

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 579.22

Влияние индола на содержание клеточных полиаминов и антибиотикочувствительность *Escherichia coli***Л.Ю. Нестерова* , А.В. Ахова , А.Г. Ткаченко ***Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН, Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13***e-mail: larisa.nesterova@bk.ru*

Малые регуляторные молекулы, такие как индол и полиамины, вовлечены в регуляцию разнообразных процессов у бактерий, в том числе в защитный ответ на действие антибиотиков. Известно, что малые регуляторные молекулы могут оказывать влияние друг на друга, но информации о взаимовлиянии индола и полиаминов в литературе нет. В данной работе мы показали, что присутствие в среде культивирования микромолярных концентраций индола приводило к снижению чувствительности *Escherichia coli* к фторхинолоновым, бета-лактамам и аминогликозидным антибиотикам. Снижение чувствительности к антибактериальным препаратам штамма *E. coli*, способного к синтезу биогенных полиаминов, было более заметным, чем у дефицитного по путресцину и спермидину штамма. Экзогенный индол увеличивал внутриклеточное содержание путресцина и спермидина в 2 и 2,5 раза соответственно и не оказывал влияния на содержание кадаверина. Присутствие в среде полиаминов путресцина, кадаверина и спермидина, синтезируемых бактериями, не влияло на количество индола, продуцируемого *E. coli*. Добавка спермина, который синтезируется преимущественно зукариотами, увеличивала содержание индола в среде (не более чем на 20%). Полученные данные свидетельствуют о том, что индол снижает чувствительность *E. coli* к антибиотикам разных групп, обладающим различными механизмами действия. Одним из механизмов влияния индола на чувствительность бактерий к антимикробным препаратам является стимуляция накопления в клетках биогенных полиаминов путресцина и спермидина.

Ключевые слова: индол, биогенные полиамины, антибиотикочувствительность, малые молекулы, сигнальные молекулы, *E. coli*

В последние годы все больше внимания уделяется исследованию малых молекул, которые продуцируются разными группами организмов и принимают участие в реализации многих жизненно важных функций. Среди них большой интерес вызывают метаболиты, участвующие в регуляции физиологических процессов в клетках, межклеточных взаимодействиях и выполняющие функции сигналов на внутри- и межвидовом уровне. Особое место среди таких соединений занимает индол — продукт расщепления аминокислоты триптофана, который в значительных количествах продуцируется различными организмами [1], включая многие виды грамположительных и грамотрицательных бактерий [2]. Индол играет существенную роль в таких аспектах жизнедеятельности бактерий, как регуляция клеточного цикла, индукция вирулентности, формирование биопленок, повышение устойчивости к действию кислот [3]. Кроме того, многочисленными исследованиями подтверждено участие индола в регуляции коллективных «поведенческих» реакций у бактерий, а также во взаимодействии макро- и микроорганизмов [1, 4, 5]. Значительное количество работ свидетельствует о том, что индол увеличивает резистент-

ность микроорганизмов к антибиотикам. В частности, показано, что он снижает чувствительность *Escherichia coli* к ампициллину, канамицину, норфлоксацину [6, 7] и *Vibrio splendidus* — к тетрациклину [8]. Сходное действие этого метаболита проявляется также в отношении тех бактерий, которые не являются его продуцентами, в частности *Salmonella typhimurium* [9]. Однако в более ранних исследованиях показана обратная связь между способностью продуцировать индол и антибиотикорезистентностью у *Klebsiella pneumoniae* [10]. Кроме того, в литературе имеются данные об обратном действии индола, в частности — об увеличении чувствительности бактерий родов *Lisobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* и *Xanthomonas* к ампициллину и канамицину в его присутствии [11]. Нет единого мнения и о роли индола в процессе формирования персистеров — субпопуляции бактериальных клеток, обладающих высокой физиологической толерантностью ко многим антибактериальным препаратам. С одной стороны, показано, что индол и его производные подавляют образование и активацию персистерных клеток [12, 13], с другой — есть данные о стимулирующем действии индола на их формирование [14]. Поми-

мо этого, показано взаимовлияние между индолом и другими малыми регуляторными молекулами, в частности аутоиндукторами системы Quorum sensing (QS) [3].

