

Влияние иммунизации кроликов дрожжевыми антигенами на активность фракции сывороточных антимикробных пептидов

Арзуманян В.Г.[✉], Иксанова А.М., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия

Введение. Установлено, что иммунизация мышей дрожжевыми антигенами сопровождается повышением активности фракции антимикробных пептидов (АМП) по отношению к *Candida albicans*. Неизвестно, обладает ли эта фракция специфичностью по отношению к прочим видам дрожжей.

Цель работы — изучить влияние иммунизации кроликов разными видами дрожжей на общую антимикробную активность сыворотки и специфическую активность фракции ее АМП.

Материал и методы. Кроликов иммунизировали клетками дрожжей *Candida albicans*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon cutaneum*, *Saccharomyces cerevisiae*. Фракции АМП получали фильтрацией сывороток через фильтры с диаметром пор 100 кД. Общую активность сывороток и их АМП-фракций оценивали спектрофотометрически.

Результаты. Общая активность сывороток под действием иммунизации имела тенденцию к снижению независимо от вида дрожжей. Активность АМП-фракций под действием *C. albicans*, *Cr. neoformans*, *G. candidum* и *S. cerevisiae* возрастала, а под действием прочих — снижалась. Наиболее высокая чувствительность к АМП-фракции сывороток соответствовала *C. albicans*, особенно в отношении сыворотки кролика, иммунизированного этими же дрожжами, — в 1,5 раза выше контроля. Концентрация альбумина в сыворотках имела положительную корреляцию с общей активностью против *C. albicans* ($r = 0,760$), *R. mucilaginosa* ($r = 0,728$), *M. furfur* ($r = 0,723$) и *T. cutaneum* ($r = 0,588$).

Обсуждение. Результаты экспериментов не только согласуются с полученными ранее данными, но и расширяют представления о воздействии дрожжевых антигенов на активность сывороточных АМП против разных видов дрожжей.

Заключение. Альбумин сыворотки и сывороточные АМП обладают специфичностью в отношении разных микроорганизмов, причем наибольшую активность они проявляют в отношении тех видов, которые чаще выступают в роли условных патогенов.

Ключевые слова: иммунизация; антигены; альбумин; *Candida albicans*; противогрибковая активность; сыворотка; антимикробные пептиды.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке бюджетного финансирования в рамках темы НИР № 0525-2018-0018.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Арзуманян В.Г., Иксанова А.М., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М. Влияние иммунизации кроликов дрожжевыми антигенами на активность фракции сывороточных антимикробных пептидов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(1): 19–25.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-19-25>

Поступила 26.08.2019
Принята в печать 18.12.2019

Effect of Rabbit Immunization with Yeast Antigens on the Activity of the Fraction of Serum Antimicrobial Peptides

Vera G. Arzumanyan[✉], Asiya M. Iksanova, Tamara A. Artemyeva, Lyubov M. Butovchenko

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow 105064, Russian Federation

Introduction. Immunization of mice with yeasts antigens accompanied by increase of antimicrobial peptides (AMP) fraction activity towards *Candida albicans*. It is not known if the fraction has any specificity towards other yeasts.

The **aim** was to study the effect of rabbit immunization with different yeasts cells on overall antimicrobial serum activity and specific activity of antimicrobial peptides fraction.

Material and methods. Rabbits were immunized with cells of *Candida albicans*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon cutaneum* and *Saccharomyces cerevisiae*. AMP fractions were obtained by filtration through 100 kDa filters. Overall activities of sera and their AMP-fractions were estimated spectrophotometrically.

Results. Overall serum antimicrobial activity had tendency to decrease after immunization independently from yeast species. Activity of AMP-fractions after immunization with *C. albicans*, *Cr. neoformans*, *G. candidum* и *S. cerevisiae* increased, but with other yeasts — decreased. The highest sensitivity to AMP fraction corresponded to *C. albicans*, especially for serum of the rabbit immunized with this yeasts — 1,5-fold higher compare to control. Serum albumin concentration showed the positive correlation with overall antimicrobial activity against *C. albicans* ($r = 0,760$), *R. mucilaginosa* ($r = 0,728$), *M. furfur* ($r = 0,723$) и *T. cutaneum* ($r = 0,588$).

Discussion. The results confirm our earlier data. Moreover, they expand current views on the effect of yeasts antigens on activity of serum AMP against different yeasts.

