

**РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПЕПТИДОМ ZP2
АНТИЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ**

Пашина О. А.¹,
Пашкова Т. М.¹,
Гриценко В. А.¹

¹ ФГБУН Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург, Россия.

**REGULATION OF ANTI-CYTOKINE ACTIVITY OF
MICROORGANISMS ISOLATED IN POST-OPERATIVE
COMPLICATIONS BY SYNTHETIC PEPTIDE ZP2**

Pashinina O. A. ^a,
Pashkova T. M. ^a,
Gritsenko V. A. ^a

^a Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia.

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 грамотрицательных бактерий разных видов остается малоизученным. **Целью** настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния синтетического пептида ZP2 – аналога активного центра ГМ-КСФ на антицитокиновую активность грамотрицательных бактерий разных видов, выделенных при послеоперационных осложнениях. **Материалы и методы.** В работе использовано 42 клинических изолята грамотрицательных бактерий разных видов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter braakii*, *C. freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. putida*), выделенных от пациентов с послеоперационными осложнениями. В эксперименте микроорганизмы выращивали в мясо-пептонном бульоне (МПБ) с синтетическим пептидом ZP2 при 37°C в течение 24 часов. Антицитокиновую активность (АЦА) в отношении IL-4, IL-8, IL-1RA и TNFα определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки АЦА рассчитывали долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл.

Результаты и обсуждение. В экспериментах *in vitro* исследована способность клинических изолятов грамотрицательных бактерий, выделенных при послеоперационных осложнениях, инактивировать некоторые про- и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-8, IL-1RA, TNFα) и показана ее зависимость от родовой/видовой принадлежности микроорганизмов.

Выявлено, что синтетический пептид ZP2 характеризовался ингибирующим и индифферентным действием в отношении способности клинических штаммов микроорганизмов инактивировать изученные про- и

Russian Journal of Immunology (Russia)

противовоспалительные цитокины. Установлено, что ZP2 обладает модифицирующим потенциалом, который способен изменять как распространенность, так и выраженность антицитокиновой активности клинических изолятов грамотрицательных бактерий, выделенных при послеоперационных осложнениях.

Выводы.

1. Грамотрицательные бактерии, выделенные при послеоперационных осложнениях, способны секретировать соединения, инактивирующие цитокины IL-4, IL-8, IL-1RA, TNF α .

2. Синтетический пептид ZP2 в субингибиторных концентрациях оказывает модифицирующее действие на проявление изученными микроорганизмами антицитокиновой активности. Выявленные в экспериментах *in vitro* модифицирующие эффекты синтетического пептида ZP2 расширяют спектр его потенциального клинического применения.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, грамотрицательные бактерии, антицитокиновая активность, регуляция, синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ – пептид ZP2.

Abstract

The synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), the ZP2 peptide, has a wide range of immunobiological effects, including antibacterial activity. However, its effect (in sub-inhibitory concentrations) on the biological properties of gram-negative bacteria of various species remains poorly understood. The **aim** of this study was to compare the effect of the synthetic peptide ZP2— an analog of the active center of GM-CSF, on the anti-cytokine activity of gram-negative bacteria of various species isolated during postoperative complications. **Materials and methods.** The study used 42 clinical isolates of gram-negative bacteria of various species (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter braakii*, *C. freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. putida*) isolated from patients with postoperative complications. In the experiment, microorganisms were grown in meat-peptone broth (BCH) with synthetic peptide ZP2 at 37 °C for 24 hours. The anti-cytokine activity (ACA) against IL-4, IL-8, IL-1RA and TNF α was determined by enzyme immunoassay (ELISA). To evaluate ACA, the proportion of cytokine inactivation in the experiment relative to the control was calculated and expressed in pg/ml.

Results. In vitro experiments investigated the ability of clinical isolates of gram-negative bacteria, isolated during postoperative complications, to inactivate some pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-8, IL-1RA, TNF α) and demonstrated its dependence on the genus/species of microorganisms.

