

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА – ZP2 НА РОСТОВЫЕ СВОЙСТВА *CORYNEBACTERIUM* SPP.

Гриценко В.А., Морозова Н.В., Гладышева И.В., Черкасов С.В.

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

Резюме. Цель – изучить влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ZP2 на ростовые свойства и биопленкообразование микроорганизмов рода *Corynebacterium* spp.

Опыты *in vitro* проведены на 13 изолятах *Corynebacterium* spp., включая *C. amycolatum* (n = 7), *C. propinquum* (n = 2) и *C. pseudodiphtheriticum* (n = 4)), выделенных ранее от здоровых лиц и хранящихся в Сетевой коллекции симбиотических микроорганизмов и их консорциумов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Влияние различных концентраций пептида ZP2 на ростовые свойства (прирост планктонной культуры и биопленкообразование) тест-штаммов оценивали в 96-луночных полистироловых планшетах. Угнетающее действие пептида ZP2 на прирост планктонной культуры оценивали по Индексу ингибирования (%), на биопленкообразование – по Степени ингибирования биопленкообразования (%).

Экспериментально установлено, что через 2, 4, 6 и 24 часа наблюдалось дозо-зависимое ингибирование прироста планктонной культуры всех исследуемых штаммов бактерий под влиянием различных концентраций ZP2 (0,5-2,0 мкг/мл). При этом ингибирующий эффект пептида ZP2 зависел как от его концентрации в среде культивирования, так и от фазы роста тест-штамма бактерий. Максимальное ингибирование прироста планктонной культуры всех исследуемых бактериальных штаммов под влиянием различных концентраций пептида ZP2 наблюдалось через 24 часа и составило у *C. amycolatum* от 89,3±1,9 до 94,1±1,8%, у *C. propinquum* от 90,0±0,6 до 96,7±0,3%, у *C. pseudodiphtheriticum* от 92,2±2,1 до 95,1±1,3. Пептид ZP2 также оказывал существенное влияние на биопленкообразование всех исследуемых тест-культур. Снижение биопленкообразования зависело от концентрации пептида и со-

Адрес для переписки:

Гриценко Виктор Александрович
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза
Уральского отделения Российской академии наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11.
Тел.: 8 (3532) 77-05-12.
E-mail: vag59@mail.ru

Address for correspondence:

Viktor A. Gritsenko
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis
11 Pionerskaya St
Orenburg
460000 Russian Federation
Phone: +7 (3532) 77-05-12.
E-mail: vag59@mail.ru

Образец цитирования:

В.А. Гриценко, Н.В. Морозова, И.В. Гладышева, С.В. Черкасов «Оценка влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – ZP2 на ростовые свойства *Corynebacterium* spp.» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 441-448.
doi: 10.46235/1028-7221-16862-AOT

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

For citation:

V.A. Gritsenko, N.V. Morozova, I.V. Gladysheva, S.V. Cherkasov “Assessment of the influence of synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophagal colony-stimulating factor – ZP2 on the growth properties of *Corynebacterium* spp.”, Russian Journal of Immunology/ Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 441-448. doi: 10.46235/1028-7221-16862-AOT

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

DOI: 10.46235/1028-7221-16862-AOT

ставило у *C. amycolatum* от 62,4% до 78,4%, у *C. propinquum* от 70,9 до 79,6% и у *C. pseudodiphtheriticum* от 76 до 82,7%.

Таким образом, выявлено антибактериальное действие пептида ZP2 в отношении изученных штаммов коринебактерий видов *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*. По имеющимся данным, пептид ZP2 является препаратом с широким спектром действия, оказывающим ингибирующее влияние не только на изученные актинобактерии, но и, согласно литературным данным, на стафилококки и энтеробактерии. Важной перспективой исследования является раскрытие механизма антибактериального действия пептида ZP2 с характеристикой эффективной концентрации вещества в отношении патогенов и представителей нормофлоры.

