

## 1.1. ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ИКВС УрО РАН в 2022 г.

1.1.1. В результате сравнительного исследования геномов четырех вагинальных штаммов *Corynebacterium amycolatum* обнаружен набор генов устойчивости к кислотному и окислительному стрессу, обеспечивающих адаптацию к условиям биотопа, и установлено отсутствие генов истинной вирулентности. Впервые у коринебактерий выявлены кластеры генов, участвующие в биосинтезе вторичных метаболитов, включая ТЗркs (поликетидсинтазы III типа), Nprs (нерибосомный пептид), Nprs-подобные метаболиты и терпены. В геномах штаммов ICIS 9 и ICIS 99 идентифицированы уникальные локусы, кодирующие продукцию антибактериального протеина – сактипептида. С использованием газовой хромато-масс-спектрометрии в метаболитах штамма *C. amycolatum* ICIS 53 (ВКМ Ас-2844D) определены азотсодержащие гетероциклические соединения: 2,5-дикетопиперазин и 2-пирролидон, обладающие антибактериальной и антигрибковой активностью. Эффективность противомикробного действия штаммов *C. amycolatum* ICIS 9 и ICIS 53 доказана в экспериментах *in vitro*. Полученные результаты подтверждают безопасность исследованных штаммов *C. amycolatum* и перспективу их использования в качестве пробиотиков и продуцентов антимикробных соединений. (Гладышева И.В., Черкасов С.В., Хлопко Ю.А., Катаев В.Я., Строганова Е.А., Плотников А.О., Чертков К.Л., Валышев А.В., ИКВС УрО РАН, тел.: (3532)775417, e-mail: icis-ofrc@list.ru) **3.1.7.2.**

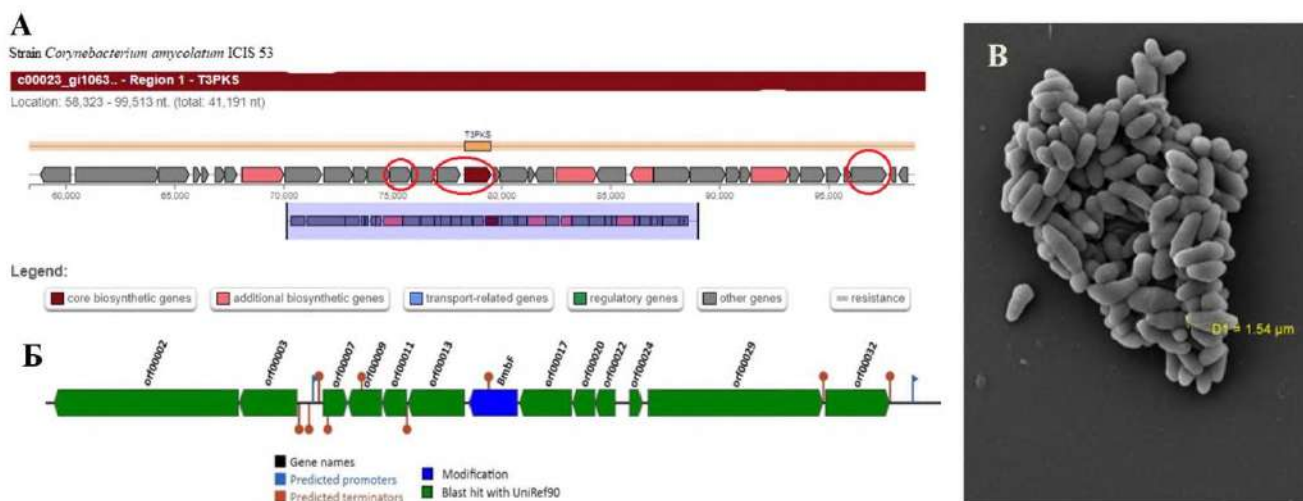


Рис. 1. Предполагаемый кластер биосинтетических генов ТЗркs (поликетидсинтазы III типа) в *C. amycolatum* ICIS 53 (А). Предполагаемый кластер биосинтетических генов сактипептидов, предсказанные в геноме *C. amycolatum* ICIS 9 (Б), *C. amycolatum* ICIS 53 (СЭМ) (В).