It was shown that the synthetic peptide ZP2 was characterized by an inhibitory and indifferent effect on the ability of clinical strains of microorganisms to inactivate the studied pro- and anti-inflammatory cytokines. It has been established that ZP2 has a modifying potential that can change both the prevalence and severity of the anti-cytokine activity of clinical isolates of gram-negative bacteria isolated during postoperative complications.

Conclusions.

1. Gram-negative bacteria isolated during postoperative complications are capable of secreting compounds that inactivate cytokines IL-4, IL-8, IL-1RA, TNF α .

2. Synthetic peptide ZP2 in sub-inhibitory concentrations has a modifying effect on the manifestation of anticytokine activity by the studied microorganisms. The modifying effects of synthetic peptide ZP2 revealed in vitro experiments expand the range of its potential clinical application.

Keywords: postoperative complications, gram-negative bacteria, anticytokine activity, regulation, synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2.

1 Введение

В настоящее время одними из наиболее перспективных препаратов являются синтетические пептиды, обладающие широкой биологической активностью. Такие препараты получают из человеческих активных молекул пептидной природы – например синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – ZP2. Пептид ZP2 обладает иммуностимулирующим и репарационным действием, характеризуется антимикробным влиянием на музейные и клинические изоляты грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [2-4]. Синтетический пептид ZP2, обладающий широким спектром иммунобиологических эффектов, является основой косметического средства Ацеграм, которое используется для местного применения в терапевтической и хирургической практике [5].

Установлено, что чаще всего инфекционно-воспалительные процессы ассоциированы с микроорганизмами, обладающими набором факторов персистенции [6, 10]. Так, в настоящее время в научной литературе широко изучается способность микроорганизмов инактивировать про- и противовоспалительные цитокины. Показано, что антицитокиновая активность (АЦА) встречается у микроорганизмов, выделенных при различных инфекционно-воспалительных процессах [6, 7, 10].

Ранее было экспериментально установлено, что синтетический пептид ZP2 способен влиять на выраженность АЦА у клинических изолятов грамположительных и грамотрицательных бактерий разной видовой принадлежности [3, 9] и грибов рода *Candida* [8]. Однако факт влияния ZP2 на АЦА грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов с послеоперационными осложнениями, требует более детального изучения.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния синтетического пептида ZP2 – аналога активного центра ГМ-КСФ на антицитокиновую активность грамотрицательных бактерий разных видов, выделенных при послеоперационных осложнениях.

Материалы и методы

В эксперименты *in vitro* были включены клинические изоляты грамотрицательных бактерий разных видов: *Escherichia coli* (n=6), *Klebsiella pneumoniae* (n=6), *Citrobacter braakii* (n=6), *C. freundii* (n=6), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=6), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), *P. putida* (n=6), выделенные при послеоперационных осложнениях у пациентов с хирургической патологией.

Выделение чистых культур микроорганизмов проводили общепринятым бактериологическим методом, видовую идентификацию осуществляли по прямому белковому профилированию с помощью масс-спектрометра MALDI TOF MS серии Microflex LT (BrukerDaltonics, Германия) и программного обеспечения MaldiBioTyper 3.0.

Для изучения влияния синтетического пептида ZP2 на АЦА клинических изолятов грамотрицательных бактерий проводили культивирование 1 мл взвеси бактерий в физиологическом растворе с 1 мл раствора пептида ZP2 с концентрацией 0,1 мкг/мл в 2 мл МПБ при 37°C в течение 24 ч. В качестве контроля использовали пробы без добавления пептида ZP2. Затем контрольные и опытные пробы центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, супернатант сливали, добавляли к осадку 2 мл МПБ и ресуспензировали.

