

Т.П. ПЕРЕРВА¹, А.Ю. МИРЮТА¹, Л.Н. МОЙСА²,
Л.П. МОЖИЛЕВСКАЯ¹, В.А. КУНАХ¹

¹ Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев
E-mail: tpererva@ukr.net

² НПК «Диапроф-Мед», Киев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ *UNGERNIA VICTORIS*, *RHODIOLA ROSEA* И *POLYSCIAS FILICIFOLIA* С БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКОЙ



Компоненты трех исследованных растительных экстрактов из биомассы культивируемых клеток *Ungernia victoris*, *Rhodiola rosea* и *Polyscias filicifolia* взаимодействуют с *OmpC* и *OmpF* белками-поридами и снижают их активность как рецепторов в отношении *OmpC*- и *OmpF*-зависимых бактериофагов. Поступление в клетку этих компонентов оптимизирует синтез липополисахаридного комплекса (ЛПС) и способствует повышению рецепторной активности как самого ЛПС, так и белков *OmpA* и *LamB*, тесно с ним связанных.

© Т.П. ПЕРЕРВА, А.Ю. МИРЮТА, Л.Н. МОЙСА,
Л.П. МОЖИЛЕВСКАЯ, В.А. КУНАХ, 2010

Введение. Предпринятое нами ранее изучение биологических свойств растительных экстрактов показало приемлемость бактериальных тест-систем для демонстрации протекторных, антимуtagenных и противоопухолевых активностей исследуемых препаратов [1–3]. Кроме того, оказалось, что использование прокариотических моделей позволяет установить, на уровне каких клеточных структур происходит взаимодействие растительного экстракта с тест-объектом. Так, благодаря использованию системы CaCl_2 -трансформации *E. coli*, мы показали, что одной из мишеней экстракта *Ungernia victoris* может быть находящийся в плазматической мембране *E. coli* поли- β -гидроксипропанойрат/кальций полифосфатный комплекс (PHV/ Ca^{2+} polyP) [4]. Это обстоятельство вызывает вполне закономерный вопрос — с какими структурами на поверхности клетки связываются компоненты растительного экстракта, прежде чем проникнуть в более глубокие клеточные слои? Ответ можно получить, изучая влияние растительных экстрактов на адсорбцию бактериофагов на специфических для них рецепторах наружной мембраны клеточной оболочки. Использование бактериофагов для изучения структурного и физиологического состояния клеточной стенки можно считать логическим продолжением метода фаготипирования, разработанного первоначально для эпидемиологического определения штаммов возбудителей инфекционных заболеваний [5], а также дифференцирования гладких и шероховатых форм *S. typhimurium* [6, 7] и шигелл Флекснера [8]. Следует отметить при этом, что фаговый тест позволяет выявить отклонения в структуре липополисахаридного комплекса (ЛПС), которые не улавливаются с помощью серологических или химических методов. Точно также бактериофаги, рецепторами для которых служат белки наружной мембраны клеточной оболочки, с высокой степенью специфичности распознают не только «свой» белок на поверхности бактерии, но и определенные его участки [9, 10]. Обработка бактерий различными веществами — поверхностно-активными, лизоцимом, антибиотиками, антителами — приводит, как правило, к снижению или потере адсорбционной активности со стороны клеточной стенки [5]. Не исключено, что компоненты растительных экстрактов в случае их связывания с клеточной

стенкой также могут препятствовать адсорбции бактериофагов и тем самым указывать на структуру, в контакт с которой растительный экстракт вступает прежде всего. В настоящей работе мы использовали этот подход, поскольку он позволяет определить, с какими (белковыми или углеводными) компонентами наружной мембраны взаимодействуют составляющие растительного экстракта при их первичном столкновении с клеточной поверхностью.

Материалы и методы. Бактерии. В работе использован штамм *E. coli* С600, полученный из Института биохимии и физиологии микроорганизмов РАН (Пушино-на-Оке, Россия).

