

# ОЦЕНКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ *BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM* 791 НА МОДЕЛИ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

Костоломова Е.Г.<sup>1</sup>, Тимохина Т.Х.<sup>1</sup>, Перунова Н.Б.<sup>1,2</sup>,  
Полянских Е.Д.<sup>1</sup>, Сахаров Р.А.<sup>1</sup>, Комарова А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
России, г. Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук,  
г. Оренбург, Россия

**Резюме.** В последние десятилетия накоплены данные об иммуотропной активности бифидофлоры, основанные на влиянии дано группы бактерий на изолированные лимфоидные фолликулы, дендритные клетки, агрегаты В-клеток, про- и противовоспалительные цитокины и хемокины, а также участие бифидофлоры в дискриминация «чужеродного материала» при формировании микросимбиоза. Актуальность исследований связана не только с фундаментальной проблемой симбиоза человека и микробиоты, но и с перспективой практического применения полученных знаний в направлении создания пробиотиков, влияющих на иммунную систему. В работе приведены результаты исследования влияния супернатанта и бактериальных клеток штамма *Bifidobacterium bifidum* 791 (*B. bifidum* 791) на модели моноклеарных клетки (МНК) периферической крови человека. В работе использовали эталонный штамм *B. bifidum* 791 (Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов ФГУП ГосНИИ «Генетика», № депонента АС-1247), использующийся при производстве пробиотика «Бифидумбактерин» (ЗАО «Экополис», г. Ковров). МНК выделяли из периферической крови 20 здоровых доноров. Для окрашивания МНК использовали моноклональные антитела CD4, CD8, CD3, CD25, CD69, CD56 (Beckman Coulter, США). Анализ субпопуляционного состава проводили методом многоцветной проточной цитометрии на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Эксперименты проводили в двух повторах. Исследования показали, что пробиотические штаммы обладают активизирующим и модулирующим действием на иммунокомпетентные клетки. Исследуемый штамм *B. bifidum* 791 оказывал иммуномодулирующее действие на клетки неспецифического и адаптивного иммунитета: увеличивал % CD69<sup>+</sup> клеток в субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, CD69 (%) и CD25 (%) НК-клетками, а также усиливал активацию цитотоксических лимфоцитов. Супернатант бифидобактерий оказывал более выраженное влияние на МНК (увеличивает экспрессию CD69 Тh-клетками, индуцировал экспрессию CD25 Т-цитотоксическими клетками и увеличивал

**Адрес для переписки:**

Костоломова Елена Геннадьевна  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России  
625027, Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 5/2.  
Тел.: 8 (3452) 20-00-61.  
E-mail: lenakost@mail.ru

**Address for correspondence:**

Kostolomova Elena G.  
Tyumen State Medical University  
625027, Russian Federation, Tyumen, Kotovsky str., 5/2.  
Phone: 7 (3452) 20-00-61.  
E-mail: lenakost@mail.ru

**Образец цитирования:**

Е.Г. Костоломова, Т.Х. Тимохина, Н.Б. Перунова, Е.Д. Полянских, Р.А. Сахаров, А.В. Комарова «Оценка иммуномодулирующей активности *Bifidobacterium bifidum* 791 на модели клеток врожденного и адаптивного иммунитета в эксперименте *in vitro*» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 213–218. doi: 10.46235/1028-7221-1133-IVE  
© Костоломова Е.Г. и соавт., 2022

**For citation:**

E.G. Kostolomova, T.Kh. Timokhina, N.B. Perunova, E.D. Polyanskikh, R.A. Sakharov, A.V. Komarova "In vitro evaluation of immunomodulatory activity of *Bifidobacterium bifidum* 791 in the cell model of innate and adaptive immunity", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 213–218. doi: 10.46235/1028-7221-1133-IVE  
DOI: 10.46235/1028-7221-1133-IVE

экспрессию CD69 (%) и CD25 (%) НК-клетками), в сравнении с бактериальными клетками *B. bifidum* 791. Полученные данные способствуют пониманию механизмов иммунорегуляторного влияния нормобиоты (на модели бифидобактерий) при формировании симбиотических взаимодействий «микробиота – хозяин» и вносят вклад в развитие нового направления – «инфекционная симбиология». Дальнейшее исследование иммуномодулирующей активности бифидофлоры имеет перспективу развития в направлении поиска и отбора штаммов бифидобактерий с целью создания новых пробиотических препаратов таргетного действия.

