

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ СУБПОПУЛЯЦИЯМИ CD4⁺T-ЛИМФОЦИТОВ У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Власова В.В., Шмагель К.В.

*Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал
ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Пермь, Россия*

Резюме. Интенсивность метаболизма глюкозы – универсального субстрата биосинтетических процессов в CD4⁺T-лимфоцитах – повышена при ВИЧ-инфекции. Вместе с тем вопрос об особенностях потребления глюкозы отдельными субпопуляциями гетерогенного пула CD4⁺T-клеток остается нерешенным. Целью настоящей работы была оценка потребления глюкозы покоящимися и делящимися наивными CD4⁺T-лимфоцитами и CD4⁺T-клетками памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Обследовано 47 человек, 26 из которых были инфицированы ВИЧ и принимали антиретровирусные препараты. Были определены: численность CD4⁺T-лимфоцитов, размеры субпопуляций наивных T-лимфоцитов (CD4⁺CD45R0⁻) и T-клеток памяти (CD4⁺CD45R0⁺), доли покоящихся (CD71⁻) и делящихся (CD71⁺) элементов каждой субпопуляции, интенсивность потребления флуоресцентного аналога глюкозы (2-NBDG) различными CD4⁺T-лимфоцитами. В результате исследований было показано, что вне зависимости от ВИЧ-статуса CD4⁺T-клетки являются активными потребителями глюкозы, а митотически активные лимфоциты по сравнению с покоящимися клетками поглощают больше биосинтетического субстрата. У ВИЧ-инфицированных больных по сравнению со здоровыми лицами прослеживалась тенденция к увеличению захвата глюкозы. Клетки памяти по сравнению с наивными лимфоцитами потребляют больше субстрата, что не зависит от ВИЧ-статуса. При этом наивные CD4⁺T-лимфоциты ВИЧ-зараженных лиц захватывают больше глюкозы, чем соответствующая субпопуляция клеток неинфицированных доноров. Делящиеся наивные CD4⁺T-лимфоциты ВИЧ-позитивных субъектов являются более активными потребителями глюкозы, чем аналогичные клетки здоровых людей. Различий между группами по интенсивности потребления субстрата делящимися CD4⁺T-лимфоцитами памяти обнаружено не было. Таким образом, CD4⁺T-клетки ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих терапию, захватывают больше глюкозы, чем соответствующие клетки здоровых людей, что, по-видимому, опосредовано активностью неделящихся наивных лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о

Адрес для переписки:

*Королевская Лариса Борисовна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-83-34.
Факс: 8 (342) 280-92-11.
E-mail: bioqueen@mail.ru*

Address for correspondence:

*Korolevskaya Larisa B.
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural
Branch, Russian Academy of Sciences
614081, Russian Federation, Perm, Golev str., 13.
Phone: 7 (342) 280-83-34.
Fax: 7 (342) 280-92-11.
E-mail: bioqueen@mail.ru*

Образец цитирования:

*Л.Б. Королевская, Е.В. Сайдакова, В.В. Власова, К.В. Шмагель «Особенности потребления глюкозы субпопуляциями CD4⁺T-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 311-316.
doi: 10.46235/1028-7221-1006-GUP*

© Королевская Л.Б. и соавт., 2021

For citation:

*L.B. Korolevskaya, E.V. Saidakova, V.V. Vlasova, K.V. Shmagel
“Glucose uptake by CD4⁺T cell subsets in HIV-infected
patients receiving highly active antiretroviral therapy
(HAART)”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 311-316.
doi: 10.46235/1028-7221-1006-GUP
DOI: 10.46235/1028-7221-1006-GUP*

лабильности метаболических характеристик покоящихся Т-лимфоцитов и их способности менять свою активность в зависимости от доступности субстратов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, субпопуляции Т-лимфоцитов, CD4⁺Т-клетки, деление, глюкоза

GLUCOSE UPTAKE BY CD4⁺T CELL SUBSETS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART)

