

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ – ПЕПТИДА ZP2 НА РОСТ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

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

ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Резюме. Цель – проанализировать характер влияния синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 на рост и биопленкообразование (БПО) грамотрицательных бактерий – возбудителей хирургических инфекций.

В работе использовано 18 клинических изолятов грамотрицательных бактерий разных видов (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*), выделенных из гнойных ран у больных с хирургической патологией и проявляющих выраженную резистентность ко многим антибиотикам, используемым в клинической практике. Выделение чистых культур микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами, видовую принадлежность оценивали по прямому белковому профилированию с помощью MALDI TOF MS масс-спектрометра.

Для изучения влияния пептида ZP2 на рост и БПО бактерии проводили сокультивирование изолятов с раствором пептида ZP2 в мясо-пептонном бульоне (МПБ) в концентрации 5 мкг/мл при 37 °С в течение 24-48 ч. Действие пептида ZP2 исследовали как на формирующиеся биопленки, так и на сформированные, по степени связывания кристаллического фиолетового в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах. Далее определяли Индексы ингибирования роста и коэффициенты БПО микроорганизмов.

Установлено, что синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2 ингибировал рост изученных штаммов бактерий, снижая биомассу опытных культур в процессе развития бактериальных популяций.

Вместе с тем показано видоспецифическое действие пептида ZP2 в отношении способности хирургических штаммов изученных бактерий формировать биопленки. Экспериментально было установлено, что все изученные хирургические штаммы микроорганизмов были способны к биопленкообра-

Адрес для переписки:

Пашинина Ольга Александровна
ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Оренбург, Россия
Тел.: 8 (922) 543-91-41.
E-mail: olga25mikro@mail.ru

Address for correspondence:

Olga A. Pashinina
Orenburg Federal Research Center,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
Orenburg
Russian Federation
Phone: +7 (922) 543-91-41.
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 рост и биопленкообразование грамотрицательных бактерий – возбудителей хирургических инфекций» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 433-440.
doi: 10.46235/1028-7221-16827-IOA

© Пашинина О.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.A. Pashinina, O.L. Kartashova, T.M. Pashkova, V.A. Gritsenko "Influence of a synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2 on the growth and biofilm formation of gram-negative bacteria – causes of surgical infections", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 433-440.
doi: 10.46235/1028-7221-16827-IOA

© Pashinina O.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16827-IOA

зованию, причем максимальная выраженность признака была характерна для изолятов *S. maltophilia*. Синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2 вызывал снижение способности к формированию биопленок у изолятов *S. maltophilia* и разрушал уже сформированные биопленки у всех изученных видов микроорганизмов.

Полученные экспериментальные данные расширяют спектр потенциального клинического применения синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептида ZP2, а его использование в составе новых лекарственных средств может быть эффективным в борьбе с антибиотикорезистентными возбудителями хирургических инфекций.

Ключевые слова: хирургические инфекции, возбудители, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, рост, биопленкообразование, синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ – пептид ZP2

INFLUENCE OF A SYNTHETIC ANALOGUE OF THE ACTIVE CENTER OF GM-CSF – PEPTIDE ZP2 ON THE GROWTH AND BIOFILM FORMATION OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA – CAUSES OF SURGICAL INFECTIONS

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

Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Abstract. The aim is to analyze the nature of the effect of the synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2 on the growth and biofilm formation (BPO) of gram-negative bacteria – pathogens of surgical infections. The study used 18 clinical isolates of gram-negative bacteria of different species (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) isolated from purulent wounds in patients with surgical pathology and showing pronounced resistance to many antibiotics used in clinical practice. The isolation of pure cultures of microorganisms was carried out by conventional methods; species were assessed by direct protein profiling using a MALDI TOF mass spectrometer. To study the effect of ZP2 peptide on bacterial growth and BPO, isolates were co-cultured with a solution of ZP2 peptide in meat-peptone broth (MPB) at a concentration of 5 micrograms/ml at 37°C for 24–48 hours. The effect of the ZP2 peptide was studied both on emerging biofilms and on those formed, according to the degree of binding of crystalline violet in sterile 96-well polystyrene plates. Next, Growth inhibition indices and coefficients of BPO of microorganisms were determined. It was found that the synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) – peptide ZP2 inhibited the growth of the studied bacterial strains, reducing the biomass of experimental cultures during the development of bacterial populations. At the same time, the species-specific effect of the ZP2 peptide on the ability of surgical strains of the studied bacteria to form biofilms has been shown. It was experimentally established that all the studied surgical strains of microorganisms were capable of biofilm formation, and the maximum severity of the trait was characteristic of *S. maltophilia* isolates. The synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) – peptide ZP2 caused a decrease in the ability to form biofilms in isolates *S. maltophilia* and destroyed already formed biofilms in all studied species of microorganisms. The experimental data obtained expand the range of potential clinical applications of the synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) – peptide ZP2, and its use in new medicines can be effective in combating antibiotic-resistant pathogens of surgical infections.