Бактериофаги. Бактериофаги P1, P2, T7, λ получены из коллекции Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины (Киев), бактериофаги Oх2, Oх2h10, Oх2h12, TuIb и T2 любезно предоставлены доктором У. Хеннингом (Институт биологии Макса Планка, Тюбинген, Германия).

Питательные среды. Бактерии выращивали на питательной среде LB (Luria-Bertani) [11]. В двуслойных посевах по Грация [5] использовали LB-агаризованную среду (1,8 % для нижнего слоя и 0,6–0,8 % – для верхнего слоя).

Растительные экстракты. Использовали экстракты из биомассы культивируемых клеток, полученные в виде 40%-ных этанольных вытяжек методом перколяции сухой биомассы. Конечное соотношение спирт : биомасса составляло 10:1. Источником биомасс были биомасса полисциаса папоротниколистного *Polyscias filicifolia* Bailey из семейства *Araliaceae* (штамм *Polyscias* F-2, коллекционный № 6, ККК ИМБиГ НАН Украины, Киев) – далее экстракт *P. filicifolia*; родиолы розовой *Rhodiola rosea* L. из семейства *Crassulaceae* (штамм ЗК-1, коллекционный № 29, ВСКК–ВР, Москва, Россия) – далее экстракт *Rh. rosea*; унгернии Виктора *Ungernia victoris* Vved. ex Artjuschenko из семейства *Amaryllidaceae* (штамм UV-2, коллекционный № 10, ККК ИМБиГ НАН Украины, Киев) – далее экстракт *U. victoris* [12]. Экстракты охарактеризованы по общему количеству углеводов [13], белков [14] и алкалоидов [15].

Эффективность посева бактериофагов в присутствии экстрактов (опыт) по сравнению с контролем (посевы без экстрактов) определяли подсчетом негативных колоний на чаш-

ках Петри. В опытном варианте экстракты в объеме 0,1 мл вносили в 5,0 мл расплавленного верхнего слоя, добавляли 0,1 мл фага и 0,1 мл жидкой культуры *E. coli* С600, перемешивали и выливали на чашку с нижним слоем 1,8%-ной агаризованной LB-среды. В контрольном варианте посева делали таким же образом, но вместо экстракта вносили 0,1 мл физиологического раствора NaCl. Результаты посевов учитывали на следующий день.

Результаты опытов обрабатывали статистически на основе общепринятых методов с использованием некоторых принципов дисперсионного анализа [16]. Статистическую значимость различий между группами данных оценивали с помощью критерия Стьюдента (t-критерий) и F-теста, используя для критерия Фишера выражение

$$F_d = \frac{(M_1 - M_2)^2(n_1 + n_2 - 2)}{C_1 + C_2} \cdot \frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2},$$

где F_d – критерий достоверности разности по Фишеру; M_1 и M_2 – средние значения для двух выборок; n_1 и n_2 – объемы первой и второй выборок; C_1 и C_2 – случайная (внутригрупповая) дисперсия в однофакторном дисперсионном комплексе, сумма квадратов центральных отклонений дат (V) от своей частной средней M_i : $C_2 = \sum(V - M_i)^2$.

Обсчитанное значение критерия Фишера F_d сравнивали со стандартным значением F_{st} , которое находили с помощью специальных таблиц для двух степеней свободы, первая из которых всегда равна единице ($V_1 = 1$), а вторая – сумме объемов двух выборок минус два ($V_2 = n_1 + n_2 - 2$).

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты исследований, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что эффективность посевов бактериофагов P1, P2, T7 (адсорбируются на ЛПС) [17], бактериофага λ (адсорбируется на белке LamB) [18] и бактериофага Oх2 (адсорбируется на белке OmpA) [19] в большей или меньшей степени повышена в присутствии растительных экстрактов, тогда как эффективность посевов бактериофагов Oх2h10, Oх2h12 (адсорбируются на белках OmpA и OmpC), TuIb (адсорбируется на белке OmpC) [20] и T2 (адсорбируется на белке OmpF) [9] несколько понижена.