Korolevskaya L.B., Saidakova E.V., Vlasova V.V., Shmagel K.V.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract. Metabolism of glucose, a universal biosynthetic substrate in CD4⁺T lymphocytes, is increased in HIV-infection. However, the issue of heterogeneity in glucose consumption by the CD4⁺T cell subsets remains unresolved. The aim of this work was to assess glucose uptake by resting and cycling naive and memory CD4⁺T cells in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. We examined 47 subjects, 26 of whom were infected with HIV and were administered antiretroviral drugs. The following indices were determined: the number of CD4⁺T lymphocytes, size of naive (CD4⁺CD45R0⁻) and memory (CD4⁺CD45R0⁺) T cell subsets, frequencies of resting (CD71⁻) and cycling (CD71⁺) cell forms in each subset, the glucose fluorescent analog (2-NBDG) uptake by various CD4⁺T cell subsets. It was shown that, regardless of HIV status, the CD4⁺T cells are active glucose consumers. Cycling lymphocytes, compared with resting cells, uptake more biosynthetic substrate. We have revealed a trend for increased glucose uptake in HIV-infected patients when compared with healthy individuals. Memory cells, in comparison with naive lymphocytes, consume the substrate more actively, independent on HIV status. At the same time, naive CD4⁺T lymphocytes of HIV-infected individuals capture more glucose than the corresponding cell subset in non-infected donors. Cycling naive CD4⁺T lymphocytes of HIV-positive subjects are more active consumers of glucose than the analogues in healthy subjects. No differences were found between HIV-positive and HIV-negative groups for intensity of substrate consumption by the cycling memory CD4⁺T cells. Thus, in treated HIV-infected patients, CD4⁺T cells seem to uptake more glucose than similar cell subpopulations in healthy people, which, apparently, is mediated by the activity of resting naive lymphocytes. The data obtained indicate that metabolic characteristics in resting T-cells are instable and may change depending on the substrate availability.

Keywords: human immunodeficiency virus 1, highly active antiretroviral therapy (HAART), T-Cell Subsets, CD4-positive lymphocytes, cell division cycle, D-glucose

Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы регуляции иммунной системы», номер гос. регистрации темы АААА-А19-119112290007-7.

Введение

Глюкоза является универсальным субстратом биоэнергетических и биосинтетических процессов в CD4⁺T-лимфоцитах. При ВИЧ-инфекции возрастает уровень метаболизма глюкозы в этих клетках: по сравнению с CD4⁺T-лимфоцитами здоровых людей клетки ВИЧ-инфицированных больных характеризуются повышенной экспрессией основного транспортера глюкозы Glut-1, усиленным захватом глюкозы, увеличенным внутриклеточным содержанием глюкозо-6-фосфата и повышенной секрецией L-лактата во внеклеточную среду [4]. Данный феномен отмечает-

ся и у лиц, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ), и у пациентов, не получающих лечения. Кроме того, у ВИЧ-позитивных субъектов, приверженных АРТ, соотношение показателей, отражающих метаболический путь продукции энергии в CD4⁺T-клетках, смещено в сторону гликолиза [3]. Так как популяция CD4⁺T-лимфоцитов гетерогенна и клетки используют разные метаболические программы [6], вопрос о том, какие субпопуляции определяют гликолитический профиль CD4⁺T-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, является актуальным.

Целью настоящей работы была оценка потребления глюкозы покоящимися и делящимися наивными CD4⁺T-лимфоцитами и CD4⁺T-клетками памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ.

