

КИНОЦИДИНЫ – ЦИТОКИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© 2019 г. В. А. Зурочка^{1,2*}, А. В. Зурочка^{1,2}, Л. О. Фомина¹,
М. А. Добрынина¹, О. И. Забков¹, В. А. Гриценко³

*E-mail: v_zurochka@mail.ru

¹ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения
Российской академии образования, Екатеринбург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный
исследовательский университет)», Челябинск, Россия;

³ФБГУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» Уральского отделения
Российской академии наук, Оренбург, Россия

Поступила: 19.02.2019. Принята: 06.03.2019

Цель. Проанализировать характер влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – ZP2 на рост в жидкой питательной среде и биопленкообразование музейных и клинических штаммов бактерий, противовирусную активность *in vitro* и *in vivo*. Результаты. Было показано, что пептид активного центра ГМ-КСФ обладает выраженным антибактериальным действием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, снижая рост биопленкообразования и биомассы бактерий, аналогичным действием обладает и созданный косметический препарат АЦЕГРАМ. Одновременно данное средство обладает выраженным противовирусным действием в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов *in vitro* и *in vivo*. Заключение. Созданные на основе синтетического пептида косметические средства Ацеграм в виде спрея и геля, могут быть рекомендованы для лечения поражений кожи и слизистых бактериями и вирусами, а пептид, на основе которого созданы данные средства, является по своим механизмам действия и свойствам классическим киноцидином.

Ключевые слова: синтетический пептид, антибактериальная активность, рост, формирование биопленок, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S102872210006700-5

Адрес: 620049, Екатеринбург, Первомайская улица, 106, ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Зурочка Владимир Александрович. Тел.: +79043017639.

E-mail: v_zurochka@mail.ru

Авторы:

Зурочка В. А., д.м.н., с.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; профессор кафедры пищевых и биотехнологий, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия;

Зурочка А. В., д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; профессор кафедры пищевых и биотехнологий, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия;

Фомина Л. О., аспирант ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии образования, Екатеринбург, Россия;

Добрынина М. А., м.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия;

Забков О. И., аспирант ФБГУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии образования, Екатеринбург, Россия;

Гриценко В. А., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время пристальное внимание привлекают хемокины и цитокины, обладающие антимикробным действием. Это связано с тем,

что классические антибиотики формируют быструю резистентность у большинства штаммов вызывающих гнойно-воспалительные заболевания. Такие цитокины получили название киноцидинов. К киноцидинам на сегодняшний день относятся α -хемокины CXCL1-1, -4, -6, -7, -8, -9, -10, -14, семейство β -хемокинов CCL1-1, -2, -5, -8, ряд авторов относят к ним и цитокины ИЛ-26, и INF- β [1, 2]. В последние годы появились данные по синтетическим пептидам активного центра ГМ-КСФ, которые обладают выраженной антибактериальной и противовирусной активностью [3]. Изучению антимикробных механизмов действия данных пептидов и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования. Проанализировать характер влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – ZP2 на рост в жидкой питательной среде и биопленкообразование музейных и клинических штаммов бактерий, противовирусную активность *in vitro* и *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение антибактериальной активности синтетического пептида ГМ-КСФ на рост, размножение и биопленкообразование музейных и клинических штаммах различных грамположительные – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*; грамотрицательные – *E. coli*, *Kl. pneumonia*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*. [4, 5]. Противовирусную активность проверяли на клеточных культурах (аденовирус и вирус парагриппа) *in vitro* и ПЦР-реакции (выявление вируса Эпштейна-Барр в слюне и крови у больных вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что синтетический пептид ZP2, в различных концентрациях (от 1 мкг/мл до 100 мкг/мл) подавляет рост и размножение как музейных штаммов, так и клинических изолятов. При этом он обладает способностью блокировать биопленкообразование Gr⁺ и Gr⁻ бактерий. Так пептид обладает антибактериальной активностью в отношении следующих видов бактерий: грамположительные – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*; грамотрицательные – *E. coli*, *Kl. pneumonia*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*. Идентичными свойствами в отношении вышеуказанных видов бактерий обладает и созданное на основе пептида косметическое средство

АЦЕГРАМ. Степень выраженности антибактериального действия данного пептида варьирует в зависимости от штаммов и видов бактерий. Для подобных пептидов расшифрован основной механизм их действия на бактерии, а именно: формирование пор в бактериальных мембранах, а учитывая противовирусную активность, возможно, как и для ИЛ-26 связывание структур ДНК бактерий и через активацию TLR стимуляцию продукции ИНФ. Учитывая эти данные, важно было определить обладает ли пептид ГМ-КСФ противовирусной активностью и какой механизм антимикробной активности стоит за этими феноменами. Исследование показало, что при добавлении к клеточным перевиваемым культурам пептид активного центра ГМ-КСФ блокирует размножение ДНК и РНК-содержащих вирусов (аденовирусов и вирусов парагриппа). Клиническое его применение так же выявило его выраженную эффективность при вирусных инфекциях. Так, в комплексной терапии пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, после 2 курса терапии у 90% пациентов вирус переставал персистировать в ротовой полости, что сопровождалось восстановлением активности клеток иммунной системы. Механизм такого действия пептида может быть связан как с прямым противовирусным эффектом, так и активацией фагоцитарного и клеточного звеньев иммунной системы через специфические рецепторы к ГМ-КСФ, не исключается и третий механизм через активацию ИНФ α . Созданные на основе синтетического пептида косметические средства Ацеграм в виде спрея и геля, помимо иммуностимулирующего и регенерирующего действий, обладают выраженными антибактериальными и противовирусными свойствами *in vivo* и могут быть рекомендованы для лечения поражений кожи и слизистых бактериями и вирусами, а пептид на основе которого созданы данные средства является по своим механизмам действия и свойствам классическим киноцидином.