Ключевые слова: *Corynebacterium amycolatum*, *C. propinquum*, *C. pseudodiphtheriticum*, синтетический пептид ZP2, антибактериальное действие, биопленкообразование

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF SYNTHETIC PEPTIDE OF THE ACTIVE CENTER OF GRANULOCYTE-MACROPHAGAL COLONY-STIMULATING FACTOR – ZP2 ON THE GROWTH PROPERTIES OF *CORYNEBACTERIUM* SPP.

Gritsenko V.A., Morozova N.V., Gladysheva I.V., Cherkasov S.V.

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

Abstract. The goal is to study the effect of the synthetic peptide of the active center of the granulocyte-macrophage coline-stimulating factor ZP2 on the growth properties and biofilm formation of microorganisms of the genus *Corynebacterium* spp. In vitro experiments were carried out on 13 isolates of *Corynebacterium* spp., including *C. amycolatum* (n = 7), *C. propinquum* (n = 2) and *C. pseudodiphtheriticum* (n = 4)), previously isolated from healthy individuals and are part of the Network Collection of Symbiotic Microorganisms and Their Consortia of the Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS (Orenburg, Russia). The effect of different concentrations of the ZP2 peptide on the growth properties (planktonic culture growth and biofilm formation) of test strains was assessed in 96-well polystyrene plates. The inhibitory effect of the ZP2 peptide on the growth of planktonic culture was assessed by the Inhibition Index (%), on biofilm formation – by the Degree of Inhibition of Biofilm Formation (%). It was experimentally established that after 2, 4, 6 and 24 hours, a dose-dependent inhibition of the growth of planktonic cultures of all studied bacterial strains was observed under the influence of various concentrations of ZP2 (0.5-2.0 µg/ml). In this case, the inhibitory effect of the ZP2 peptide depended both on its concentration in the cultivation medium and on the growth phase of the test strain of bacteria. The maximum inhibition of the growth of planktonic culture of all studied bacterial strains under the influence of various concentrations of the ZP2 peptide was observed after 24 hours and ranged from 89.3±1.9 to 94.1±1.8% in *C. amycolatum*, and in *C. propinquum* from 90.0±0.6 to 96.7±0.3%, in *C. pseudodiphtheriticum* from 92.2±2.1 to 95.1±1.3. The ZP2 peptide also had a significant effect on biofilm formation in all test cultures studied. The reduction in biofilm formation depended on the concentration of the peptide and ranged from 62.4 to 78.4% in *C. amycolatum*, from 70.9 to 79.6% in *C. propinquum*, and from 76 to 82.7% in *C. pseudodiphtheriticum*.

Thus, the antibacterial effect of the ZP2 peptide was revealed against the studied strains of corynebacteria species *C. amycolatum*, *C. propinquum* and *C. pseudodiphtheriticum*. According to available data, the ZP2 peptide is a drug with a wide spectrum of action that has an inhibitory effect not only on the studied actinobacteria, but also, according to literature data, on staphylococci and enterobacteria. An important prospect of the study is to reveal the mechanism of the antibacterial action of the ZP2 peptide with the characteristics of the effective concentration of the substance against pathogens and representatives of normal flora.

Keywords: *Corynebacterium amycolatum*, *C. propinquum*, *C. pseudodiphtheriticum*, synthetic peptide ZP2, antibacterial effect, biofilm formation

Введение

В последние десятилетия внимание ученых ведущих стран мира привлекают исследования препаратов на основе антимикробных пептидов, которые рассматриваются в качестве альтернативы традиционным антибиотикам [13]. Известно, что антимикробные пептиды обладают слабой антимикробной активностью, но выраженным иммуномодулирующим эффектом при вторжении в организм хозяина патогенных микроорганизмов или вирусов. Они не активируют адаптивный иммунитет, а скорее повышают его эффективность за счет адьювантной активности [12, 17].

