

УДК 615.281

**О.А. Пашина<sup>1</sup>, О.Л. Карташова<sup>1</sup>, Т.М. Пашкова<sup>1</sup>,  
В.А. Гриценко<sup>1</sup>, А.В. Зурочка<sup>2,3</sup>**

## **ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ – ПЕПТИДА ZP2 НА АНТИЦИТОКИНОВУЮ АКТИВНОСТЬ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* И ИХ СПОСОБНОСТЬ К ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ**

<sup>1</sup> ФГБУН Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Оренбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Резюме.** Синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ — пептид ZP2 обладает широким спектром биологических эффектов. Однако его влияние на биологические свойства грибов рода *Candida* ранее не исследовалось. **Цель** — проанализировать характер влияния синтетического пептида ZP2 на антицитокиновую активность (АЦА) и способность к продукции цитокиноподобных веществ (ЦПВ) у грибов рода *Candida*. **Материалы и методы.** В эксперименте использовали 26 вагинальных штаммов *Candida* spp. от условно-здоровых беременных. Для изучения влияния пептида ZP2 на АЦА грибов и их продукцию ЦПВ грибы культивировали в бульоне Сабуро с пептидом ZP2 при 37°C в течении 24 ч. В контроль пептид ZP2 не добавляли. АЦА в отношении IL-8, TNFα и IL-17A и продукцию ЦПВ определяли методом ИФА по известной методике в оригинальной модификации с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Для оценки АЦА грибов вычисляли долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл; о продукции грибами ЦПВ судили по уровню цитокинов в опыте и контроле, выражая в пг/мл. Данные подвергали статистической обработке. **Результаты и обсуждение.** Установлено разнонаправленное действие пептида ZP2 на АЦА грибов рода *Candida* в отношении ряда цитокинов и их способность к продукции отдельных ЦПВ. Пептид ZP2 не изменял частоту встречаемости АЦА в отношении IL8 у штаммов *Candida* spp., но увеличивал уровень выраженности этого признака у изолятов *C. non-albicans*. Пептид ZP2 ингибировал АЦА в отношении TNFα у *C. albicans*, но стимулировал проявление АЦА в отношении IL17A только у *C. non-albicans*. Пептид ZP2 несколько увеличивал долю штаммов *C. albicans* со способностью продуцировать вещества, подобные IL8 и TNFα, достоверно не изменяя выраженность признака. Среди *C. non-albicans* число штаммов, продуцирующих указанные вещества, под действием пептида ZP2 существенно не изменялось, однако экспрессия признака увеличилась. Пептид ZP2 уменьшал долю штаммов *Candida* spp., способных к продукции IL17A-подобных веществ. **Заключение.** Грибы рода *Candida* способны секретировать соединения, инактивирующие различные цитокины, а также продуцировать цитокиноподобные вещества. Синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ – пептид ZP2 оказывает модифицирующее действие на проявление грибами указанных свойств.

**Ключевые слова:** *Candida*, антицитокиновая активность, цитокиноподобные вещества, синтетический аналог ГМ-КСФ – пептид ZP2

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пашина Ольга Александровна

olga25mikro@mail.ru

Дата поступления 30.05.2022 г.

Образец цитирования:

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 *Candida* и их способность к продукции цитокиноподобных веществ. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 263–272, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-263-272

## Введение

Синтетический аналог активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) — пептид ZP2, проявляет плеiotропные эффекты, обладая не только иммуностимулирующими и репаративными свойствами, но и антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий и вирусов [1–7]. Кроме того, известно о модифицирующих эффектах синтетического пептида ZP2 на способность *S. aureus* формировать биопленки [8], а также показано его влияние на продукцию данными микроорганизмами цитокиноподобных веществ (ЦПВ) [9, 10].

Однако, влияние синтетического пептида ZP2 на биологические свойства грибов рода *Candida*, в частности, на их антицитокиновую активность (АЦА), то есть способность инактивировать различные цитокины, а также на продукцию этими микроорганизмами цитокиноподобных веществ (если таковая у них имеется), ранее не исследовалось.