Материалы и методы

План работы был одобрен этическим комитетом № IRB00008964, каждый участник исследования подписал информированное согласие. Было обследовано 47 человек, 26 из которых были инфицированы ВИЧ и принимали АРТ более двух лет. Забор крови проводили в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту. Уровень вирусной нагрузки ВИЧ определяли набором Versant HIV-1 RNA 3,0 assay b на анализаторе Versant 440 (Siemens, Германия). Численность CD4⁺Т-лимфоцитов в периферической крови оценивали с использованием коммерческого набора Immunocytometry Systems (BDIS) Simultest™ (Becton Dickinson, США) на проточном цитофлюориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). Мононуклеарные клетки получали центрифугированием в градиенте плотности Диаколла (1,077 г/мл; Диаэм, Россия). Идентификацию субпопуляционного состава жизнеспособных Т-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США) с использованием витального красителя Zombi UV Fixable Viability Kit и моноклональных антител: анти-CD3-PE-Dazzle594, анти-CD4-PE-Fire780 (BioLegend, США), анти-CD45R0-APC-eFluor780 и анти-CD71-AF700 (Invitrogen, США). Среди субпопуляций наивных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD45R0⁻) и Т-клеток памяти (CD4⁺CD45R0⁺) определяли делящиеся и покоящиеся элементы, к которым относили, соответственно, CD71-позитивные и CD71-негативные клетки. Оценка потребления глюкозы проводили методом проточной цитометрии с применением ее флуоресцентно-меченого аналога 2-NBDG (2-(N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)Amino)-2-Deoxyglucose; ThermoFisher Scientific, США). Мононуклеарные клетки в течение 15 мин инкубировали в среде, содержащей 2-NBDG в конечной концентрации 80 мкМ. По окончании времени инкубации пробы дважды отмывали центрифугированием в растворе фосфатно-солевого буфера Дульбекко (DPBS; Gibco, США), содержащем 1% бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США). Осадок ресуспендировали в растворе DPBS для последующего измерения. Полученные данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (25-75 перцентиль). Достоверность различий между группами устанавливали на основе U-критерия Манна–Уитни.

В работе было использовано оборудование ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН.

Результаты и обсуждение

Субъекты обследованных групп не отличались по возрасту и полу. Уровень вирусной нагрузки

в крови ВИЧ-инфицированных пациентов составил < 50 копий/мл (предел чувствительности тест-системы), что свидетельствовало об эффективности назначенной схемы АРТ. Абсолютное число CD4⁺Т-лимфоцитов у ВИЧ-позитивных лиц было значительно ниже, чем у здоровых доноров: 448,0 (396,0-615,8) мкл⁻¹ и 652,0 (568,5-834,5) мкл⁻¹ соответственно (p < 0,001). Численность наивных CD4⁺Т-лимфоцитов у здоровых людей составила 313,9 (255,1-454,8) мкл⁻¹; у зараженных ВИЧ больных – 238,9 (139,4-319,8) мкл⁻¹. Различия между группами были статистически значимыми (p < 0,05). Аналогичные данные были установлены и среди CD4⁺Т-клеток памяти: их абсолютное количество у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных субъектов составило 281,7 (231,7-310,6) мкл⁻¹ и 336,9 (282,0-429,5) мкл⁻¹ соответственно (p < 0,01).

У всех обследованных лиц инкубирование мононуклеарных клеток в среде, содержащей флуоресцентный аналог глюкозы, приводило к его захвату CD4⁺Т-лимфоцитами. Было обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов средняя интенсивность флуоресценции аналога глюкозы в общем пуле CD4⁺Т-клеток была сопоставима с таковой у неинфицированных лиц: 27139 (23436-36162) и 25314 (20768–29374) соответственно (p > 0,05). Аналогичные данные были получены при анализе покоящихся (CD71⁻) элементов среди CD4⁺Т-клеток: у ВИЧ-позитивных больных и здоровых доноров средняя яркость свечения клеток, содержащих 2-NBDG, составила, соответственно, 25918 (21963-34632) и 23356 (2016-27469). Оценка потребления глюкозы делящимися (CD71⁺) Т-лимфоцитами показала, что в обеих исследованных группах эти клетки потребляли существенно больше субстрата, чем субпопуляции Т-лимфоцитов, находящихся в состоянии покоя (p < 0,001). У больных прослеживалась тенденция к увеличению захвата субстрата: средняя интенсивность флуоресценции 2-NBDG-позитивных клеток у ВИЧ-зараженных субъектов и здоровых лиц составила, соответственно, 40158 (33939-48513) и 36431 (31513-46770). Вместе с тем статистически значимых различий между группами не было установлено (p > 0,05).

