

ОЦЕНКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ПРОДУЦИРУЮЩИХ И НЕ ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИ ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

Фомина Л.О.¹, Зурочка В.А.¹, Добрынина М.А.¹, Гриценко В.А.²

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» — филиал ФГБУН «Оренбургский федеральный научный центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Резюме. Оценка цитокинового профиля, а именно определение содержания цитокинов в различных биологических жидкостях, имеет большое значение при иммунологической диагностике, изучении характеристик и состояния функциональной активности органов иммунной системы. При использовании иммуноферментного анализа (ИФА), как одного из наиболее распространенных методов диагностики, стоит учитывать характер биологического материала для исследования. В работе приведены результаты исследования супернатантов суточных бульонных культур *Staphylococcus aureus*, продуцирующих и не продуцирующих цитокиноподобные вещества, по определению неспецифической активности при проведении иммуноферментного анализа с применением наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), а также тест-системы ООО «ХЕМА» (Москва) для диагностики некоторых инфекций и содержания уровня гормонов. С учетом выше изложенного, наибольший интерес представляет выявление неспецифических реакций отдельных клинических изолятов *S. aureus*, проявляющих цитокиноподобную активность, при определении методом иммуноферментного анализа некоторых гормонов, антигенов и иммуноглобулинов к различным инфекциям, а также сравнение этих характеристик с параметрами интенсивности бактериальной цитокиноподобной продукции. Установлено, что в супернатантах некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих цитокиноподобные вещества, тождественные человеческим, иммуноферментным методом было достоверно установлено отсутствие неспецифической перекрестной активности, кроме тест системы на HBsAg, что может свидетельствовать о высокой специфичности остальных изученных тест-систем и косвенно подтверждает предположение о том, что стафилококки секретируют белки, специфически реагирующие в основном с антителами против цитокинов человека, но могут давать перекрестные реакции с другими антигенами, но не антителами.

Ключевые слова: цитокины, цитокиноподобные вещества, иммуноферментный анализ, *S. aureus*, гормоны, антигены, иммуноглобулины

Адрес для переписки:

Фомина Людмила Олеговна
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: fomina454@yandex.ru

Address for correspondence:

Fomina Lyudmila O.
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: fomina454@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.О. Фомина, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, В.А. Гриценко «Оценка неспецифической активности штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих и не продуцирующих цитокиноподобные вещества, при иммуноферментном анализе» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 169-174.
doi: 10.46235/1028-7221-340-NAO

© Фомина Л.О. и соавт., 2020

For citation:

L.O. Fomina, V.A. Zurochka, M.A. Dobrynina, V.A. Gritsenko
“Non-specific activity of *Staphylococcus aureus* strains producing and not producing cytokine-like substances assessed by immuno-enzyme analysis”, *Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 169-174.
doi: 10.46235/1028-7221-340-NAO

DOI: 10.46235/1028-7221-340-NAO

NON-SPECIFIC ACTIVITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS PRODUCING AND NOT PRODUCING CYTOKINE-LIKE SUBSTANCES ASSESSED BY IMMUNO-ENZYME ANALYSIS

Fomina L.O.^a, Zurochka V.A.^a, Dobrynina M.A.^a, Gritsenko V.A.^b

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

^b Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. A cytokine profile covering cytokine level in various biological fluids is of great importance in immunology-based diagnostics, examining parameters and stated functional activity of immune system organs. While using ELISA as one of the most common diagnostics tools, it is worth taking into account origin of biological samples. Daily *Staphylococcus aureus* broth culture supernatants, positive and negative for cytokine-like substances, were used to determine non-specific activity by using enzyme immunoassay using kits purchased from the JSC "Vector-Best" (Novosibirsk) as well as kits of LLC "HEMA" (Moscow) to diagnose some infections and hormone levels. We found that in supernatants from some *Staphylococcus aureus* strain producing cytokine-like substances identical to human, the absence of non-specific cross-activity assessed by ELISA was documented except for the HBsAg test kit, which may indicate high specificity of the other kits studied and indirectly confirm an assumption that staphylococci secrete proteins specifically reacting mainly with antibodies against human cytokines, but can also cross-react with other antigens, but not antibodies.

Keywords: cytokines, cytokine-like substances, enzyme immunoassay, *S. aureus*, hormones, 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

Оценка цитокинового профиля, а именно определение содержания цитокинов в различных биологических жидкостях, имеет большое значение при иммунологической диагностике, изучении характеристик и состояния функциональной активности органов иммунной системы. При использовании иммуноферментного анализа (ИФА), как одного из наиболее распространенных методов диагностики, стоит учитывать характер биологического материала для исследования. Так, в отдельных случаях при контаминации биологических жидкостей бактериальными инфекционными агентами (септицемия, бактериальный менингит, условно-патогенная микробиота слизистых оболочек организма), возможно наличие ложноположительных или завышенных результатов из-за перекрестно реагирующих антигенных эпитопов микробов, что согласуется с недавно опубликованными результатами исследований зарубежных авторов Javed N. и соавт. [10], где было показано, что супернатанты отдельных

клинических изолятов *S. aureus* при ИФА обнаруживают перекрестную реакцию с антителами к мышинным цитокинам IL-1 β и TNF α [10].