**Цель исследования** — проанализировать характер влияния синтетического аналога ГМ-КСФ — пептида ZP2 на антицитокиновую активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ у штаммов грибов рода *Candida*, выделенных из репродуктивного тракта условно-здоровых беременных.

## Материалы и методы

В эксперименте использовано 26 клинических штаммов *Candida* spp. (16 штаммов *C. albicans* и 10 штаммов *C. non-albicans* видов (в том числе по 4 штамма *C. glabrata* и *C. kefyr*, 2 штамма *C. krusei*), выделенных из отделяемого влагалища от условно-здоровых беременных в рамках проводимого скрининга. Выделение и идентификацию культур осуществляли общепринятым методом на основании морфологических и биохимических свойств [11].

Для изучения влияния ZP2 на АЦА грибов рода *Candida* и продукцию ими ЦПВ проводили культивирование 1 мл взвеси грибов в физиологическом растворе с 1 мл раствора ZP2 с концентрацией 0,1 мкг/мл в 2 мл бульона Сабуро при 37°C в течение 24 ч. Контролем служили пробы без добавления раствора ZP2. Затем контрольные и опытные пробы центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, сливали надосадочную жидкость, добавляли к осадку 2 мл бульона Сабуро и ресуспендировали.

АЦА в отношении IL8, TNF $\alpha$  и IL17A и продукцию соответствующих ЦПВ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по известной методике [12] в оригинальной методификации с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). В центрифужные пробирки вносили по 200 мкл соотношение 1:1 взвеси грибов и растворы соответствующих цитокинов, пробы инкубировали в течение 2 часов при 37°C. После инкубации грибов с цитокинами реакцию останавливали на холоде, пробы 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 — 50 пг/мл, TNF $\alpha$  — 25 пг/мл, IL17A — 75 пг/мл. Определение концентрации цитокинов в опытных и контрольных пробах проводили методом ИФА, результаты учитывали на фотометре StatFax 2100 (США) при длине волны 450 нм. Для оценки АЦА грибов вычисляли долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл; о продукции грибами ЦПВ судили по уровню цитокинов в опыте по сравнению с контролем и выражали в пг/мл. Данные были обработаны методами вариационной статистики [13].

## Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствовали, во-первых, о том, что грибы рода *Candida* способны секретировать соединения, инактивирующие изученные цитокины, то есть проявляют в отношении них антицитокиновую активность – АЦА (таблица 1), а также могут продуцировать в среду культивирования цитокиноподобные вещества – ЦПВ (таблица 2). При этом наблюдалась внутривидовая, межвидовая и внутривидовая (межштаммовая) вариабельность грибов рода *Candida* как по наличию и частоте встречаемости, так и по выраженности указанных свойств.

В частности, у грибов рода *Candida* в контрольных пробах (без пептида ZP2) АЦА выявлялась только в отношении IL8 и TNF $\alpha$  с частотой 15,4 $\pm$ 7,1 и 31,0 $\pm$ 9,1% и на относительно низких уровнях — 6,2 $\pm$ 0,5 и 2,2 $\pm$ 1,6 пг/мл, соответственно (таблица 1). IL17A грибы не инактивировали. При этом следует отметить, что среди вагинальных штаммов грибов *C. non-albicans* видов АЦА по IL8 и TNF $\alpha$  выявлялась несколько чаще (в 1,6 раза), чем у изолятов *C. albicans* (20,0 $\pm$ 12,6 против 12,5 $\pm$ 8,3% и 40,0 $\pm$ 15,5 против 25,0 $\pm$ 10,8%, соответственно), хотя по уровню выраженности указанных признаков межвидовые различия грибов имели иную тенденцию: АЦА в отношении IL8 была в 2,7 раза выше у *C. albicans* в сравнении с *C. non-albicans* (9,1 $\pm$ 1,1 против 3,4 $\pm$ 0,6 пг/мл;  $p < 0,01$ ), тогда как в отношении TNF $\alpha$ , наоборот, АЦА была в 1,7 раза ниже (соответственно 1,6 $\pm$ 0,1 против 2,7 $\pm$ 0,2 пг/мл;  $p < 0,01$ ).