Сравнение этих данных как двух массивов (рисунок), первый из которых включает 5 бактериофагов (I группа) и 3 экстракта (объем выборки 81 вариант, среднее значение эффективности посева $108,81 \pm 2,38$), а второй – 4 бактериофага (II группа) и 3 экстракта (объем выборки 40 вариантов, среднее значение эффективности посева $91,62 \pm 1,48$) свидетельствует о наличии между ними статистически достоверной разницы, оцененной как при помощи t-критерия ($p < 0,01$), так и критерия Фишера ($\beta > 0,99$).

Относительно влияния отдельных экстрактов на эффективность посевов обеих групп бактериофагов показано, что в присутствии экстрактов *U. victoris* и *P. filicifolia* исследуемый показатель статистически значимо возрастает для I группы бактериофагов по сравнению со II группой ($\beta > 0,95$ для *U. victoris* и $\beta > 0,99$ для *P. filicifolia*). В то же время отличия в эффективности посевов бактериофагов в присутствии экстракта *R. rosea* не имеют достоверного характера ($\beta < 0,95$) и могут расцениваться лишь как определенная тенденция к препятствованию адсорбции фагов II группы.

Таким образом, в присутствии исследованных нами растительных экстрактов бактериофаги Oх2h10, Oх2h12, TuIb и T2 достоверно снижают свою эффективность посева по сравнению с контролем. От бактериофагов I группы их отличает способность к адсорбции на белках OmpC и OmpF, которые входят в груп-

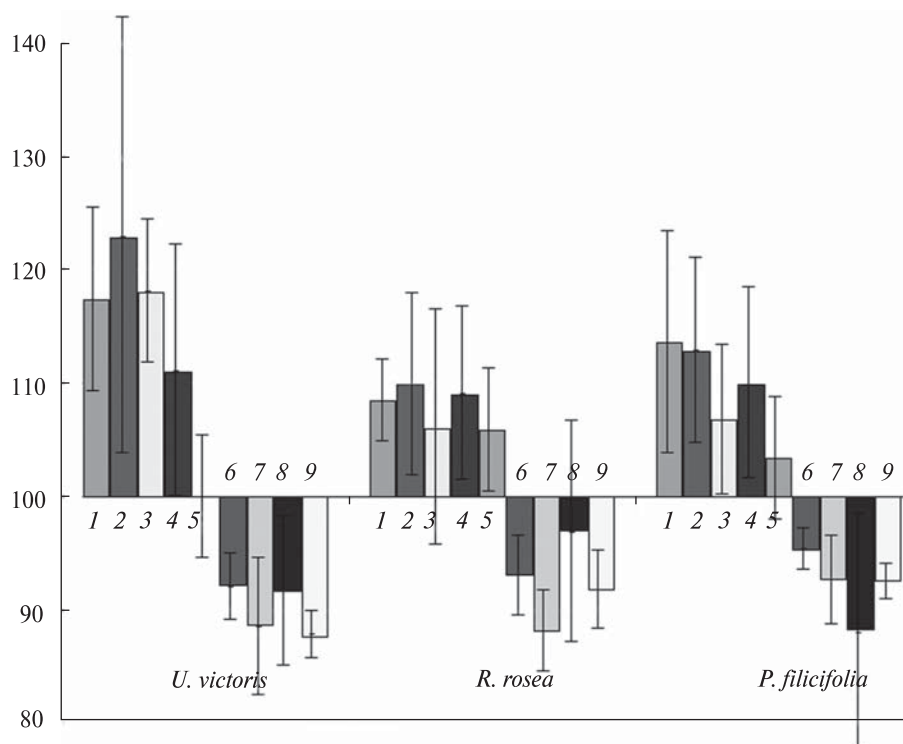
пу поринов наружной мембраны оболочки *E. coli* [9].

