A. (ed). Sexually transmitted diseases, 4rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 737–768.

82. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., Brotman R.M., Davis C.C., Ault K., Peralta L., Forney L.J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (1): 4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
83. Srinivasan S., Hoffman N.G., Morgan M.T., Matsen F.A., Fiedler T.L., Hall R.W., Ross F.J., McCoy C.O., Bumgarner R., Marrazzo J.M., Fredricks D.N. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e37818. DOI: 10.1371/journal.pone.0037818.
84. Buve A., Jespers V., Crucitti T., Fichorova R.N. The vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS*. 2014; 28 (16): 2333–2344. DOI: 10.1097/qad.0000000000000432.
85. Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (2): 113. e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
86. Schwabke J.R., Desmond R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex Transm. Dis.* 2005; 32 (11): 654–658. DOI: 10.1097/01.olq.0000175396.10304.62.
87. Taha T.E., Hoover D.R., Dallabetta G.A., Kumwenda N.I., Mtshabalala L.A., Yang L.P., Liomba G.N., Broadhead R.L., Chipangwi J.D., Miotti P.G. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS*. 1998; 12 (13): 1699–1706. DOI: 10.1097/00002030-199813000-00019.
88. Hummel R., Fernandes A.D., Macklaim J.M., Dickson R.J., Changalucha J., Gloor G.B., Reid G. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS One*. 2010; 5 (8): e12078. DOI: 10.1371/journal.pone.0012078.
89. Hillier S.L., Krohn M.A., Cassen E., Easterling T.R., Rabe L.K., Eschenbach D.A. The role of bacterial vaginosis and vaginal bacteria in amniotic fluid infection in women in preterm labor with intact fetal membranes. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20 (2): 276–278. DOI: 10.1093/clinids/20.Supplement 2.S276.
90. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (7): 990–995. DOI: 10.1086/423963.
91. Marrazzo J.M., Wiesenfeld H.C., Murray P.J., Busse B., Meyn L., Krohn M., Hillier S.L. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (5): 617–624. DOI: 10.1086/500149.
92. Srinivasan S., Morgan M.T., Fiedler T.L., Djukovic D., Hoffman N.G., Raftery D., Marrazzo J.M., Fredricks D.N. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *MBio*. 2015; 6 (2). DOI: 10.1128/mBio.00204-15.
93. Wolrath H., Forsum U., Larsson P.G., Borén H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (11): 4026–4031. DOI: 10.1128/JCM.39.11.4026-4031.2001.
94. Chen K.C., Amsel R., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Biochemical diagnosis of vaginitis: determination of diamines in vaginal fluid. *J. Infect. Dis.* 1982; 145 (3): 337–345. DOI: 10.1093/infdis/145.3.337.
95. Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Нестерова Л.Ю., Ахова А.В. О диагностической значимости содержания полиаминов в эякуляте инфертильных мужчин при асимптомных воспалительных процессах. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 14 (3): 19–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2013-3-19-22.
96. Meng S.Y., Bennett G.N. Nucleotide sequence of the *Escherichia coli* cad operon: a system for neutralization of low extracellular pH. *J. Bacteriol.* 1992; 174 (8): 2659–2669. DOI: 10.1128/jb.174.8.2659-2669.1992.
97. Iyer R., Williams C., Miller C. Arginine -agmatine antiporter in extreme acid resistance in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2003; 185 (22): 6556–6561. DOI: 10.1128/jb.185.22.6556-6561.2003.
98. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Ann. Rev. Med.* 2000; 51: 349–56. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
99. Giacomini G., Calcinai A., Moretti D., Cristofani R. Accuracy of cervical/vaginal cytology in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Sex Transm. Dis.* 1998; 25 (1): 24–27. DOI: 10.1097/00007435-199801000-00006.
100. Kwon D.H., Lu C.D. Polyamines induce resistance to cationic peptide, aminoglycoside, and quinolone antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (5): 1615–1622. DOI: 10.1128/AAC.50.5.1615-1622.2006.
101. Kwon D.H., Lu C.D. Polyamine effects on antibiotic susceptibility in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (6): 2070–2077. DOI: 10.1128/AAC.01472-06.
102. Goytia M., Shafer W.M. Polyamines can increase resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to mediators of the innate human host defense. *Infect. Immun.* 2010; 78 (7): 3187–3195. DOI: 10.1128/IAI.01301-09.

Сведения об авторах

Карпунина Тамара Исаковна, д-р биол. наук, профессор, кафедра микробиологии и вирусологии, ПГМУ, г. Пермь. ORCID 0000-0003-2511-4656.

Нестерова Лариса Юрьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория адаптации микроорганизмов, ИЭГМ УрО РАН, Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь; кафедра физиологии растений и микроорганизмов, ПГНИУ, г. Пермь. ORCID 0000-0003-2885-2777.

(✉) **Карпунина Тамара Исаковна**, e-mail: karpuninapsma@mail.ru

Поступила в редакцию 03.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019