АЦА в отношении IL-8, IL-4, TNF α и IL-1RA определяли ИФА по известной методике в оригинальной модификации с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) [1]. Для этого в центрифужные пробирки вносили в соотношении 1:1 взвесь бактерий и растворы соответствующих цитокинов, пробы инкубировали в течение 2 часов при 37°C. После инкубации реакцию останавливали на холоде, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин (+4 °C) и отбирали супернатанты. В качестве контроля использовали растворы цитокинов в физиологическом растворе. Конечная концентрация цитокинов в опытных и контрольных пробах составляла для IL-8 – 62,5 пг/мл, IL-4 – 28,6 пг/мл, TNF α – 41,6 пг/мл, IL-1RA – 416,6 пг/мл.

Результаты учитывали на фотометре StatFax 2100 (США) при длине волны 450 нм. Для оценки АЦА клинических изолятов грамотрицательных бактерий, вычисляли долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл.

Полученные данные обработаны с помощью вариационной статистики.

Результаты

Полученные данные свидетельствовали, о том, что штаммы бактерий, выделенные при послеоперационных осложнениях, способны секретировать соединения, инактивирующие IL-8, IL-4, TNF α и IL-1RA (рис. 1). При этом наблюдалась межвидовая вариабельность как по наличию и частоте встречаемости, так и по выраженности указанного признака.

Так, показано, что 33,3% изолятов *E.coli* и *C. braakii*; 50% штаммов *P. aeruginosa* и 66,7% штаммов *S. maltophilia* были способны инактивировать IL-8 со средним значением выраженности признака $53,3 \pm 2,8$ пг/мл. Минимальное значение антицитокиновой активности было характерно для изолятов *P. aeruginosa* ($38,7 \pm 2,8$ пг/мл), а максимальное – для штаммов *E. coli* ($62,0 \pm 1,4$ пг/мл).

Под действием синтетического пептида ZP2 количество штаммов *E. coli* и *P. aeruginosa*, обладающих АЦА в отношении IL-8, не изменялось, а выраженность признака оставалась на прежнем уровне, что указывало на индифферентность данных бактерий к влиянию указанного пептида. Напротив, 66,7% штаммов *S. maltophilia*, проявляющие АЦА к IL-8, под влиянием синтетического пептида ZP2 теряли такую способность. Число штаммов *C. braakii*, характеризующихся наличием АЦА в отношении IL-8, под влиянием ZP2 увеличивалось вдвое – с 33,3 до 66,7%, хотя выраженность признака значимо не изменялась.

По 33,3% штаммов *E. coli* и *P. putida* и 66,7% изолятов *K. pneumonia* обладали АЦА к IL-1RA, среднее значение признака составило $347,3 \pm 7,6$ пг/мл. Действие пептида ZP2 приводило к ингибированию АЦА в отношении

IL-1RA у всех штаммов клебсиелл и псевдомонад, но не изменяло распространенность и выраженность признака среди эшерихий.

Показано, что 33,3% штаммов *E. coli*, 66,7% изолятов *K. pneumonia*, *S. maltophilia* и *C. freundii* и все штаммы *P. aeruginosa*, *P. putida* и *C. braakii* проявляли АЦА в отношении IL-4. Среднее значение признака составило $26,5 \pm 2,2$ пг/мл, при этом разброс значений был не значительным – минимум был характерен для штаммов *C. freundii* ($24,8 \pm 2,5$ пг/мл), максимум – для изолятов *P. putida* ($30,0 \pm 2,4$ пг/мл). После влияния ZP2 количество штаммов *P. aeruginosa*, *P. putida*, *C. braakii* и *C. freundii*, способных инактивировать IL-4 не изменилось, а количество изолятов *E. coli*, *K. pneumonia* и *S. maltophilia* с данной активностью увеличилось до 100%. При этом достоверных изменений выраженности АЦА в отношении IL-4 не было выявлено, за исключением штаммов *P. putida*, выраженность признака у которых снизилась в 1,6 ($p < 0,01$).