Среди других малых молекул-регуляторов метаболизма обращают на себя внимание биогенные полиамины. Эти алифатические поликатионы синтезируются из аминокислот и детектируются в клетках всех групп живых организмов. Бактериями и растениями продуцируются преимущественно путресцин, кадаверин и, в меньшем количестве, спермидин, в то время как в животных органах и тканях, помимо путресцина и спермидина, в значительных (миллимолярных) концентрациях содержится спермин [15]. Известна регуляторная роль полиаминов во многих клеточных процессах, таких как транскрипция, трансляция, репликация, транспортные процессы, клеточная пролиферация и др. [16]. У микроорганизмов полиамины участвуют в адаптации к стрессовым воздействиям посредством регуляции экспрессии адаптивных генов [17]. Ранее показано, что биогенные полиамины уменьшают чувствительность бактерий к антибиотикам с различными механизмами действия [18], а также могут влиять на функционирование системы QS у *Vibrio harveyi* [19].

Малые регуляторные молекулы могут оказывать взаимное влияние как на уровне синтеза, так и на уровне регуляции активности, создавая за счет этого сложную регуляторную сеть, которая обеспечивает оптимальный адаптивный ответ бактериальных клеток в неблагоприятных условиях, в том числе при действии антибактериальных препаратов. Однако о взаимодействии индола и полиаминов в доступной литературе данных нет.

В связи с этим целью нашей работы являлось изучение взаимного влияния индола и биогенных полиаминов на уровне биосинтеза, а также роли данного взаимодействия в ответе *E. coli* на действие антибактериальных препаратов.

Материалы и методы

Микроорганизмы и условия культивирования.

В качестве объектов исследования в работе использованы генетически модифицированные изогенные штаммы *E. coli* с полноценной системой синтеза полиаминов GGB2600 (MG1655 DlacIZ::Dftr_httpG::ptetAzeo-RBS1-TnluxKm) и неспособный синтезировать путресцин и спермидин SL60 (GGB2600 speAB::Spec speED::Cm speC::Tet), любезно предоставленные проф. Ж.-М. Гиго (Институт Пастера, Париж).

Перед экспериментом штаммы *E. coli*, сохраняемые на скошенном агаре LB (Sigma, США), высевали на бульон LB (Amresco, США), и культивировали в термостате при 37 °С. После суточного культивирования клетки пересеивали на бульон LB либо на синтетическую минеральную среду М9 с добавкой 0,4% глюкозы и культивиро-

вали при той же температуре. После 14–16 ч культивирования при 37 °С культуру использовали в качестве инокулята. В экспериментах с полиаминдефицитным штаммом на минеральной среде культуру предварительно истощали по полиамину тремя последовательными пересевами на среде М9. В экспериментах по определению продукции индола и накопления полиаминов инокулят разводили свежей средой LB (конечный объем 50 мл) до оптической плотности 0,1 и 0,3 соответственно и культивировали в колбах Эрленмейера (250 мл) в термостатируемом шейкере GFL-1092 (GFL, Германия) при температуре 37 °С с перемешиванием при 100 об./мин. Оптическую плотность бактериальных культур (OP_{600}) измеряли по величине абсорбции при 600 нм с использованием спектрофотометра UV-1650PC (Shimadzu, Япония). Для экзогенных добавок использовали индол (Sigma, Китай) и гидрохлориды путресцина, кадаверина, спермидина и спермина (Sigma, Швейцария) в концентрациях, указанных на рисунках.

Определение антибиотикочувствительности.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) антибиотиков определяли модифицированным методом двукратных серийных разведений (шаг между концентрациями составлял 1,25) в 96-луночных полистироловых планшетах (Минимед, Россия) на среде LB и М9. Культуру *E. coli* выращивали до $OP_{600}=1,0$, разводили до $OP_{600}=0,1$ и разводили ещё в 100 раз. В лунки планшета, содержащие 100 мкл питательной среды с антибиотиком и полиаминами, вносили 100 мкл инокулята. Культивировали 24 ч при 37 °С в статическом режиме. МПК считали минимальную концентрацию антибиотика, подавляющую видимый рост микроорганизмов.