### Публикации:

1. Gladysheva IV, Cherkasov SV, Khlopko YA, Plotnikov AO. Genome Characterization and Probiotic Potential of *Corynebacterium amycolatum* Human Vaginal Isolates. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 249. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020249> (**Web of Science, Q2**)
2. Gladysheva IV, Khlopko YA, Cherkasov SV, Kataev VYa. Genome sequence of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 99 isolated from human vagina reveals safety and beneficial properties. *Arch Microbiol*, 2022 Mar 29;204(4):226. doi: 10.1007/s00203-022-02852-7 (**Web of Science, Q4**)
3. Gladysheva I.V., Chertkov K.L., Cherkasov S.V., Khlopko Y.A., Kataev V.Y., Valyshev A.V. Probiotic Potential, Safety Properties, and Antifungal Activities of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 9 and *Corynebacterium amycolatum* ICIS 53 Strains. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021. Nov 22. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3. (**Web of Science, Q2**)
4. Гладышева И.В., Строганова Е.А., Черкасов С.В. Средство для продуцирования органических соединений, обладающих антибактериальной и антигрибковой активностью. Патент РФ 2774192 от 16.06.2022, Бюл. № 17.

1.1.2. Совместно с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина установлена связь микробиома почек с выживаемостью пациентов с почечно-клеточным раком в зависимости от фенотипа опухоли. Впервые показана достоверная корреляция между бактериальной обсемененностью и содержанием макрофагов PU.1+ и нейтрофилов CD66b+ в опухолях почки. Опухоли с высоким содержанием клеток PU.1+ и CD66b+ в строме характеризовались меньшей бактериальной нагрузкой. В опухолях с высокой бактериальной нагрузкой обилие клеток PU.1+ и CD66b+ ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. Выявленные ассоциации указывают на большой прогностический потенциал комбинированного анализа микробиома опухоли и фенотипа стромальных клеток при почечно-клеточном раке. (Ковалева О.В., Подлесная П.А., Сорокин М.А., Мочальникова В.В., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е., Грачев А.Н., НМИЦ им. Н.Н. Блохина; Катаев В.Я., Хлопко Ю.А., Плотников А.О., ИКВС УрО РАН, тел.: (3532)775417, e-mail: icis-ofrc@list.ru) **3.1.7./ 3.3.1.**

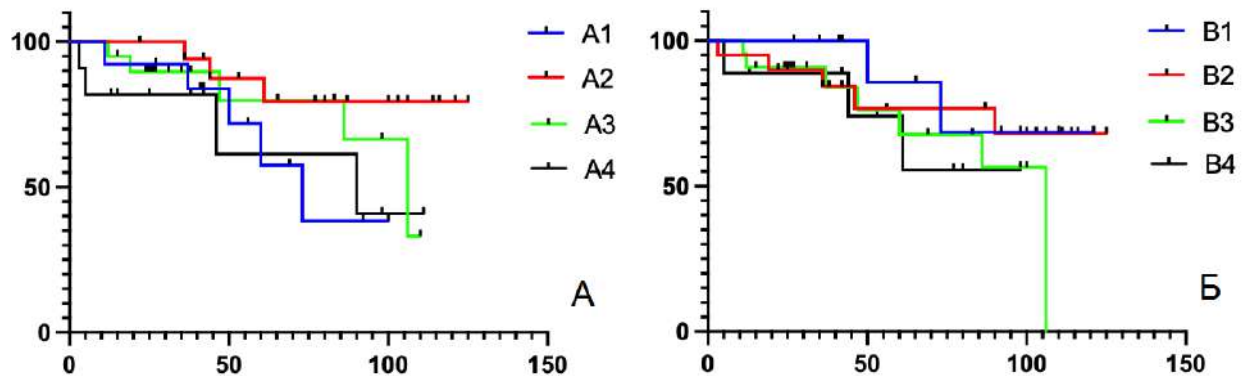


Рис. 2. Выживаемость пациентов с почечно-клеточным раком в зависимости от содержания бактерий, нейтрофилов CD66b+ (А) и макрофагов PU.1+ (Б) в опухоли. Обозначения концентраций лейкоциты/бактерии: А1, В1 – низкая/низкая; А2, В2 – низкая/высокая; А3, В3 – высокая/низкая; А4, В4 – высокая/высокая. Ось Y – выживаемость, %; ось X – время, мес.

