

# ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ – ПЕПТИДА ZP2 – НА АНТИЦИТОКИНОВУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА *ENTEROCOCCUS* И ИХ СПОСОБНОСТЬ К ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

Пашинина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Гриценко В.А.

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – структурное научное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Резюме.** Синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2 – обладает широким спектром иммунобиологических эффектов, в том числе антибактериальной активностью. Вместе с тем его влияние (в субингибиторных концентрациях) на биологические свойства *Enterococcus* spp. как возбудителей многих инфекционно-воспалительных заболеваний остается малоизученным. Цель – проанализировать характер влияния синтетического пептида ZP2 на антицитокиновую активность (АЦА) и способность к продукции цитокиноподобных веществ (ЦПВ) у *Enterococcus* spp.

Использовано 18 клинических изолятов *Enterococcus* spp. В эксперименте бактерии культивировали в бульоне Шедлера с пептидом ZP2 при 37 °С в течение 24 ч. В контроле пептид не добавляли. АЦА в отношении IL-8, TNF $\alpha$  и IL-17A и продукцию соответствующих ЦПВ определяли методом ИФА. Для оценки АЦА рассчитывали долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл; о продукции ЦПВ судили по уровню цитокинов в опыте и контроле, выражая в пг/мл. Данные подвергали статистической обработке.

Выявлено, что *Enterococcus* spp. способны секретировать соединения, инактивирующие цитокины IL-8, IL-17A и TNF $\alpha$ , и продуцировать в среду культивирования ЦПВ. Отмечена внутривидовая и внутривидовая вариабельность по наличию и частоте встречаемости и по выраженности указанных свойств. Установлено, что пептид ZP2 у *E. faecium* увеличивает АЦА в отношении всех изученных цитокинов, а у *E. faecalis* он либо не влиял на их АЦА в отношении TNF $\alpha$  и IL-8, либо полностью ингибировал АЦА в отношении IL-17A. В то же время ZP2 блокировал у *E. faecium* продукцию ЦПВ, подобных IL-17A и IL-8, но повышал продукцию ЦПВ, подобных TNF $\alpha$ , а у *E. faecalis* в 2 раза уве-

## Адрес для переписки:

Пашинина Ольга Александровна  
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза  
Уральского отделения Российской академии наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11.  
Тел.: 8 (922) 543-91-4.  
E-mail: olga25mikro@mail.ru

## Address for correspondence:

Pashinina Olga A.  
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis  
460000, Russian Federation, Orenburg, Pionerskaya str., 11.  
Phone: 7 (922) 543-91-4.  
E-mail: olga25mikro@mail.ru

## Образец цитирования:

О.А. Пашинина, О.Л. Карташова, Т.М. Пашкова, В.А. Гриценко «Влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 – на антицитокиновую активность бактерий рода *Enterococcus* и их способность к продукции цитокиноподобных веществ» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 477-484.  
doi: 10.46235/1028-7221-1162-IOZ

© Пашинина О.А. и соавт., 2022

## For citation:

O.A. Pashinina, O.L. Kartashova, T.M. Pashkova, V.A. Gritsenko “Influence of ZP2 peptide, a synthetic analogue of the GM-GSF active center on the anticytokine activity of bacteria from *Enterococcus* genus and their ability to produce cytokine-like substances”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 477-484.  
doi: 10.46235/1028-7221-1162-IOZ

DOI: 10.46235/1028-7221-1162-IOZ

личивал число IL-17A-продуцирующих изолятов, хотя средний уровень продукции этого ЦПВ был ниже, чем в контроле.

*Enterococcus* spp. способны секретировать соединения, инактивирующие цитокины IL-8, TNF $\alpha$  и IL-17A и продуцировать вещества, подобные данным цитокинам. Синтетический пептид ZP2 оказывает модифицирующее действие на проявление энтерококками указанных свойств. Требуется дальнейшее изучение биологического и патогенетического значения не только выявленных у энтерококков характеристик, но и обнаруженных модифицирующих эффектов пептида ZP2.

**Ключевые слова:** *Enterococcus*, антицитокиновая активность, цитокиноподобные вещества, синтетический аналог ГМ-КСФ – пептид ZP2

## INFLUENCE OF ZP2 PEPTIDE, A SYNTHETIC ANALOGUE OF THE GM-GSF ACTIVE CENTER ON THE ANTICYTOKINE ACTIVITY OF BACTERIA FROM *ENTEROCOCCUS* GENUS AND THEIR ABILITY TO PRODUCE CYTOKINE-LIKE SUBSTANCES

Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Gritsenko V.A.

*Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation*

**Abstract.** Peptide ZP2, a synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), exhibits a wide range of immunobiological effects, including antibacterial activity. At the same time, its effect (in sub-inhibitory concentrations) on the biological properties of *Enterococcus* spp., the causative agents of many infectious and inflammatory diseases remains poorly understood. The aim of our study was to analyze the nature of the effect of synthetic peptide ZP2 on anti-cytokine activity (ACA) and its ability to produce cytokine-like substances (CLS) in *Enterococcus* spp.

18 clinical isolates of *Enterococcus* spp. were used. Over the experiments, the bacterial strains were cultured in Schaedler's broth with ZP2 peptide at 37 °C for 24 hours. No specific peptide was added in the control. ACA for IL-8, TNF $\alpha$  and IL-17A and the production of the corresponding CLS were determined by the ELISA method. To assess ACA, the proportion of cytokine inactivation in the experiment relative to the control was calculated and expressed in pg/ml; CLS production was evaluated by the level of cytokines in the experiment and control, expressed as pg/ml. The data were subjected to statistical processing.

It was revealed that *Enterococcus* spp. strains are capable of secreting compounds that inactivate cytokines IL-8, IL-17A and TNF $\alpha$ , and produce CLS in the culture medium. Intragenital and intraspecific variability was noted in the presence and frequency of occurrence and in the severity of these properties. It was found that the ZP2 peptide in *E. faecium* increases ACA with respect to all studied cytokines. When tested with *E. faecalis*, it either did not affect their ACA against TNF $\alpha$  and IL-8, or completely inhibited ACA for IL-17A. At the same time, ZP2 blocked the production of CLS, e.g., IL-17A and IL-8 in *E. faecium*, but increased the production of CLS similar to TNF $\alpha$ , and, with *E. faecalis*, it increased the number of IL-17A-producing isolates twofold, although the average level of production of these CLS was lower than in the control.

*Enterococcus* spp strains are capable of secreting compounds that inactivate cytokines IL-8, TNF $\alpha$  and IL-17A, and may produce substances similar to these cytokines. The synthetic peptide ZP2 has a modifying effect on the manifestation of these properties by *Enterococci*. Further studies of biological and pathogenetic features of *Enterococci* and other bacterial species, as well as modifying effects of the ZP2 peptide are required.

**Keywords:** *Enterococcus*, anti-cytokine activity, cytokine-like substances, synthetic analogue of GM-CSF, peptide ZP2

## Введение

Бактерии рода *Enterococcus* широко распространены в природе. Они являются как представителями нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, млекопитающих, птиц, рептилий, насекомых, обеспечивая колонизационную резистентность кишечного биотопа, так и возбудителями многих инфекционно-воспалительных заболеваний человека и животных [1].

Развитию энтерококковых инфекций способствует наличие у изолятов факторов патогенности и персистенции [2, 13, 14], которые оказывают влияние на характер течения и длительность подобных инфекционно-воспалительных заболеваний. Нельзя исключить, что антицитокиновая активность (АЦА) энтерококков и их способность продуцировать цитокиноподобные вещества (ЦПВ) могут оказывать влияние на локальный цитокиновый баланс, поддерживающий воспалительный процесс [3, 15].

В этой связи актуален поиск препаратов с антиперсистентной активностью. Такими препаратами могут быть пептиды естественного и искусственного происхождения.

Пептид ZP2 – синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) обладает широким спектром биологического действия [5, 7]. В том числе известно о модифицирующих эффектах синтетического пептида ZP2 на способность *S. aureus* формировать биопленки [4], а также показано его влияние на продукцию данными микроорганизмами цитокиноподобных веществ [6, 8].

Все вышеизложенное указывает на актуальность изучения влияния синтетического пептида ZP2 на биологические свойства бактерий рода *Enterococcus*, в частности на их антицитокиновую активность, т. е. способность инактивировать различные цитокины, а также на продукцию этими микроорганизмами цитокиноподобных веществ.

**Цель исследования** – проанализировать характер влияния синтетического аналога ГМ-КСФ – пептида ZP2 на антицитокиновую активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ у бактерии рода *Enterococcus*, выделенных из секрета простаты у мужчин с симптомами урогенитальной инфекции.