Снижение эффективности посева четырех бактериофагов II группы может быть обусловлено взаимодействием компонентов растительных экстрактов или с фаговыми рецепторами на поверхности бактериальной клетки, или с фаговыми хвостовыми отростками. Однако последнее представляется маловероятным, поскольку в этом случае происходило бы снижение эффективности посевов всех девяти бактериофагов, что в эксперименте не наблюдается. Не регистрировали также более сильного влияния растительных экстрактов на TuIb по сравнению с Oх2h10 и Oх2h12, которого можно было бы ожидать исходя из способности двух последних фагов использовать не один, а два клеточных рецептора. Мы объясняем это тем, что по активности связывания с OmpA и OmpC фаги Oх2h10 и Oх2h12 гораздо ближе к TuIb, чем к Oх2. Так, согласно данным Могона и др. [21] мутант *E. coli* P400-M1 (ompA) не адсорбирует Oх2, но адсорбирует 97 % TuIb, 99 % Oх2h10 и 99 % Oх2h12. Еще один мутант по белку OmpA, *E. coli* P460, адсорбирует только 5 % фага Oх2, адсорбируя при этом 99,8 % TuIb, 99 % Oх2h10 и 97,2 % Oх2h12. Если бы адсорбция Oх2h10 и Oх2h12 укладывалась в схему случайных столкновений фаг – рецептор, то падение эффективности посевов Oх2h10 и Oх2h12 на мутантах ompA находилось бы в пределах 50 %, тогда как описанная в литературе эффективность адсорб-

Таблица 1
Сравнительная оценка влияния растительных экстрактов на эффективность посева бактериофагов

Происхождение экстракта	I группа бактериофагов					II группа бактериофагов				F-тест
	P1	P2	T7	λ	Oх2	Oх2h10	Oх2h12	TuIb	T2	
<i>U. victoris</i>	$117,27 \pm 8,15$ (n = 3)	$122,76 \pm 22,00$ (n = 6)	$118,00 \pm 6,09$ (n = 4)	$110,98 \pm 11,26$ (n = 5)	$100 \pm 5,50$ (n = 10)	$92,13 \pm 3,00$ (n = 3)	$88,64 \pm 6,16$ (n = 3)	$91,64 \pm 6,54$ (n = 3)	$87,65 \pm 2,81$ (n = 4)	$\beta > 0,95$
<i>R. rosea</i>	$108,46 \pm 3,72$ (n = 3)	$109,90 \pm 8,14$ (n = 5)	$106,02 \pm 10,56$ (n = 4)	$109,00 \pm 7,96$ (n = 5)	$105,80 \pm 5,44$ (n = 10)	$93,03 \pm 3,64$ (n = 3)	$88,08 \pm 3,59$ (n = 3)	$96,96 \pm 9,97$ (n = 4)	$91,78 \pm 4,64$ (n = 4)	$\beta < 0,95$
<i>P. filicifolia</i>	$113,51 \pm 9,91$ (n = 3)	$112,76 \pm 8,31$ (n = 3)	$106,80 \pm 6,67$ (n = 5)	$109,83 \pm 8,68$ (n = 5)	$103,42 \pm 5,44$ (n = 10)	$95,33 \pm 1,85$ (n = 3)	$92,63 \pm 3,96$ (n = 3)	$88,29 \pm 10,64$ (n = 3)	$92054 \pm 2,12$ (n = 4)	$\beta > 0,99$

Примечание. В таблице приведены средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$) в процентах относительно контроля, n – объем выборки.



Распределение бактериофагов по эффективности посева в присутствии растительных экстрактов: по вертикали – %; по горизонтали – 1 – P1; 2 – P2; 3 – T7; 4 – λ; 5 – Oх2; 6 – Oх2h10; 7 – Oх2h12; 8 – TuIb; 9 – T2

ции двух этих фагов гораздо выше по отношению к белку OmpC, чем к OmpA. Соответственно и в наших опытах разница между TuIb, с одной стороны, и Oх2h10 и Oх2h12, с другой стороны, не прослеживается.