Оценка CD4⁺Т-лимфоцитов разной степени зрелости показала, что интенсивность захвата флуоресцентного аналога глюкозы клетками памяти значительно выше, чем наивными лимфоцитами (рис. 1, p < 0,001). Это оказалось справедливым как для ВИЧ-инфицированных, так и здоровых субъектов. Вместе с тем наивные CD4⁺Т-клетки ВИЧ-зараженных лиц потребляли больше субстрата, чем соответствующая популяция лимфоцитов неинфицированных доноров (p < 0,05).

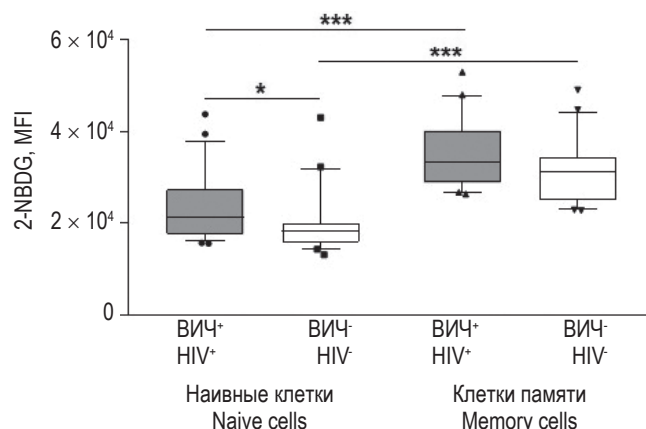


Рисунок 1. Захват глюкозы наивными CD4⁺Т-лимфоцитами и клетками памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию

Примечание. Интенсивность свечения аналога глюкозы (2-NBDG) в субпопуляциях наивных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD45R0⁻) и клеток памяти (CD4⁺CD45R0⁺) у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение (ВИЧ⁺), и здоровых людей (ВИЧ⁻). Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), межквартильные интервалы (прямоугольники) и 10-90% размахи (вертикальные отрезки). * – p < 0,05; *** – p < 0,001 (статистические расчеты выполнены по методу Манна–Уитни). 2-NBDG: 2-(N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)Amino)-2-Deoxyglucose; MFI: Mean Fluorescence Intensity (средняя яркость флюоресценции).

Figure 1. Glucose uptake by naive and memory CD4⁺T-cells in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy

Note. Glucose analogue (2-NBDG) fluorescence intensity in naive (CD4⁺CD45R0⁻) and memory (CD4⁺CD45R0⁺) T-cells in HIV-infected patients receiving treatment (HIV⁺) and healthy subjects (HIV⁻). Medians (horizontal lines within rectangles), interquartile ranges (rectangles), and 10-90% ranges (vertical segments) are shown. * , p < 0,05; *** , p < 0,001 (statistical calculations were performed using the Mann–Whitney method). 2-NBDG: 2- (N- (7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) Amino)-2-Deoxyglucose; MFI: Mean Fluorescence Intensity.