*Ключевые слова:* *Bifidobacterium bifidum*, мононуклеарные клетки, субпопуляция лимфоцитов, иммунорегуляция, пробиотики

## **IN VITRO EVALUATION OF IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM 791 IN THE CELL MODEL OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY**

**Kostolomova E.G.<sup>a</sup>, Timokhina T.Kh.<sup>a</sup>, Perunova N.B.<sup>a, b</sup>,  
Polyanskikh E.D.<sup>a</sup>, Sakharov R.A.<sup>a</sup>, Komarova A.V.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russian Federation

**Abstract.** Over recent decades, multiple data were accumulated on immunotropic activity of *Bifidum* flora, based on effects of these bacteria on isolated lymphoid follicles, dendritic cells, B-cell aggregates, pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines, as well as participation of bifidoflora in the recognition of “non-self” during the development of microsymbiocenosis. The relevance of research in the field is associated both with fundamental issues of human host/microbiota symbiosis, but also with the prospects of practical application of the knowledge gained towards design of probiotics that affect the immune system. This article presents the results concerning effects of supernatant and bacterial cells of *Bifidobacterium bifidum* 791 (*B. bifidum* 791) strain in the model of human peripheral blood mononuclear cells (MNCs). We used the reference strain *B. bifidum* 791 (Russian Collection of Industrial Microorganisms from the GosNII Genetika Federal State Enterprise, Deposition No. AS-1247), which is used in production of the probiotic drug “Bifidumbacterin” (CJSC Ecolopolis, Kovrov). Mononuclear cells (MNCs) were isolated from peripheral blood of 20 healthy donors. MNCs were stained with monoclonal antibodies for CD4, CD8, CD3, CD25, CD69, CD56 (Beckman Coulter, USA). Analysis of the cellular subsets was performed by multicolor flow cytometry with Cytomics FC500 instrument (Beckman Coulter, USA). The experiments were carried out in duplicate. The studies have shown that probiotic strains have an activating and modulating effect upon immunocompetent cells. The studied *B. bifidum* 791 strain had an immunomodulatory effect on the cells of nonspecific and adaptive immunity: it increased the percentage of CD69<sup>+</sup> cells in the subpopulation of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T lymphocytes, CD69 (%) and CD25 (%) NK cells, and promoted activation of cytotoxic lymphocytes. The supernatant of bifidobacteria had a more pronounced effect on MNCs. E.g., it increased the expression of CD69 by Th cells, induced the expression of CD25 by T cytotoxic cells, and increased the CD69 and CD25 expression (%) by NK cells compared to *B. bifidum* 791 bacterial cells. These data contribute to understanding the mechanisms of immunoregulatory influence of normobiota (in the *Bifidobacteria* models) by formation of symbiotic interactions “microbiota – host” and contribute to the development of a new research area, i.e., “infectious symbiology”. Further study of immunomodulatory activity of bifidoflora has the prospectives of searching and selection of *Bifidobacteria* strains, in order to create new targeted probiotic preparations.

*Keywords:* *Bifidobacterium bifidum*, mononuclear cells, lymphocyte subpopulation, immunoregulation, probiotics

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН, № гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1, и теме из Плана НИР ИКВС УрО РАН, № гос. регистрации 116021510075.

## Введение

Функции бифидофлоры разнообразны, но основной является поддержание гомеостаза хозяина. Бифидофлоре принадлежит ведущая роль в синтезе биологически активных веществ, улучшении процессов всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена [1, 6].

В последние десятилетия накоплены данные об иммуотропной активности бифидобактерий. Показан вклад бифидобактерий в развитие и функционирование изолированных лимфоидных фолликулов, специализированных кишечных структур, составленных из дендритных клеток и агрегатов В-клеток. В физиологических условиях штаммы бифидобактерий повышают колонизационную резистентность, подавляют воспалительные реакции и апоптоз [9]. Показано, что первичная дискриминация «чужеродного материала» бифидобактериями – инициальный этап последующего «сигналинга» в регуляции иммунного гомеостаза хозяина. Дальнейшие этапы регуляции осуществляются через дендритные клетки непосредственно бифидобактериями, их метаболитами с последующим воздействием на дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и поддержанием оптимального цитокинового баланса кишечного биотопа человека [2]. Установлено, что при взаимодействии специфической молекулы бифидобактерий, МАРР, с PRR, представленным на мембране эпителиальных/иммунных клеток, в основном, определяет клеточную структуру слизистой оболочки кишечника [12].