*Публикации:*

Kovaleva O.V., Podlesnaya P., Sorokin M.A., Mochalnikova V., Kataev V., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E., Gratchev A. Macrophage phenotype in combination with tumor microbiome composition predicts RCC patients' survival: a pilot study. *Biomedicines*. 2022. 10: 1516. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071516>. (**Web of Science, Q2**)

1.1.3. Установлено, что экологическая детерминация индигенных бифидобактерий в толстом кишечнике человека приводит к формированию у них комплекса свойств: эволюционно-генетических (филогенетическая удалённость от представителей кишечной микрофлоры, малый размер генома, его консервативность и регуляторно-адаптивный потенциал), биохимических (лизоцимрезистентность и ацетатпродукция) и физиологических (иммунорегуляторная и антагонистическая активность). Указанные свойства индигенных бифидобактерий имеют значение для выживания и персистенции в кишечнике человека, обеспечивают их экологические особенности и мутуалистические эффекты в организме хозяина и могут быть использованы для отбора штаммов, имеющих практическое значение. Предложенный подход позволил отобрать и депонировать в отечественных и международных коллекциях уникальные штаммы бифидобактерий, перспективные в качестве эффективных пробиотических препаратов. (Бухарин О.В., Андриющенко С.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., ИКВС УрО РАН, тел.: (3532)775417, e-mail: icis-ofrc@list.ru) **3.1.7.2.**



Рис. 3. Генетические особенности индигенных представителей рода *Bifidobacterium* толстого кишечника человека.

*Публикации:*

1. Бухарин О.В., Андриющенко С.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Экологическая детерминация индигенных бифидобактерий кишечника человека. Вестник РАН, 2022, Т. 92, № 9, стр. 869-876 (**RSCI**)

O.V. Bukharin, S.V. Andryushchenko, N.B. Perunova, E.V. Ivanova Environmental Determination of Indigenous Bifidobacteria of the Human Intestine. Herald of the Russian Academy of Sciences, 2022. Vol. 92, No. 5, pp. 629–635 (**Web of Science, Q4**)

1.1.4. Совместно с сотрудниками Уфимского федерального исследовательского центра РАН и Уфимского государственного авиационного технического университета изучена в условиях *in vitro* биологическая активность (антимикробные и антиадгезивные свойства, цитотоксичность, пролиферация фибробластов и остеобластоподобных клеток) гибридных молекул на основе конъюгатов гиалуроновой кислоты с аминокислотными бисфосфонатами, адсорбированными на титановых имплантатах, модифицированных плазменно-электролитическим окислением (ПЭО). Определение антибактериального и антиперсистентного действия гибридных молекул с различной структурой позволило определить оптимальный состав покрытия с наиболее выраженным эффектом. Значительное снижение адгезии патогенов *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecium* и *E. coli* (на 61%) на поверхности ПЭО-модифицированного титана, покрытого конъюгатами гиалуроновой кислоты с аминокислотными бисфосфонатами, на фоне отсутствия цитотоксичности, снижения жизнеспособности фибробластов (на 20-40%), остеобластоподобных клеток MG-63 (на 30-60%) и мезенхимальных стволовых клеток (более чем на 60%), делает его перспективным для создания биосовместимых покрытий, применяемых при остеосинтезе. (Пашкова Т.М., Карташова О.Л. – ИКВС УрО РАН, Парфенова Л.В., Галимшина З.Р., Гульфанова Г.У., Алибаева Е.И., – УФИЦ РАН, Данилко К.В., Фаррахов Р.Г., Мукаева В.Р., Парфенов Е.В., Валиев Р.З. – УГАТУ, тел.: (3532)775417, e-mail: icis-ofrc@list.ru) **3.3.4.2.**

