

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ НЕЙТРОФИЛОВ ПОСЛЕ ИНКУБАЦИИ ИХ С СУТОЧНЫМИ КУЛЬТУРАМИ *S. AUREUS*, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ГЕН *spa*

Фомина Л.О.<sup>1</sup>, Гриценко В.А.<sup>2</sup>, Файзуллина А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Российская Федерация

**Резюме.** В работе приведены результаты определения цитокинов в супернатантах нейтрофилов цельной крови, стимулированных *Staphylococcus aureus*, имеющих и не имеющих ген *spa*.

В экспериментах использовали 20 клинических изолятов *S. aureus*, из них 10, имеющих ген *spa*, и 10, не имеющих ген *spa*, но при этом были отобраны штаммы, обладающие очень высокой способностью секретировать цитокиноподобные вещества (ЦПВ), как по уровню, так и по спектру цитокинов. Штаммы *S. aureus* разделяли на две группы в зависимости от *spa*-статуса, установленного с помощью банка данных по типированию генов *spa* (<http://spa.ridom.de/>).

Нейтрофилы доноров, выделяли на двойном градиенте фиколл-верографина, по стандартной методике, в концентрации  $5 \times 10^6$ . Бактерии брали в соотношении 1:20 к нейтрофилам (в концентрации  $10^8$  бактерий /мл).

Влияние стафилококков на секрецию цитокинов нейтрофилами определяли на приборе Magpix-100 (США), с использованием иммунофлюоресцентных мультиплексных наборов компании БиоРад (США) для детекции 17 цитокинов (G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, TNF $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) после 1 часа инкубации с нейтрофилами.

Установлено, что стафилококки, обладающие высокой степенью циткиноподобной активности, независимо от наличия или отсутствия у них гена *spa*, влияют на способность нейтрофилов секретировать цитокины. При этом *S. aureus*, имеющие ген *spa*, усиливают секрецию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 (провоспалительные цитокины), но при этом снижали секрецию IL-8, MIP-1 $\beta$  (хемокины). *S. aureus*, у которых нет генов к *spa*, обладают более разнообразным по спектру и силе воздействием на секрецию цитокинов нейтрофилами провоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  и росткового фактора G-CSF. Оба варианта стафилококков снижали секрецию IL-6.

**Ключевые слова:** цитокины, цитокиноподобные вещества, мультиплексный анализ, *S. aureus*, *spa*, гены, нейтрофилы, антигены

## Адрес для переписки:

Фомина Людмила Олеговна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии  
Уральского отделения Российской академии наук»  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.  
Тел.: 8 (900) 091-88-39.  
E-mail: fomina454@yandex.ru

## Address for correspondence:

Fomina Lyudmila O.  
Institute of Immunology and Physiology,  
Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,  
Pervomayskaya str., 106.  
Phone: 7 (900) 091-88-39.  
E-mail: fomina454@yandex.ru

## Образец цитирования:

Л.О. Фомина, В.А. Гриценко, А.И. Файзуллина  
«Сравнительная характеристика содержания  
цитокинов в супернатантах нейтрофилов после  
инкубации их с суточными культурами *S. aureus*,  
имеющих и не имеющих ген *spa*» // Российский  
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 3. С. 339-344.  
doi: 10.46235/1028-7221-1140-CCO

© Фомина Л.О. и соавт., 2022

## For citation:

L.O. Fomina, V.A. Gritsenko, A.I. Fayzullina “Comparative characteristics of cytokine content in neutrophil supernatants after incubation with daily cultures of *S. aureus* with or without *spa* gene”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 339-344. doi: 10.46235/1028-7221-1140-CCO

DOI: 10.46235/1028-7221-1140-CCO

# COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE CONTENT IN NEUTROPHIL SUPERNATANTS AFTER INCUBATION WITH DAILY CULTURES OF *S. AUREUS* WITH OR WITHOUT *spa* GENE

Fomina L.O.<sup>a</sup>, Gritsenko V.A.<sup>b</sup>, Fayzullina A.I.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Abstract.** The study was aimed for assessment of cytokine profile in the whole blood neutrophil supernatants stimulated by *Staphylococcus aureus*, with and without the *spa* gene.