В отношении бактерий, действие антимикробных пептидов до конца не изучено, однако показано, что их основными мишенями являются клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана и внутриклеточные молекулы [11, 14]. Одним из хорошо изученных антимикробных пептидов является синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – пептид ZP2 [4]. Ранее было установлено, что данный пептид проявляет плейотропные эффекты, обладая не только иммуностимулирующими и репаративными свойствами, но и антимикробной активностью, в отношении оппортунистических патогенов [2, 3]. Однако на сегодняшний день остается не изученным влияние синтетического пептида ZP2 на представителей нормофлоры, в частности коринебактерий.

Известно, что микроорганизмы рода *Corynebacterium* являются резидентными представителями индигенной флоры тела человека [8]. В последнее время появляется все больше исследований о важной роли отдельных видов коринебактерий в поддержании колонизационной резистентности различных биотопов тела человека. Так, *Corynebacterium glutamicum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. accolens*, *C. parvum* [7, 8, 9] рассматриваются в качестве симбиотически-значимых микроорганизмов, обладающих антимикробной активностью по отношению к условно-патогенным бактериям. В то же время установлено, что у иммуносупрессированных пациентов представители данного рода могут вызывать различные тяжелые заболевания [16].

Цель исследования – оценить влияние синтетического пептида ZP2 на ростовые свойства и биопленкообразование микроорганизмов рода *Corynebacterium* spp., выделенных из различных биотопов тела человека.

Материалы и методы

Объектами исследования служили 13 штаммов бактерий рода *Corynebacterium*, а именно ви-

дов *C. amycolatum* (n = 7), *C. propinquum* (n = 7) и *C. pseudodiphtheriticum* (n = 4), выделенных ранее от здоровых лиц (влагалище, кожа, верхние дыхательные пути) и хранящихся в Сетевой коллекции симбиотических микроорганизмов и их консорциумов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – обособленного структурного подразделения ОФИЦ УрО РАН (Оренбург, Россия),

Ранее выделенные штаммы коринебактерий были идентифицированы с помощью масс-спектрометрии с матричной лазерной десорбцией и ионизацией, и временем пролета (MALDI-TOF). Микроорганизмы хранили в сердечно-мозговом бульоне (СМБ) (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Мумбаи, Индия, Мэриленд, США), содержащем 20% (по объему) глицерина, при -80 °С. Для эксперимента штаммы выращивали в СМБ при 37 °С в течение 24 часов и однократно субкультивировали в той же среде при 37 °С в течение 24 часов перед использованием.

Исследование влияния синтетического пептида ZP2 на рост планктонной культуры исследуемых штаммов производилось согласно методике [1] с незначительными изменениями в следующем порядке: аликвоты по 25 мкл суточных агаровых культур (5×10^8 КОЕ/мл), приготовленных на изотоническом растворе NaCl, переносили в лунки 96-луночного планшета и добавляли по 225 мкл СМБ с пептидом ZP2 (в конечных концентрациях: 0,5; 1,0 и 2,0 мкг/мл). Контрольные лунки содержали тестируемый штамм и СМБ. После инкубирования в течение 24 часов при 37 °С, измеряли оптическую плотность культур (ОД) при длине волны (λ) 492 нм на спектрофотометре StatFax 2100 (США). ОД культур замерялась на 0 (исходное значение), 2, 4, 6 и 24 часах инкубации.

Влияние пептида ZP2 на рост планктонной культуры исследуемых штаммов бактерий рассчитывали по формуле [1]:

$$\text{ИИ} = (\text{ОДк} - \text{ОДо}) / \text{ОДк} \times 100\%,$$

где ИИ – Индекс ингибирования (%); ОДк и ОДо – оптическая плотность контроля и опыта соответственно. Индекс ингибирования оценивался через 2, 4, 6 и 24 часа.