В различных исследованиях отмечено увеличение продукции широкого спектра про- и противовоспалительных цитокинов, сопровождающееся стимуляцией лейкоцитов крови при назначении пациентам пробиотиков содержащих бифидобактерии. Подтверждением иммуномодулирующей функции бифидобактерий являются данные зарубежных авторов о влиянии бифидосодержащих пробиотиков не только на индукцию, но и подавление выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов [1, 7, 10].

С учетом вышеизложенного, интерес к дальнейшим исследованиям иммуномодулирующих свойств пробиотических бактерий очевиден. Это связано не только с фундаментальной проблемой симбиоза человека и микробиоты, но и с перспективой практического применения полученных знаний в направлении создания пробиотиков, влияющих на иммунную систему в желаемом

направлении. Данный факт требует разработки моделей для оценки иммуномодулирующего влияния бактерий с целью скрининга штаммов, способных оказывать влияние на иммунитет человека. Несмотря на то, что модели *in vitro* имеют важные ограничения, они позволяют провести предварительный скрининг эффектов, которые бактериальные клетки или их фракции могут оказывать на различные компоненты иммунного ответа [8]. В большинстве моделей *in vitro*, основанных на иммунных клетках, используются мононуклеарные клетки периферической крови (МНК).

**Целью настоящего исследования** явилось изучение влияния супернатанта (СН) и бактериальных клеток (БК) штамма *B. bifidum* 791 на модели мононуклеарных клетки периферической крови человека (МНК).

## Материалы и методы

В работе использовали эталонный штамм *B. bifidum* 791 (Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов ФГУП ГосНИИ «Генетика», № депонента АС-1247), использующийся при производстве пробиотика «Бифидум-бактерин» (ЗАО «Экополис», г. Ковров). Ранее была доказана антимикробную активность экзо-метаболитов данного препарата [4].

Для получения СН и БК исследуемого штамма, рабочую концентрацию *B. bifidum* 791 ( $5 \times 10^7$  КОЕ/мл) инокулировали на дно пробирки с 9 мл бульона Шедлера (HIMEDIA, Индия). Пробирки инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 48 часов. Для получения супернатанта (экзометаболитов) бульонные культуры бифидобактерий центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут, надосадочную культуральную жидкость отделяли от клеток и стерилизовали через мембранные фильтры (Millipore, 0,22 мкм). С целью получения суспензии бактериальных клеток *B. bifidum* 791, осадок, полученный после центрифугирования бульонной культуры, дважды отмывали 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия. Далее готовили бактериальную взвесь на 0,9%-ном физиологическом растворе хлорида натрия с концентрацией микроорганизмов  $10^9$  КОЕ/мл (3 McF).

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли в стерильных условиях из периферической крови 20 практически здоровых доноров (10 мужчин и 10 женщин). Кровь забирали из локтевой вены в стерильную вакуумную пробирку с КЗЭДТА. МНК получали методом градиентного центрифугирования (400 g) в градиенте плотности фиколл-верографин (Pharmacia, Швеция) – 1,077 г/см<sup>3</sup>. МНК доведенные до  $2 \times 10^6$  клеток/мл, инкуби-

ровали в 24-луночных планшетах в присутствии бактерий в соотношении 1:1 и экзометаболитов в полной культуральной среде в течение 72 ч при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Нестимулированные МНК использовали в качестве отрицательного контроля.

Для окрашивания МНК использовали моноклональные антитела CD4, CD8, CD3, CD25, CD69, CD56 (Beckman Coulter, США). Анализ субпопуляционного состава проводили методом многоцветной проточной цитометрии на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США).

Эксперименты проводили в двух повторах. Статистическую обработку полученных данных проводили средствами пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Статистические результаты выражали в виде средней ошибки средней величины (*m*). Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для оценки влияния бифидобактерий наименее компетентные клетки, супернатант и клеточные экстракты бактерий *B. bifidum* 791 соинкубировали с МНК в соотношении 1:1. Результаты оценивали методом многоцветной проточной цитометрии.