Отсутствует также разница в поведении бактериофагов Oх2h10 и Oх2h12, реагирующих практически одинаково на присутствие всех трех экстрактов, хотя, теоретически, эффективность посева у фага Oх2h10 должна снижаться меньше, чем у Oх2h12. Этот факт можно объяснить нестабильностью фага Oх2h10, выщепляющего фаг Oх2h12 с высокой частотой – 10^{-3} [20], что приводит к быстрому накоплению последнего в популяции Oх2h10 и, соответственно, к неуклонному повышению сродства всей популяции, представляющей собою смесь Oх2h10 и Oх2h12, к рецептору OmpC. Если в статье 1984 г. Morona et al. [20] показывают 10 % адсорбции фага Oх2h10 на штамме *E. coli* P460 (ompA), то в работе этих же авторов 1985 г. [21] упомянутый показатель возрастает до 99 % и практически может быть приравнен к значению для фага Oх2h12.

Более того, падение эффективности посевов всех четырех бактериофагов II группы в присутствии растительных экстрактов происходит примерно в одинаковой степени и не обнаруживает статистически достоверной разницы ($\beta < 0,95$) ни между всеми вариантами во II группе, ни между группой Oх2h10, Oх2h12 и TuIb (OmpC-зависимые бактериофаги) и T2 (OmpF-зависимый бактериофаг).

Как было упомянуто ранее, оба белка-рецептора – OmpC и OmpF – входят в группу поринов, образующих неспецифическое сито, через которое диффундируют гидрофильные вещества с размером молекул не более 600 Да [22]. К ним относятся моно-, ди-, трисахариды, аминокислоты, тетрапептиды, а также широкий набор минералов [12, 23–25]. Используемый нами способ получения растительных экстрактов предполагает присутствие в них такого рода соединений независимо от специфического профиля метаболизма каждого из растений. Действительно, проведенное нами исследование экстрактов обнаруживает наличие в них углеводов и пептидов, суммарное количество

Таблица 2
Суммарная концентрация некоторых групп веществ в растительных экстрактах

Происхождение экстрактов	Вещества, мг/мл		
	Белки	Углеводы	Алкалоиды
<i>U. victoris</i>	4,25	15,5	0,25
<i>R. rosea</i>	4,75	13,2	0,48
<i>P. filicifolia</i>	3,95	7,3	0,69

которых в отдельных экстрактах отличается незначительно за исключением экстракта *P. filicifolia* — содержание углеводов в нем примерно в два раза ниже, чем в экстрактах *U. victoris* и *R. rosea* (табл. 2). В то же время концентрация алкалоидов в экстракте *U. victoris* существенно ниже, чем в экстрактах *R. rosea* и *P. filicifolia* (почти в 2 и 3 раза соответственно). Это обстоятельство в сочетании с практически одинаковым влиянием всех трех экстрактов на II группу фагов, выражающемся в снижении эффективности их посевов, наводит на мысль, что в развитии наблюдаемого эффекта вторичные метаболиты основной роли не играют. Возможно, что гораздо более значительная роль принадлежит самим белкам-пориным и пориновым каналам, которые из большого массива веществ узнают и пропускают только определенный класс соединений.

Поэтому наиболее реальной причиной падения эффективности посевов OmpC- и OmpF-зависимых бактериофагов следует считать снижение их адсорбции вследствие прямого контакта рецепторных белков с компонентами растительных экстрактов и развития конкурентных отношений этих компонентов с хвостовыми нитями бактериофагов за связывание с белками-рецепторами. Не исключено, что стадия контакта с белками-пориными предшествует или сопровождается прохождением гидрофильных соединений через каналы поринов, конкурируя таким образом с адсорбцией порин-специфических бактериофагов.

Такая причина представляется более реальной, чем нарушение экспрессии белков OmpC и OmpF вследствие проникновения в бактериальную клетку составляющих растительного экстракта. Сдвиг синтеза белков в пользу OmpC за счет OmpF (белки *c* и *b* по терминологии

1977 г.) может быть достигнут путем обогащения среды или 300 мМ KCl, или 300 мМ NaCl, или 600 мМ сахарозы. Соответственно, отсутствие в среде этих компонентов в указанных концентрациях влечет за собой противоположный эффект — падение синтеза белка OmpC и повышение синтеза OmpF [26].