Таблица 1  
Влияние пептида ZP2 на антицитокиновую активность (АЦА) грибов рода *Candida*  
Table 1

The effect of peptide ZP2 on the anticytokine activity (ACA) of *Candida* spp.

АЦА против цитокинов / ACA vs. cytokines	<i>C. albicans</i> (n=16)		<i>C. non-albicans</i> (n=10)		Всего: / Total: (n=26)	
	Распространенность, % / Prevalence, %					
	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience
IL8	12,5 $\pm$ 8,3	12,5 $\pm$ 8,3	20,0 $\pm$ 12,6	20,0 $\pm$ 12,6	15,4 $\pm$ 7,1	15,4 $\pm$ 7,1
TNF $\alpha$	25,0 $\pm$ 10,8	0	40,0 $\pm$ 15,5	40,0 $\pm$ 15,5	31,0 $\pm$ 9,1	15,4 $\pm$ 7,1
IL17A	0	0	0	20,0 $\pm$ 12,6	0	7,7 $\pm$ 5,2
Выраженность, пг/мл / Expression, pg/ml						
	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience
IL8	9,1 $\pm$ 1,1**	9,1 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 0,6	12,3 $\pm$ 1,0**	6,2 $\pm$ 0,5	10,7 $\pm$ 0,3**
TNF $\alpha$	1,6 $\pm$ 0,1**	0	2,7 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2*	2,2 $\pm$ 1,6	2,0 $\pm$ 0,1
IL17A	0	0	0	6,5 $\pm$ 1,2	0	6,5 $\pm$ 1,2

Пояснение: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ . / Explanation: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

Вместе с тем значительная часть (46,2–77,0%) изученных вагинальных штаммов грибов рода *Candida* в контроле (без пептида ZP2) проявляла способность продуцировать ЦПВ, сходные с цитокинами — IL8, TNF $\alpha$  и IL17A (таблица 2). Причем частота обнаружения в среде культивирования IL8- и IL17A-подобных веществ не зависела от видовой принадлежности грибов рода *Candida*, в то время как продукция TNF $\alpha$ -ЦПВ в 3,1 раза чаще наблюдалась среди изолятов *C. albicans*, чем у штаммов *C. non-albicans* (62,5 $\pm$ 12,1 против 20,0 $\pm$ 12,6%,  $p < 0,05$ ). Что касается межвидовых отличий по экспрессии этих признаков, то необходимо отметить более высокие средние уровни всех изученных ЦПВ у штаммов *C. albicans* в сравнении с таковыми у изолятов *C. non-albicans* — 8,4–14,5 против 0,5–6,2 пг/мл, соответственно, хотя по продукции IL17A-подобных веществ межвидовые отличия были недостоверны.

Во-вторых, полученные в экспериментах *in vitro* результаты указывали на то, что синтетический аналог активного центра ГМ-КСФ — пептид ZP2 оказывает модифицирующее действие на проявление грибами рода *Candida* вышеописанных биологических признаков, причем наблюдался разнонаправленный, а в некоторых случаях — видоспецифичный характер такого воздействия пептида ZP2 на АЦА грибов в отношении изученных цитокинов (таблица 1), а также на способность

этих микроорганизмов к продукции ЦПВ (таблица 2).