Keywords: surgical infections, pathogens, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, growth, biofilm formation, synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2

Введение

Многие грамотрицательные бактерии разной видовой принадлежности, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, способны выступать возбудителями бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний разной локализации благодаря наличию у них комплекса факторов патогенности и персистенции. При этом известно, что такие представители семейства *Enterobacteriaceae*, как *Klebsiella pneumoniae* и *C. freundii*, а также неферментирующие грамотрицательные бактерии вида *Stenotrophomonas maltophilia*, в 10-60% случаев выделяющиеся при различных жизнеугрожающих гнойно-септических состояниях [9, 11, 13], обладают выраженной антибиотикорезистентностью [10, 12]. Кроме того, достаточно часто указанные микроорганизмы характеризуются повышенными адсорбционными способностями к биотическим и абиотическим поверхностям с формированием на их поверхности биопленок, в составе которых они становятся менее доступными для действия на них эффекторов иммунитета и антимикробных средств.

В связи с этим все большее значение приобретают исследования, связанные с поиском новых лекарственных средств, обладающих широкой биологической активностью и способных подавлять развитие этиологически значимых микроорганизмов. Таким препаратом может стать синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2, поскольку ранее было показано, что он способен подавлять рост и модифицировать биологические свойства условно-патогенных микроорганизмов – *K. pneumoniae* [4], *E. coli*, *Staphylococcus aureus* [5]. Наличие у пептида ZP2 уникальной комбинации иммунобиологических свойств позволило создать на его основе косметическое средство «Ацеграм» [7, 8], перспективное для купирования гнойно-воспалительных процессов. Однако его влияние на хирургические штаммы *K. pneumoniae*, *C. freundii* и *S. maltophilia* изучены не достаточно.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе характера влияния синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 на рост и биопленкообразование грамотрицательных бактерий разных видов – возбудителей хирургических инфекций.

Материалы и методы

В экспериментах *in vitro* использованы клинические изоляты грамотрицательных бактерий разных видов: *K. pneumoniae* (n = 5), *C. freundii*

(n = 8), *S. maltophilia* (n = 5), выделенных из гнойных ран у больных, прооперированных в связи с хирургической патологией и проявляющих выраженную резистентность ко многим антибиотикам, используемым в клинической практике.

Выделение чистых культур микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами, а их видовую идентификацию проводили по прямому белковому профилированию с помощью MALDI TOF MS масс-спектрометра серии Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) и программного обеспечения MaldiBioTyper 3.0.

В работе использовали пептид ZP2 – синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), синтезированного твердофазным способом на синтезаторе Applied Biosystems 430A (США) по методу *in situ*, любезно предоставленный профессором А.В. Зурочкой (ИИФ УрО РАН).

Изучение влияния пептида ZP2 на рост микроорганизмов осуществляли путем инкубации культур в течение 24 ч. в микрокамерках стерильной пластиковой планшеты в присутствии данного пептида в конечной концентрации 5 мкг/мл. Для этого взвесь суточной агаровой культуры исследуемого штамма, эквивалентная 10,0 ед. по стандарту McFarland (Den-1 McFarland Densitometre, Biosan, Латвия), соединяли с раствором пептида ZP2 в мясо-пептонном бульоне (МПБ) в соотношении 1:1, инкубировали в термостате при 37°C и измеряли оптическую плотность культуры (OD) на микропланшетном фотометре StatFax-2100 (США) при длине волны 492 нм сразу (исходный уровень) и через 4, 8, 16, 24 часа инкубации. Контролем служили изоляты, не подвергавшиеся влиянию пептида ZP2.