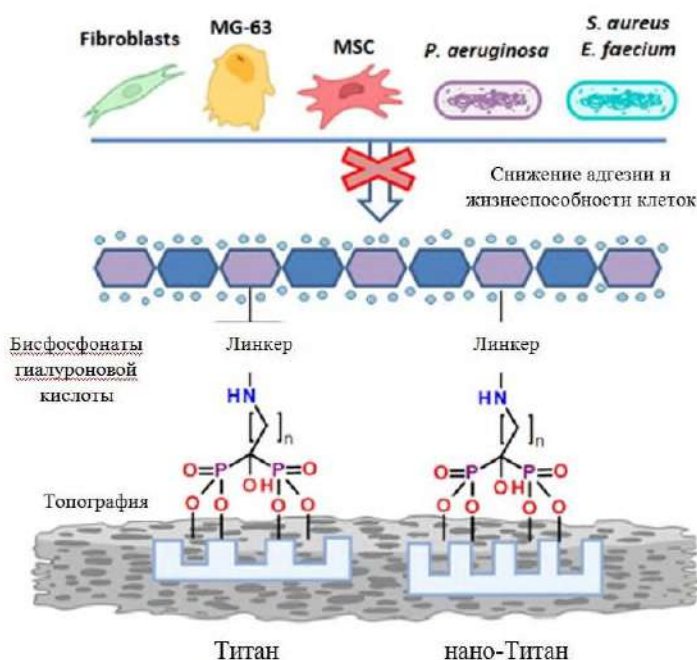


Рис. 4. Биологическая активность комбинированного покрытия ПЭО-бисфосфоната гиалуроновой кислоты

*Публикации:*

1. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., Alibaeva E.I., Danilko K.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Farrakhov R.G., Mukaeva V.R., Parfenov E.V., Valiev R.Z., Nagumothu B. Hyaluronic acid bisphosphonates as antifouling antimicrobial coatings for peo-modified titanium implants. *Surfaces and Interfaces*. 2022. Vol. 28. P. 101678. DOI: 10.1016/j.surfin.2021.101678 (**Web of Science, Q1**)
2. Galimshina Z.R., Gil'Fanova G.U., Parfenova L.V., Alibaeva E.I., Pashkova T.M., Kartashova O.L. Synthesis of conjugates of hyaluronic acid with amino acid bisphosphonates as antimicrobial organic coatings for peo-modified titanium implants. *AIP Conference Proceeding*. 2022. P. 020018. DOI: 10.1063/5.0069154 (**Scopus**)

1.1.5. Выявлены особенности микросимбиоза урогенитального тракта мужчин при хроническом простатите и бесплодии, характеризующиеся снижением встречаемости коринебактерий, вейлонелл, повышением - стафилококков, энтерококков и появлением в составе микробиоты энтеробактерий, стрептококков и кутибактерий. Показано, что бесклеточные супернатанты коринебактерий, изолированных от мужчин с бесплодием, содержат высокий уровень ингибиторов цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$ ), а культуры стафилококков и энтерококков проявляют выраженную способность к биопленкообразованию. Низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сперме предложен в качестве диагностического маркера мужского бесплодия. Полученные данные о роли микробного фактора и изменении цитокинового профиля в развитии хронического простатита с потерей фертильности могут быть использованы для повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения мужского бесплодия. (Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Кузьмин М.Д., Бекперженова А.В., Бондаренко Т.А. ИКВС УрО РАН, тел.: (3532)775417, e-mail: icis-ofrc@list.ru) **3.1.7.1.**

*Публикации:*

1. Bukharin OV, Perunova NB, Ivanova EV, Chaynikova IN, Bekpergenova AV, Bondarenko TA, Kuzmin MD. Semen microbiota and cytokines of healthy and infertile men. Asian J Androl. 2022. 24(4): 353-358. doi: 10.4103/aja202169 (**Web of Science, Q2**)
2. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4. Клиническая лабораторная диагностика. 2022. 67(3): 151-157. doi.org/10.51620/0869-2084-2022-3-151-157 (**Scopus**)

## 1.2. Краткая характеристика научного результата, получившего наивысшую оценку по уровню качества и научной значимости, с указанием научной организации, где получен результат, и сведений о руководителе работы.

