

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩИХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ГЕН БЕЛКА А, ПРИ ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

Файзуллина А.И., Зурочка А.В.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В работе приведены результаты исследования супернатантов суточных бульонных культур *Staphylococcus aureus*, продуцирующих и не продуцирующих цитокиноподобные вещества, имеющих различия по наличию генов белка А стафилококка, по определению неспецифической активности при проведении иммуноферментного анализа с применением наборов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск), а также тест-систем ООО «ХЕМА» (Москва) для диагностики некоторых инфекций и уровня содержания гормонов. Установлено, что в супернатантах штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих цитокиноподобные вещества, тождественные человеческим, иммуноферментным методом было достоверно определено отсутствие неспецифической перекрестной активности у всех тест-систем, кроме НВsAg. Это может свидетельствовать о высокой специфичности остальных изученных тест-систем и косвенно подтверждает предположение о том, что стафилококки способны секретировать белки, специфически реагирующие в основном с антителами против цитокинов человека, а также могут давать перекрестные реакции с другими антигенами, но не с антителами. Цитокиноподобная или неспецифическая активность не зависит от наличия или отсутствия белка А у изученных штаммов стафилококков.

Ключевые слова: цитокины, цитокиноподобные вещества, иммуноферментный анализ, *S. aureus*, белок А, антигены, антитела

ELISA-BASED COMPARATIVE ANALYSIS OF NON-SPECIFIC ACTIVITY FOR CYTOKINE-PRODUCING PROTEIN A GENE-POSITIVE AND NEGATIVE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS

Fayzullina A.I., Zurochka A.V.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Here we present the data on examining protein A-gene-positive and -negative *Staphylococcus aureus* daily broth culture supernatants for production of cytokine-like substances to determine non-specific activity

Адрес для переписки:

Файзуллина Анастасия Ирековна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (900) 091-88-39.
E-mail: anafaz@mail.ru

Address for correspondence:

Fayzullina Anastasia I.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,
Russian Academy of Sciences,
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (900) 091-88-39.
E-mail: anafaz@mail.ru

Образец цитирования:

А.И. Файзуллина, А.В. Зурочка «Сравнительная оценка неспецифической активности цитокинпродуцирующих штаммов *Staphylococcus aureus*, имеющих и не имеющих ген белка А, при иммуноферментном анализе» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 163-168.
doi: 10.46235/1028-7221-270-ECA

© Файзуллина А.И., Зурочка А.В., 2020

For citation:

A.I. Fayzullina, A.V. Zurochka "ELISA-based comparative analysis of non-specific activity for cytokine-producing protein a gene-positive and negative *Staphylococcus aureus* strains", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 163-168.
doi: 10.46235/1028-7221-270-ECA

DOI: 10.46235/1028-7221-270-ECA

by using enzyme-linked immunosorbent assay with specific kits (JSC "Vector-Best", Novosibirsk; LLC "HEMA" (Moscow) to diagnose infections and hormone levels. We found no non-specific cross-activity in all test ELISA kits assessing various *Staphylococcus aureus* strain supernatants, producing cytokine-like substances identical to human ones, except for HBsAg kit. It may evidence about high specificity for remaining test kits examined and indirectly confirm an assumption that staphylococci are able to secrete proteins specifically reacting mainly with antibodies against human cytokines, and can cross-react with other antigens, but not with antibodies. Cytokine-like or non-specific activity does not depend on presence or absence of the protein A in *Staphylococcus* strains examined by us.

Keywords: cytokines, cytokine-like substances, enzyme immunoassay, S. aureus, protein A, antigens, immunoglobulins

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.

Введение

В последние годы появляется все больше данных о том, что цитокины и вещества, подобные цитокинам, являются не только прерогативой высших животных, но и могут иметь более древнее происхождение. Цитокиноподобные вещества (близкие по антигенному составу, но не всегда по функциям) были обнаружены у низших многоклеточных, растений и у ряда бактерий [12]. Так, Legas E. с группой ученых описали наличие IL-1- и IL-2-подобных молекул на аксиальных клетках органов морских звезд, а также установили, что клетки морской звезды экспрессируют структуры, сходные с человеческими рецепторами для IL-1, IL-2, IL-6 и IFN γ , тем самым подтвердив наличие цитокиновой сети у беспозвоночных [12]. При этом, если растения и низшие животные соприкасаются с организмом человека в основном только в качестве пищевых продуктов, то бактерии присутствуют в организме человека практически повсеместно (ротовая полость, кишечник, урогенитальный тракт и т.д.), а при развитии воспаления, формировании гнойных очагов (сепсис, пиемические очаги, септицемия и т.д.) их концентрация может достигать до миллиардов и более бактерий в мл ткани или жидкости [1, 6].