Стоит отметить, что вне зависимости от вида детекции, как ранее нами было показано, при использовании тест-систем как для иммуноферментного (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург), так и для мультиплексного анализа (BioRAD и Multiplex, США) в супернатантах суточных культур бактерий разных видов микроорганизмов определялись цитокиноподобные вещества (ЦПВ), аналогичные цитокинам человека, и особенно это было характерно для *S. aureus*, для которого было показано широкое разнообразие как по спектру определяемых ЦПВ, так и по их концентрации в супернатантах суточных культур бактерий [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9].

Подобная детекция цитокинов также может быть связана не только с перекрестной реактивностью, но и с наличием в структуре специфических белковых молекул высоко консервативных участков первичной формы белка, сформировавшихся в ходе эволюции, что укладывается в теорию существования примитивных цитокинов беспозвоночных и бактерий. Еще в 1996 году Legas E. и соавт. установили, что аксиальные клетки морской звезды экспрессируют структуры, сходные с человеческими рецепторами для

IL-1, IL-2, IL-6 и $IFN\gamma$, тем самым подтвердив наличие цитокиновой сети у беспозвоночных [11].

Логика данного фундаментального направления прослеживается в ряде научных исследований, посвященных изучению цитокинов, например, у Сулова А.П. и соавт., которые обнаружили эволюционно общие высоко консервативные по первичной структуре гомологи MIF у растений и бактерий, но при этом отметили гомологию уникальной третичной структуры лишь с низшими животными, то есть до появления адаптивной и врожденной иммунной системы [7].

Применение ИФА в диагностических целях также требует выявления и изучения причин неспецифических реакций, а также поиск возможностей их устранения.

С учетом вышеизложенного, наибольший интерес представляет выявление неспецифических реакций отдельных клинических изолятов *S. aureus*, проявляющих цитокиноподобную активность, при определении методом иммуноферментного анализа некоторых гормонов, антигенов и иммуноглобулинов к различным инфекциям, а также сравнение этих характеристик с параметрами интенсивности бактериальной цитокиноподобной продукции.

Целью настоящего исследования явилось изучение неспецифической активности у клинических и музейных штаммов *S. aureus* 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 20 штаммов *S. aureus*: 33, 34, 37, 39, 44, 43, 48, 51, 52, 53, 60, 61, ОЛ 1, ОЛ 2, ОЛ 3, ПЦ 7, ПЦ 8, ПЦ 9, ПЦ 13, ПЦ 14 из музея культур ОФИЦ УрО РАН (ИКВС 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 препаративно отбирали фильтрат надосадочной жидкости (супернатант).

Наличие возможного перекрестного неспецифического отклика в супернатантах бактерий, продуцирующих цитокиноподобные вещества (ЦПВ), определяли методом иммуноферментного анализа на приборе Multiscan (США) с ис-

пользованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) для определения НВsAg-ИФА-БЕСТ, (кат. № (ref) D-0544, серия (lot) 78 до 31.10.2020) и для определения ферритина 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 от антигенов и антител, для определения которых предназначены данные тест-системы (в доступной нам литературе данных за гомологию к выбранным тест-системам 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.

Статистика

Анализ и систематизация исходных данных, а также визуализация, полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Данные по оптической плотности выражали при помощи среднеарифметического значения группы и его стандартного отклонения. 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 $p < 0,05$) [6] для независимых совокупностей с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0.

Результаты

Полученные данные, суммированные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в супернатантах суточных культур *S. aureus*, у которых ранее выявлялась или не выявлялась цитокиноподобная активность [5, 8, 9], определялась степень специфического или неспецифического связывания методом ИФА структур микробного компонента супернатанта с тест-системами для определения НВsAg, ферритина, Rubella IgG, общего IgE, Эстрадиол 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 ($p < 0,05$) при опреде-