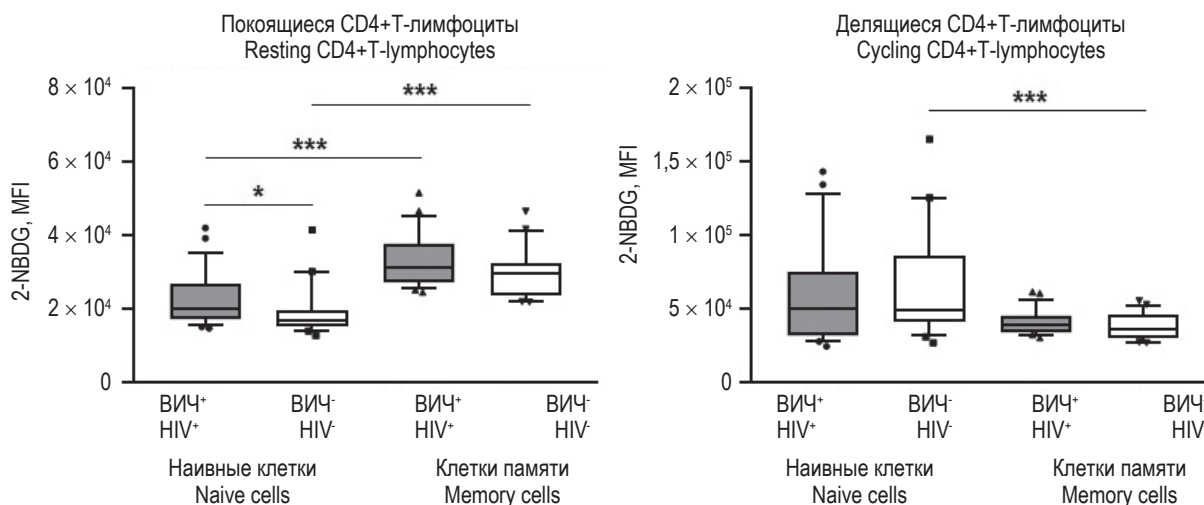


Рисунок 2. Поглощение глюкозы покоеющимися и делящимися наивными CD4⁺Т-лимфоцитами и клетками памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию

Примечание. Интенсивность свечения аналога глюкозы (2-NBDG) среди наивных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD45R0⁻) и клеток памяти (CD4⁺CD45R0⁺), находящихся в состоянии покоя (CD71⁻) или вступивших в деление (CD71⁺). Группы сравнения: ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие лечение (ВИЧ⁺), и здоровые доноры (ВИЧ⁻). Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), межквартильные интервалы (прямоугольники) и 10-90% размахи (вертикальные отрезки). * – p < 0,05; *** – p < 0,001 (статистические расчеты выполнены по методу Манна–Уитни). 2-NBDG: 2-(N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)Amino)-2-Deoxyglucose; MFI: Mean Fluorescence Intensity (средняя яркость флюоресценции).

Figure 2. Glucose uptake by resting and cycling naive and memory CD4⁺T-cells in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy

Note. Glucose analogue (2-NBDG) fluorescence intensity in naive (CD4⁺CD45R0⁻) and memory (CD4⁺CD45R0⁺) T-cells that are resting (CD71⁻) or cycling (CD71⁺). Comparison groups: HIV-infected patients receiving treatment (HIV⁺) and healthy subjects (HIV⁻). Medians (horizontal lines within rectangles), interquartile ranges (rectangles), and 10-90% ranges (vertical segments) are shown. * , p < 0,05; *** , p < 0,001 (statistical calculations were performed using the Mann–Whitney method). 2-NBDG: 2- (N- (7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) Amino)-2-Deoxyglucose; MFI: Mean Fluorescence Intensity

В соответствии с особенностями клеточного метаболизма, выявленными у ВИЧ-зараженных пациентов, покоящиеся наивные CD4⁺Т-лимфоциты больных поглощали больше глюкозы, чем аналогичные клетки здоровых лиц (рис. 2, $p < 0,05$). Напротив, в покоящихся CD4⁺Т-клетках памяти отличий между группами ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц по количеству захваченного лимфоцитами 2-NBDG установлено не было. Примечательно, что если среди покоящихся CD4⁺Т-клеток наивные лимфоциты поглощали меньше глюкозы, чем клетки памяти ($p < 0,001$), то среди делящихся CD4⁺Т-лимфоцитов наблюдалась обратная картина: у всех обследованных лиц клетки памяти захватывали меньше глюкозы, чем лимфоциты менее дифференцированной субпопуляции. При этом мы не выявили статистически значимых отличий между группами ВИЧ-инфицированных и неинфицированных людей ($p > 0,05$) по интенсивности свечения 2-NBDG ни в одной из субпопуляций делящихся CD4⁺Т-клеток.