При оценке состояния функциональной активности органов иммунной системы, при патологии иммунной системы имеет большое значение исследование цитокинового статуса, выявляемого в крови и секретах слизистых. При проведении различных видов анализа, в том числе и иммуноферментного анализа (ИФА), важно учитывать характер биологического материала для исследования и степень его обсемененности бактериями. В крови и секретах слизистых в норме и при развитии гнойной патологии (септицемия, бактериальный менингит, условно патогенная флора слизистых) бактерии могут находиться в очень высоких концентрациях. Это создает ус-

ловия для появления ложноположительных или завышенных результатов уровней концентраций биологических веществ из-за перекрестно реагирующих антигенных эпитопов микробов и белков человека и животных, что согласуется данными Javed N. и соавт. [11], где было показано, что супернатанты отдельных клинических изолятов *S. aureus* в ИФА обнаруживают перекрестную реакцию с антителами к мышинным цитокинам IL-1 β и TNF α [11]. Об этом же свидетельствуют и данные, полученные нами, что при использовании различных тест-систем определения цитокинов человека ИФА (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) и мультиплексного анализа (BioRAD и Multiplex, США) в супернатантах суточных культур бактерий разных видов микроорганизмов определялись цитокиноподобные вещества (ЦПВ), более выраженные как по спектру, так и по уровню ЦПВ определялись в супернатантах суточных культур бактерий вида *S. aureus* [1, 2, 3, 4, 9, 10]. Ранее было высказано предположение, о том, что связывание структур стафилококков с антителами против цитокинов (ЦПВ активность) могут быть связаны с неспецифическим действием белка А стафилококков, хотя это не объясняет цитокиноподобную активность бактерий, вообще не имеющих белка А, например, других видов стафилококков или грамотрицательных бактерий) [4]. Проведенные нами исследования на стафилококках, имеющих Spa-ген и не имеющих такового, показали, что цитокиноподобная активность не зависела от наличия или отсутствия данного гена у *S. aureus* [5]. Учитывая эти данные, было важно проверить, есть ли зависимость от наличия гена Spa или его отсутствия при взаимодействии супернатантов стафилококков, секретирующих ЦПВ, с другими тест-системами (на определение антител или антигенов достаточно далеких от детерминант белка А стафилококков).

Применение ИФА в диагностических целях при проведении лабораторных исследований пациентов также требует выявления и изучения причин различных неспецифических реакций в материалах, обсемененных бактериальной флорой, а также поиск возможностей их устранения.

С учетом выше изложенного, наибольший интерес представляет выявление неспецифических реакций отдельных клинических изолятов

S. aureus, имеющих ген белка А или не имеющих его, но при этом проявляющих цитокиноподобную активность, при определении некоторых гормонов, антигенов и иммуноглобулинов к различным инфекциям методом иммуноферментного анализа, а также сравнение этих характеристик с параметрами интенсивности бактериальной цитокиноподобной продукции.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение неспецифической активности у клинических и музейных штаммов *S. aureus*, детерминированных по белку А, при использовании тест-систем для иммуноферментного анализа.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург), Оренбургского федерального научного центра УрО РАН в филиале Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург).

В анализ для сравнительной оценки неспецифической активности бактерий, демонстрировавших ранее цитокиноподобную активность, были взяты результаты исследования следующих 10 штаммов *S. aureus*, не имеющих ген *Spa*: 33, 34, 37, 43, ОЛ 1, ОЛ 3, ПЦ 8, ПЦ 9, ПЦ 13, ПЦ 14 и 10 штаммов *S. aureus*, имеющих ген *Spa*: 39, 44, 48, 51, 52, 53, 60, 61, ОЛ 2, ПЦ 7 из музея культур Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН (ОФИЦ УрО РАН).

Бактерии выращивали в мясопептонном бульоне (МПБ) в течение 24 ч при 37 °С, после чего культуры центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин и отбирали фильтрат надосадочной жидкости (супернатант).