На первом этапе с целью создания модели *in vitro* было проведено исследование жизнеспособности МНК с использованием витального красителя 7AAD после 72 часов инкубации с СН и БК *B. bifidum* 791. Установлено, что жизнеспособность иммунокомпетентных клеток составила 91±2,6% при соинкубации с полной инкубационной средой, 74±3,9% – с СН *B. bifidum* 791 и 49±5,1% – с КЭ *B. bifidum* 791. Далее, исследование влияния бифидобактерий на маркеры активации и активность НК-клеток оценивали только в жизнеспособных клетках. Маркеры активации и пролиферация Т-лимфоцитов обычно являются параметрами для оценки иммунной функции CD69 и CD25 представляют собой клеточные молекулы, экспрессия которых может быть индуцирована на Т-клетках, В-клетках, НК-клетках и других клетках путем стимуляции патогенами во время воспаления или митогенами. Следовательно, их поверхностная экспрессия может быть использована для оценки активации лимфоцитов.

На втором этапе исследований клетки окрашивали соответствующими комбинациями флуоресцентно меченных мышинных моноклональных антител против человека для различия субпопуляций лимфоцитов. При оценке иммуномодулирующей активности бифидобактерий на модели МНК *in vitro*, было установлено, что супернатант, и суспензия бактериальных клеток исследуемого штамма бифидобактерий были способны уве-

личивать экспрессию CD69 Т-клетками (CD3<sup>+</sup>, составляющие 79% лимфоцитов) ( $p > 0,05$ ). При этом БК *B. bifidum* 791 не влияли на экспрессию CD69 (в CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Th-клетками (составляющими 51% лимфоцитов от CD3<sup>+</sup>), а СН исследуемого штамма – незначительно увеличивали экспрессию CD69 Th-клетками (3,24±0,98% и 0,69±0,2% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Примечательно, что и бактериальные клетки и супернатант *B. bifidum* 791 увеличивали % CD69<sup>+</sup> клеток в субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, в норме составляющих 27% популяции Т-лимфоцитов (6,88±2,13% и 11,34±2,29% против 1,92±0,64% в контроле соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Также было выявлено, что БК и СН *B. bifidum* 791 преимущественно усиливали активацию цитотоксических лимфоцитов, что, по-видимому, является общей чертой пробиотических штаммов и подтверждается данными зарубежных исследователей [5]. Бактериальные клетки исследуемого пробиотического штамма бифидобактерий не влияли на экспрессию CD25 Т-клетками, Th или Ts-клетками. При этом супернатант *B. bifidum* 791 индуцировал экспрессию CD25 Т-цитотоксическими клетками (7,62±1,33% против 2,59±0,88% в контроле) ( $p < 0,05$ ).

Известно, что НК-клетки являются компонентом неспецифического иммунного ответа, участвующего в разрушении опухолевых клеток и инфицированных вирусом клеток и составляют примерно 15% лимфоцитов. В эксперименте было получено значительное увеличение экспрессии CD69 (%) и CD25 (%) НК-клетками при сокультивировании как с БК, так и с СН исследуемого штамма бифидобактерий: полученные значения варьировали от 57,55 до 82,52% и от 8,08 до 22,26% соответственно при значениях в контрольных пробах 4,0 и 0,19 соответственно.

В настоящее время большинство пробиотических продуктов и препаратов создается на основе бифидобактерий, являющихся «ключевым» звеном кишечной микробиоты человека и выполняющих многофункциональную роль в поддержании гомеостаза хозяина. Это обусловлено тем, что бифидобактерии обеспечивают «устойчивость к заселению» (колонизации) тканей и органов человека патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, обладают иммуностропной активностью и огромным потенциалом метаболических функций, что позволяет рассматривать их как эффективный «био корректор» и основу для создания лечебно-профилактических препаратов [2, 11].

В проведенном исследовании установлено, что пробиотический штамм *B. bifidum* 791, используемый в производстве бифидосодержащих препаратов, оказывает иммуномодулирующее дей-

ствии на клетки неспецифического и адаптивного иммунитета. При этом результат воздействия на МНК различался при воздействии бактериальных клеток и супернатанта бифидобактерий. Полученные данные подтверждают значение супернатанта культур бифидобактерий в поддержании иммунного гомеостаза, показанный ранее на модели микросимбиоза кишечника человека, реализуемый через цитокиновый и антицитокиновый профиль хозяина [1].