Для определения степени влияния пептида ZP2 на рост биомассы/численности микроорганизмов рассчитывали Индекс ингибирования (ИИ) развития бактериальных популяций по формуле [3]:

$$\text{ИИ} = (\text{OD}_k - \text{OD}_0) / \text{OD}_k \cdot 100\%,$$

где ИИ – Индекс ингибирования (%); OD_k и OD_0 – оптические плотности контроля и опыта соответственно. Чувствительными к пептиду ZP2 считали штаммы при ИИ > 5%.

Изучение влияния пептида ZP2 на биопленкообразование микроорганизмов оценивали по степени связывания ими индикатора кристаллического фиолетового (C25H30ClN3, HiMedia Laboratories, Индия) по методике [15, по протоколу 17] в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах (Nuova Aptaca S.R.L., Италия). Для этого в лунки 96-луночного план-

шета с 125 мкл взвесей суточных культур бактерий вносили МПБ с пептидом ZP2 (концентрация 10 мкг/мл) в соотношении 1:1. В контроле к взвесям бактерий добавляли МПБ без данного пептида (1:1). Планшет инкубировали 24 ч при 37 °С, далее из лунок удаляли надосадок с планктонными клетками. Оставшиеся в лунке биопленки окрашивали, внося в ячейки 125 мкл 1% раствора кристаллического фиолетового, инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Лунки трехкратно промывали дистиллированной водой (до ее полного просветления); для экстракции красителя из биопленок в лунки вносили по 200 мкл 95% этанола и выдерживали 10-15 мин при комнатной температуре. Затем по 125 мкл надосадка микропипеткой переносили в лунки чистого планшета и измеряли оптическую плотность (OD) на микропланшетном фотометре StatFax-2100 (США) при длине волны 540 нм. Коэффициент биопленкообразования (КБО, единицы измерения – условные единицы, у. е.) рассчитывали как отношение OD опыта к OD контроля.

При изучении влияния пептида ZP2 на сформированную биопленку микроорганизмы культивировали в течение 24 ч при 37 °С, после удаления планктонных клеток и отмывания лунок, добавляли МПБ с раствором ZP2 (1:1), инкубировали в течение 24 ч при 37 °С, затем измеряли оптическую плотность на микропланшетном фотометре StatFax-2100 (США).

Все эксперименты проводили в трех повторностях, высчитывая средние значения признака. Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Значимость различий средних величин показателей оценивали с помощью методов вариационной статистики (t-критерий Стьюдента). Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе был проведен сравнительный анализ влияния синтетического пептида ZP2 на рост клинических изолятов микроорганизмов изученных видов (*K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. maltophilia*), выделенных из гнойных ран у больных с хирургической патологией, в жидкой питательной среде. Полученные данные свидетельствовали об ингибирующем эффекте пептида ZP2 на рост в МПБ изученных штаммов бактерий, поскольку в опыте наблюдалось снижение в процессе развития бактериальных популяций оптической плотности (OD) опытных культур, что

отражало негативную динамику размера биомассы/численности микроорганизмов в присутствии данного пептида (рис. 1). Так, у *K. pneumoniae* через 4 часа культивирования с синтетическим пептидом ZP2 было отмечено снижение OD бульонных культур в 2,8 раза, у *C. freundii* – в 2,7 раза, а у *S. maltophilia* – в 2,0 раза. К 24 часам культивирования разница тестируемых культур между контролем и опытом по этому показателю увеличивалась у изолятов *C. freundii* в 3,2 раза, у *K. pneumoniae* в 4,0 раза, у *S. maltophilia* в 4,2 раза.

Индекс ингибирования (ИИ) роста культур в опыте с пептидом ZP2 (в конечной концентрации 5 мкг/мл) через 4 часа культивирования был относительно высоким и составлял от 51,4% у *S. maltophilia* до 64% у *C. freundii*. Через 24 ч инкубирования ИИ увеличился до 68% у *C. freundii* и 75-77% у *K. pneumoniae* и *S. maltophilia*. Таким образом, даже такая низкая концентрация пептида ZP2, как 5 мкг/мл способна значительно тормозить рост бульонных культур хирургических штаммов *K. pneumoniae*, *C. freundii* и *S. maltophilia*.