Определение содержания внутриклеточных полиаминов. Концентрацию полиаминов определяли методом тонкослойной хроматографии их дансил-производных [20].

Количественное определение индола. Концентрацию индола в среде измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, предложенным Ким с соавт. [21], с небольшими модификациями. Хроматографическая система включала хроматограф LC-20A, оснащенный детектором SPD-M20A (Shimadzu, Япония), колонку Synergi Hydro-RP (150×4,6 мм, 4 мкм) (Phenomenex, США), предколонку SecurityGuard C18 (4×3 мм) (Phenomenex, США). Разделение проводили при 25 °С и скорости потока мобильной фазы 1 мл/мин в изократическом режиме. Мобильная фаза состояла из смеси ацетонитрила (Криохром, Россия) и уксусной кислоты (0,1% об.) в соотношении 1:1. Детектирование проводили при длине волны 280 нм. Для расчета концентрации индола применяли метод внешнего стандарта с использованием предварительно построенной калибровочной кривой.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Критерии оценки статистической значимости, количество независимых экспериментов (n) и вид представленных данных указаны в подписях к рисункам.

Результаты и обсуждение

Ранее показана способность как индола, так и полиаминов оказывать влияние на чувствительность бактерий к антибиотикам [6, 8, 18]. В то же время, индол, как сигнальная молекула, способен воздействовать на биосинтез и активность других регуляторных молекул [3]. Эти данные послужили основанием для исследования влияния индола на чувствительность к антибиотикам бактерий с разной способностью продуцировать полиамины. Установлено, что добавка индола в среду культивирования снижает чувствительность *E. coli* к антибиотикам трех разных классов с различными механизмами действия: фторхинолоны (левофлоксацин), бета-лактамы (цефотаксим), аминогликозиды (амикацин) (таблица). В присутствии индола наиболее заметно уменьшалась чувствительность к аминогликозидному антибиотику амикацину. Практически во всех случаях эффект

индола зависел от концентрации в среде и сильнее проявлялся при культивировании на глюкозо-минеральной среде М9, чем на бульоне LB (таблица). Вероятно, это вызвано тем, что на полноценной среде LB, содержащей большое количество аминокислот, в том числе предшественника индола триптофана, клетки продуцируют значительные количества эндогенного индола, что маскирует эффект экзогенных добавок этого соединения.

Следует отметить, что эффект индола сильнее проявлялся в отношении штамма *E.coli* GGB2600, способного к полноценному синтезу полиаминов, чем в отношении мутанта *E.coli* SL60, дефицитного по путресцину и спермидину (таблица). Исходя из этого мы предположили, что индол может оказывать влияние как сам по себе, так и посредством влияния на синтез полиаминов, которые, как было показано, снижают чувствительность к антибиотикам [18].

С целью изучения влияния индола на содержание полиаминов в клетке, *E. coli* выращивали в присутствии индола в близких к физиологическим (микромолярных) концентрациях. Показано, что добавка индола в среду повышает содержание внутриклеточного путресцина к 8 ч культивирования приблизительно в 2 раза (рис. 1А), тогда

Таблица

Влияние индола на чувствительность *E. coli* штаммов GGB2600 и SL60 к антибиотикам

Среда	Индол (мкМ)	Минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл)					
		Левифлоксацин		Цефотаксим		Амикацин	
		GGB2600	SL60	GGB2600	SL60	GGB2600	SL60
LB	0	0,036	0,024	0,060	0,042	4,68	4,68
	50	0,036	0,024	0,075	0,042	4,68	4,68
	100	0,045	0,024	0,075	0,052	5,85	5,85
	200	0,045	0,030	0,075	0,052	9,36	5,85
	500	0,045	0,036	0,090	0,063	8,19	5,85
M9	0	0,024	0,012	0,024	0,021	3,90	2,34
	50	0,030	0,012	0,036	0,026	4,88	2,34
	100	0,030	0,015	0,036	0,026	7,80	3,51
	200	0,042	0,015	0,036	0,026	9,75	3,51
	500	0,048	0,018	0,042	0,032	13,65	2,93