Проверку неспецифических эффектов супернатантов бактерий проводили методом иммуноферментного анализа на приборе Multiscan (США) с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для определения австралийского антигена: HBsAg-ИФА-БЕСТ, (кат. № (ref) D-0544, серия (lot) 78 до 31.10.2020) и для определения ферритина: Ферритин-ИФА-Бест (кат. № (ref) T-8552, серия (lot) 100 до 06.11.2020); также были использованы тест-системы ООО «ХЕМА» (Москва) для определения иммуноглобулинов: Rubella IgG-ИФА, (кат. № (ref) K-102, серия (lot) 9032 до 05.2021), общего IgE-ИФА, (кат. № (ref) K200, серия (lot) 910 до 06.2021) и для определения гормонов с помощью 17-ОН-прогестерон-ИФА (кат. № (ref) K-217, серия (lot) 810 до 07.2020), Эстрадиол-ИФА (кат. № (ref) K-208, серия (lot) 901 до 09.2020). Выбор тест-систем был связан с максимальной удаленностью антигенных

детерминант стафилококка (в том числе и белка А) от антигенов и антител, для определения которых предназначены данные тест-системы (в доступной нам литературе данных за гомологию к данным видам тест-систем у стафилококков выявлено не было).

Опыты проводили в двух повторах; анализировали результаты измерения оптической плотности (ОП) проб. Во всех случаях контролем служил мясо-пептонный бульон (МПБ) без бактерий и контрольный положительный или отрицательный образец соответствующей тест-системы.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0. Результаты данных описывались при помощи среднеарифметического значения (М) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверность отличий определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни (различия считали достоверными при $p < 0,05$) [7] для независимых совокупностей.

Результаты

Полученные данные, отображенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в супернатантах суточных культур *S. aureus*, у которых ранее была выявлена цитокиноподобная активность, но при этом имеющих различия по наличию гена *Spa*, определялась степень специфического или неспецифического связывания методом ИФА антигенных структур в супернатантах с тест-системами для определения HBsAg, ферритина, Rubella IgG, общего IgE, эстрадиола и 17-ОН прогестерона. При этом статистически значимые различия были установлены между показателями МПБ (контроль среды) и средним уровнем оптической плотности образца во всей выборке штаммов ($p < 0,05$) только при определении HBsAg. С другими тест-системами неспецифического действия супернатантов стафилококков выявлено не было. При этом важно отметить, что не было получено различий независимо от наличия или отсутствия генов *Spa*.

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что методом иммуноферментного анализа в супернатантах суточных бульонных культур *S. aureus*, как имеющих ген *Spa*, так и не имеющих его, определяется неспецифическая активность в отношении тест-системы для определения HBsAg. Учитывая, что в анализ брали стафилококки как с высокой ЦПВ активностью, так и с низкой [9, 10], а тест-система реагировала на все стафилококки одинаково, напрашивается вывод о том, что в супернатантах различных штаммов *S. aureus* присутствуют какие-то другие антигенные детер-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩИХ СУТОЧНЫХ КУЛЬТУР S. AUREUS, ИМЕЮЩИХ ГЕН Spa* (ШТАММЫ: 39, 44, 48, 51, 52, 53, 60, 61, ОП 2, ПЦ 7) И НЕ ИМЕЮЩИХ ГЕН Spa (ШТАММЫ: 33, 34, 37, 39, 43, ОП 1, ОП 3, ПЦ 8, ПЦ 9, ПЦ 13, ПЦ 14), ОТНОСИТЕЛЬНО КОНТРОЛЯ СРЕДЫ – МИБ ИФА МЕТОДОМ, n = 10, о. е.

TABLE 1. COMPARISON FOR THE NONSPECIFIC ACTIVITY OF CYTOKINE-PRODUCING DIURNAL CULTURES OF S. AUREUS GENE Spa* (STRAINS: 39, 44, 48, 51, 52, 53, 60, 61, OL 2, PC 7) AND GEN Spa (STRAINS: 33, 34, 37, 43, OL 2, OL, PC 8, PC 9, PC 13, PC 14), REGARDING BROTH CONTROL – MIB IN ELISA METHOD, n = 10, r. u.