Изучение влияния синтетического пептида ZP2 на биопленкообразование (БПО) исследуемых тест-культур определяли с помощью «планшетного метода» с незначительными модификациями [15]. Аликвоты по 25 мкл суточных агаровых культур (5×10^8 КОЕ/мл), приготовленных на изотоническом растворе NaCl, переносили в каждую лунку 96-луночного планшета и добавляли по 225 мкл ZP2 (в концентрациях: 0,5; 1,0 и 2,0 мкг/мл, предварительно разведен-

ных в СМБ). Контрольные лунки содержали тестируемый штамм и СМБ. После инкубирования в течение 24 часов при 37 °С среду сливали, а планктонные клетки удаляли из каждой лунки путем двойной осторожной промывки стерильным фосфатно-солевым буфером (PBS). После этого биопленки фиксировали 200 мкл метанола в течение 10 мин, окрашивали 200 мкл 0,1% кристаллического фиолетового в течение 10 мин и аккуратно трижды промывали водой. Кристаллический фиолетовый, прикрепленный к образцам биопленок, растворяли в 200 мкл 95% этанола. Оптическую плотность (ОД, у.е.) 125 мкл экстрактов измеряли при 540 нм с использованием микропланшетного спектрофотометра StatFax 2100 (США) как величину, отражающую выраженность биопленки. Ингибирование биопленки (%) рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Степень ингибирования БПО (\%)} = (1 - \text{ОД}_0 / \text{ОД}_k) \times 100,$$

где ОД₀ – оптическая плотность опыта (СМБ, содержащий различные концентрации пептида ZP2), ОД_к – оптическая плотность контроля (СМБ без пептида ZP2).

Все эксперименты повторялись трижды. Экспериментальные данные обработаны методами вариационной статистики с вычислением из 3 измерений средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$). О достоверности отличий между контролем и опытом судили по критерию Стьюдента – t [6].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты в эксперименте *in vitro* свидетельствовали, что внесенный в жидкую питательную среду синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ – ZP2 ингибировал рост изученных изолятов *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*, дозо-зависимо снижая биомассу, оцениваемую по величине оптической плотности контрольных и опытных культур в динамике их развития (рис. 1). При этом ингибирующий эффект пептида ZP2 в отношении *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum* зависел как от концентрации фактора в среде культивирования, так и от фазы роста изолятов бактерий (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ИНДЕКС ИНГИБИРОВАНИЯ (ИИ, %) РОСТА ШТАММОВ *C. AMYCOLATUM*, *C. PROPINQUUM* И *C. PSEUDODIPHThERICUM* ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ZP2

TABLE 1. INHIBITION INDEX (AI, %) OF GROWTH OF STRAINS *C. AMYCOLATUM*, *C. PROPINQUUM* AND *C. PSEUDODIPHThERICUM* UNDER THE INFLUENCE OF VARIOUS CONCENTRATIONS OF ZP2

Время культивирования Cultivation time	Индекс ингибирования (ИИ,%) роста бактерий при разных концентрациях ZP2 в питательной среде Bacterial growth inhibition index (II,%) at different concentrations of ZP2 in the nutrient medium								
	0,5 мкг/мл 0.5 µg/mL			1,0 мкг/мл 1.0 µg/mL			2,0 мкг/мл 2.0 µg/mL		
	<i>C. amycolatum</i>	<i>C. propinquum</i>	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	<i>C. amycolatum</i>	<i>C. propinquum</i>	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	<i>C. amycolatum</i>	<i>C. propinquum</i>	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>
2 часа 2 hours	10,2±1,8*	8,1±2,3	11,0±0,8*	7,4±1,8	15,1±0,5*	17,0±1,3*	2,0±0	5,1±0,5	3,3±0,8
4 часа 4 hours	34,5±3,5*	34,8±1,3*	38,5±1,2*	38,5±7,5*	37,0±2,5*	40,8±2,1*	35,1±2,1*	40,5±1,5*	43,3±0,9*
6 часов 6 hours	17,3±4,1*	12,0±2,8*	19,3±2,3*	18,9±1,8*	16,3±1,6*	18,6±1,5*	45,3±1,5*	35,6±2,5*	58,2±0,9*
24 часа 24 hours	89,3±1,9*	90,0±0,6*	92,2±2,1*	92,0±2,5*	90,0±1,3*	95,1±1,3*	94,1±1,8*	96,7±0,3*	92,3±0,8*

Примечание. * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$).

