

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук

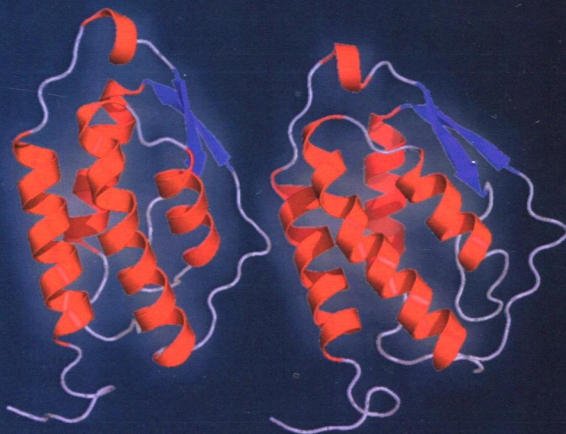
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Оренбургский федеральный исследовательский центр  
Уральского отделения Российской академии наук

А. В. Зурочка, В. А. Гриценко,  
В. А. Зурочка, М. А. Добрынина, В. А. Черешнев

---

**ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЙ  
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ  
ФАКТОР (ГМ-КСФ)  
И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ:  
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  
И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

---



Екатеринбург  
2021

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Оренбургский федеральный исследовательский центр  
Уральского отделения Российской академии наук

А. В. Зурочка, В. А. Гриценко,  
В. А. Зурочка, М. А. Добрынина, В. А. Черешнев

**ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЙ  
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ  
ФАКТОР (ГМ-КСФ)  
И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ:  
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  
И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Екатеринбург  
2021

УДК 577.175.14+612.017.1-058+615.281+665.583.22

ББК 28.073+28.4

Г 77

*Авторы:* А. В. Зурочка, В. А. Гриценко,  
В. А. Зурочка, М. А. Добрынина, В. А. Черешнев

*Рецензенты:*

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Арег А. Тотолян  
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН А. С. Симбирцев

*Ответственный редактор*

доктор медицинских наук, профессор А.В. Зурочка

Г 77 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.

ISBN 978-5-7691-2549-2

В монографии изложены современные представления о структуре, функциях и механизмах действия гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), отражены известные и недавно обнаруженные иммунобиологические эффекты данного цитокина, его рекомбинантных форм и синтетических аналогов его активного центра, а также рассмотрены возможные области и примеры их клинического применения.

Охарактеризовано участие ГМ-КСФ в гемопоэзе и дифференцировке миелоидных клеток, влияние данного цитокина на функциональную активность иммунокомпетентных и тканевых клеток, развитие инфекционно-воспалительных процессов. Представлены материалы по клиническому использованию ГМ-КСФ и его рекомбинантных форм в гематологии, онкологии, репродуктологии и при лечении системных процессов и заболеваний инфекционной природы.

Авторами обобщены недавно обнаруженные иммунобиологические свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, свидетельствующие о наличии у них не только иммуностимулирующих эффектов, но и антимикробной активности и репаративного потенциала, не характерных для цельной молекулы ГМ-КСФ. Проанализированы опыт и перспективы клинического применения синтетического аналога ГМ-КСФ (пептид ZP2) и созданных на его основе новых косметических средств.

Книга расширяет взгляд на возможности цитокинотерапии при лечении различных заболеваний человека инфекционной и неинфекционной природы. Она ориентирована на широкий круг специалистов медико-биологического профиля, работающих в области аллергологии и иммунологии, инфектологии и репаративной медицины.

УДК: 577.175.14+612.017.1-058+615.281+665.583.22

ББК 28.073+28.4

ISBN 978-5-7691-2549-2

© Уральское отделение РАН, 2021

© Коллектив авторов, 2021

Russian Academy of Sciences  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
Institute of Immunology and Physiology  
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
Orenburg Federal Research Center  
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

A. Zurochka, V. Gritsenko,  
V. Zurochka, M. Dobrynina, V. Chereshev

**Granulocyte-macrophage colony-stimulating  
factor (GM-CSF) and its synthetic analogues:  
immunobiological effects and clinical  
application**

Yekaterinburg  
2021

UDC 577.175.14+612.017.1-058+615.281+665.583.22

BBK 28.073+28.4

G77

G77 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: UrB RAS, 2021. 288 p.

ISBN 978-5-7691-2549-2

The monograph presents modern views on the structure, functions, and mechanisms of action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues - peptides of the active center of GM-CSF. The well-known and recently discovered immunobiological properties of GM-CSF and synthetic analogues of its active center are characterized, as well as possible areas and examples of their therapeutic use are considered.

Different models show new properties and mechanisms of influence of GM-CSF and its analogues on various typical pathological processes. The important role of these factors in cell differentiation and anti-infective immunity is shown, and the mechanisms of immunostimulation of various immunocompetent cells are deciphered. At the current methodological level, new properties of synthetic peptides of the active center of GM-CSF, which have pronounced antimicrobial activity and reparative properties that are not characteristic of the whole molecule of GM-CSF, are shown.