20 clinical isolates of *S. aureus* were tested in vitro. Ten of them carried *spa* gene and other 10 were without the *spa* gene. We selected the strains with very high ability to secrete cytokine-like substances (CLS), both in terms of the level and spectrum of the cytokines. The *S. aureus* strains were divided into two groups depending on the *spa* status according to the data from the *spa* genotyping databank (<http://spa.ridom.de/>). The neutrophils of donors were isolated in a double gradient of Ficoll-Verografin, according to the standard method, at a concentration of  $5 \times 10^6$ . The bacteria were taken at a ratio of 1:20 to neutrophils (at a concentration of  $10^8$  bacteria/mL). The effect of staphylococci on cytokine secretion by neutrophils was determined with a Magpix-100 device (USA), using immunofluorescence multiplex kits from BioRad (USA) for the detection of 17 cytokines (G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, TNF $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) after 1 hour incubation with the neutrophils. Results: It has been shown that staphylococci with a high degree of CLS activity, regardless of presence or absence of the *spa* gene, affected the ability of neutrophils to secrete cytokines. At the same time, *S. aureus* carrying the *spa* gene caused increased secretion of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 (pro-inflammatory cytokines), but, at the same time, it reduced secretion of IL-8, MIP-1 $\beta$  (chemokines). *S. aureus* strains devoid of *spa* genes have a more diverse spectrum and more pronounced effect on cytokine secretion of proinflammatory cytokines by neutrophils, e.g., IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  and the G-CSF growth factor. Both variants of staphylococci caused reduction of IL-6 secretion.

**Keywords:** cytokines, cytokine-like substances, multiplex analysis, *S. aureus*, *spa* gene, neutrophils, antigens

## Введение

Ранее нашими исследованиями было показано, что грамположительные и грамотрицательные бактерии способны секретировать во внешнюю среду цитокиноподобные вещества [3]. При этом наибольшей, как по спектру, так и по уровню цитокиноподобной активности обладают стафилококки [3, 4, 5, 6, 8, 9, 10], среди которых отдельное внимание заслуживает золотистый стафилококк, как один из основных возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций по всему миру. Обладая широким репертуаром факторов патогенности, обусловленного особенностями структуры генома, золотистый стафилококк инициирует в клетках макроорганизма синтез и секрецию молекул и медиаторов, обеспечивающих реакцию воспаления и, соответственно, провоспалительных цитокинов [13].

Сравнительно недавно, было установлено непосредственное взаимодействие стафилококкового фактора вирулентности (белок А) с рецептором фактора некроза опухоли 1 в эпителии

дыхательных путей и зафиксировано воспроизведение эффектов фактора некроза опухоли альфа [12]. Что согласуется с нашими недавними исследованиями, где было показано, что у некоторых стафилококков это связано с наличием у них белка А [6, 8, 11]. В то же время было показано, что стафилококки, не имеющие белка А, также обладают выраженной способностью секретировать цитокиноподобные вещества [6, 8].

Ранее нами было показано, что стафилококки влияют на спонтанную продукцию цитокинов нейтрофилами [1, 2]. Однако, влияние на спонтанную продукцию цитокинов нейтрофилами стафилококков, имеющих белок А и не имеющих белок А, но при этом обладающих высокой цитокиноподобной активностью, ранее не изучалось.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение влияния клинических и музейных штаммов *S. aureus* на продукцию цитокинов нейтрофилами при использовании тест-систем для мультиплексного анализа, с учетом различий генетических детерминант по гену *spa*.

## Материалы и методы

Исследования проведены на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург), Оренбургского федерального научного центра УрО РАН в филиале Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург).

В экспериментах использовали 20 клинических изолятов *S. aureus*, из них 10 – имеющих ген *spA* и 10 – не имеющих ген *spA*, но при этом были отобраны штаммы, обладающие очень высокой способностью секретировать цитокиноподобные вещества (ЦПВ), как по уровню, так и по спектру цитокинов. Штаммы стафилококков были получены от разных больных и с различных эпитопов их обитания. Часть изолятов были выделены из ран у больных с синдромом диабетической стопы, другие из влагалища у женщин с миомой матки, из пустул у новорожденных с пиодермией. Изучали суточные культуры бактерии, выращенных на мясопептонном бульоне (МПБ), после чего культуры центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут, потом концентрацию бактерий доводили до  $10^8$ . Штаммы *S. aureus* разделяли на две группы в зависимости от *spA*-статуса, установленного с помощью банка данных по типированию генов *spA* (<http://spa.ridom.de/>).