В результате сравнительного исследования геномов четырех вагинальных штаммов *Corynebacterium amycolatum* обнаружен набор генов устойчивости к кислотному и окислительному стрессу, обеспечивающих адаптацию к условиям биотопа, и установлено отсутствие генов истинной вирулентности. Впервые у коринебактерий выявлены кластеры генов, участвующие в биосинтезе вторичных метаболитов, включая ТЗrks (поликетидсинтазы III типа), Nprs (нерибосомный пептид), Nprs-подобные метаболиты и терпены. В геномах штаммов ICIS 9 и ICIS 99 идентифицированы уникальные локусы, кодирующие продукцию антибактериального протеина – сактипептида. С использованием газовой хромато-масс-спектрометрии в метаболитах штамма *C. amycolatum* ICIS 53 (ВКМ Ас-2844D) определены азотсодержащие гетероциклические соединения: 2,5-дикетопиперазин и 2-пирролидон, обладающие антибактериальной и антигрибковой активностью. Эффективность противомикробного действия штаммов *C. amycolatum* ICIS 9 и ICIS 53 доказана в экспериментах *in vitro*. Полученные результаты подтверждают безопасность исследованных штаммов *C. amycolatum* и перспективу их использования в качестве пробиотиков и продуцентов антимикробных соединений. (Черкасов С.В., ИКВС УрО РАН) **3.1.7.2.**

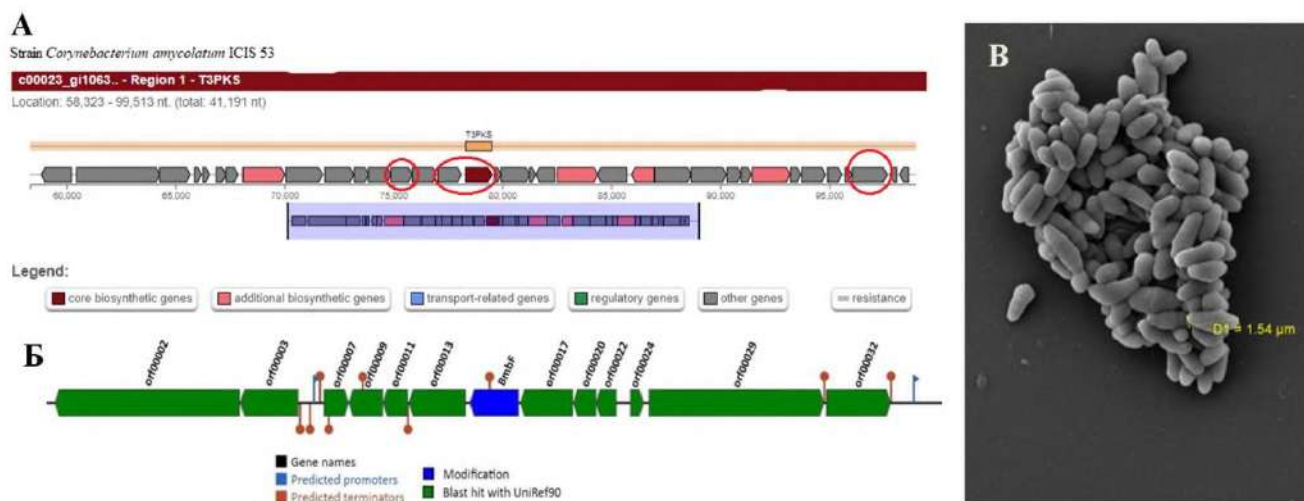


Рис. 11. Предполагаемый кластер биосинтетических генов ТЗrks (поликетидсинтазы III типа) в *C. amycolatum* ICIS 53 (А). Предполагаемый кластер биосинтетических генов сактипептидов, предсказанные в геноме *C. amycolatum* ICIS 9 (Б), *C. amycolatum* ICIS 53 (СЭМ) (В).