## Материалы и методы

В эксперименте использовано 18 клинических штаммов бактерий рода *Enterococcus* (по 9 штаммов *E. faecalis* и *E. faecium*), выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с сим-

птомами урогенитальной инфекции. Выделение бактерий из исследуемого материала проводили общепринятыми бактериологическими методами. Видовую принадлежность микроорганизмов оценивали с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF серии Microflex (Bruker Daltonics, Германия), идентификацию микроорганизмов с расчетом коэффициента достоверности проводили с использованием программного обеспечения Maldi BioTyper 3,0.

Для изучения влияния ZP2 на АЦА изолятов *Enterococcus* и продукцию ими ЦПВ проводили культивирование 1 мл взвеси бактерий в физиологическом растворе с 1 мл раствора ZP2 с концентрацией 0,1 мкг/мл в 2 мл бульона Шедлера при 37 °С в течение 24 ч. Контролем служили пробы без добавления раствора ZP2. Затем контрольные и опытные пробы центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, сливали надосадочную жидкость, добавляли к осадку 2 мл бульона Шедлера и ресуспендировали.

АЦА в отношении IL-8, TNF $\alpha$  и IL-17A и продукцию соответствующих ЦПВ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по известной методике [3] в оригинальной модификации с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Для этого в центрифужные пробирки вносили в соотношении 1:1 взвесь бактерий рода *Enterococcus* и растворы соответствующих цитокинов, пробы инкубировали в течение 2 часов при 37 °С. После инкубации бактерий с цитокинами реакцию останавливали на холоде, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин (+4 °С) и отбирали супернатанты. В качестве контроля использовали растворы цитокинов в физиологическом растворе. Конечная концентрация цитокинов в опытных и контрольных пробах составляла для IL-8 – 50 пг/мл, TNF $\alpha$  – 25 пг/мл, IL-17A – 75 пг/мл. Результаты учитывали на фотометре StatFax 2100 (США) при длине волны 450 нм. Для оценки АЦА урогенитальных изолятов бактерий рода *Enterococcus* вычисляли долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл; о продукции бактериями рода *Enterococcus* ЦПВ судили по уровню цитокинов в опыте по сравнению с контролем и выражали в пг/мл. Данные были обработаны методами вариационной статистики [11].

## Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствовали, во-первых, о том, что бактерий рода *Enterococcus* способны секретировать

**ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА ZP2 НА АНТИЦИТОКИНОВУЮ АКТИВНОСТЬ (АЦА) БАКТЕРИЙ РОДА ENTEROCOCCUS**

TABLE 1. EFFECT OF PEPTIDE ZP2 ON THE ANTICYTOKINE ACTIVITY (ACA) OF ENTEROCOCCUS

АЦА против цитокинов ACA vs cytokines	<i>E. faecalis</i> (n = 9)		<i>E. faecium</i> (n = 9)		Всего Total (n = 18)	
	Распространенность, % Prevalence, %					
	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
IL-17A	33,3±15,7	0	33,3±15,7	66,7±15,7	33,3±11,1	33,3±11,1
TNFα	100	100	33,3±15,7	33,3±15,7	66,7±11,1	66,7±11,1
IL-8	66,7±15,7	66,7±15,7	33,3±15,7	100**	50,0±11,8	83,3±8,8*
Выраженность, пг/мл Expression, pg/mL						
	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
IL-17A	4,7±0,1	0	3,7±0,3	7,1±0,4**	4,2±0,3	7,1±0,4**
TNFα	2,5±0,3	2,8±0,2**	1,0±0,1	1,9±0,1**	2,1±0,3	2,6±0,2
IL-8	5,6±0,2	6,0±1,7	4,3±0,1	7,7±1,6*	5,2±0,3	7,0±1,2

Примечание. \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01.

Note. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01.

соединения, инактивирующие цитокины IL-8, IL-17A и TNFα, т. е. проявлять в отношении них антицитокиновую активность – АЦА (табл. 1), а также могут продуцировать в среду культивирования цитокиноподобные вещества – ЦПВ (табл. 2). При этом наблюдалась внутривидовая, (межвидовая) и внутривидовая (межштаммовая) вариабельность бактерий рода *Enterococcus* как по наличию и частоте встречаемости, так и по выраженности указанных свойств.