Примечание: в таблице приведены значения моды (3–8 независимых экспериментов)

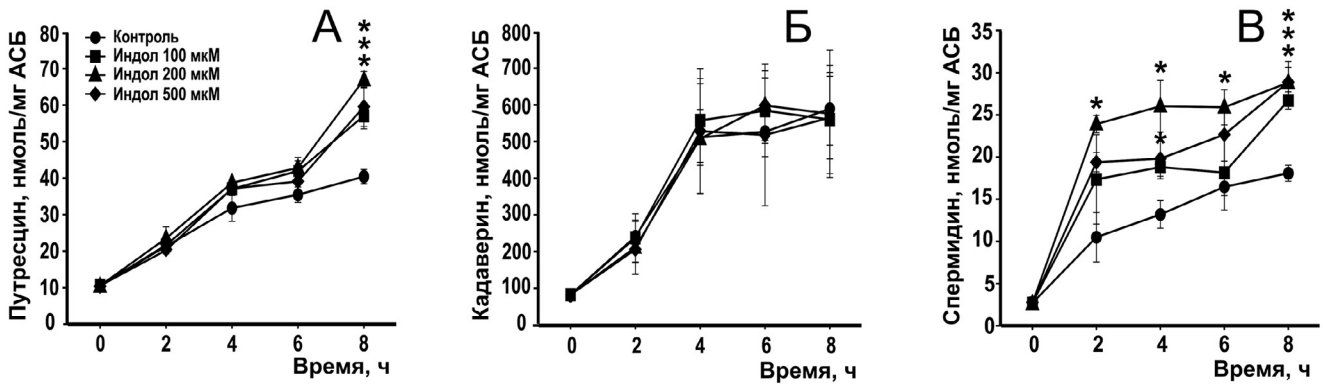


Рис. 1. Влияние индола на содержание полиаминов в клетках *E. coli* штамма GGB2600. А – путресцин; Б – кадаверин; В – спермидин. Индол внесен в среду в точке 0 ч. Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего (n=4)
* – статистически значимое отличие от контрольной культуры без добавок (t-критерий, p<0,05).

как уровень кадаверина остается неизменным (рис. 1Б). Наиболее значительно присутствие в среде индола сказывалось на содержании внутриклеточного спермидина, количество которого при добавке индола в концентрации 200 мкМ уже ко второму часу культивирования увеличивалось в 2,5 раза по сравнению с контролем. Статистически значимые различия в этом случае наблюдались для всех исследованных концентраций индола (рис. 1В).

Ранее нами было показано, что именно спермидин, который содержится в клетках *E. coli* в наименьшем количестве, оказывает наибольшее действие на чувствительность к антибиотикам всех трех исследованных классов: фторхинолоны, бета-лактамы и аминогликозиды [18], в то время как путресцин оказывает значительно меньшее влияние на этот параметр. Самый слабый эффект на чувствительность к разным антибактериальным препаратам наблюдался у кадаверина, увеличения накопления которого в присутствии индола не происходило.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что эффект индола на антибиотико-чувствительность, по крайней мере частично, опосредован его воздействием на метаболизм полиаминов.

Способность полиаминов оказывать влияние на многие аспекты клеточного метаболизма, в том числе — повышать активность аутоиндуктора системы QS у *Vibrio harveyi* [19], послужила основанием для изучения их воздействия на продукцию сигнальной молекулы индола клетками *E. coli*. Однако присутствие путресцина, спермидина и кадаверина не оказывало влияния на накопление индола в среде культивирования (данные не показаны). Заметный эффект наблюдался только в присутствии полиамина спермина. Статистиче-