Нейтрофилы доноров, выделенные на двойном градиенте фиколл-верографина по стандартной методике, доводили после промывки до концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/мл, и инкубировали в среде RPMI-1640 в течение одного часа при  $37^\circ\text{C}$  в термостате с бактериями (опыт) или без них (контроль). Бактерии брали в соотношении 1:20 к нейтрофилам (в концентрации  $10^8$  бактерий /мл).

Влияние стафилококков на секрецию цитокинов нейтрофилами определяли на приборе Magpix-100 (США), с использованием иммунофлюоресцентных мультиплексных наборов компании БиоРад (США) для детекции 17 цитокинов (G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, TNF $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) после 1 часа инкубации с нейтрофилами. Контролем выступил супернатант неактивированных нейтрофилов. Полученные результаты округляли до 0,1-0,9 пкг/мл.

Анализ и систематизация экспериментальных данных, а также визуализация, полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Данные по концентрациям определяемых веществ выражали при помощи среднеарифметического значения группы и его стандартного отклонения. Результаты полученных данных описывались при помощи среднеарифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверность отличий определяли с помощью U-критерия

Манна–Уитни (различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ) [7]. для независимых совокупностей с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0.

## Результаты и обсуждение

Полученные данные, суммированные в таблице 1, свидетельствуют о том, что клинические изоляты *S. aureus* при инкубации с нейтрофилами изменяют способность этими клетками секретировать цитокины. При этом такая способность была различна у *S. aureus*, в зависимости *spA*-статуса. Так, *S. aureus*, у которых присутствует ген белка А, значительно стимулировали секрецию нейтрофилами IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  (провоспалительные цитокины), но при этом снижали секрецию IL-8, MIP-1 $\beta$  (хемокины). В то время как *S. aureus*, у которых нет белка А, в основном вызывали стимуляцию секреции ростовых факторов и провоспалительных цитокинов, таких как G-CSF, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$ . При этом степень активации этих цитокинов, за исключением IL-1 $\beta$ , была выше не только по отношению к контролю, но и по отношению к стафилококкам, имеющих ген к белку А. Кроме того, оба варианта стафилококков снижали секрецию нейтрофилами IL-6, но имеющие белок А бактерии снижали IL-6 наиболее интенсивно по сравнению со стафилококками, не имеющими этого белка.

В проведенном исследовании установлено, что стафилококки, обладающие высокой степенью циткиноподобной активности, независимо от наличия или отсутствия у них гена *spA*, влияют на способность нейтрофилов секретировать цитокины. При этом *S. aureus*, имеющие ген *spA*, усиливают секрецию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 (провоспалительные цитокины), но при этом снижали секрецию IL-8, MIP-1 $\beta$  (хемокины). *S. aureus*, у которых нет генов к *spA*, обладают более разнообразным по спектру и силе воздействием на секрецию цитокинов нейтрофилами провоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  и росткового фактора G-CSF. Оба варианта стафилококков снижали секрецию IL-6. Эти данные свидетельствуют о нескольких очень важных аспектах. Во-первых наличие или отсутствие генов белка А у стафилококков, способных к секреции цитокиноподобных веществ, не влияет на их способность к стимуляции провоспалительных цитокинов, даже наоборот, отсутствие гена к белку А стимулирует увеличение спектра провоспалительных цитокинов. Во-вторых, наличие гена белка А у *S. aureus* вызывает снижение активности хемокинов и IL-6, ключевых факторов активации фагоцитов. Все это говорит о наличии неизвестных

**ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПОСЛЕ 1-ЧАСОВОЙ ИНКУБАЦИИ ИХ С *S. AUREUS*, С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ГЕНА *spA***

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE CONTENT IN THE NEUTROPHIL SUPERNATANT AFTER 1-HOUR INCUBATION WITH *S. AUREUS*, WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF THE *spA* GENE