На следующем этапе было изучено влияние пептида ZP2 на способность клинических изолятов грамотрицательных бактерий – возбудителей хирургических инфекций формировать биопленки, поскольку имеются данные о его угнетающем действии на способность клинических штаммов стафилококков образовывать биопленки [6].

Экспериментально установлено, что все изученные хирургические штаммы микроорганизмов были способны к биопленкообразованию, причем максимальная выраженность коэффициента биопленкообразования (КБО, у. е.) была характерна для изолятов *S. maltophilia* и составила $3,24 \pm 0,17$ у. е., у штаммов энтеробактерий *K. pneumoniae* и *C. freundii* КБО достоверно не отличался между собой и составлял соответственно $1,86 \pm 0,22$ и $1,97 \pm 0,49$ у. е. (рис. 2).

При изучении влияния пептида zp2 в концентрации 5 мкг/мл установлено снижение способности к формированию биопленок у изолятов *S. maltophilia* в 1,4 раза относительно контроля ($p \leq 0,05$), у клинических штаммов *K. pneumoniae* и *C. freundii* достоверных изменений выраженности указанного признака выявлено не было (рис. 2).

В то же время использованная в опытах концентрация пептида zp2 (5 мкг/мл) вызывала разрушение уже сформированных биопленок, о чем свидетельствует снижение в опыте относительно контроля выраженности КБО у *C. freundii* в 3,1 раза ($0,64 \pm 0,02$), а у изолятов *K. pneumoniae* и *S. maltophilia* в 2,4 раза (до $0,79 \pm 0,08$ и $1,42 \pm 0,07$ соответственно) (рис. 2).

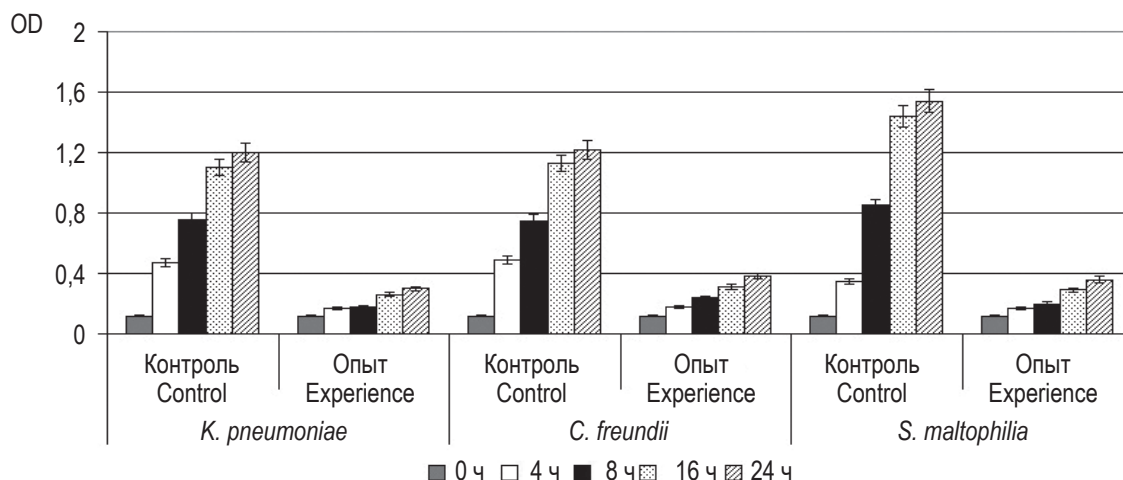


Рисунок 1. Динамика роста биомассы (OD) бульонных культур микроорганизмов в контроле (без пептида ZP2) и опыте (с пептидом ZP2)

Примечание. * – $p < 0,001$.

Figure 1. Dynamics of biomass growth (OD) of broth cultures of microorganisms in control (without ZP2 peptide) and experiment (with ZP2 peptide)

Note. *, $p < 0.001$.