Наименование тест-системы Name of the kit	Контроль (положительный контроль для всех, кроме HBsAg-ИФА), оптическая плотность образца Control (positive control for all except HBsAg-ELISA), optical density of the sample n = 10	Средний уровень МИБ (контроль среды), оптическая плотность образца Mean MIB (broth control), optical density of the sample, n = 10	Spa		Spa*		Средний уровень оптической плотности образца во всей выборке штаммов Average level of optical density of the sample (M±m) in the entire sample of strains n = 10
			Диапазон (min-max) оптической плотности образца во всей выборке штаммов Range (min-max) of optical density of the sample in the entire sample of strains n = 10	Средний уровень оптической плотности образца во всей выборке штаммов Average level of optical density of the sample (M±m) in the entire sample of strains n = 10	Диапазон (min-max) оптической плотности образца во всей выборке штаммов Range (min-max) of optical density of the sample in the entire sample of strains n = 10	Средний уровень оптической плотности образца во всей выборке штаммов Average level of optical density of the sample (M±m) in the entire sample of strains n = 10	
Rubella IgG-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) Rubella IgG-IEA, LLC "HEMA" (Moscow)	1,081	0,012±0,001	0,009-0,017	0,012±0,001	0,011-0,024	0,014±0,001	
17-ОН-прогестерон-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) 17-OH-progesterone-IEA LLC "HEMA" (Moscow)	1,629	2,623±0,013	2,383-2,597	2,523±0,024	2,392-2,607	2,517±0,021	
IgE-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) IgE-IEA, LLC "HEMA" (Moscow)	0,581	0,018±0,001	0,018-0,171	0,066±0,020	0,018-0,211	0,089±0,024	
Ферритин- ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) Ferritin-IEA-BEST, JSC "Vector-Best" (Novosibirsk)	0,547	0,004±0,001	0,004-0,063	0,025±0,008	0,005-0,067	0,035±0,009	
Эстрадиол- ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) Estradio-IEA, LLC "HEMA" (Moscow)	1,740	0,711±0,009	0,682-0,759	0,725±0,008	0,707-0,753	0,728±0,004	
HBsAg-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) HBsAg-IEA-BEST, JSC "Vector-Best" (Novosibirsk)	(отр К) 0,078	0,216±0,006	0,167-0,748	0,382±0,073*	0,137-0,661	0,404±0,072*	

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями МИБ (контроль среды) и средним уровнем оптической плотности образца во всей выборке штаммов (p < 0,05).

Note. *, statistically significant differences between the performance of the MIB (broth control) and the average optical density of the sample in the entire combination of strains (p < 0.05).

минанты, напрямую не связанные с ЦПВ активностью и с наличием или отсутствием белка А.

Очень важно отметить отсутствие взаимодействия стафилококков с тест-системами для определения иммуноглобулинов: если бы было выявлено такое взаимодействие, то его можно было бы связать с неспецифическим взаимодействием с белком А стафилококков, а по нашим данным такого эффекта получено не было.

Суммируя полученные данные, можно предположить важную гипотезу эволюционного происхождения цитокинов: появление цитокиноподобных веществ у бактерий антигенной структуры, имеющих важные свойства, но пока досконально еще не изученные, для прокариотов – формирование цитокиноподобной активности, но уже имеющей свойства цитокиновой регуляторной сети у низших многоклеточных и растений – развитие ее у первых многоклеточных хордовых организмов – формирование раз-

ветвленной многосоставной цитокиновой сети регуляции иммунной и других систем организма у высших животных и человека.

Выводы

1. В супернатантах суточных бульонных культур *S. aureus* независимо от наличия или отсутствия гена Spa (белка А стафилококков) иммуноферментными тест-системами различных фирм-производителей выявляется неспецифическая активность антигенных детерминант стафилококков в отношении тест-системы для определения HBsAg.

2. Тест-системы на определение иммуноглобулинов и ряд гормонов не взаимодействовали с суточными культурами различных штаммов *S. aureus* и не зависели от наличия или отсутствия гена Spa (белка А стафилококков) у этих бактерий.