Note. *, significant differences from control ($p < 0.05$).

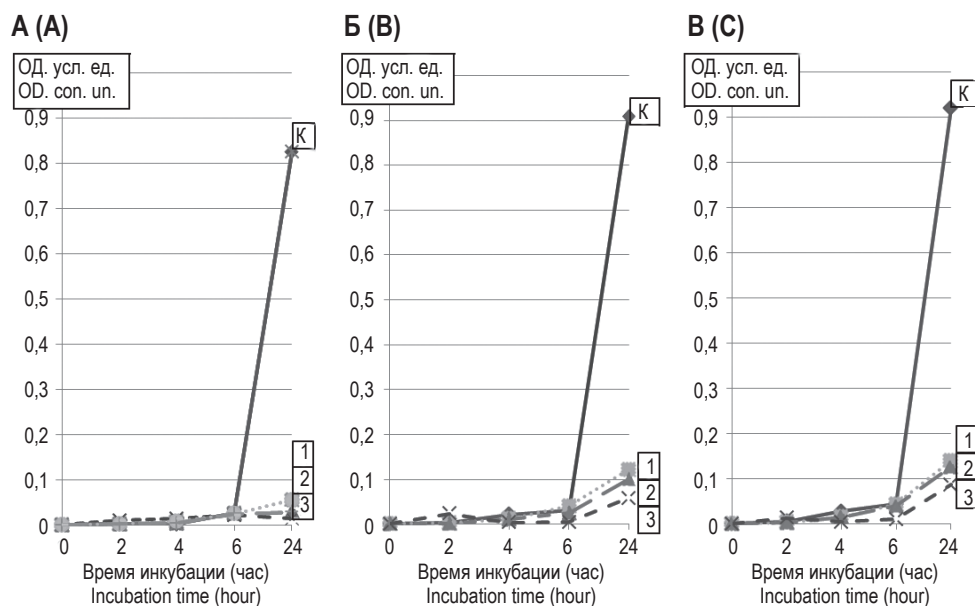


Рисунок 1. Рост штаммов *C. amycolatum* (А), *C. propinquum* (Б) и *C. pseudodiphtheriticum* (В) под влиянием различных концентраций ZP2

Примечание. 1 – 0,5 мкг/мл; 2 – 1,0 мкг/мл; 3 – 2,0 мкг/мл; К – контроль.

Figure 1. Growth of strains *C. amycolatum* (A), *C. propinquum* (B), and *C. pseudodiphtheriticum* (C) under the influence of different concentrations of ZP2

Note. 1, 0.5 µg/ml; 2, 1.0 µg/ml; 3, 2.0 µg/ml; K, control.

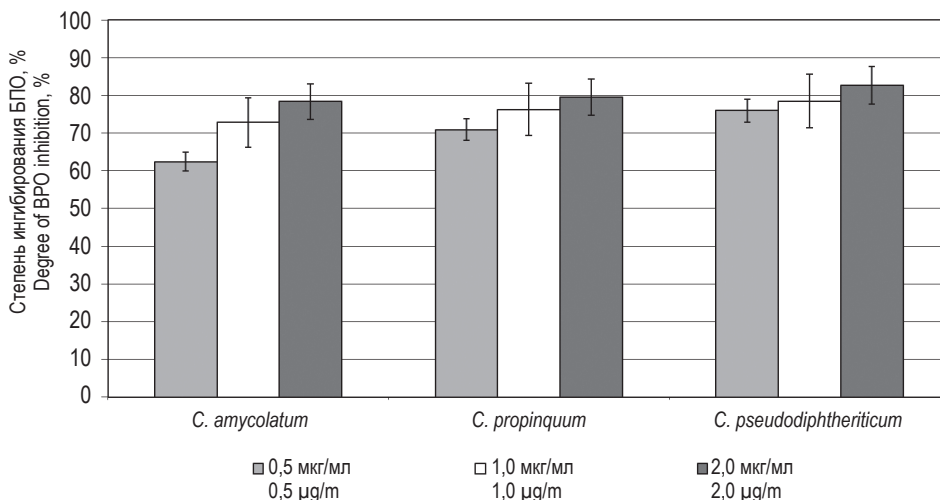


Рисунок 2. Степень ингибирования биопленкообразования штаммов *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum* в зависимости от концентрации пептида ZP2