Треть штаммов *P. putida*, *C. braakii*, *C. freundii* и *S. maltophilia*; 66,7% изолятов *E. coli* и 100% *P. aeruginosa* обладали АЦА в отношении TNF α . Среднее значение признака составило $34,9 \pm 3,4$ пг/мл. Минимальное значение АЦА в отношении TNF α отмечалось у штаммов *E. coli* ($25,4 \pm 3,4$ пг/мл), максимальное – у изолятов *P. putida* ($40,9 \pm 3,4$ пг/мл). В результате действия пептида ZP2 число штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. braakii* с данной способностью снижалось до 0. С другой стороны, пептид ZP2 увеличивал количество изолятов *S. maltophilia* и *P. putida*, способных инактивировать TNF α до 66,7 и 100% соответственно, причем выраженность этого признака достоверно уменьшалась (в 9,8 и 1,9 раза, $p < 0,01$). Среди штаммов *C. freundii* под влиянием пептида ZP2 число изолятов с АЦА в отношении TNF α не изменялось, тогда как выраженность данного признака снижалась в 1,6 раза ($p < 0,01$).

Таким образом, синтетический пептид ZP2 в зависимости от рода/вида грамотрицательных бактерий по-разному влиял на проявление ими АЦА к изученным цитокинам (IL-8, IL-1RA, IL-4, TNF α), что указывало на его родо-

и видоспецифические эффекты в отношении способности микроорганизмов инактивировать указанные цитокины.

Обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что все большинство клинических изолятов грамотрицательных бактерий разной видовой принадлежности (66,7-100%) за исключением штаммов *E.coli* (доля которых составила 33,3%) были способны инактивировать противовоспалительный цитокин IL-4, тогда как в отношении IL-1RA антицитокиновая активность обнаруживалась среди энтеробактерий только у штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, а из группы неферментирующих бактерий – у *P. putida*.

Что касается провоспалительных цитокинов, то к инактивации TNF α были способны все изученные микроорганизмы, кроме изолятов *K. pneumoniae*, в отличие от антицитокиновой активности в отношении IL-1RA, которой обладали только штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. putida*.

Таким образом, в настоящем исследовании дана сравнительная оценка способности клинических изолятов грамотрицательных бактерий, выделенных при послеоперационных осложнениях, инактивировать некоторые про- и противовоспалительные цитокины и показана ее зависимость от родовой/видовой принадлежности микроорганизмов.

В то же время, результаты экспериментов *in vitro* указывали на то, что синтетический пептид ZP2 проявлял преимущественно ингибирующее действие на частоту встречаемости и выраженность у изученных клинических изолятов грамотрицательных бактерий антицитокиновой активности в отношении про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-8, IL-1RA, TNF α). При этом выраженность АЦА в отношении IL-8 не изменялась (*E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. braakii*) или критично уменьшалась (*S. maltophilia*); АЦА в отношении IL-1RA не изменялась (*E. coli*) и исчезала (*K. pneumoniae* и *P. putida*); выраженность АЦА в отношении IL-4 у всех изученных микроорганизмов существенно не изменялась.

Эти данные отражают модифицирующий потенциал синтетического пептида ZP2, который способен изменять как распространенность, так и выраженность изученного признака.

Ранее аналогичные эффекты были зарегистрированы на примерах изучения влияния синтетического пептида ZP2 на АЦА различных микроорганизмов: бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из секрета предстательной железы мужчин с признаками урогенитальной инфекции [9]; грибов рода *Candida*, выделенных из отделяемого влагалища условно-здоровых беременных [8].

В совокупности эти данные свидетельствуют о возможности изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в среде культивирования микроорганизмов при действии на них синтетического пептида ZP2, что не исключает подобного действия данного пептида в условиях *in vivo*.

Таким образом, выявленные в экспериментах *in vitro* модифицирующие эффекты синтетического пептида ZP2, входящего в состав косметического средства Ацеграм, в отношении способности клинических изолятов инактивировать отдельные про- и противовоспалительные цитокины расширяют спектр потенциального клинического применения указанного препарата.

Выводы.