У бактерий рода *Enterococcus* АЦА выявлялась в отношении всех изученных цитокинов. Наиболее часто энтерококки были способны инактивировать TNFα (66,7±11,1%) и IL-8 (50,0±11,8%), значительно реже – IL-17A (33,3±11,1%), экспрессия признака составила 2,1±0,3; 5,2±0,3 и 4,2±0,3 пг/мл соответственно (табл. 1). При этом распространенность АЦА в отношении IL-8 и TNFα была значительно выше у изолятов *E. faecalis*, чем у *E. faecium* с достоверно более высокой экспрессией признака (p < 0,01).

Кроме того у бактерий рода *Enterococcus* выявлена способность к продукции ЦПВ. Так, эн-

терококки продуцировали вещества, подобные интерлейкину IL-17A в 33,3±11,1% случаев, а вещества, подобные IL-8 и TNFα в 2 раза реже – в 16,7±8,8% случаев. При этом экспрессия продукции веществ подобных IL-17A так же была выше – 6,2±0,4 пг/мл, а уровень продукции IL-8 и TNFα составил 4,5±0,1 пг/мл и 1,4±0,1 пг/мл соответственно. ЦПВ, подобные интерлейкину IL-17A были способны продуцировать как *E. faecalis*, так и *E. faecium*, а подобные IL-8 и TNFα – только изоляты *E. faecium*.

В результате проведенных экспериментов *in vitro* по изучению влияния синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептида ZP2 на антицитокиновую активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ у бактерий рода *Enterococcus* было установлено, что пептид ZP2 достоверно увеличивал частоту выявления АЦА в отношении IL-8 с 50,0±11,8% до 83,3±8,8% (p < 0,05) и полностью ингибировал способность к продукции веществ подобных IL-8 (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА ZP2 НА СПОСОБНОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА *ENTEROCOCCUS* ПРОДУЦИРОВАТЬ ЦИТОКИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ЦПВ)**

TABLE 2. EFFECT OF PEPTIDE ZP-2 ON THE ABILITY OF *ENTEROCOCCUS* TO PRODUCE CYTOKINE-LIKE SUBSTANCES (CLS)

ЦПВ CLS	<i>E. faecalis</i> (n = 9)		<i>E. faecium</i> (n = 9)		Всего Total (n = 18)	
	Распространенность, % Prevalence, %					
	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
IL-17A	33,3±15,7	66,7±15,7	33,3±15,7	0	33,3±11,1	33,3±11,1
TNFα	0	0	33,3±15,7	33,3±15,7	16,7±8,8	16,7±8,8
IL-8	0	0	33,3±15,7	0	16,7±8,8	0
Выраженность, пг/мл Expression, pg/mL						
	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience	Контроль Control	Опыт Experience
IL-17A	7,2±0,1	5,6±0,6*	5,3±0,1	0	6,2±0,4	5,6±0,6
TNFα	0	0	1,4±0,1	2,2±0,1**	1,4±0,1	2,2±0,1**
IL-8	0	0	4,5±0,1	0	4,5±0,1	0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Note. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

При этом среди урогенитальных изолятов *E. faecium* пептид ZP2 увеличивал число штаммов, обладающих АЦА в отношении IL-8 в 3 раза (с 33,3±15,7 до 100%,  $p < 0,01$ ), а в отношении IL-17A в 2 раза (с 33,3±15,7% до 66,7±15,7%), с увеличением у них выраженности признака в 1,7-1,9 раза (с 4,3±0,1 пг/мл до 7,7±1,6 пг/мл и с 3,7±0,3 пг/мл до 7,1±0,4 пг/мл соответственно). В то же время у изолятов *E. faecalis* пептид ZP2 полностью ингибировал АЦА только в отношении IL-17A, а в отношении других цитокинов достоверных изменений не выявлено.

С другой стороны, у изолятов *E. faecalis* после воздействия пептида ZP2 отмечено увеличение в 2 раза доли штаммов, способных продуцировать вещества подобные IL-17A (с 33,3±15,7% до 66,7±15,7%), при этом выраженность признака достоверно снижалась с 7,2±0,1 пг/мл до 5,6±0,6 пг/мл (табл. 2). В то же время у штаммов *E. faecium* пептид ZP2 блокировал способность к продукции веществ подобных IL-17A и IL-8, а в отношении продукции веществ, подобных

TNFα, изменения распространенности не наблюдалось, но регистрировалось увеличение выраженности признака в 1,6 раза (с 1,4±0,1 пг/мл до 2,2±0,1 пг/мл,  $p < 0,01$ ).