ски значимое отличие было зафиксировано спустя 3,5 ч после добавки в среду этого полиамина в концентрации 1 мМ. Внесение спермина в концентрации 5 мМ снижало оптическую плотность культуры и параллельно задерживало накопление индола. Однако к 5 ч культивирования количество индола сравнивалось с этим показателем в контрольной культуре, при этом оптическая плотность культуры, растущей при данной концентрации спермина, оставалась ниже контрольной (рис. 2). Таким образом, из всех полиаминов только спермин оказывал стимулирующее действие на синтез индола в клетках *E. coli*, однако и в этом случае эффект не превышал 20%. Принимая во внимание то, что «бактериальные» полиамины путресцин, кадаверин и спермидин не оказывают влияния на накопление индола, а спермин не синтезируется клетками абсолютного большинства бактерий, в том числе *E. coli*, создается впечатление, что такая стимуляция вряд ли способна оказать существенное влияние на физиологию микроорганизмов. Однако, учитывая то, что спермин в больших количествах содержится в органах и тканях человека и животных, которые являются средой обитания паразитических и симбионтных микроорганизмов, нельзя полностью исключать механизм регуляции синтеза индола при участии этого полиамина в естественных условиях.

Среди механизмов влияния индола на чувствительность бактерий к антибиотикам описаны индукция экспрессии генов множественного лекарственного выброса (multidrug efflux pumps) и антиоксидантных ферментов, генов, определяющих коллективные «поведенческие» реакции и др. [8, 11, 22]. В свою очередь, полиамины способны снижать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, ограничивая их транспорт в клетку, оказывая протекторное действие в от-

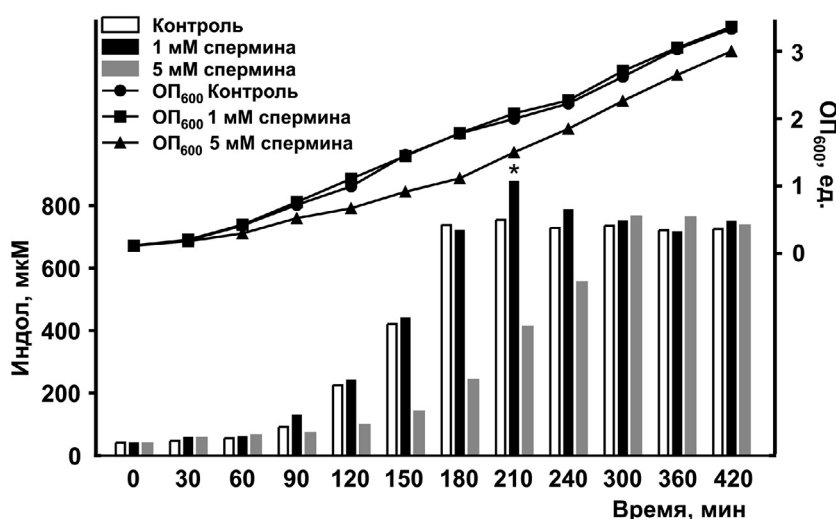


Рис. 2. Влияние спермина на накопление индола в культуре *E. coli* штамма GGB2600.

Спермин внесен в среду в точке 0 мин. Содержание индола: данные представлены в виде среднего ($n=3$). Оптическая плотность: приведены данные типичного эксперимента из серии.

* — статистически значимое отличие от контрольной культуры без добавок (t-критерий, $p<0,05$).

ношении ДНК, защищая клетку от действия активных форм кислорода, стимулируя биопленкообразование и др. [18, 23, 24]. Кроме того, описаны функции полиаминов как регуляторов экспрессии генов, объединенных в «полиаминовый модулон», многие из которых задействованы в адаптации к широкому ряду стрессовых воздействий [17, 18]. Помимо этого, продемонстрировано влияние биогенных полиаминов на формирование персистентных форм бактерий [25]. Таким образом, стимуляция накопления клетками полиаминов, и в первую очередь спермидина, может приводить к уменьшению чувствительности бактерий к антибиотикам.