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

TABLE 1. COMPARISON FOR THE NONSPECIFIC ACTIVITY OF CYTOKINE-PRODUCING DIURNAL CULTURES OF S. AUREUS (STRAINS: 33, 34, 37, 39, 44, 43, 48, 51, 52, 53, 60, 61, OL 1, OL 2, OL 3, PC 7, 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, n = 10, о. е. Control (positive control for all except HBsAg- ELISA), optical density of the sample, n = 10, r. u.	МПБ (контроль среды), оптическая плотность образца, n = 10, о. е. MIB (broth control), optical density of the sample, n = 10, r. u.	n = 20		Наличие неспецифических реакций (качественная оценка превышения порога оптической плотности образца относительно контроля среды) Presence of non-specific reactions (qualitative assessment of exceeding the threshold of optical density of the sample relative to the broth control)
			Диапазон (min- max) Оптической плотности образца, во всей выборке штаммов, n = 10, о. е. Range (min-max) of Optical density of the sample, in the entire sample of strains, n = 10, r. u.	Средний уровень Оптической плотности образца, (M±m) во всей выборке штаммов, n = 10, о. е. Average level of Optical density of the sample, (M±m) in the entire sample of strains, n = 10, r. u.	
Rubella IgG-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) Rubella IgG-IEA, LLC "HEMA" (Moscow)	1,081	0,012±0,001	0,009-0,024	0,013±0,001	нет negative
17-ОН-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) 17-OH-progesterone-IEA LLC "HEMA", (Moscow)	1,629	2,623±0,013	2,383-2,607	2,526±0,015	нет negative
IgE-ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) IgE-IEA, LLC "HEMA" (Moscow)	0,581	0,018±0,001	0,018-0,211	0,075±0,014	нет negative
Ферритин- ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) Ferritin-IEA-BEST, JSC "Vector-best" (Novosibirsk)	0,547	0,004±0,001	0,004-0,064	0,029±0,006	нет negative
Эстрадиол- ИФА, ООО «ХЕМА» (Москва) Estradiol-IEA, LLC "HEMA", (Moscow)	1,740	0,711±0,009	0,682-0,759	0,727±0,004	нет negative
HBsAg-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) HBsAg-IEA-BEST, JSC "Vector-best" (Novosibirsk)	(К отр) 0,078 (K neg)	0,216±0,006	0,137-0,748	0,385±0,046*	есть positive

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями МПБ (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).

лении HBsAg. С другими тест-системами (гормоны и антитела) неспецифического действия супернатантов стафилококков выявлено не было.

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что методами иммуноферментного анализа в супернатантах суточных бульонных культур *S. aureus* определяется неспецифическая активность в отношении только тест системы для определения HBsAg. Учитывая, что в анализ брали стафилококки как с высокой ЦПВ активностью, так и с низкой [8, 9], а тест-система реагировала на все стафилококки одинаково, напрашивается вывод о том, что в супернатантах различных штаммов *S. aureus* присутствуют какие-то другие антигенные детерминанты, напрямую не связанные с ЦПВ активностью.

В то же время согласно данным Сулова А.П. и соавт. MIF проявляет свойства суперлиганда, связываясь со множеством биологически важных молекул, а также HBsAg могут активировать таутомеразную активность рекомбинантного MIF [7]. Возможно, в силу подобных особенно-

стей и наблюдается неспецифическая реакция супернатантов культур *S. aureus* со структурами тест-системы для определения HBsAg.

Очень важно отметить отсутствие взаимодействия тест-систем для определения иммуноглобулинов - если бы было выявлено такое взаимодействие, то его можно было бы связать с неспецифическим взаимодействием с белком А стафилококков, для уточнения же данного вопроса необходимо провести идентичное исследование со стафилококками, имеющими и не имеющими ген Spa.

Выводы

1. В супернатантах суточных бульонных культур *S. aureus* 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 ряда гормонов не взаимодействовали с суточными культурами различных штаммов *S. aureus*.

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. *Byulleten 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., 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. Т. 2. 30 с. [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. (In Russ.)]
3. 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., Zuyeva E.B., Tyapayeva Ya.V., Gritsenko V.A. Bacteria as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 3, pp. 374-376. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Цитокиновая и антицитокиновая активность стафилококков. Методические особенности // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 707-709. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zuyeva E.B., Tyapayeva Ya.V., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. Cytokine and anti-cytokine activity of staphylococci. Methodical features. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 4, pp. 707-709. (In Russ.)]
5. 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., Zuyeva E.B., Tyapayeva Ya.V., Gritsenko V.A. Staphylococcus as producers of cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 134-136. (In Russ.)]

6. 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.
7. Суслов А.П., Коноплева М.В., Третьяков О.Ю. Фундаментальная иммунобиология 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. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 5-22. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2006-1-5-22.
8. 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.)]
9. 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.)]
10. 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.
11. 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:

Фомина Л.О. — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Добрынина М.А. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Гриценко В.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» — филиал ФГБУН «Оренбургский федеральный научный центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Authors:

Fomina L.O., Graduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Dobrynina M.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Gritsenko V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 09.06.2020
Принята к печати 01.07.2020

Received 09.06.2020
Accepted 01.07.2020