### Публикации:

1. Gladysheva IV, Cherkasov SV, Khlopko YA, Plotnikov AO. Genome Characterization and Probiotic Potential of *Corynebacterium amycolatum* Human Vaginal Isolates. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 249. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020249> (**Web of Science, Q2**)
2. Gladysheva IV, Khlopko YA, Cherkasov SV, Kataev VYa. Genome sequence of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 99 isolated from human vagina reveals safety and beneficial properties. *Arch Microbiol*, 2022 Mar 29;204(4):226. doi: 10.1007/s00203-022-02852-7 (**Web of Science, Q4**)
3. Gladysheva I.V., Chertkov K.L., Cherkasov S.V., Khlopko Y.A., Kataev V.Y., Valyshev A.V. Probiotic Potential, Safety Properties, and Antifungal Activities of *Corynebacterium amycolatum* ICIS 9 and *Corynebacterium amycolatum* ICIS 53 Strains. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021. Nov 22. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3. (**Web of Science, Q2**)
4. Гладышева И.В., Строганова Е.А., Черкасов С.В. Средство для продуцирования органических соединений, обладающих антибактериальной и антигрибковой активностью. Патент РФ 2774192 от 16.06.2022, Бюл. № 17.



**1.3. Краткая характеристика научных результатов, получивших наивысшую оценку инновационного потенциала, с указанием возможных сфер применения результата, наименования научной организации, где получен результат, и сведения о руководителе работ.**

1.3.1 Разработан алгоритм прогнозирования развития у новорожденных перинатальной пневмонии, реализованный в компьютерной программе для ЭВМ, позволяющий интегрально оценивать риск возникновения у детей указанной врожденной инфекционно-воспалительной патологии и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия по устранению ее негативного влияния на здоровье ребенка (*Гриценко В.А.*, ИКВС УрО РАН) **3.1.7.1.**

*Публикации:*

Гриценко В.А., Бирюкова Т.В., Вялкова А.А., Головин В.Ю., Аникеева Н.А. «Прогнозирование развития врожденной пневмонии – Prognosis-CP ver. 1.0». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022681325 от 11.11.2022.

1.3.2. Разработан количественный метод определения антибиотикорезистентных копроштаммов у больных с реактивным артритом для ранней диагностики хронического течения заболевания, который позволяет на этапе завершения противовоспалительной терапии в активную фазу болезни выделить среди больных РеА группу риска по развитию хронического течения артрита. Метод может способствовать проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов хронического реактивного артрита и инвалидизации больного (*Челпаченко О.Е.*, ИКВС УрО РАН). **3.1.7.1.**

*Публикации:*

Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Бекпергенова А.В., Бондаренко Т.А. Количественный метод определения антибиотикорезистентных копроштаммов для ранней диагностики хронического артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67(9): 525-529. doi.org/10.51620/086922-67-9-525-529 (**Scopus**)

1.3.3. На фено- и генотипическом уровне охарактеризованы спектры антибиотикорезистентности и факторы вирулентности и персистенции стафилококков разной видовой принадлежности, выделенных из органов мочеполовой системы мужчин с неспецифической урогенитальной инфекционно-воспалительной патологией (уретрит, простатит, простатовезикулит) и условно здоровых лиц, на основе чего разработаны алгоритм и компьютерная программа генетической идентификации стафилококков как возбудителей данной патологии и составлен региональный реестр чувствительности указанных патогенов к антимикробным препаратам, что может быть использовано для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией (*Карташова О.Л.*, ИКВС УрО РАН). **3.1.7.1.**

*Публикации:*

1. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашина О.А., Попова Л.П., Хлопко Ю.А. Генетическая идентификация урогенитальных штаммов *Staphylococcus aureus*, как возбудителей хронического бактериального простатита. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. 2022.