Выводы

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить следующее. При помещении мононуклеарных клеток в равные условия CD4⁺Т-лимфоциты ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ, захватывают больше глюкозы, чем соответствующие клетки здоровых людей. При этом основные различия в

поглощении субстрата установлены в субпопуляции покоящихся наивных CD4⁺Т-лимфоцитов. Считается, что в покое Т-клетки потребляют глюкозу и другие нутриенты с низкой скоростью, поставляя энергию только для жизнеобеспечения [2]. При этом в покоящихся наивных Т-лимфоцитах поглощение глюкозы зависит от внешних сигналов, одним из которых является интерлейкин-7 [7]. Как правило, уровень данного цитокина в организме относительно постоянный, и его доступность определяется численностью клеток [1]. Известно, что ВИЧ-инфекция не сопровождается недостаточностью интерлейкина-7 [5]: в условиях выраженной лимфопении отсутствует конкуренция клеток за данный цитокин, и, следовательно, на каждый Т-лимфоцит приходится его «избыточное» количество. Сигнал, индуцированный связыванием интерлейкина-7 со своим рецептором, способен усиливать трафик транспортера Glut-1 на поверхность Т-клеток, что сопровождается увеличением захвата глюкозы [7]. Можно предположить, что высокая доступность интерлейкина-7 у ВИЧ-позитивных больных, получающих АРТ, может быть причиной обнаруженного нами повышенного уровня поглощения глюкозы покоящимися наивными CD4⁺Т-лимфоцитами. По-видимому, даже неделящиеся Т-лимфоциты обладают лабильными метаболическими характеристиками и могут менять свою активность в зависимости от доступности субстратов.

Список литературы / References

1. Fry T.J., Connick E., Falloon J., Lederman M.M., Liewehr D.J., Spritzler J. A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 10, pp. 2983-2990.
2. Jones R.G., Thompson C.B. Revving the engine: signal transduction fuels T cell activation. *Immunity*, 2007, Vol. 27, no. 2, pp. 173-178.
3. Korencak M., Byrne M., Richter E., Schultz B.T., Juszczak P., Ake J.A. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. *JCI Insight*, 2019, Vol. 4, no. 12, e126675. doi: 10.1172/jci.insight.126675.
4. Masson J.J.R., Murphy A.J., Lee M.K.S., Ostrowski M., Crowe S.M., Palmer C.S. Assessment of metabolic and mitochondrial dynamics in CD4⁺ and CD8⁺ T cells in virologically suppressed HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 8, e0183931. doi: 10.1371/journal.pone.0183931.
5. Napolitano L.A., Grant R.M., Deeks S.G., Schmidt D., de Rosa S.C., Herzenberg L.A. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat. Med.*, 2001, Vol. 7, no. 1, pp. 73-79.
6. Sun H., Li X. Metabolic reprogramming in resting and activated immune cells. *Metabolomics (Los Angel)*, 2017, Vol. 7, no. 1, 188. doi: 10.4172/2153-0769.1000188.
7. Wofford J.A., Wieman H.L., Jacobs S.R., Zhao Y., Rathmell J.C. IL-7 promotes Glut1 trafficking and glucose uptake via STAT5-mediated activation of Akt to support T-cell survival. *Blood*, 2008, Vol. 111, no. 4, pp. 2101-2111.

Авторы:

Королевская Л.Б. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Authors:

Korolevskaya L.B., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Сайдакова Е.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Власова В.В. — лаборант лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Шмагель К.В. — д.м.н., заведующий лабораторией экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Saidakova E.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Vlasova V.V., Laboratory Assistant, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Shmagel K.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Поступила 17.05.2021
Принята к печати 17.06.2021

Received 17.05.2021
Accepted 17.06.2021