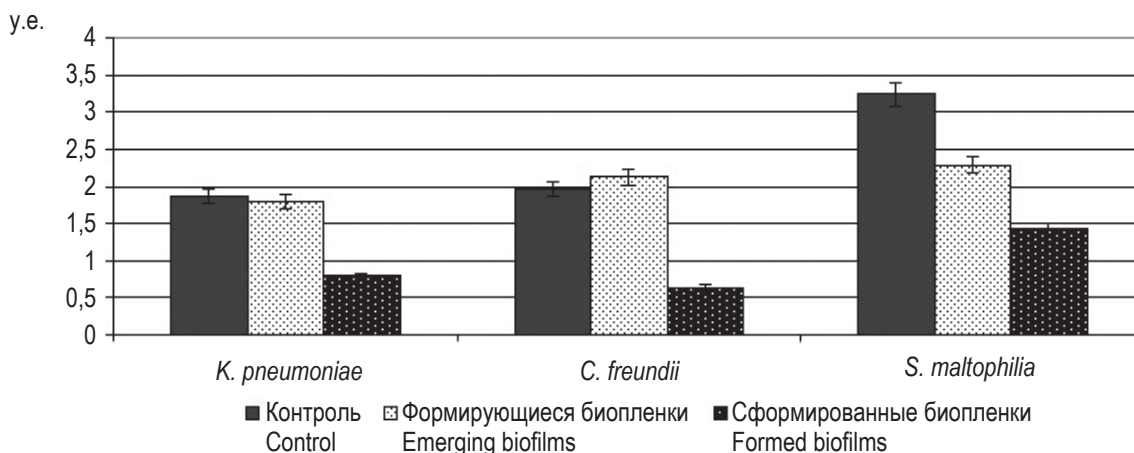


Рисунок 2. Влияние пептида ZP2 на биопленкообразование (КБО, у. е.) бульонных культур микроорганизмов

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Figure 2. Effect of the ZP2 peptide on biofilm formation (BFI, c. u.) of broth cultures of microorganisms

Note. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Заключение

Полученные результаты показывают, что синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2 в концентрации 5 мкг/мл способен подавлять развитие в жидкой питательной среде всех изученных бактериальных популяций хирургических

штаммов грамотрицательных бактерий. Проведенный эксперимент не выявил видоспецифических особенностей влияния пептида ZP2 на развитие бактериальных популяций, что, очевидно, свидетельствует об общем механизме ингибирующего действия указанного пептида на микроорганизмы данной видовой принадлежности.

Вместе с тем показано видоспецифическое действие пептида ZP2 в отношении способно-

сти хирургических штаммов изученных бактерий формировать биопленки. Так, пептид ZP2 достоверно подавлял биопленкообразование неферментирующих грамотрицательных бактерий вида *S. maltophilia* ($p < 0,05$), но существенно не изменял биопленкообразующую способность хирургических изолятов таких энтеробактерий, как *K. pneumoniae* и *C. freundii*. Указанный факт требует проведения специальных исследований по выявлению механизмов регуляторного воздействия пептида ZP2 на биопленкообразование микроорганизмов с учетом их видовой принадлежности.

Биопленки как сообщества микроорганизмов, адгезированных на биотической или абиотической поверхности и друг к другу, заключенных в синтезированный ими биополимерный матрикс, играют важную роль патогенезе многих инфекций, в том числе хирургического профиля. В биоматериале хронических ран биопленки обнаруживаются в 60%, а свежих раневых дефектов – лишь в 6% случаев [1, 14]. Биопленки, которые уменьшают восприимчивость бактерий к антимикробным препаратам в 100-1000 раз, могут быть разрушены при механическом воздей-

ствии (в частности, при хирургической обработке раны), но спустя сутки оставшиеся колонии способны вновь восстановить утраченную структуру [16].

В этой связи важно подчеркнуть, что пептид ZP2 был способен разрушать/«дезинтегрировать» уже сформированные биопленки у изученных хирургических штаммов микроорганизмов. Полученные результаты вызывают особый интерес, так как известно, что микроорганизмы в составе одно- и многовидовых биопленок не только обладают повышенной резистентностью к антибиотикам и дезинфектантам, но и являются возбудителями тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний [2].