Таблица 2  
Влияние пептида ZP2 на способность грибов рода *Candida* продуцировать цитокиноподобные вещества (ЦПВ)  
Table 2  
The effect of peptide ZP-2 on the ability of *Candida* spp. to produce cytokine-like substances (CLS)

ЦПВ / CLS	<i>C. albicans</i> (n=16)		<i>C. non-albicans</i> (n=10)		Всего: / Total: (n=26)	
	Распространенность, % / Prevalence, %					
	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience
IL8	75,0±10,8	87,5±8,3	80,0±12,6	80,0±12,6	77,0±8,3	84,6±7,1
TNFα	62,5±12,1*	87,5±8,3	20,0±12,6	20,0±12,6	46,2±9,8	61,5±9,5
IL17A	62,5±12,1	25,0±10,8*	60,0±15,5	20,0±12,6	61,5±9,5	23,1±8,3
Выраженность, пг/мл / Expression, pg/ml						
	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience	Контроль/ Control	Опыт/ An experience
IL8	14,2±5,3**	14,2±1,9	4,1±0,5	44,5±2,8**	10,2±3,5	25,2±2,4*
TNFα	14,5±7,8**	18,5±13,2	0,5±0,1	1,8±0,4**	12,2±5,3	16,4±8,9
IL17A	8,4±1,1	4,9±0,2**	6,2±0,8	9,7±1,9	7,6±0,73	6,5±0,5

Пояснение: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ . / Explanation: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Так, было установлено, что синтетический пептид ZP2 не изменял частоту встречаемости у вагинальных штаммов *Candida* spp. АЦА в отношении IL8, но в 3,6 раза увеличивал уровень выраженности у грибов этого признака, причем только у изолятов *C. non-albicans* —  $12,3 \pm 1,0$  против  $3,4 \pm 0,6$  пг/мл в контроле;  $p < 0,01$  (таблица 1). С другой стороны, пептид ZP2 полностью ингибировал АЦА в отношении TNFα у штаммов *C. albicans*, а у *C. non-albicans* снижал ее уровень в 1,4 раза относительно контрольных значений ( $2,0 \pm 0,2$  против  $2,7 \pm 0,2$  пг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ ). В то же время в опытных культурах пептид ZP2 стимулировал у  $20,0 \pm 12,6\%$  штаммов *C. non-albicans* проявление АЦА в отношении IL17A.

Кроме того, анализ влияния пептида ZP2 на частоту встречаемости у вагинальных изолятов *Candida* spp. способности продуцировать ЦПВ показал тенденцию к увеличению числа штаммов *C. albicans*, способных продуцировать вещества, подобные IL8 и TNFα, а также достоверное в 2,5-3,0 раза уменьшение доли штаммов, секретирующих IL17A-подобные вещества, в выборках как *C. albicans*, так и *C. non-albicans* видов (таблица 2). При этом пептид ZP2 практически не изменял продукцию IL8-подобных веществ у изолятов *C. albicans*, но существенно (в 10,9 раза) стимулировал их экспрессию только у штаммов *C. non-albicans* видов (с  $4,1 \pm 0,5$  до  $44,5 \pm 22,8$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). Близкое по характеру влияние пептид ZP2 оказывал на продукцию TNFα-подобных веществ грибами, причем вне зависимости от их видовой принадлежности он стимулировал секрецию данных ЦПВ. В то же время эффекты пептида ZP2 на продукцию грибами IL17A-подобных веществ характеризовались определенной видоспецифичностью: если у штаммов *C. albicans* выраженность данного свойства существенно (в 1,7 раза) снижалась относительно контрольного уровня (с  $8,5 \pm 1,1$  до  $4,9 \pm 0,2$  пг/мл;  $p < 0,01$ ), то у изолятов *C. non-albicans* видов, наоборот, наблюдалась тенденция к повышению — с  $6,2 \pm 0,8$  до  $9,7 \pm 1,9$  пг/мл ( $p > 0,05$ ).