The authors consider fundamental questions of mechanisms of interaction of GM-CSF and its analogues with cell receptors and signaling pathways of their activation at the molecular and cellular levels. The monograph provides new data and research methods for the effect of GM-CSF and its synthetic analogues on human cells, bacteria, and repair processes.

The book complements modern ideas about the possibilities of cytokine therapy in the treatment of various human diseases of infectious and non-infectious nature, wound processes. Expands our understanding of pathogenetic therapy of various diseases. The possibilities of expanding the clinical use of GM-CSF preparations and synthetic peptides of the active center of GM-CSF are considered. This work is of considerable interest to immunologists, laboratory doctors, researchers and clinicians of various specialties working in the field of allergy and immunology, infectology and reparative medicine.

*Responsible editor:*

Doctor of medical Sciences, Professor A. V. Zurochka

*Reviewers:*

Doctor of medical Sciences, Professor,

academician of the Russian Academy of Sciences Areg A. Totolyan

Doctor of medical Sciences, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences A. S. Simbirtsev

ISBN 978-5-7691-2549-2

© Ural Branch of the RAS, 2021

© Authors association, 2021

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>ЧАСТЬ I.</b>	
<b>ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЙ КОЛОНИЕ- СТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (ГМ-КСФ) В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА</b> .....	9
<b>ГЛАВА 1. МЕСТО ГМ-КСФ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ</b> .....	11
1.1. Общая характеристика ГМ-КСФ .....	11
1.2. Рецептор ГМ-КСФ .....	15
1.3. Методы детекции ГМ-КСФ .....	21
<b>ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГМ-КСФ</b> .....	23
2.1. ГМ-КСФ как фактор гемопоэза .....	23
2.2. Влияние ГМ-КСФ на иммунокомпетентные клетки .....	23
<b>ГЛАВА 3. ГМ-КСФ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b> .....	29
3.1. Рекомбинантные формы ГМ-КСФ как лекарственные препараты .....	29
3.2. ГМ-КСФ в гематологии.....	32
3.3. ГМ-КСФ в онкологии.....	33
3.4. ГМ-КСФ в репродуктологии.....	37
3.5. ГМ-КСФ при системных процессах и инфекционно-воспалительных заболеваниях.....	38
<b>ЧАСТЬ II.</b>	
<b>СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ: ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ</b> .....	51
<b>ГЛАВА 4. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ГМ-КСФ</b> .....	52
4.1. Синтез пептидов активного центра ГМ-КСФ .....	53
4.2. Молекулярная структура синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ.....	54

ГЛАВА 5. ИММУНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ.....	56
5.1. Синтетический пептид ZP2 и гранулоцитопоз.....	56
5.2. Влияние синтетических аналогов активного центра ГМ-КСФ на пролиферацию лимфоцитов в РБТЛ .....	65
5.3. Антиапоптотические свойства синтетического пептида ZP2 .....	68
5.4. Влияние синтетического пептида ZP2 на фагоциты ..	73
5.5. Влияние синтетического пептида ZP2 на секрецию цитокинов нейтрофилами .....	76
5.6. Оценка комбинированного воздействия синтетического пептида ZP2 и бактерий на цитокинопродукцию нейтрофилов .....	80
5.7. Эффекты комбинированного воздействия синтетического пептида ZP2 и метаболитов бактерий разных видов на продукцию нейтрофилами цитокинов.....	103
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГМ-КСФ С МИКРООРГАНИЗМАМИ .....	124
6.1. Оценка антимикробной активности синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ диско- диффузионным методом .....	124
6.2. Влияние синтетического пептида ZP2 на рост музейных штаммов бактерий в жидкой питательной среде.....	130
6.3. Эффекты действия синтетического пептида ZP2 на клинические изоляты стафилококков разных видов .....	137
6.4. Анализ характера воздействия синтетического пептида ZP2 на грамотрицательные бактерии разной видовой принадлежности.....	159
6.5. Противовирусная активность синтетического пептида ZP2 .....	181
ГЛАВА 7. РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГМ-КСФ .....	194

<b>ГЛАВА 8. ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГМ-КСФ .....</b>	<b>212</b>
8.1. Характеристика косметических средств (АЦЕГРАМ-гель и АЦЕГРАМ-спрей) на основе синтетического пептида ZP2 .....	212
8.2. Клинико-иммунологические и репарационные эффекты косметических средств АЦЕГРАМ .....	215
8.3. Опыт использования АЦЕГРАМ-спрея при терапии герпетической инфекции .....	225
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>240</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>244</b>
<b>СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>283</b>
<b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ .....</b>	<b>286</b>