Показано также, что присутствие в среде высоких концентраций сахаров (галактоза, маннитол, мальтоза, лактоза, сахароза, раффиноза) или низкомолекулярных декстранов приводит к индукции синтеза белка O-8 (OmpC) и супрессии синтеза белка O-9 (OmpF). При этом молярности индивидуальных сахаров с молекулярной массой ниже 600 Да, которые обуславливали 50%-ное снижение синтеза OmpF (O-9), были немного выше 0,3 М, тогда как молярности декстранов с молекулярной массой выше 600 Да и обуславливающих такой же эффект были несколько ниже 0,1 М [27]. В принципе, для достижения сдвига синтеза белков OmpC и OmpF в ту или иную сторону можно пользоваться изменением концентрации сахарозы в среде от 0 до 15 % [28].

Суммарное содержание углеводов в наших растительных экстрактах составляет 7,3–15,5 мг/мл, а внесение в питательную среду 2 % экстракта еще уменьшает их концентрацию в 50 раз. Это количество не может изменить осмолярность среды до уровня, необходимого для какого бы то ни было сдвига синтеза мембранных белков. То же самое можно сказать и о белках растительных экстрактов, суммарное количество которых, выраженное в мг/мл, еще меньше, чем суммарное количество углеводов.

Против индукции эффекта осморегуляции растительными экстрактами свидетельствует также тот факт, что снижение адсорбции OmpC-зависимых фагов Oх2h10, Oх2h12, TuIb и OmpF-зависимого фага T2 в их присутствии не имеет достоверных отличий ($\beta < 0,95$) и, скорее всего, обусловлено совершенно другими причинами, а именно конкурентным взаимодействием между компонентами растительных экстрактов и фаговой адсорбцией.

Что касается повышения эффективности посева бактериофагов P1, P2, T7, λ и Oх2, то этот эффект распространяется только на фаги, рецепторы которых не относятся к поринам типа неспецифического сита. Функция этих рецеп-

торов так или иначе связана с метаболизмом углеводов в бактериальной клетке. Фаги P1, P2 и T7 адсорбируются непосредственно на ЛПС; адсорбция фага λ происходит на белке LamB, так называемом мальтопорине, образующем канал активного транспорта мальтозы и мальтодекстранов.

Синтез LamB в значительной степени стимулируется мальтозой (10^5 копий на клетку в соответствующей среде), причем диффузия мальтозы при большой ее концентрации возможна и через OmpC, и через OmpF-пориновые каналы [29]. Так же как и остальным белкам наружной мембраны, белку LamB необходим комплекс с ЛПС для обеспечения фаговой рецепторной активности *in vitro* и *in vivo* [9]. Рецептор фага Oх2 представляет собой основной мембранный непориновый белок OmpA, также образующий комплекс с ЛПС, который защищает его от случайного гидролиза [9].

Очевидно, присутствие в среде растительных экстрактов, даже в небольшом количестве, способствует поступлению в клетку веществ, оптимизирующих структуру и повышающих число молекул ЛПС на поверхности бактериальной клетки, что вполне согласуется с данными о лабильности этого комплекса и его регуляции как генетическими, так и внешними факторами [30, 31].

В целом, взаимодействие растительных экстрактов с бактериальной клеткой можно представить следующим образом. Проникновение в клетку бактерии гидрофильных веществ с молекулярной массой менее 600 Да происходит через неспецифические пориновые каналы, что сопровождается взаимодействием этих веществ с белками-поринами (в нашем случае OmpC и OmpF) и снижением адсорбции бактериофагов, для которых эти белки служат рецепторами.

Не исключено, что такое взаимодействие может иметь как кратковременный, обратимый, так и более прочный характер. Поступление в клетку компонентов растительных экстрактов способно оказать регуляторный эффект на синтез ЛПС в сторону его оптимизации, что отражается в повышении эффективности посева (адсорбции) ЛПС-зависимых бактериофагов.