Conclusion. Serum albumin and serum AMP demonstrated the specificity toward different yeasts: maximal activity they showed towards species which more often play opportunistic role.

Keywords: immunization; antigens; albumin; *Candida albicans*; antifungal activity; serum; antimicrobial peptides.

Acknowledgments. The study was supported by budget funding within the framework of the research topic No. 0525-2018-0018.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Arzumanyan V.G., Iksanova A.M., Artemyeva T.A., Butovchenko L.M. Effect of Rabbit Immunization with Yeast Antigens on the Activity of the Fraction of Serum Antimicrobial Peptides. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal*. 2020; 97(1): 19–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-19-25>

Received 26 August 2019
Accepted 18 December 2019

Введение

Прямым противомикробным действием сыворотки крови млекопитающих обладают белки системы комплемента, иммуноглобулины и антимикробные пептиды (АМП). При различных механизмах это действие выражается в повреждении клеточной мембраны патогенных микроорганизмов [1]. На основании данного свойства разработан способ оценки общей противомикробной активности сыворотки крови и ее низкомолекулярной фракции (2,8–80 кД), в которую входят АМП [2]. Данный способ заключается в действии образцов сыворотки на клетки тест-культур микроорганизмов и спектрофотометрическом измерении процента красителя, вошедшего в убитые клетки, по сравнению с контролем. С помощью этого метода определены указанные свойства сывороток 4 видов млекопитающих, включая человека, и обнаружены различия в величинах противогрибковой активности (ПГА) АМП-фракций сывороток, но не в величинах общей активности [3]. Этим же методом показано, что иммунизация мышей дрожжевыми антигенами приводила не только к увеличению уровней специфических иммуноглобулинов класса G, но и к повышению активности фракции АМП по отношению к *Candida albicans* [4].

Целью исследования явилось изучение влияния иммунизации кроликов клетками разных видов условно-патогенных дрожжевых грибов на общую антимикробную активность сыворотки и специфическую активность фракции ее АМП.

Материал и методы

Опытная группа кроликов состояла из 7 здоровых самок породы шиншилла массой 1,5 кг, полученных из питомника ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России, филиал «Андреевка». Контрольную группу составляли 4 таких же кролика. Эксперименты проводили в соответствии с межгосударственным стандартом по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33217-2014).

Штаммы дрожжей *Candida albicans* № 927, *Rhodotorula mucilaginosa* № 132, *Malassezia furfur* № 1451, *Cryptococcus neoformans* № 3465, *Geotrichum candidum* № 1206, *Trichosporon cutaneum* № 18 получены из коллекции ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; а *Saccharomyces cerevisiae* Y-375 — из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Суспензии клеток для иммунизации и прочих опытов готовили из экспоненциальных культур, выращенных на плотной среде Сабуро при 25°C (в случае *M. furfur* — на модифицированной среде Диксона при 32°C).

Иммунизацию кроликов проводили по следующей схеме: каждого кролика из опытной группы иммунизировали суспензией убитых мертиолятом клеток одной из культур дрожжей плотностью 10¹⁰ КОЕ/мл в объеме 1 мл, внутримышечно (в бедро), 8-кратно в течение 2 мес. Сыворотки получали от всех кроликов одновременно, включая контрольную группу, лиофильно высушивали, определяли плотность путем взвешивания сухих остатков и соотношения с объемами исходных сывороток, после чего хранили при 5°C. Для проведения каждого эксперимента с одним видом дрожжей взвешивали часть сыворотки, разводя ее до исходной плотности дистиллированной стерильной водой.

Фракции, содержащие АМП, получали путем фильтрования сывороток через молекулярные фильтры «Amicon Ultra» («Millipore», «Merck») с диаметром пор 100 кД на центрифуге в течение 15 мин при 16 000 об/мин. ПГА определяли по схеме: аликвоты сывороток или их АМП-фракций объемом 150 мкл (контрольная пробирка содержала физиологический раствор) соединяли с 50 мкл суспензии дрожжей в пробирках типа Эппендорф, инкубировали 2 ч при 32°C на шейкере, затем центрифугировали 5 мин при 16 000 об/мин, супернатанты удаляли, а к осадкам добавляли по 300 мкл раствора бромкрезолового пурпурного в фосфатном буфере pH 4,6. Смесь суспендировали, инкубировали 45 мин при 32°C на шейкере, затем суспензии

вновь центрифугировали и по 50 мкл полученных супернатантов добавляли в заранее подготовленные пробирки, содержащие по 2,5 мл фосфатного буфера pH 4,6. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре «Genesys 10S UV-Vis» при длине волны 440 нм в кюветах толщиной 1 см. Активность рассчитывали в процентах по отношению к контрольному образцу [5].