Таким образом, подтверждено, что индол снижает чувствительность *E. coli* к антибиотикам

разных групп с различными механизмами действия. Показан ранее не описанный механизм влияния индола на чувствительность бактерий к антимикробным препаратам посредством стимуляции накопления в клетках биогенных полиаминов путресцина и спермидина.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору Жану-Марку Гиго (Институт Пастера, Париж) за предоставленные штаммы *E. coli*. Работа выполнена в рамках государственного задания, номер госрегистрации темы: АААА-А19-119112290009-1. Исследования проводили без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomberlin J.K., Crippen T.L., Wu G., Griffin A.S., Wood T.K., Kilner R.M. Indole: an evolutionarily conserved influencer of behavior across kingdoms // Bioessays. 2017. Vol. 54. N 2. doi: 10.1002/bies.201600203.
2. El-Halfawy O.M., Valvano M.A. Non-genetic mechanisms communicating antibiotic resistance: rethinking strategies for antimicrobial drug design // Expert Opin. Drug. Discov. 2012. Vol. 7. N 10. P. 923–933.
3. Hu M., Zhang C., Mu Y., Shen Q., Feng Y. Indole affects biofilm formation in bacteria Indian // J. Microbiol. 2010. Vol. 50. N 4. P. 362–368.
4. Kim J., Park W. Indole: a signaling molecule or a mere metabolic byproduct that alters bacterial physiology at a high concentration? // J. Microbiol. 2015. Vol. 53. N 7. P. 421–428.
5. Lee J.H., Wood T.K., Lee J. Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule // Trends Microbiol. 2015. Vol. 23. N 11. P. 707–718.
6. Han T.H., Lee J.H., Cho M.H., Wood T.K., Lee J. Environmental factors affecting indole production in *Escherichia coli* // Res. Microbiol. 2011. Vol. 162. N 2. P. 108–116.
7. Lee H.H., Molla M.N., Cantor C.R., Collins J.J. Bacterial charity work leads to population-wide resistance // Nature. 2010. Vol. 467. N 7311. P. 82–85.
8. Zhang S., Shao Y., Zhao X., Li C., Guo M., Lv Z., Zhang W. Indole contributes to tetracycline resistance via the outer membrane protein OmpN in *Vibrio splendidus* // World J. Microbiol. Biotechnol. 2020. Vol. 36. N 3: 36.
9. Vega N.M., Allison K.R., Samuels A.N., Klempner M.S., Collins J.J. *Salmonella typhimurium* intercepts *Escherichia coli* signaling to enhance antibiotic tolerance // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2013. Vol. 110. N 35. P. 14420–14425.
10. Kojo H., Asano J., Murakawa T., Nishida M. Antibiotic resistance of indole-positive *Klebsiella pneumoniae* // Chemotherapy. 1980. Vol. 26. N 6. P. 431–435.
11. Wang Y., Tian T., Zhang J., Jin X., Yue H., Zhang X.-H., Du L., Bai F. Indole reverses intrinsic antibiotic resistance by activating a novel dual-function importer // mBio. 2019. Vol. 10. N 3: e00676-19.
12. Zhang W., Yamasaki R., Song S., Wood T.K. Interkingdom signal indole inhibits *Pseudomonas aeruginosa* persister cell waking // J. Appl. Microbiol. 2019. Vol. 127. N 6. P. 1768–1775.
13. Lee J.H., Kim Y.G., Gwon G., Wood T.K., Lee J. Halogenated indoles eradicate bacterial persister cells and biofilms // AMB Express. 2016. Vol. 6. N 1: 123.
14. Vega N.M., Allison K.R., Khalil A.S., Collins J.J. Signaling-mediated bacterial persister formation // Nat. Chem. Biol. 2012. Vol. 8. N 5. P. 431–433.
15. Michael A.J. Polyamines in Eukaryotes, Bacteria, and Archaea // J. Biol. Chem. 2016. Vol. 291. N 29. P. 14896–14903.
16. Gevrekci A.Ö. The roles of polyamines in microorganisms // World J. Microbiol. Biotechnol. 2017. Vol. 33. N 11: 204.
17. Igarashi K., Kashiwagi K. Polyamine modulon in *Escherichia coli*: genes involved in the stimulation of cell growth by polyamines // J. Biochem. 2006. Vol. 139. N 1. P. 11–16.
18. Tkachenko A.G., Akhova A.V., Shumkov M.S., Nesterova L.Yu. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics // Res. Microbiol. 2012. Vol. 163. N 2. P. 83–91.
19. Нестерова Л.Ю., Негорелова Е.В., Ткаченко А.Г. Биогенные полиамины как модуляторы активности Quorum sensing системы и биопленкообразования *Vibrio harveyi* // Вестн. Перм. ун-та. 2019. № 3. С. 300–308.
20. Чудинов А.А., Чудинова Л.А., Коробов В.П. Метод определения низкомолекулярных олигоаминов в разном биологическом материале // Вопр. мед. хим. 1984. № 4. С. 127–132.
21. Kim D., Sitepu I.R., Hashidokoa Y. Induction of biofilm formation in the betaproteobacterium *Burkholderia unamae* CK43B exposed to exogenous indole and gallic acid // Appl. Environ. Microbiol. 2013. Vol. 79. N 16. P. 4845–4852.
22. Hirakawa H., Inazumi Y., Masaki T., Hirata T., Yamaguchi A. Indole induces the expression of multidrug exporter genes in *Escherichia coli* // Mol. Microbiol. 2005. Vol. 55. N 4. P. 1113–1126.