Полученные экспериментальные данные расширяют спектр потенциального клинического применения синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептида ZP2, а его использование в составе новых лекарственных средств может быть эффективным в борьбе с антибиотикорезистентными возбудителями хирургических инфекций.

Список литературы / References

1. Бублик Е.В., Коршунова Ю.В., Крупинова Ю.А., Морозова О.А. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка FIBROCLEAN AG: какие преимущества? // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко, 2015. Т. 2, № 1. С. 20-25. [Bublik E.V., Korshunova Yu.V., Krupinova Yu.A., Morozova O.A. Pathogenetic aspects of local treatment of diabetic foot syndrome. The new alginate bandage FIBROCLEAN AG: what are the advantages? Rany i raneyve infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchionka = Wounds and Wound Infections. Kostyuchionok Journal, 2015, Vol. 2, no. 1, pp. 20-25. (In Russ.)]
2. Бухарин О.В. Инфекционная симбиология // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2015. № 4. С. 4-9. [Bukharin O.V. Infectious symbiolygy. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2015, no. 4, pp. 4-9. (In Russ.)]
3. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Влияние *in vitro* препарата лейкоцитарного катионного белка «Интерцид» на *Escherichia coli* // Антибиотики и химиотерапия, 2000. № 45 (1). С. 16-20. [Bukharin O.V., Gritsenko V.A. *In vitro* influence of the leukocyte cationic protein preparation "Intertsid" on *Escherichia coli*. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy, 2000, no. 45 (1), pp. 16-20. (In Russ.)]
4. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Мругова Т.М., Гриценко В.А. Антибактериальная активность косметического средства «Ацеграм» в отношении грамотрицательных микроорганизмов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2017. № 4. 13 с. [Электронный ресурс]. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapaeva Ya.V., Belozerceva Yu.P., Mrugova T.M., Gritsenko V.A. Antibacterial activity of the cosmetic product "Acegram" against gram-negative microorganisms. Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2017, no. 4, 13 p. [Electronic resource]. (In Russ.)]
5. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Гриценко В.А. Оценка влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – ZP2 на рост и биопленкообразование клинических изолятов энтеробактерий *in vitro* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2018. № 4. 17 с. [Электронный ресурс]. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapaeva Yu.V., Belozerceva Yu.P., Gritsenko V.A. Assessment of the influence of the synthetic peptide of the active center of the granulocetrine-macrophage colony-stimulating factor – ZP2 on the growth and biofilm formation of clinical isolates of enterobacteria *in vitro*. Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018, no. 4. 17 p. [Electronic resource]. (In Russ.)]
6. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукарт В.В., Гриценко В.А., Тяпаева Я.В., Черешнев В.А. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетиче-

ского аналога активного центра гранулоцитарномacroфагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 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., Dukart V.V., Gricenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Chereshnev V.A. The phenomenon of a unique immunobiological property of a 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 of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2016, no. 2, 30 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf> (In Russ.)]

7. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Лаврентьева И.Н., Сухобаевская Л.П., Гриценко В.А. Исследование спектра иммунобиологической активности синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для расширения возможностей создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11(20). № 3. С. 377-380. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Lavrent'eva I.N., Suhobaevskaya L.P., Gritsenko V.A. Study of the spectrum of immunobiological activity of the synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as the basis for expanding the possibilities of creating new generation cosmetics with combined effects. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 3, pp. 377-380. (In Russ.)]

8. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами – АЦЕГРАМ-ГЕЛЬ и АЦЕГРАМ-СПРЕЙ // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10 (19). № 3. С. 269-272. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. Synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as the basis for the creation of new generation cosmetics with combined effects – ACEGRAM-GEL and ACEGRAM-SPRAY. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10 (19), no. 3, pp. 269-272. (In Russ.)]

9. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Косякова К.Г., Каменева О.А., Баранцевич Е.П. Энтеробактерии – возбудители гнойно-септических инфекций в стационарах Санкт-Петербурга // Бактериология, 2017. Т. 2, № 3. С. 69-70. [Kozlova N.S., Barancevich N.E., Kosyakova K.G., Kameneva O.A., Barancevich E.P. Enterobacteria are the causative agents of purulent-septic infections in hospitals in St. Petersburg. *Bakteriologiya = Bacteriology*, 2017, Vol. 2, no. 3, pp. 69-70. (In Russ.)]