Список литературы / References

1. Гриценко В.А., Аминин Д.Л., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Иванов Ю.Б. Некоторые биологические эффекты иммуномодуляторов естественного и синтетического происхождения *in vitro* как основа создания новых лекарственных средств для борьбы с эндогенными инфекциями // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2012. Т. 3. С. 1-17. [Gritsenko V.A., Aminin D.L., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ivanov Yu.B. Some biological effects immunomodulation by natural and synthetic origin *in vitro* as a basis for development of new drugs to combat the endogenous infections. *Bulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of UB RAS*, 2012, Vol. 3, pp. 1-17. (In Russ.)]
2. Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Бактерии как продуценты цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 3. С. 374-376. [Zurochka A.V., Dukardt V.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Tyapayeva Ya.V., Gritsenko V.A. Bacteria as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 3, pp. 374-376. (In Russ.)]
3. Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Стафилококки как продуценты цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 2. С. 134-136. [Zurochka A.V., Dukardt V.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Tyapayeva Ya.V., Gritsenko V.A. Staphylococcus as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 134-136. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Оценка цитокиноподобной активности *Staphylococcus aureus* в зависимости от наличия генетических детерминант стафилококкового белка А // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 3. С. 1163-1167. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Fomina L.O., Fayzullina A.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A. Estimation of cytokine-like activity of *Staphylococcus aureus* depending on the availability of genetic determinant of staphylococcal protein A. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 3, pp. 1163-1167. (In Russ.)]
5. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Детекция цитокиноподобных веществ с помощью тест-системы для определения цитокинов мышей у *Staphylococcus aureus*, оппозитных по гену SPA // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 3. С. 1168-1172. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Fomina L.O., Fayzullina A.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A. Detection of cytokine-like substances with the help of a test system for the determination of cytokines in a mouse in *Staphylococcus aureus*, opposite for spa gene. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 3, pp. 1168-1172. (In Russ.)]
6. 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 (ГМКФ) // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2016. Т. 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., Dukardt V.V., Gritsenko V.A., Tyapayeva Ya.V., Chereshev 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). *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center UB RAS*, 2016, Vol. 2, 30 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>.]

7. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. «Теоретическая статистика». Под ред. Комарова Ю.М. М.: Медицина, 2000. 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika in medicine and biology*. "Theoretical statistics". Ed. by Yu. M. Komarov]. Moscow: Medicine, 2000. 412 p.

8. Суслов А.П., Коноплева М.В., Третьяков О.Ю. Фундаментальная иммунология провоспалительных цитокинов и MIF // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 1. С. 5-22. [Suslov A.P., Konopleva M.V., Tretyakov O.Yu. *Fundamental Immunobiology of pro-inflammatory cytokines and MIF*. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 5-22. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2006-1-5-22.

9. Фомина Л.О., Зурочка В.А., Симбирцев А.С., Гриценко В.А. Влияние времени культивирования *Staphylococcus aureus* на продукцию ими цитокино-подобных веществ, детектируемых методом иммуноферментного анализа // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), №3. С. 454-459. [Fomina L.O., Zurochka V.A., Simbirtsev A.S., Gritsenko V.A. Influence of time of cultivation of *Staphylococcus aureus* on the production of cytokine-like substances that detected by ELISA. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 3, pp. 454-459. (In Russ.)]

10. Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Симбирцев А.С., Гриценко В.А. Сравнительная оценка цитокиноподобной активности *Staphylococcus aureus* мультиплексным и иммуноферментным анализом // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 460-465. [Fomina L.O., Fayzullina A.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Simbirtsev A.S., Gritsenko V.A. Comparative evaluation cytokine-like activity of *Staphylococcus aureus* by methods multiplex and ELISA. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 3, pp. 460-465. (In Russ.)]

11. Javed N., Xue G., Lu A., Xing Y., Iwakura Y., Xiao H., Lecoeur H., Späth G.F., Meng G. Cross reactivity of *S. aureus* to murine cytokine assays: A source of discrepancy. *Cytokine*, 2016, Vol. 81, pp. 101-108.

12. Legac E., Vaugier G.-L., Bousquet F., Bajelan M., Leclerc M. Primitive cytokines and cytokine receptors in invertebrates: the Sea star *asterias rubens* as a model of study. *Scand. J. Immunol.*, 1996, Vol. 44, Iss. 4, pp. 375-380.

Авторы:

Файзуллина А.И. – аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия
Зурочка А.В. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Fayzullina A.I., Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation
Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 03.06.2020
Принята к печати 01.07.2020

Received 03.06.2020
Accepted 01.07.2020