Метод определения концентрации сывороточного альбумина основан на образовании окрашенных комплексных соединений при взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента. К 0,1 мл сыворотки, разведенной в 10 раз, добавляли 4 мл реактива, содержащего бромкрезоловый зеленый и детергент Trigon X-100 в ацетатном буфере («Альбумин Агат», «Агат», Россия); инкубацию проводили в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при длине волны 625 нм в кювете толщиной 1 см. Калибровочные растворы делали на основе человеческого сывороточного альбумина («Reanal», Чехия). Прямая зависимость оптической плотности от концентрации альбумина имела место в диапазоне концентраций 0,3–20 мг/мл.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel. Коэффициенты Манна–Уитни, свидетельствующие о наличии/отсутствии значимости различий между показателями, рассчитывали с помощью автоматической программы¹. В качестве показателя корреляционных взаимосвязей использовали коэффициент Пирсона (r).

Результаты

В табл. 1 приведены медианы величин общей ПГА сывороток, полученных при иммунизации кроликов дрожжевыми антигенами, и контрольных («чистых») кроликов. Сравнение данных величин показывает наличие прямой корреляции высокой степени между общей активностью сыворотки иммунизированных кроликов (горизонтальные ряды) и общей активностью неиммунизированных животных (верхний ряд) против разных видов дрожжей. Кроме того, если сравнивать те же величины (верхний ряд) с активностями сывороток иммунизированных кроликов против тех же культур, которыми они были иммунизированы (числа, выделенные жирным шрифтом), то обнаруживается также высокая положительная корреляция ($r = 0,819$). Несмотря на то что достоверность различий в величинах общей активности между выборками неиммунизированных и иммунизированных кроликов не в каждом случае высока, векторы изменения общей

ПГА для всех изучаемых микроорганизмов одинаковы — тенденция к снижению активности в результате иммунизации.

В табл. 2 приведены медианы величин ПГА фракции сывороточных антимикробных пептидов кроликов в ответ на иммунизацию дрожжевыми клетками. Видно, что, в отличие от величин общей активности, эти величины менялись значительно, о чем свидетельствуют значения коэффициентов Манна–Уитни. Однако прямая корреляция высокой силы между АМП-активностью сыворотки иммунизированных кроликов (горизонтальные ряды) и общей активностью неиммунизированных животных (верхний ряд) также имела место. Сравнение тех же величин (верхний ряд) с АМП-активностями сывороток иммунизированных кроликов против тех же культур, которыми они были иммунизированы (числа, выделенные жирным шрифтом), показало также наличие высокой положительной корреляции ($r = 0,687$). В отличие от общей активности векторы изменения АМП-активностей зависели от вида дрожжей: в случае иммунизации *S. cerevisiae*, *G. candidum*, *Cr. neoformans* и *C. albicans* имело место повышение данного показателя, тогда как после иммунизации *R. mucilaginosa*, *M. furfur* и *T. cutaneum* — снижение.

Интересно отметить, что значения общей активности сыворотки иммунизированных кроликов против данной культуры не коррелировали с таковыми для АМП-активности ($r = -0,006$).

Концентрацию альбумина определяли во всех сыворотках: медиана для неиммунизированных кроликов равна 86,9 мг/мл, а для иммунизированных — 83,1 мг/мл. Различия между выборками недостоверны: $p \geq 0,05$. Сравнение величин концентрации альбумина и общей активности сывороток против разных видов дрожжей по всей выборке иммунизированных и неиммунизированных кроликов дало следующие коэффициенты корреляции: для *C. albicans* — 0,760; для *R. mucilaginosa* — 0,728; для *M. furfur* — 0,723; для *Cr. neoformans* — 0,316; для *G. candidum* — 0,432; для *T. cutaneum* — 0,588 и для *S. cerevisiae* — 0,056.