10. Козлова Н.С., Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Голубева Ю.В., Григорьева Л.Г. Структура энтеробактерий – возбудителей гнойно-септических инфекций в психиатрической больнице и их устойчивость к антимикробным препаратам // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, 2018. Т.13, № 1. С. 291-297. [Kozlova N.S., Pilipenko S.B., Mamonova E.A., Golubeva Yu.V., Grigor'eva L.G. The structure of enterobacteria – causative agents of purulent-septic infections in a psychiatric hospital and their resistance to antimicrobial drugs. *Zdorovye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*, 2018, Vol. 13, no. 1, pp. 291-297. (In Russ.)]

11. Метляева А.В., Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Голубева Ю.В., Григорьева Л.Г., Варгасова В.С. Видовой состав энтеробактерий – возбудителей госпитальных гнойно-септических инфекций в психиатрическом стационаре // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, 2019. Т.14, № 1. С. 488-493. [Metlyayeva A.V., Pilipenko S.B., Mamonova E.A., Golubeva YU.V., Grigor'eva L.G., Vargasova V.S. Species composition of enterobacteria – causative agents of hospital purulent-septic infections in a psychiatric hospital. *Zdorovye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*, 2019, Vol. 14, no. 1, pp. 488-493. (In Russ.)]

12. Насер Н.Р., Шляпникова С.А. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций, вызванными карбапенемрезистентными энтеробактериями // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2023. Т.18, № 1. С. 91-93. [Naser N.R., Shlyapnikova S.A. Optimization of antibacterial therapy for infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = N. Pirogov Bulletin of the National Medical and Surgical Center*, 2023, Vol. 18, no. 1, pp. 91-93. (In Russ.)]

13. Степин А.В. Этиология инфекции хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение // Российский медицинский журнал, 2022. № 7. С. 2-6. [Stepin A.V. Etiology of surgical infection after open heart surgery: single-center ten-year follow-up. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2022, no. 7, pp. 2-6. (In Russ.)]

14. Чекмарева И.А., Митиш В.А., Паклина О.В., Блатун Л.А., Пасхалова Ю.С., Ушаков А.А., Терехова Р.П., Гордиенко Е.Н., Соков С.Л., Муньос Сепеда П.А., Качанжи А.П. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VERSAJET™ в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2015. Т. 2, № 3. С. 8-20. [Chekmareva I.A., Mitish V.A., Paklina O.V., Blatun L.A., Paskhalova Y.S., Ushakov A.A., Terekhova R.P., Gordienko E.N., Sokov S.L., Munoz Cepeda P.A., Kachanzhi A.P. Morphological evaluation of the effectiveness

of the VERSAJET[®] hydrosurgical system in combination with combined antibacterial therapy in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome with biofilm forms of bacteria. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchionka = Wounds and Wound Infections. Kostyuchionok Journal*, 2015, Vol. 2, no. 3, pp. 8-20 (In Russ.)]

15. Christensen G.D., Simpson W.A., Younger J.J., Baddour L.M., Barrett F.F., Melton D.M., Beachey E.H. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J. Clin Microbiol.*, 1985, no. 22, pp. 996-1006.

16. Percival S.L. Biofilms in infection prevention and control. *A Health-care Handbook*. Academic Press, 2014; pp. 127-139.

17. Stepanovic S., Vukovic D., Hola V., Di Bonaventura G., Djukić S., Cirković I., Ruzicka F. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*, 2007, no. 115, pp. 891-899.

Авторы:

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

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

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

Гриценко В.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ИКВС УрО РАН — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Authors:

Pashinina O.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, ICIS, Ural Branch, Russian Academy of Sciences — a separate structural unit of the 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, ICIS, Ural Branch, Russian Academy of Sciences — a separate structural unit of the 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, ICIS, Ural Branch, Russian Academy of Sciences — a separate structural unit of the Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Gritsenko V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, ICIS, Ural Branch, Russian Academy of Sciences — a separate structural unit of the Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 11.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 11.04.2024