Цитокины Cytokines	Контроль (супернатант неактивированных нейтрофилов) пкг/мл Control (supernatant of inactive neutrophils) pkg/mL (n = 10), M±m	Супернатант нейтрофилов после инкубации с <i>S. aureus</i> (Ген <i>spA</i> +) пкг/мл Neutrophil supernatant after incubation with <i>S. aureus</i> ( <i>spA</i> + gene) pkg/mL (n = 10), M±m	Супернатант нейтрофилов после инкубации с <i>S. aureus</i> (Ген <i>spA</i> -) пкг/мл Neutrophil supernatant after incubation with <i>S. aureus</i> ( <i>spA</i> - gene) pkg/mL (n = 10), M±m
G-CSF	19,3±1,6	21,00±0,48	60,0±9,8****
GM-CSF	250,3±5,6	254,00±0,72	251,50±1,81
IL-10	35,4±3,4	40,00±0,24	52,00±3,13****
IL-12p70	23,5±1,6	22,50±0,36	34,00±2,11****
IFNγ	13,5±1,5	13,50±0,36	14,50±0,36
IL-13	11,4±1,3	11,00±0,36	12,00±0,36
IL-17A	62,5±5,6	60,00±0,24	174,0±24,3****
IL-1β	42,3±3,4	657,0±118,0*	698,0±87,5***
IL-2	38,4±4,5	38,50±0,42	68,00±7,46****
IL-4	23,5±2,4	23,00±0,24	26,00±0,32
IL-5	9,5±1,3	9,80±0,12	9,50±0,24
IL-6	122,5±9,7	66,50±0,60*	96,50±0,84****
IL-7	12,5±1,6	11,5±0,5	12,00±0,05
TNFα	16,2±1,9	21,50±0,60*	23,00±0,42**
IL-8	320,9±14,5	262,50±1,32*	347,80±3,43
MCP-1	12,4±1,9	13,30±0,12	13,50±0,24
MIP-1β	1492,8±72,7	976,0±107,4*	1663,0±21,6

Примечание.\* – достоверность отличий между группами Ген *spA*+ от Контроля, \*\* – достоверность отличий между группами Ген *spA*- от Контроля, \*\*\* – достоверность отличий Ген *spA*+ от Ген *spA*- (p < 0,05).

Note.\*, the reliability of the differences between the groups of the *spA*+ Gene from the Control; \*\*, the reliability of the differences between the groups of the *spA*- Gene from the Control; \*\*\*, the reliability of the differences between the *spA*+ Gene from the *spA*- Gene (p < 0.05).

ранее механизмов воздействия этих бактерий на цитокинопродукцию нейтрофилов. Поэтому в дальнейшем необходимо рассмотреть влияние супернатантов этих бактерий на секрецию нейтрофилами цитокинов, так как именно с супернатантами *S. aureus* и связана цитокиноподобная активность этих бактерий.

## Выводы

1. *S. aureus*, имеющие ген *spA*, усиливают секрецию IL-1β, TNFα, IL-6 (провоспалительные

цитокины), но при этом снижают секрецию IL-8, MIP-1β (хемокины) нейтрофилами.

2. *S. aureus*, у которых нет генов к *spA*, обладают более разнообразным по спектру и силе воздействием на секрецию цитокинов нейтрофилами провоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-1β, IL-2, TNFα и росткового фактора G-CSF.

3. Оба варианта стафилококков, с наличием или отсутствием генов *spA*, снижали секрецию IL-6 нейтрофилами.

## Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Гриценко В.А., Тяпаева Я.В., Черешнев В.А. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2016. Т. 2. 30 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Gritsenko V.A., Tyapayeva Ya.V., Chereshev V.A. The phenomenon of the presence of a unique combination of immunobiological properties of the synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center UB RAS*, 2016, Vol. 2, 30 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>.
2. Гриценко В.А., Аминин Д.Л., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Иванов Ю.Б. Некоторые биологические эффекты иммуномодуляторов естественного и синтетического происхождения in vitro как основа создания новых лекарственных средств для борьбы с эндогенными инфекциями // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2012. Т. 3. С. 1-17. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2012-3/Articles/15GricenkoVA-ADL-ZAV.pdf>. [Gritsenko V.A., Aminin D.L., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ivanov Y.B. Some biological effects immunomodulation by natural and synthetic origin in vitro as a basis for development of new drugs to combat the endogenous infections. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of UB RAS*, 2012, Vol. 3, pp. 1-17. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2012-3/Articles/15GricenkoVA-ADL-ZAV.pdf>).
3. Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Бактерии как продуценты цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 3. С. 374-376. [Zurochka A.V., Dukardt V.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zuyeva E.B., Tyapayeva Y.V., Gritsenko V.A. Bacteria as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 3, pp. 374-376. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Цитокиновая и антицитокиновая активность стафилококков. Методические особенности // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 707-709. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zuyeva E.B., Tyapayeva Y.V., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. Cytokine and anti-cytokine activity of staphylococci. Methodical features. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 4, pp. 707-709. (In Russ.)]
5. Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Стафилококки как продуценты цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 2. С. 134-136. [Zurochka A.V., Dukardt V.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zuyeva E.B., Tyapayeva Y.V., Gritsenko V.A. Staphylococcus as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 134-136. (In Russ.)]
6. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Оценка цитокиноподобной активности *Staphylococcus aureus* в зависимости от наличия генетических детерминант стафилококкового белка А // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 3. С. 1162-1167. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Fomina L.O., Fayzullina A.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A. Estimation of cytokine-like activity of *Staphylococcus aureus* depending on the availability of genetic determinant of staphylococcal protein A. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22 (13), no. 3, pp. 1162-1167. (In Russ.)]
7. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. «Теоретическая статистика». Под ред. Комарова Ю.М. М.: Медицина, 2000. 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. Statistics in medicine and biology. "Theoretical statistics". Ed. Yu.M. Komarov]. Moscow: Medicine, 2000. 412 p.
8. Файзуллина А.И., Зурочка А.В. Сравнительная оценка неспецифической активности цитокинпродуцирующих штаммов *Staphylococcus aureus*, имеющих и не имеющих ген белка А, при иммуноферментном анализе // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 163-168. [Fayzullina A.I., Zurochka A.V. "ELISA-based comparative analysis of non-specific activity for cytokine-producing protein a gene-positive and negative *Staphylococcus aureus* strains". *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 163-168. (In Russ.)]
9. Фомина Л.О., Зурочка В.А., Симбирцев А.С., Гриценко В.А. Влияние времени культивирования *Staphylococcus aureus* на продукцию ими цитокино-подобных веществ, детектируемых методом иммуноферментного анализа // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 454-459. [Fomina L.O., Zurochka V.A., Simbirtsev A.S., Gritsenko V.A. Influence of time of cultivation of *Staphylococcus aureus* on the production of cytokine-like substances that detected by ELISA. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 3, pp. 454-459. (In Russ.)]
10. Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Симбирцев А.С., Гриценко В.А. Сравнительная оценка цитокиноподобной активности *Staphylococcus aureus* мультиплексным и иммуноферментным анализом // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 460-465. [Fomina L.O., Fayzullina A.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Simbirtsev A.S., Gritsenko V.A. Comparative evaluation cytokine-

like activity of *Staphylococcus aureus* by methods multiplex and ELISA. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018. Vol. 12 (21), no. 3, pp. 460-465. (In Russ.)]

11. Cronin U.P., Girardeaux L., O'Meara E., Wilkinson M.G. Protein A-mediated binding of *staphylococcus* spp. To antibodies in flow cytometric assays and reduction of this binding by using Fc receptor blocking reagent. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2020. Vol. 86, no. 17, e01435-20. doi: 10.1128/AEM.01435-20.

12. Fournier B., Philpott D.J. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, Vol. 18, no. 3, pp. 521-540.

13. Kuroda M., Ohta T., Uchiyama I., Baba T., Yuzawa H., Kobayashi I., Cui L., Oguchi A., Aoki K., Nagai Y., Lian J., Ito T., Kanamori M., Matsumaru H., Maruyama A., Murakami H., Hosoyama A., Mizutani-Ui Y., Takahashi N.K., Sawano T., Inoue R., Kaito C., Sekimizu K., Hirakawa H., Kuhara S., Goto S., Yabuzaki J., Kanehisa M., Yamashita A., Oshima K., Furuya K., Yoshino C., Shiba T., Hattori M., Ogasawara N., Hayashi H., Hiramatsu K. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 2001, Vol. 357, no. 9264, pp. 1225-1240.

---

**Авторы:**

**Фомина Л.О.** – аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Гриценко В.А.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

**Файзуллина А.И.** – аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

---

**Authors:**

**Fomina L.O.**, Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Gritsenko V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Fayzullina A.I.**, Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 15.05.2022  
Принята к печати 29.05.2022

---

Received 15.05.2022  
Accepted 29.05.2022