23. Delcour A.H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1794. N 5. P. 808–816.

24. Michael A.J. Polyamine function in archaea and bacteria // J. Biol. Chem. 2018 Vol. 293. N 48. P. 18693–18701.

25. Tkachenko A.G., Kashevarova N.M., Karavaeva E.A., Shumkov M.S. Putrescine controls the formation of

Escherichia coli persister cells tolerant to aminoglycoside netilmicin // FEMS Microbiol. Lett. 2014. Vol. 361. N 1. P. 25–33.

Поступила в редакцию 16.06.2021

После доработки 22.07.2021

Принята в печать 10.09.2021

RESEARCH ARTICLE

Influence of indole on intracellular polyamines and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*

L.Y. Nesterova* , A.V. Akhova , A.G. Tkachenko 

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Golev st. 13, Perm, 614081, Russia

*e-mail: larisa.nesterova@bk.ru

Small regulatory molecules such as indole and polyamines are involved in the regulation of various processes in bacteria, including the response to antibiotics. It is known that small regulatory molecules can influence each other, but there is no information on the interaction of indole and polyamines. We have shown here that indole at micromolar concentrations reduces the susceptibility of *Escherichia coli* to fluoroquinolone, beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. Indole had a stronger effect on the antibiotic susceptibility of bacteria capable of synthesizing the polyamines putrescine and spermidine as compared to a polyamine-deficient isogenic strain. Exogenous indole increased intracellular level of putrescine and spermidine by 2 and 2.5 folds, respectively, and had no effect on the cadaverine level. The supplementation of cultivation media with common bacterial polyamines, putrescine, cadaverine, and spermidine, did not influence the production of indole by *E. coli* cells. The addition of spermine, a polyamine mainly synthesized by eukaryotes, increased the release of indole into the medium by *E. coli* cells (by no more than 20%). Thus, indole reduces antibiotic susceptibility of *E. coli* to antibiotics with different mechanisms of antibacterial action, in particular, by increasing the amount of polyamines in bacterial cells.

Keywords: *indole, biogenic polyamines, antibiotic susceptibility, small molecules, signaling molecules, E. coli*

Funding: The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (AAAA-A19-119112290009-1).

Сведения об авторах

Нестерова Лариса Юрьевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории адаптации микроорганизмов «ИЭГМ УрО РАН — филиала ПФИЦ УрО РАН». Тел.: 8-342-212-2159; e-mail: larisa.nesterova@bk.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2885-2777>

Ахова Анна Викторовна — канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории адаптации микроорганизмов «ИЭГМ УрО РАН — филиала ПФИЦ УрО РАН». Тел.: 8-342-212-2159; e-mail: akhovan@mail.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3477-750X>

Ткаченко Александр Георгиевич — докт. мед. наук, зав. лабораторией адаптации микроорганизмов «ИЭГМ УрО РАН — филиала ПФИЦ УрО РАН». Тел.: 8-342-212-2159; e-mail: agtkachenko@iegm.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8631-8583>