## Заключение

Впервые было показано, что грибы рода *Candida* способны секретировать соединения, инактивирующие различные цитокины (в частности, IL8, TNFα и IL17A), а также продуцировать некоторые цитокиноподобные вещества. Это указывает на то, что данными свойствами обладают не только прокариотные бактерии разной видовой принадлежности [14–18], но и такие эукариотные микроорганизмы, как дрожжеподобные грибы. Нельзя исключить, что представители других таксономических групп грибов могут проявлять вышеописанные признаки, чья биологическая и патогенетическая роль пока остается загадкой.

Кроме того, впервые охарактеризовано влияние синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) — пептида ZP2 на антицитокиновую активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ у штаммов грибов рода *Candida*, выделенных из репродуктивного тракта условно-здоровых беременных, и показано его модифицирующее действие на проявление грибами указанных свойств, в том числе, с учетом их видовой принадлежности.

Установлено, что синтетический пептид ZP2 стимулирует АЦА *C. non-albicans* видов в отношении IL8 и IL17A, и практически не изменяет выраженность данного признака у штаммов *C. albicans*, но в отношении АЦА против TNF $\alpha$  как у *C. albicans*, так и *C. non-albicans* видов данный пептид проявлял ингибирующий эффект. С другой стороны, воздействие пептида ZP2 на грибы рода *Candida* вызывало видоспецифические и разной направленности и степени выраженности эффекты в отношении продукции ими цитокиноподобных веществ. При этом контакт грибов с пептидом ZP2 у большей части штаммов вызывал стимуляцию секреции IL8- и TNF $\alpha$ -подобных веществ вне зависимости от видовой принадлежности микроорганизмов, тогда как изменение продукции IL17A-подобных веществ отличалось видоспецифичностью: она несколько усиливалась у штаммов *C. non-albicans* видов, но и существенно снижалась у изолятов *C. albicans*.

Следует подчеркнуть выявленную внутривидовую, меж- и внутривидовую вариабельность грибов рода *Candida* как по их антицитокиновой активности в отношении изученных иммуномедиаторов, так и по их способности продуцировать цитокиноподобные вещества, что может отражаться на характере взаимодействия грибов с макроорганизмом.

Вместе с тем необходимо учитывать обнаруженное в экспериментах *in vitro* разнонаправленное модифицирующее действие синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ — ZP2 на способность грибов рода *Candida* секретировать внеклеточные соединения, инактивирующие/нейтрализующие различные цитокины, и способность продуцировать в среду культивирования цитокиноподобные вещества.

В этой связи требуется дальнейшее изучение биологического и патогенетического значения не только выявленных у грибов рода *Candida* новых характеристик, но и обнаруженных модифицирующих эффектов пептида ZP2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зурочка А.В., Гриценко В.А. Особенности влияния синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ на рост грамположительных кокков *in vitro* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – №1. – С. 1-10 [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAZ-2015-1.pdf>).
2. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Гриценко В.А., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П. Анализ чувствительности клинических изолятов стафилококков к синтетическому пептиду активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18). – №3 (1). – С. 82-85.
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. – 30 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>).
4. Добрынина М.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В., Гриценко В.А. Сравнительный анализ влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – ZP2 на рост музейных культур бактерий родов *Staphylococcus* и *Escherichia* *in vitro* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – №.2. – С. 1-10 [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-2/Articles/DMV-2015-2.pdf>).
5. Зурочка А.В., Гриценко В.А., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б. Влияние синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ – ZP2 на кинетику развития популяций грамположительных кокков и энтеробактерий в культуре // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18). – №2 (2). – С. 30-35.

6. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания лекарств нового поколения с комбинированными эффектами // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19). – №2 (1). – С. 433-435.
7. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Мругова Т.М., Гриценко В.А. Антибактериальная активность косметического средства «Ацеграм» в отношении грамотрицательных бактерий // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2017. – №4. – 13 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/VAG-2017-4.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2017-00030.
8. Гриценко В.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на формирование биопленок клиническими изолятами стафилококков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – №4. – С. 1-11 [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>).
9. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Дукарт В.В., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Влияние синтетического пептида активного центра GM-CSF на продукцию бактериями цитокиноподобных веществ в бульонных культурах // Медицинская иммунология. – 2017. – №19 (Спец. вып.). – С. 33-34. (URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29758083>).
10. 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.
11. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии. М.: Медицина; 1989.
12. 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.
13. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. ([https://mf.bmstu.ru/info/faculty/lt/caf/lt1/soil\\_books/uchebnik10.pdf](https://mf.bmstu.ru/info/faculty/lt/caf/lt1/soil_books/uchebnik10.pdf))
14. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Дукарт В.В., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Тяпаева Я.В., Гриценко В.А. Оценка уровней цитокиноподобных веществ в супернатантах культур бактерий // Медицинская иммунология. – 2017. – Т.19. – №5. – С.45. (URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/603/491>).
15. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашина 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. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 257-260.
16. Кочкина Е.Е., Сычёва М.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л. Антицитокиновая активность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2019. – №4 (57). – С. 25-31.
17. Сычева М.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Пашина О.А., Попова Л.П. Характеристики антицитокиновой активности энтерококков // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – №3. – С.1-6. [Электронный ресурс]. (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/SMV-2015-3.pdf>).
18. Попова Л.П., Пашкова Т.М., Морозова Н.В., Кузьмин М.Д., Карташова О.Л. Антицитокиновая активность штаммов *E.coli*, выделенных из мочи при мочекаменной болезни // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – №2. – С. 474-476.

## Авторы

Пашина Ольга Александровна

ИКВС УрО РАН – структурное научное подразделение ОФИЦ УрО РАН

К.б.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов

Российская Федерация, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11

olga25mikro@mail.ru

Карташова Ольга Львовна  
 ИКВС УрО РАН – структурное научное подразделение ОФИЦ УрО РАН  
 Д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов  
 Российская Федерация, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11  
 labpersist@mail.ru

Пашкова Татьяна Михайловна  
 ИКВС УрО РАН – структурное научное подразделение ОФИЦ УрО РАН  
 Д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов  
 Российская Федерация, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11  
 labpersist@mail.ru

Гриценко Виктор Александрович  
 ИКВС УрО РАН – структурное научное подразделение ОФИЦ УрО РАН  
 Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
 Российская Федерация, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11  
 vag59@mail.ru

Зурочка Александр Владимирович  
 ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН  
 Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления  
 Научно-образовательный Российско-китайский центр системной патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»  
 Заведующий лабораторией иммунобиотехнологии  
 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106  
 av\_zurochka@mail.ru

*O.A. Pashinina<sup>1</sup>, O.L. Kartashova<sup>1</sup>, T.M. Pashkova<sup>1</sup>,  
 V.A. Gritsenko<sup>1</sup>, A.V. Zurochka<sup>2,3</sup>*

**EFFECTUS SYNTHETICA ANALOGUM ACTIVA CENTRUM  
 GM-CSF — PEPTIDE ZP2 IN ANTI-CYTOKINE ACTIO *CANDIDAE*  
 FUNGI ET FACULTATES AD PRODUCERE CYTOKINE-SICUT  
 SUBSTANTIAE**

<sup>1</sup> Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
 Orenburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
 Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** The synthetic analogue of the active center of GM-CSF — peptide ZP2 has a wide range of biological effects. However, its effect on the biological properties of *Candida* has not been previously investigated. The aim is to analyze the nature of the effect of synthetic peptide ZP2 on anti-cytokine activity (ACA) and the ability to produce cytokine-like substances (CLS) in *Candida*. **Materials and methods.** 26 vaginal strains of *Candida* spp. were used in the experiment. from conditionally healthy pregnant women. To study the effect of the ZP2 peptide on the ACA of *Candida* and their CLS production, *Candida* were cultured in Saburo broth with the ZP2 peptide at 37oC for 24 hours. The ZP2 peptide was not added to the control. ACA for IL-8, TNF $\alpha$  and IL17A and CLS products were determined by the ELISA method according to a well-known technique in the original modification using kits of Cytokine LLC (St.