## Заключение

В настоящем исследовании изучена способность бактерий рода *Enterococcus* секретировать соединения, инактивирующие цитокины IL-8, TNFα и IL-17A, а также охарактеризована их способность продуцировать некоторые цитокиноподобные вещества. Кроме того, проанализировано влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 – на антицитокиновую активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ у бактерии рода *Enterococcus*, выделенных из секрета простаты у мужчин с симптомами урогенитальной инфекции, и показано его модифицирующее действие на проявление энтерококками указанных

свойств, в том числе, с учетом их видовой принадлежности.

Ранее была выявлена способность клинических изолятов *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* и *E. coli* экскретировать в культуральную среду цитокиноподобные вещества (ЦПВ) [5], а также был выявлен модифицирующий эффект синтетического пептида ZP2 на способность *S. aureus* формировать биопленки [4], и показано его влияние на продукцию стафилококками цитокиноподобных веществ (ЦПВ) [8].

В результате проведенных нами экспериментов установлено, что синтетический пептид ZP2 стимулирует АЦА *E. faecium* в отношении IL-8 и IL-17A и ингибирует активность у *E. faecalis* в отношении IL-17A, т. е. наблюдался видоспецифический модифицирующий эффект данного пептида. С другой стороны, воздействие пептида ZP2 на бактерии рода *Enterococcus* вызывало видоспецифические, разной направленности и степени выраженности эффекты в отношении продукции ими цитокиноподобных веществ. При этом пептид ZP2 вызывал увеличение доли урогенитальных штаммов *E. faecalis*, способных продуцировать вещества, подобные IL-17A, с одновременным уменьшением выраженности признака. У *E. faecium* пептид ZP2 полностью ингибировал способность к продукции веществ, подобных IL-8 и IL-17A, при этом отмечено увеличение в 1,6 раза экспрессии способности продуцировать вещества подобные TNF $\alpha$ . Наши результаты согласуются с ранее полученными данными [8], которые свидетельствуют о том, что при наличии в среде культивирования данного пептида у музейных штаммов *E. faecalis* регистрировалось снижение в супернатантах на 58,5-98,3% не толь-

ко IL-17A-ЦПВ, но и других цитокинов (G-CSF, IFN $\gamma$ , IL-12p70).

Выявленные межвидовые особенности энтерококков как по антицитокиновой активности в отношении изученных иммуномедиаторов, так и по их способности продуцировать цитокиноподобные вещества могут отражаться на характере взаимодействия энтерококков с макроорганизмом. Так, ранее был выявлен более высокий уровень выраженности АЦА в отношении IL-4, IL-8, IL-10 у изолятов энтерококков, выделенных при инфекционно-воспалительных заболеваниях, по сравнению с кишечными изолятами [9, 10, 12, 15], что свидетельствует о возможном влиянии их экзометаболитов на локальный цитокиновый баланс и поддержание воспалительного процесса.

Необходимо учитывать обнаруженное в экспериментах *in vitro* разнонаправленное модифицирующее действие синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ – ZP2 – на способность энтерококков секретировать внеклеточные соединения, инактивирующие/нейтрализующие различные цитокины, и способность продуцировать в среду культивирования цитокиноподобные вещества. В этой связи требуется продолжить изучение биологического и патогенетического значения не только выявленных у бактерии рода *Enterococcus* характеристик, но и обнаруженных модифицирующих эффектов пептида ZP2.

Дальнейшие исследования антицитокиновой активности и способности к продукции цитокиноподобных веществ у бактерии рода *Enterococcus*, выделенных из секрета предстательной железы мужчин с симптомами урогенитальной инфекции, может выявить информативные параметры, пригодные для оценки степени тяжести и/или характера течения заболевания.

## Список литературы / References

1. Бухарин О.В., Вальшев А.В. Биология и экология энтерококков. Екатеринбург: УрО РАН, 2012. 227 с. [Bukharin O.V., Valyshev A.V. Biology and ecology of enterococci. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2012. 227 p.]
2. Бухарин О.В., Вальшева И.В., Карташова О.Л., Сычева М.В. Характеристика вирулентного потенциала клинических изолятов энтерококков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2013. № 3. С. 13-18. [Bukharin O.V., Valysheva I.V., Kartashova O.L., Sycheva M.V. Characteristics of the virulence potential of clinical isolates of enterococci. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)]
3. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н., Иванова Е.В., Смолягин А.И. Антицитокиновая активность микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011. № 4. С. 56-61. [Bukharin O.V., Perunova N.B., Chaynikova I.N., Ivanova E.V., Smolyagin A.I. Anticytokine activity of microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 56-61. (In Russ.)]
4. Гриценко В.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагаль-

ного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на формирование биопленок клиническими изолятами стафилококков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2015. № 4. С. 1-11 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>. [Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P. The effect of a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) on the formation of biofilms by clinical isolates of staphylococci. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no. 4, pp. 1-11. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>.