Обсуждение

Дрожжевые грибы родов *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* и *Trichosporon* имеют большое значение в клинической практике, а такие роды, как *Geotrichum* и *Saccharomyces*, часто встречаются в продуктах питания [7]. Дрожжи рода *Malassezia* являются нормальными обитателями кожи теплокровных животных, но при иммунодефиците вовлекаются в патологические процессы [8]. Хорошо известно, что на введение чужеродного антигена организм отвечает повышением уровней специфических иммуноглобулинов. Публикаций о влиянии иммунизации на АМП чрезвычайно мало. Есть данные об индукции эпителиального бета-дефен-

¹ Математические методы обработки данных (онлайн-расчет). URL: <https://www.psychol-ok.ru/lib/statistics.html>

Таблица 1. Изменение общей ПГА сыворотки кроликов в ответ на иммунизацию дрожжевыми клетками
Table 1. Change in total rabbit serum PHA in response to yeast cell immunization

Сыворотки кроликов Rabbit serum	Активность сывороток против следующих культур дрожжей, % (медианы) Serum activity against the following yeast cultures,% (median)							Корреляция с общей активностью неиммунизированных кроликов Correlation with total activity non-immunized rabbits
	<i>C. albicans</i>	<i>R. mucilaginosa</i>	<i>M. furfur</i>	<i>Cr. neoformans</i>	<i>G. candidum</i>	<i>T. cutaneum</i>	<i>S. cerevisiae</i>	
Неиммунизированных* Non-immunized	83,9	68,4	75,8	71,3	64,4	76,5	76,3	
Иммунизированных клетками: Cell immunized:								
<i>C. albicans</i>	77,7	59,3	64,6	71,7	60,5	72,7	75,8	0,820
<i>R. mucilaginosa</i>	75,0	42,5	52,5	66,5	53,2	47,8	70,4	0,575
<i>M. furfur</i>	81,0	65,1	69,1	70,8	69,8	69,9	75,4	0,760
<i>Cr. neoformans</i>	82,5	53,1	55,2	41,2	58,4	54,2	69,6	0,644
<i>G. candidum</i>	84,3	58,3	68,2	66,6	63,2	68,5	69,1	0,883
<i>T. cutaneum</i>	76,9	64,0	76,1	67,2	70,2	75,1	69,4	0,703
<i>S. cerevisiae</i>	82,7	62,3	83,5	72,6	62,2	55,3	56,5	0,417
Достоверность различий** Significance**	$p \geq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
Вектор изменения общей актив- ности в результате иммунизации The vector of change in overall activity as a result of immunization	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Примечание. *Медиана из 4 значений. ** Достоверность различий между выборкой неиммунизированных и иммунизированных кроликов.
Note. * Median of 4 values. ** Significance of differences between the sample of non-immunized and immunized rabbits.

Таблица 2. Изменение ПГА фракции сывороточных антимикробных пептидов кроликов в ответ на иммунизацию дрожжевыми клетками
Table 2. The change in antifungal activity of fractions of serum antimicrobial peptides of rabbits in response to immunization with yeast cells

Сыворотки кроликов Rabbit serum	Активность сывороток против следующих культур дрожжей, % (медианы)						Корреляция с АМП-активностью неиммунизированных кроликов Correlation with the AMP activity of non-immunized rabbits
	<i>C. albicans</i>	<i>R. mucilaginosa</i>	<i>M. furfur</i>	<i>Cr. neoformans</i>	<i>G. candidum</i>	<i>T. cutaneum</i>	
Неиммунизированных* Non-immunized	35,2	34,2	14,1	28,5	8,0	22,0	15,2
Иммунизированных клетками: Cell immunized:							
<i>C. albicans</i>	51,4	46,5	15,1	46,3	11,8	51,2	22,0
<i>R. mucilaginosa</i>	33,8	15,3	17,0	41,0	4,9	7,3	12,2
<i>M. furfur</i>	30,7	41,7	11,5	32,4	0	36,4	20,5
<i>Cr. neoformans</i>	39,6	43,5	20,0	34,3	15,1	8,6	10,1
<i>G. candidum</i>	39,6	40,6	11,2	35,4	10,0	31,7	19,0
<i>T. cutaneum</i>	38,3	30,3	10,7	32,9	7,4	9,6	8,6
<i>S. cerevisiae</i>	34,0	31,4	21,4	37,9	13,8	17,7	20,3
Достоверность различий** Significance**	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$
Вектор изменения активности АМП-фракции в результате иммунизации The vector of changes in the activity of the AMP fraction as a result of immunization	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↑

Примечание. *Среднее из 4 значений. **Достоверность различий между выборкой неиммунизированных и иммунизированных кроликов.
 Note. * Median of 4 values. ** Significance of differences between the sample of non-immunized and immunized rabbits.