Figure 2. Degree of inhibition of biofilm formation of *C. amycolatum* strains, *C. propinquum* and *C. pseudodiphtheriticum* in depending on the concentration of the ZP2 peptide

Следует отметить, что через 2 часа инкубирования *Corynebacterium* spp. в присутствии пептида ZP2 заметного снижения прироста планктонной культуры микроорганизмов не наблюдалось. Более того, в отношении *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum* регистрировалась слабо выраженная ($2,0 \pm 0$; $5,1 \pm 0,5$ и $3,3 \pm 0,8\%$ соответственно) стимуляция роста бактерий под действием пептида ZP2 в концентрации 2,0 мкг/мл. Установлено, что в диапазоне изученных кон-

центраций ZP2 (0,5-2,0 мкг/мл) индекс ингибирования роста культур *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum* градиентно увеличивался через 4, 6 и 24 часа культивирования, свидетельствуя о дозо-зависимом эффекте влияния данного соединения на прирост планктонной культуры *Corynebacterium* spp. в жидкой питательной среде (СМБ).

Через 24 часа наблюдалось максимальное угнетение прироста планктонной культуры

всех исследуемых штаммов под влиянием различных концентраций пептида ZP2: 0,5; 1,0; 2,0 мкг/мл, что составило соответственно у *C. amycolatum* – 89,3±1,9; 92,0±2,5; 94,1±1,8%, *C. propinquum* – 90,0±0,6; 90,0±1,3; 96,7±0,3%, *C. Pseudodiphtheriticum* – 92,2±2,1; 95,1±1,3; 92,3±0,8%.

Синтетический пептид ZP2 также оказывал существенное ингибирующее влияние на биопленкообразование всех исследуемых культур коринебактерий (рис. 2). Снижение биопленкообразования зависело от концентрации и составило у *C. amycolatum* от 62,4% до 78,4%, у *C. propinquum* от 70,9% до 79,6% и у *C. pseudodiphtheriticum* от 76,0% до 82,7%.

Заключение

Таким образом, выявлено антибактериальное действие синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – пептида ZP2 в отношении изученных штаммов коринебактерий *C. amycolatum*, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*. Указанные микроорганизмы являются представителями нормальной микрофлоры различных биотопов тела человека (влагалище, верхние дыхательные пути, кожа и др.), а отдельные штаммы этих видов бактерий в настоящее время рассма-

триваются как перспективные пробиотики, рост и размножение которых может находиться под влиянием пептида ZP2, что необходимо учитывать при использовании в клинической/косметологической практике создаваемых на его основе новых лекарственных препаратов [4].

Безусловный интерес представляют полученные результаты об угнетении пептидом ZP2 способности коринебактерий формировать биопленки, которые обеспечивают микроорганизмам возможность колонизации биотопов и длительной персистенции в них [3, 8]. В будущем следует выяснить, является эффект ингибирования пептидом ZP2 биопленкообразования коринебактериями, сопряженным только с угнетением роста этих микроорганизмов, или он реализуется через иные механизмы воздействия на бактериальные клетки.

По имеющимся данным, пептид ZP2 является препаратом с широким спектром действия, оказывающим ингибирующее влияние не только на изученные актинобактерии, но и, согласно литературным источникам, на стафилококки и энтеробактерии [5]. Важной перспективой дальнейших исследований является раскрытие механизма антибактериального действия пептида ZP2 с характеристикой эффективной концентрации вещества в отношении патогенов и представителей нормофлоры.