Petersburg). To assess the ACA of *Candida*, the proportion of cytokine inactivation in the experiment relative to the control was calculated and expressed in pg/ml; the production of CLS by *Candida* was judged by the level of cytokines in the experiment and control, expressed in pg/ml. The data were subjected to statistical processing. **Results and discussion.** The multidirectional effect of the peptide ZP2 on the ACA of *Candida* with respect to a number of cytokines and their ability to produce individual CLS has been established. The ZP2 peptide did not change the incidence of ACA against IL8 in *Candida* spp. strains, but increased the severity of this trait in *C. non-albicans* isolates. The ZP2 peptide inhibited ACA against TNF $\alpha$  in *C. albicans*, but stimulated the manifestation of ACA against IL17A only in *C. non-albicans*. The ZP2 peptide slightly increased the proportion of *C. albicans* with the ability to produce substances similar to IL8 and TNF $\alpha$  without significantly changing the severity of the trait. Among *C. non-albicans*, the number of strains producing these substances did not change significantly under the action of the ZP2 peptide, but the expression of the trait increased. The ZP2 peptide reduced the proportion of *Candida* spp. strains capable of producing IL17A-like substances. **Conclusion.** *Candida* are able to secrete compounds that inactivate various cytokines, as well as produce cytokine-like substances. The synthetic analogue of the active center of GM-CSF-peptide ZP2 has a modifying effect on the manifestation of these properties by fungi.

**Keywords:** *Candida*, anti-cytokine activity, cytokine-like substances, synthetic analogue of GM-CSF-peptide ZP2

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Olga A. Pashinina

olga25mikro@mail.ru

Received 30.05.2021

For citation:

Pashinina O. A., Kartashova O. L., Pashkova T. M., Gritsenko V. A., Zurochka A.V. Effectus synthetica analogum activa centrum GM-CSF – peptide ZP2 in anti-cytokine actio *Candidae* fungi et facultates ad producere cytokine-sicut substantiae. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 263–272. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-263-272 (In Russ)

## REFERENCES

1. Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Gritsenko V.A. The peculiarities of the effect of the synthetic peptide of the active center of GM-CSF on the growth of gram-positive cocci in vitro. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2015, no.1, pp.1-10 [Elect. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAZ-2015-1.pdf>). (in Russ)
2. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Gritsenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P. Sensitivity analysis of clinical isolates of staphylococci to a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Russian Immunological Journal, 2015, Vol.9(18), no.3(1), pp.82-85. (in Russ)
3. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Gritsenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Chereshev V.A. The phenomenon of the presence of a unique combination of immunobiological properties in a synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2016, no.2, 30p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine / Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>). (in Russ)
4. Dobrynina M.A., Zurochka V.A., Zurochka A.V., Gritsenko V.A. Comparative analysis of the effect of a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - ZP2 on the growth of museum cultures of bacteria of the genera Staphylococcus and Escherichia in vitro. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2015, no.2, pp.1-10 [Elect. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers / 2015-2/Articles/ DMV-2015-2.pdf>). (in Russ)