зина-3 в результате иммунизации мышей живыми клетками *Pseudomonas aeruginosa* [9]. На группе здоровых добровольцев, получавших живые аттенуированные бактериальные вакцины, показано подавление экспрессии эпителиального кишечного альфа-дефензина [10]. При иммунизации мышей антигенами разных видов дрожжей наблюдали увеличение специфических иммуноглобулинов наряду с повышением активности АМП-фракции сывороток животных по отношению к одному виду дрожжей, а именно *C. albicans* [4].

В настоящей работе оценивали не только активность АМП-фракций сыворотки против *C. albicans* в результате иммунизации животных, но и ту же активность против других значимых видов дрожжей, а также общую ПГА сывороток. Оказалось, что общая ПГА сывороток под действием иммунизации менялась незначительно, однако имела тенденцию к снижению независимо от вида дрожжей. В то же время активность АМП-фракций сывороток варьировала гораздо сильнее, при этом имела место зависимость от вида дрожжевых грибов: под действием *C. albicans*, *Cr. neoformans*, *G. candidum* и *S. cerevisiae* она значительно возрастала, а под действием прочих — снижалась. Обращает на себя внимание тот факт, что общая активность сывороток (и активность их АМП-фракций) у «чистых» и иммунизированных кроликов коррелировала между собой, что свидетельствует о некоторой специфичности по отношению к разным видам испытуемых дрожжей. Наиболее высокая чувствительность к АМП-фракции сывороток характерна для *C. albicans*, особенно в отношении сыворотки кролика, иммунизированного этими же дрожжами. Очевидно, что наибольшую активность АМП-фракции организм проявляет в отношении грибов, наиболее часто выступающих в качестве возбудителя микозов. Именно их антигены, попадая в организм животного, вызывают повышение иммунного ответа не только в виде специфических иммуноглобулинов, но и в виде комплекса АМП. Напротив, наименьшую активность организм проявляет по отношению к представителям нормобиоты и видам, поступающим с пищевыми продуктами.

Недавно установлено, что сывороточный альбумин в физиологических концентрациях (порядка 50 мг/мл и выше) обладает непосредственным антимикробным действием на клетки дрожжевых грибов и бактерий, проявляя при этом дозозависимый эффект [10]. Определение концентрации альбумина в настоящем исследовании показало отсутствие существенных различий в этих показателях у иммунизированных и неиммунизированных животных. Однако для некоторых видов дрожжей наблюдалась корреляция между концентрацией альбумина и общей активностью сыворотки. Величина коэффициента корреляции Пирсона убывала в

ряду: *C. albicans* — *R. mucilaginosa* — *M. furfur* — *T. cutaneum* — *G. candidum* — *Cr. neoformans* — *S. cerevisiae*. Наиболее высокой взаимосвязь между общей ПГА сыворотки и концентрацией альбумина была в случае дрожжей *C. albicans*.

Заключение

Альбумин сыворотки, как и АМП, обладает специфичностью в отношении разных дрожжевых грибов, причем наибольшую активность они проявляют в отношении тех видов, которые чаще выступают в роли условных патогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(15): 1199-200. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMe020106>
2. Арзуманян В.Г., Михайлова Н.А., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М., Вартанова Н.О., Ерофеева Т.В. и др. Способ определения противомикробной активности цельной сыворотки и фракции ее антимикробных пептидов. Патент РФ № 2686337С1; 2018.
3. Арзуманян В.Г., Артемьева Т.А., Иксанова А.М. Противогрибковая активность сыворотки крови человека и некоторых млекопитающих. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019; (1): 17-22. DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-17-22>
4. Arzumanyan V., Shmeleva O., Michailova N. Elevated activity levels of serum antimicrobial peptides in mice as response to immunization with yeast antigens. *Med. Mycol. Open Access.* 2017; 3(1): 23. DOI: <http://doi.org/10.21767/2471-8521.100023>
5. Арзуманян В.Г., Ожован И.М. Модифицированный метод оценки целостности цитоплазматической мембраны клеток эукариот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002; 134(7): 118-20.
6. Арзуманян В.Г., Шмелева О.А. Клинически значимые дрожжевые грибы — классификация, антигены и современные методы диагностики. В кн.: Дьяков Ю.Т., Сергеев А.Ю., ред. *Микология сегодня. Том III.* М.: Национальная академия микологии; 2016: 116-39.
7. Арзуманян В.Г. Дрожжи рода *Malassezia*: таксономия, идентификация, значение в экологии и патологии человека. В кн.: Дьяков Ю.Т., Сергеев Ю.В., ред. *Новое в систематике и номенклатуре грибов.* М.: Медицина для всех; 2003: 458-92.
8. Bals R., Wang X., Meegalla R.L., Wattler S., Weiner D.J., Nehls M.C., et al. Mouse beta-defensin 3 is an inducible antimicrobial peptide expressed in the epithelia of multiple organs. *Infect. Immun.* 1999; 67(7): 3542-7.
9. Simuyandi M., Kapulu M., Kelly P. Anti-microbial peptide gene expression during oral vaccination: analysis of a randomized controlled trial. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 186(2): 205-13. DOI: <http://doi.org/10.1111/cei.12848>
10. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А. Антимикробное действие альбумина на клетки бактерий и дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019; 167(6): 722-5.