T.P. Pererva, A.Yu. Miryuta, L.N. Moisa,
L.P. Mozhylevskaya, V.A. Kunakh

INTERACTION OF *UNGERNIA VICTORIS*,
RHODIOLA ROSEA AND *POLYSCIAS FILICIFOLIA*
PLANT EXTRACTS WITH THE BACTERIAL CELL

Components of three investigated plant extracts obtained from biomass of *Ungernia victoris*, *Rhodiola rosea* and *Polyscias filicifolia* cultivated cells interact with OmpC and OmpF proteins-porins and decrease their activity of as receptors in regard to OmpC- and OmpF-dependent bacteriophages. Entrance into cell of these components optimizes LPS synthesis and promotes increasing of receptor activity both itself LPS and OmpA and LamB proteins tightly connected with it.

Т.П. Перерва, Г.Ю. Мирюта, Л.М. Мойса,
Л.П. Можилевська, В.А. Кунах

ВЗАЄМОДІЯ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ
UNGERNIA VICTORIS, *RHODIOLA ROSEA*
І *POLYSCIAS FILICIFOLIA* З БАКТЕРІАЛЬНОЮ
КЛІТИНОЮ

Компоненти трьох досліджених рослинних екстрактів із біомаси культивованих клітин *Ungernia victoris*, *Rhodiola rosea* і *Polyscias filicifolia* взаємодіють з OmpC та OmpF білками-поринами і знижують їх активність як рецепторів по відношенню до OmpC- та OmpF-залежних бактеріофагів. Надходження в клітину цих компонентів оптимізує синтез ліпополісахаридного комплексу (ЛПС) і сприяє підвищенню рецепторної активності як самого ЛПС, так і білків OmpA та LamB, тісно з ним пов'язаних.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворник А.С., Перерва Т.П., Кунах В.А. Скринінг препаратів, отриманих із культури тканин лікарських рослин, на антимуутагенну активність у системі *Escherichia coli* – бактеріофаг λ // Цитология и генетика. – 2002. – 36, № 2. – С. 3–10.
2. Перерва Т.П., Мирюта А.Ю., Можилевская Л.П. Бактериальная тест-система для первичного скрининга препаратов на антиканцерогенную и антимуутагенную активность // Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів. – 2007. – 5, № 1/2. – С. 55–61.
3. Перерва Т.П., Дворник А.С., Мирюта А.Ю., Можилевская Л.П., Кунах В.А. Бактериальная тест-система для первичного скрининга веществ с потенциальной противоопухолевой активностью // Цитология и генетика. – 2007. – 41, № 4. – С. 59–65.
4. Мирюта А.Ю., Перерва Т.П. Биологическая активность экстракта *Ungernia victoris* в системе CaCl_2 -трансформации *Escherichia coli* в присутствии модуляторов кальциевых каналов // Цитология и генетика. – 2008. – 42, № 4. – С. 45–48.