5. Зурочка А.В., Гриценко В.А., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Черешнев В.А. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: иммунобиологические эффекты и клиническое применение. Екатеринбург: УрО РАН, 2021. 288 с. [Zurochka A.V., Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Chereshev V.A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues: immunobiological effects and clinical application. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2021. 288 p.

6. 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., Zueva E.B., Tyapaeva Ya.V., Gritsenko V.A. Staphylococci as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 134-136. (In Russ.)]

7. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Иммунобиологические свойства гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и синтетических пептидов его активного центра // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1033-1056. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A. Immunobiological properties of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and synthetic peptides of its active center. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1033-1056. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2216.

8. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Влияние синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ на продукцию бактериями цитокиноподобных веществ в бульонных культурах // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, Специальный выпуск. Экспериментальные модели. С. 33-34. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Ducardt V.V., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Tyapaeva Ya.V., Gritsenko V.A. Effect of GM-CSF active site synthetic peptide for products with bacteria of cytokine-like substances in broth culture. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, Special Issue. Experimental Models, pp. 33-34. (In Russ.)]

9. Кочкина Е.Е., Сычева М.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л. Характеристика биофильей бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных // Вестник Оренбургского государственного университета, 2017. № 9 (209). С.70-75. [Kochkina E.E., Sycheva M.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L. Characterization of bioprofiles of *Enterococcus* isolated from animals. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*, 2017. no. 9 (209). pp. 70-75. (In Russ.)]

10. Кочкина Е.Е., Сычева М.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л. Антицитокиновая активность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова, 2019. № 4 (57) С. 25-31. [Kochkina E.E., Sycheva M.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L. Anticytokine activity of *Enterococcus* bacteria isolated from animals. *Vestnik Buryatskoy gosudarstvennoy selskokhozyaystvennoy akademii im. V.R. Filippova = Bulletin of V. Filippov Buryat State Agricultural Academy*, 2019, no. 4 (57), pp. 25-31. (In Russ.)]

11. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometrics]. Moscow: Higher School, 1990. 352 p.

12. Пашкова Т.М. Характеристика антицитокиновой активности *Enterococcus* spp., выделенных от животных // Вестник Оренбургского государственного университета, 2017. № 9 (209). С. 82-84. [Pashkova T.M. Characterization of the anticytokine activity of *Enterococcus* spp isolated from animals. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*, 2017, no. 9 (209), pp. 82-84. (In Russ.)]

13. Пошвина Д.В., Щепитова Н.Е., Сычева М.В. Видовая характеристика и факторы персистенции энтерококков, выделенных от животных в норме и при патологии // Ветеринария, 2015. № 6. С. 26-30. [Poshvina D.V., Shchepitova N.E., Sycheva M.V. Species characteristics and persistence factors of enterococci isolated from animals in normal and pathological conditions. *Veterinariya = Veterinary*, 2015, no. 6, pp. 26-30. (In Russ.)]

14. Сычева М.В., Карташова О.Л. Биологические свойства энтерококков различного происхождения // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2015. № 4. С. 17-21. [Sycheva M.V., Kartashova O.L. Biological properties of enterococci of various origins. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2015, no. 4, pp. 17-21. (In Russ.)]

15. Сычева М.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Пашина О.А., Попова Л.П. Характеристика антицитокиновой активности энтерококков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2015. № 3.

С. 1-6. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/SMV-2015-3.pdf>. [Sycheva M.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Pashinina O.A., Popova L.P. Characteristics of anti-cytokine activity of enterococci. *Bulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no. 3, pp. 1-6. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/SMV-2015-3.pdf>.

---

**Авторы:**

**Пашина О.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — структурного научного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Карташова О.Л.** — д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — структурного научного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Пашкова Т.М.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — структурного научного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Гриценко В.А.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — структурного научного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Authors:**

**Pashinina O.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Kartashova O.L.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Pashkova T.M.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

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