5. Zurochka A.V., Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B. Influence of the synthetic peptide of the active center of GM-CSF – ZP2 on the kinetics of the development of populations of gram-positive cocci and enterobacteria in culture. *Russian Immunological Journal*, 2015, Vol.9(18), no.2(2), pp.30-35. (in Russ)
6. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. Synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) as a basis for the creation of a new generation of drugs with combined effects. *Russian Immunological Journal*, 2016, Vol.10(19), no.2(1), pp.433-435. (in Russ)
7. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Mrugova T.M., Gritsenko V.A. Antibacterial activity of the cosmetic product «Acegram» against gram-negative bacteria. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2017, no.4, pp.13. [Electr. resource] (URL: [http:// elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/ VAG-2017-4.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/VAG-2017-4.pdf)). DOI: 10.24411/2304-9081-2017-00030. (in Russ)
8. Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P. The effect of a synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) on the formation of biofilms by clinical isolates of staphylococci. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no.4, pp.1-11 [Elect. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>). (in Russ)
9. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dukart V.V., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Tyapaeva Ya.V., Gritsenko V.A. The effect of the synthetic peptide of the GM-CSF active center on the production of cytokine-like substances by bacteria in broth cultures. *Medical immunology*, 2017, no.19(Special Issue), pp.33-34. (URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29758083>). (in Russ)
10. Zurochka A.V., Gritsenko 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. *Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*; 2021. 288 p. (in Russ)
11. Rebrova R.N. *Candida fungi in diseases of non-fungal etiology*. M.: Medicine; 1989. URL: [http:// bonoesse.ru/blizzard/RPP/M/TROPIK/Candida\\_pri\\_zab\\_negrib\\_etiologii.html](http://bonoesse.ru/blizzard/RPP/M/TROPIK/Candida_pri_zab_negrib_etiologii.html) (in Russ)
12. Bukharin O.V., Perunova N.B., Chaynikova I.N., Ivanova E.V., Smolyagin A.I. Anticytokine activity of microorganisms. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no.4, pp.56-61. (<https://elibrary.ru/item.asp?id=23087763>). (in Russ)
13. Lakin G.F. *Biometrics*. M.: Higher School; 1990. ([https://mf.bmstu.ru/info/faculty/lt/caf/lt1/soil\\_books/uchebnik10.pdf](https://mf.bmstu.ru/info/faculty/lt/caf/lt1/soil_books/uchebnik10.pdf)) (in Russ)
14. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dukart V.V., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Tyapaeva Ya.V., Gritsenko V.A., Assessment of the levels of cytokine-like substances in the supernatants of bacterial cultures. *Medical immunology*, 2017, Vol.19, no.5, pp.45. (URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/603/491>). (in Russ)
15. 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 prostate secretions in men with symptoms of urogenital infection. *Russian Immunological Journal*, 2021, Vol.24, no.2, pp. 257-260. (in Russ)
16. Kochkina E.E., Sycheva M.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L. Anticytokine activity of Enterococcus bacteria isolated from animals. *Bulletin of the Buryat State Agricultural Academy named after V.R. Filippov*, 2019, no.4(57), pp. 25-31. (URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_41648119\\_66781136.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_41648119_66781136.pdf)). DOI: 10.24411/2304-9081-2020-14003).(in Russ)
17. Sycheva M.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Pashinina O.A., Popova L.P. Characteristics of anti-cytokine activity of enterococci. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2015, no.3, pp.1-6. [Electronic resource]. (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/SMV-2015-3.pdf>) (in Russ)
18. Popova L.P., Pashkova T.M., Morozova N.V., Kuzmin M.D., Kartashova O.L. Anticytokine activity of E.coli strains isolated from urine in urolithiasis. *Russian Immunological Journal*, 2019, Vol.13, no.2, pp.474-476. (in Russ)

## Authors

Olga A. Pashinina

ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the OFRC  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and  
Symbiosis

11 st. Pioneer Orenburg Russian Federation 460000

olga25mikro@mail.ru

Olga L. Kartashova

ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the OFRC  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Microbial  
Persistence and Symbiosis

11 st. Pioneer Orenburg Russian Federation 460000

labpersist@mail.ru.

Tatiana M. Pashkova

ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the OFRC  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and  
Symbiosis

11 st. Pioneer Orenburg Russian Federation 460000

labpersist@mail.ru.

Viktor A. Gritsenko

ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the OFRC  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher

11 st. Pioneer Orenburg Russian Federation 460000

vag59@mail.ru.

Alexandr V. Zurochka

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

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher

Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology, FSAEIHE «SUSU (NRU)»,  
Chelyabinsk, Russian Federation;

Head of the Laboratory of Immunobiotechnology

106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

av\_zurochka@mail.ru