5. *Адамс М.* Бактериофаги. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1961. — 527 с.
6. *Lindberg A.A., Hellerquist C.C.* Bacteriophage attachment sites, serological specificity and chemical composition of the lipopolysaccharide of semirough and rough mutants of *Salmonella typhimurium* // J. Bacteriol. — 1971. — **105**, № 1. — P. 57–64.
7. *Wilkinson S.G., Gemski P., Stocker B.A.* Non-smooth mutants of *Salmonella typhimurium*: differentiation by phage sensitivity and genetic mapping // J. Gen. Microbiol. — 1972. — **70**. — P. 527–554.
8. *Лычова Т.А.* Бактериофаги, выявляющие различные нарушения в синтезе полисахарида, О-антигена шигелл Флекснера // Материалы Юбилейного симпозиума, посвященного 50-летию Тбилисского НИИВС. — Тбилиси, 1974. — С. 129–130.
9. *Лухачева А.А., Синеокий С.П.* Фаговые рецепторы *Escherichia coli*. Основные компоненты наружной мембраны *E. coli* как фаговые рецепторы // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. — 1989. — № 10. — С. 3–15.
10. *Плетнева Е.А., Шабурова О.В., Крылов В.Н.* Формальная схема фаговых адсорбционных рецепторов *Pseudomonas aeruginosa* и возможности ее практического использования // Генетика. — 2009. — **45**, № 1. — С. 43–49.
11. *Миллер Дж.* Эксперименты в молекулярной генетике. — М.: Мир, 1976. — 460 с.
12. *Кунах В.А.* Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи. — Київ : Логос, 2005. — 724 с.
13. *Dubois M., Gilles K.A., Hamilton J.K.* Colorimetric method for determination of sugar and related substances // Anal. Chem. — 1956. — **28**, № 3. — P. 350–356.
14. *Bredford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microorganisms quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — **72**, № 1. — P. 248–254.
15. *Лабораторное* руководство по хроматографическим и смежным методам / Под ред. О. Микеш. — М.: Мир, 1982. — 783 с.
16. *Плохинский Н.А.* Биометрия. — М.: Изд-во Моск. гос. ун-та, 1970. — 367 с.
17. *Lindberg A.A.* Bacteriophage receptors // Ann. Rev. Microbiol. — 1973. — **28**. — P. 207–241.
18. *Randall-Hazelbauer L., Schwartz M.* Isolation of bacteriophage lambda receptor from *Escherichia coli* // J. Bacteriol. — 1973. — **116**. — P. 1436–1446.
19. *Datta D.B., Arden B., Henning U.* Major proteins of the *Escherichia coli* outer cell envelope membrane as bacteriophage receptors // J. Bacteriol. — 1977. — **131**. — P. 821–829.
20. *Morona R., Henning U.* Host range mutants of bacteriophage O_{x2} can use two different outer membrane proteins of *Escherichia coli* K12 as receptors // J. Bacteriol. — 1984. — **159**, № 2. — P. 579–582.
21. *Morona R., Tommassen J., Henning U.* Demonstration of a bacteriophage receptor site on the *Escherichia coli* K12 outer membrane OmpC by the use of a protease // Eur. J. Biochem. — 1985. — **150**. — P. 161–169.
22. *Nicaido H., Vaara M.* Molecular basis of bacterial outer membrane permeability // Microbiol. Rev. — 1985. — **49**, № 1. — P. 1–32.
23. *Benz R., Bauer K.* Permeation of hydrophilic molecules through the outer membrane of gram-negative bacteria. Review on bacterial porins // Eur. J. Biochem. — 1988. — **176**. — P. 1–19.
24. *Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А.* Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.): традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 1988. — № 1. — С. 28–39.
25. *Ахов Л.С., Шишова Ю.С., Олешек В.* Протипухлина активність фураностанолових сапонінів *Quillaja saponaria* та *Yucca schidigera* // Доп. НАН України. — 2002. — № 5. — С. 182–184.
26. *Van Alphen W., Lugtenberg B.* Influence of osmolarity of the growth medium on the outer membrane protein pattern of *Escherichia coli* // J. Bacteriol. — 1977. — **131**, № 2. — P. 623–630.
27. *Kawaji H., Mizuno T., Mizushima S.* Influence of molecular size and osmolarity of sugars and dextrans on the synthesis of outer membrane proteins O-8 and O-9 of *Escherichia coli* K12 // J. Bacteriol. — 1979. — **140**, № 3. — P. 843–884.
28. *Russo F.D., Slauch J.M., Silhavy T.J.* Mutations that affect separate functions of OmpR the phosphorylated regulator of porin transcription in *Escherichia coli* // J. Mol. Biol. — 1993. — **231**, № 2. — P. 261–273.
29. *Лухачева Н.А., Синеокий С.П.* Фаговые рецепторы *Escherichia coli*. Неосновные порины и белки, участвующие в специфическом транспорте как фаговые рецепторы // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. — 1989. — № 12. — С. 3–12.
30. *Шуліна Ю.В., Моложава О.С.* Модифікації ліпополісахаридів як один із способів адаптації клітин патогенних бактерій до дії біотичних та абіотичних факторів середовища // Цитология и генетика. — 2004. — **38**, № 2. — С. 65–80.
31. *Norrod E.P.* Induced changes in the surface of *Neisseria gonorrhoeae* // Can. J. Microbiol. — 1983. — **29**. — P. 584–592.

Поступила 27.03.09