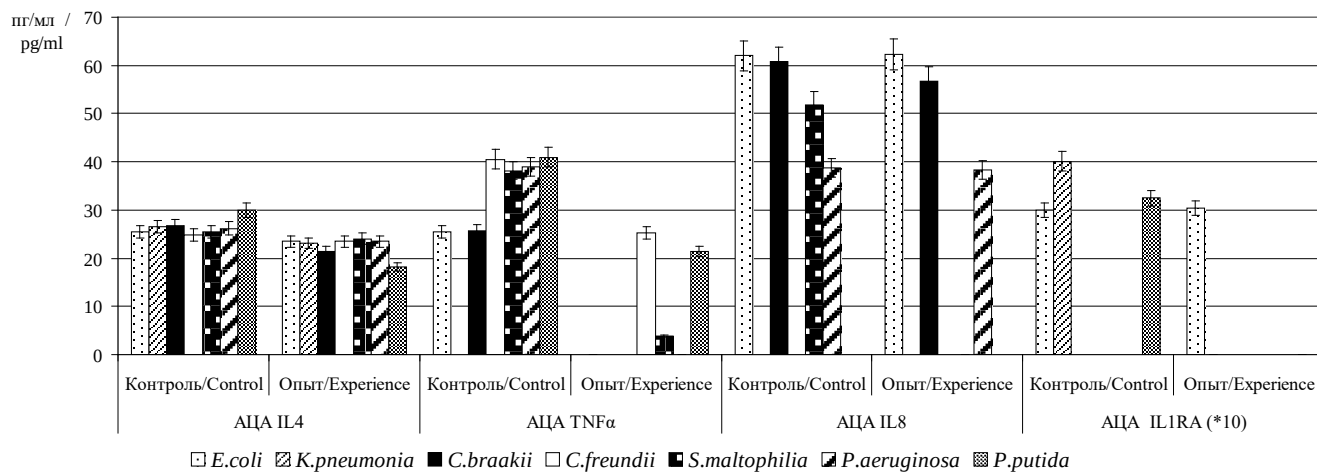
1. Грамотрицательные бактерии, выделенные при послеоперационных осложнениях, способны секретировать соединения, инактивирующие цитокины IL-4, IL-8, IL-1RA, TNF α .

2. Синтетический пептид ZP2 в субингибиторных концентрациях оказывает модифицирующее действие на проявление изученными микроорганизмами антицитокиновой активности.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Влияние пептида ZP2 на антицитокиновую активность (АЦА) клинических изолятов.

Figure 1. The effect of peptide ZP2 on the anticytokine activity (ACA) of clinical isolates.



Примечание: * - $p < 0,0$

Explanation: * - $p < 0,01$.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Пашинина Ольга Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН; адрес: Российская Федерация, г. Оренбург, индекс: 460000, ул. Пионерская д. 11;

телефон: 8(922)543-91-41;

e-mail: olga25mikro@mail.ru

Pashinina Olga Alexandrovna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a separate structural unit of the FSBI OFRC Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

address: Russian Federation, Orenburg, index 460000, st. Pionerskaya, 11;

telephone: 8(922)543-91-41;

e-mail: olga25mikro@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Пашкова Татьяна Михайловна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН;

Pashkova Tatiana Mikhailovna, Leading Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a separate structural unit of the FSBI OFRC Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

Гриценко Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН;

Gritsenko Viktor Alexandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a separate structural unit of the FSBI OFRC Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

Блок 3. Метаданные статьи

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПЕПТИДОМ ZP2 АНТИЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ
REGULATION OF ANTI-CYTOKINE ACTIVITY OF MICROORGANISMS ISOLATED IN POST-OPERATIVE COMPLICATIONS BY SYNTHETIC PEPTIDE ZP2

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РЕГУЛЯЦИЯ ZP2 АЦА МИКРООРГАНИЗМОВ

REGULATION OF ACA OF MICROORGANISMS BY ZP2

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, грамотрицательные бактерии, антицитокиновая активность, регуляция, синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ – пептид ZP2.