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН, № гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1, и теме из Плана НИР ИКВС УрО РАН, № гос. регистрации 116021510075

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaplan A., Lee M. W., Wolf A. J., Limon J. J., Becker C. A., Ding M., Murali R., Lee E. Y., Liu G. Y., Wong G. C. L., Underhill D. M. Direct Antimicrobial Activity of IFN- β . The Journal of Immunology, 2017, 198: 4036–4045.
2. Meller S., Di Domizio J., Voo K. S., Friedrich H. C., Chamilos G, Ganguly D, Conrad C, Gregorio J, Le Roy D,

- Roger T., Ladbury J. E., Homey B., Watowich S., Modlin R. L., Kontoyiannis D. P., Liu Y. J., Arold S. T., Gilliet M. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nature immunology*, 2015, V.16 № 9. – p. 970–979).
3. Зурочка А. В., Зурочка В. А., Добрынина М. А., Зуева Е. Б., Дукардт В. В., Гриценко В. А., Тяпаева Я. В., Черешнев В. А. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. 2: 30с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>). [Zurochka A. V., Zurochka V. A., Dobrynina M. A., Zueva E. B., Dukardt V. V., Gritsenko V. A., Tyapaeva Ya. V., Chereshevnev V. A. The phenomenon of the presence of a unique combination of immunobiological properties of the synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Bulletin of the Orenburg Scientific Center UB RAS*. 2016. 2: 30c. [Elektr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>)]
 4. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования /Под ред. М. О. Биргера. М.: Медицина, 1982. 464 с. [Handbook of microbiological and virological research methods / Ed. M. O. Birger. M.: Medicine, 1982. 464 s.]
 5. Бухарин О. В., Гриценко В. А. Влияние *in vitro* препарата лейкоцитарного катионного белка “Интерцид” на *Escherichia coli*. *Антибиот. и химиотер.* 2000. 45 (1): 16–20. [Bukharin O. V., Gritsenko V. A. Effect of *in vitro* preparation of leukocyte cationic protein “Intercid” on *Escherichia coli*. *Antibiot and chemoter.* 2000. 45 (1): 16–20.]

CINETIDINE – CYTOKINES, ANTIBACTERIAL AND ANTIVIRAL ACTIVITY

© 2019 V. A. Zurochka^{1,2*}, A. V. Zurochka^{1,2}, L. O. Fomina¹,
M. A. Dobrynina¹, O. I. Zabkov¹, V. A. Gritsenko³

*E-mail: v_zurochka@mail.ru

¹Institute of Immunology and Physiology UrB RAS, Ekaterinburg, Russia;

²South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

³Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

Received: 19.02.2019. Accepted: 06.03.2019

Purpose. To analyze the nature of the influence of the synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-KSF) – ZP2 on the growth in the liquid nutrient medium and biofilm formation of Museum and clinical strains of bacteria, antiviral activity *in vitro* and *in vivo*. **Results.** It was shown that the peptide of the active center GM-KSF has a pronounced antibacterial effect on a wide range of gram-positive and gram-negative bacteria, reducing the growth of biofilm formation and biomass of bacteria, and the created cosmetic drug ACEGRAM has a similar effect. At the same time sredstva has a strong antiviral effect against DNA- and RNA-containing viruses *in vitro* and *in vivo*. **Conclusion.** Created with synthetic peptide cosmetics Acegram spray and gel have strong antibacterial and antiviral properties *in vivo* and can be recommended for the treatment of lesions of skin and mucous bacteria and viruses and the peptide that generated the funds is in their mechanisms of action and properties of classical kinocidinum.

Key words: synthetic peptide, antibacterial activity, growth, formation of biofilms, antiviral activity

Authors:

Zurochka V. A., MD, senior scientific researcher of the laboratory of immunology of inflammation of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; professor of the Department of food and biotechnology, of the South Ural state University (national research University), Chelyabinsk, Russia. **E-mail:** v_zurochka@mail.ru;

Zurochka A. V., MD, professor, leader researcher of the laboratory of immunology of inflammation Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; professor of the Department of food and biotechnology, of the South Ural state University (national research University), Chelyabinsk, Russia;

Fomina L. O., post-graduate student of the Institute of immunology and physiology of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

Dobrynina M. A., Junior scientific researcher of the laboratory of immunology of inflammation of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

Zabkov O. I., post-graduate student of the Institute of immunology and physiology of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

Gritsenko V. A., MD, Professor, head of the laboratory of the Institute of cellular and intracellular symbiosis of the RAS, scientific Secretary of the Presidium of the Orenburg scientific center of the RAS, Orenburg, Russia.