REFERENCES

1. Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(15): 1199-200. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMe020106>
2. Arzumanyan V.G., Mikhaylova N.A., Artem'eva T.A., Butovchenko L.M., Vartanova N.O., Erofeeva T.V., et al. Method

- of determining antimicrobial activity of whole serum and fraction of its antimicrobial peptides. Patent RF № 2686337C1; 2018. (in Russian)
- Arzumanyan V.G., Artem'eva T.A., Iksanova A.M. Antifungal activity of human and some mammals sera. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2019; (1): 17-22. DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-17-22> (in Russian)
 - Arzumanian V., Shmeleva O., Michailova N. Elevated activity levels of serum antimicrobial peptides in mice as response to immunization with yeast antigens. *Med. Mycol. Open Access*. 2017; 3(1): 23. DOI: <http://doi.org/10.21767/2471-8521.100023>
 - Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M. Modified method for evaluation of plasma membrane integrity in eukaryotic cell. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2002; 134(7): 118-20. (in Russian)
 - Arzumanyan V.G., Shmeleva O.A. Clinically important yeasts — classification, antigens and modern methods of diagnostics. In: D'yakov Yu.T., Sergeev A.Yu., eds. *Mycology Today. Volume III [Mikologiya segodnya. Tom III]*. Moscow: National Academy of Mycology; 2016: 116-39. (in Russian)
 - Arzumanyan V.G. Yeast *Malassezia*: taxonomy, identification, significance in human ecology and pathology. In: D'yakov Yu.T., Sergeev Yu.V., eds. *New in Systematics and Nomenclature of Fungi [Novoe v sistematike i nomenklature gribov]*. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2003: 458-92. (in Russian)
 - Bals R., Wang X., Meegalla R.L., Wattler S., Weiner D.J., Nehls M.C., et al. Mouse beta-defensin 3 is an inducible antimicrobial peptide expressed in the epithelia of multiple organs. *Infect. Immun.* 1999; 67(7): 3542-7.
 - Simuyandi M., Kapulu M., Kelly P. Anti-microbial peptide gene expression during oral vaccination: analysis of a randomized controlled trial. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 186(2): 205-13. DOI: <http://doi.org/10.1111/cei.12848>
 - Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A. Antimicrobial effect of albumin on bacterial and yeasts cells. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 167(6): 722-5. (in Russian)

Информация об авторах:

Арзуманян Вера Георгиевна — д.б.н., проф., зав. лабораторией физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>. E-mail: veraar@mail.ru

Иксанова Асия Мунировна — лаборант-исследователь лаборатории физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8841-910X>. E-mail: asya7700@mail.ru

Артемьева Тамара Алексеевна — ведущий технолог лаборатории физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-6676>. E-mail: tamar1946@mail.ru

Бутовченко Любовь Михайловна — ведущий инженер лаборатории физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-2399>. E-mail: lubu1504@mail.ru

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Vera G. Arzumanian — Doct. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of physiology of fungi and bacteria, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>. E-mail: veraar@mail.ru

Asiya M. Iksanova — research assistant, Laboratory of physiology of fungi and bacteria, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8841-910X>. E-mail: asya7700@mail.ru

Tamara A. Artemyeva — lead technologist, Laboratory of physiology of fungi and bacteria, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-6676>. E-mail: tamar1946@mail.ru

Lyubov M. Butovchenko — lead engineer, Laboratory of physiology of fungi and bacteria, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-2399>. E-mail: lubu1504@mail.ru

Contribution: the authors contributed equally to this article.