Keywords: postoperative complications, gram-negative bacteria, anticytokine activity, regulation, synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

28.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	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.	Buharin O.V., Perunova N.B., Chajnikova I.N., Ivanova E.V., Smolyagin A.I. Anti-cytokine activity of microorganisms. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011, no. 4, pp. 56-61.	//medj.rucml.ru/journal/45562d4d4943524f42494f4c435249452d41525449434c452d3133353235/
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	Gritsenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Dobrynina M.A., Zurochka A.V. Comparative analysis of bactericidal properties of the synthetic peptide of the active center of GM-CSF – ZP2 in relation to gram-negative bacteria of different taxonomic affiliation. Russian Journal of Immunology. 2021, Vol.24, no. 2, pp. 221-228.	DOI: 10.46235/1028-7221-1016-CAO

	таксономической принадлежности // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т.24, №2. – С. 221-228.		
3.	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., Gricenko V.A. Sensitivity of museum and clinical strains of enterobacteria to the synthetic peptide of the active center of GM-CSF – ZP2. Russian Journal of Immunology, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 403-410.	DOI: 10.46235/1028-7221-503-SOA
4.	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	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. Medical Immunology, 2021, Vol.23, no. 5, pp. 1031-1054.	DOI: 10.15789/1563-0625-IPO-2216

	иммунология. – 2021. – Т.23, №5. – С. 1031-1054.		
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., Gricenko 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.	ISBN 978-5-7691-2549-2
6.	Кузьмин М.Д., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Пашина О.А., Попова Л.П. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни // Урология. – 2018. – №4. – С. 14-18.	Kuzmin M.D., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Pashinina O.A., Popova L.P. Biological properties of microorganisms isolated from urine in urolithiasis. Urology. 2018. no. 4, pp. 14-18.	DOI: 10.18565/urology.2018.4.14-18
7.	Пашина О.А., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Морозова Н.В. Анти-цитокиновый эффект <i>Candida</i>	Pashinina O.A., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Morozova N.V. Anti-cytokine activity of <i>Candida</i>	DOI: 10.46235/1028-7221-1150-AAO

	Морозова Н.В. Антицитокиновая активность грибов рода <i>Candida</i> и их способность к продукции цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т.26, №1. – С. 57- 62.	fungi and their ability to produce cytokine-like substances. Russian Journal of Immunology, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 57-62.	
8.	Пашина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 на антицитокиновую активность грибов рода <i>Candida</i> и их способность к продукции цитокиноподобных веществ // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т.19, №3. – С. 263-272.	Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Gricenko V.A., Zurochka A.V. The effect of a synthetic analogue of the active center of GM-CSF – peptide ZP2 on the anti-cytokine activity of <i>Candida</i> fungi and their ability to produce cytokine- like substances. Bulletin of the Ural Medical Academic Science, 2022, Vol. 19, no. 03, pp. 263- 272.	DOI: 10.22138/2500-0918-2022- 19-3-263-272
9.	Пашина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М.,	Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Gricenko V.A. The effect of a synthetic analogue of	DOI: 10.46235/1028-7221-1162- IOZ

	Гриценко В.А. Влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 на антицитокиновую активность бактерий рода <i>Enterococcus</i> и их способность к продукции цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т.25, №4. – С. 477-484.	the active center of GM-CSF – peptide ZP2 on the anti-cytokine activity of bacteria of the genus <i>Enterococcus</i> and their ability to produce cytokine-like substances. Russian Journal of Immunology, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 477-484.	
10.	Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашинина О.А., Морозова Н.В. Антицитокиновая активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ стафилококков, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с симптомами урогенитальной инфекции // Российский иммунологический журнал.	Kartashova O.L., Pashkova T.M., Pashinina O.A., Morozova N.V. Anti-cytokine activity and ability to produce cytokine-like substances of staphylococci isolated from prostatic secretion in men with symptoms of urogenital infection. Russian Journal of Immunology, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 257-260.	DOI: 10.46235/1028-7221-995-AAA

	– 2021. – Т. 24, №2. – С. 257-260.		
--	------------------------------------	--	--