Список литературы / References

1. 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 drug "Intertsid" on *Escherichia coli*. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2000, no. 45 (1), pp. 16-20. (In Russ.)]
2. Гриценко В.А., Тяпаева Я.В., Добрынина М.А., Зурочка А.В. Сравнительный анализ бактерицидных свойств синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ – ZP2 в отношении грамотрицательных бактерий разной таксономической принадлежности // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 221-228. [Gritsenko V.A., Tyapayeva Ya.V., Dobrynina M.A., Zurochka A.V. Comparative analysis of the bactericidal properties of the synthetic peptide of the active center of GM-CSF – ZP2 in relation to gram-negative bacteria of different taxonomic affiliations. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 221-228. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1016-CAO.
3. 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. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapayeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Gritsenko V.A. Assessment of the influence of the synthetic peptide of the active center of the *granulocyte-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. (In Russ.)]
4. 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., Chereshevnev V.A. *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues: immunobiological effects and clinical application*. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2021. 288 p.

5. Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зурочка В.А., Гриценко В.А. Чувствительность музейных и клинических штаммов энтеробактерий к синтетическому пептиду активного центра ГМ-КСФ – ZP2 // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 403-410. [Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zurochka V.A., Gritsenko V.A. Sensitivity of museum and clinical strains of enterobacteria to the synthetic peptide of the active center of GM-CSF – ZP2. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 403-410. doi: 10.46235/1028-7221-503-SOA.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometrics]. Moscow: Vysshaya shkola, 1990. 352 p.
7. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *mBio*, 2016, Vol. 7, no. 1, e01725-15. doi: 10.1128/mBio.01725-15.
8. Graevenitz A., Bernard K. "The genus *Corynebacterium*-medical" in *The Prokaryotes*. J. New York, NY: Springer, 2006, pp. 819-842.
9. Kataoka N., Vangnai A.S., Pongtharangkul T., Yakushi T., Wada M., Yokota A., Matsushita K. Engineering of *Corynebacterium glutamicum* as a prototrophic pyruvate-producing strain: characterization of a ramA-deficient mutant and its application for metabolic engineering. *J. Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2019, Vol. 83, no. 2, pp. 372-380.
10. Lappan R., Peacock C.S. *Corynebacterium* and *Dolosigranulum*: future probiotic candidates for upper respiratory tract infections. *Microbiol. Aust.*, 2019, Vol. 40, no. 4, pp. 172-177. Nicias P. Multifunctional host defense peptides: Intracellular-targeting antimicrobial peptides. *FEBS*, 2009, Vol. 276, no. 22, pp. 6483-6496.
11. Oppenheim J.J., Biragyn A., Kwak L.W., Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, no. 62, pp. 17-21.
12. Park S-C., Park Y., and Hahm K-S. The Role of Antimicrobial Peptides in Preventing Multidrug-Resistant Bacterial Infections and Biofilm Formation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, Vol. 12, no. 9, pp. 5971-5992.
13. Pieters R.J., Arnusch C.J., Breukink E. Membrane permeabilization by multivalent anti-microbial peptides. *Protein Pept. Lett.*, 2009, Vol. 16, no. 7, pp. 736-742.
14. Stepanovic S., Vukovic D., Hola V., Djukic S., Cirkovic 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, Vol. 115, no. 8, pp. 891-899.
15. Zasada A.A., Mosie E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infections in human. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2018, no. 66, pp. 472-483.
16. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002, no. 415 (6870), pp. 389-395.

Авторы:

Гриценко В.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Морозова Н.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Authors:

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

Morozova N.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Persistence and Symbiosis of Microorganisms, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Гладышева И.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Черкасов С.В. — д.м.н., член-корр. РАН, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Gladysheva I.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Biomedical Technologies, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Cherkasov S.V., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Laboratory of Biomedical Technologies, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Принята к печати 04.04.2024

Received 01.04.2024
Accepted 04.04.2024