Исследования показали, что пробиотические штаммы способны оказывать активизирующее и модулирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, что, возможно обеспечивает защиту против кишечных инфекций [3].

Таким образом, полученные материалы способствуют пониманию механизмов иммунорегуляторного влияния нормобиоты (на модели бифидобактерий) при формировании симбиотических взаимодействий «микробиота – хозяин» и вносят вклад в развитие нового направления – «инфекционная симбиология». С другой стороны, дальнейшее развитие исследований имеет практическую значимость, поскольку исполь-

зование предложенной модели можно использовать для отбора штаммов бифидобактерий с высокой иммуномодулирующей активностью с целью создания пробиотических препаратов таргетного действия.

## Выводы

1. Разработана модель *in vitro* сокультивирования МНК и клеточного концентрата *B. bifidum*.

2. Пробиотический штамм 791 оказывает иммуномодулирующее действие на клетки неспецифического и адаптивного иммунитета: увеличивает % CD69<sup>+</sup> клеток в субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, CD69 (%) и CD25 (%) НК-клетками, а также усиливает активацию цитотоксических лимфоцитов.

3. Супернатант бифидобактерий оказывает более выраженное влияние на МНК (увеличивает экспрессию CD69 Тh-клетками, индуцирует экспрессию CD25 Т-цитотоксическими клетками и увеличивает экспрессию CD69 (%) и CD25 (%) НК-клетками), в сравнении с бактериальными клетками *B. bifidum* 791.

## Список литературы / References

1. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Бифидофлора при ассоциативном симбиозе человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 212 с. [Bukharin O.V., Perunova N.B., Ivanova E.V. Bifidoflora in human associative symbiosis]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 212 p.
2. Бухарин О.В., Стадников А.А., Перунова Н.Б. Роль окситоцина и микробиоты в регуляции взаимодействия про- и эукариот при инфекции. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 247 с. [Bukharin O.V., Stadnikov A.A., Perunova N.B. The role of oxytocin and microbiota in the regulation of pro- and eukaryotic interactions during infection]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 247 p.
3. Погожева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека // Лечащий врач, 2017. № 5. С. 67-75. [Pogozheva A.V., Sheveleva S.A., Markova Yu.M. The role of probiotics in the nutrition of a healthy and sick person. *Lechashchiy Vrach = Attending Physician*, 2017, no. 5, pp. 67-75. (In Russ.)]
4. Тимохина Т.Х., Марков А.А., Паромова Я.И., Самикова В.Н., Перунова Н.Б. Способ получения экзо-метаболитов бифидобактерий с высокой антимикробной активностью // Медицинская наука и образование Урала, 2016. № 2. С. 152-154. [Timokhina T.Kh., Markov A.A., Paromova Ya.I., Samikova V.N., Perunova N.B. Method for obtaining exometabolites of bifidobacteria with high antimicrobial activity. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2016, no. 2, pp. 152-154. (In Russ.)]
5. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C., Ott S., Hampe J., Schreiber S., Heller K., Schrezenmeir J. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2005, Vol. 24, no. 4, pp. 481-491.
6. Esteban-Torres M., Ruiz L., Lugli G.A., Ventura M., Margolles A., Sinderen D. Editorial: role of bifidobacteria in human and animal health and biotechnological applications. *Front. Microbiol.*, 2021, Vol. 12, 785664. doi: 10.3389/fmicb.2021.785664.
7. Kekkonen R.A., Lummela N., Karjalainen H., Latvala S., Tynkkynen S., Jarvenpaa S., Kautiainen H., Julkunen I., Vapaatalo H., Korpela R. Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 14, no. 13, pp. 2029-2036.
8. Kim J., Koo B.K., Knoblich J.A. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2020, Vol. 21, no. 10, pp. 571-584.
9. Ruiz L., Delgado S., Ruas-Madiedo P., Sánchez B., Margolles A. Bifidobacteria and their molecular communication with the immune system. *Front. Microbiol.*, 2017, Vol. 8, 2345. doi: 10.3389/fmicb.2017.02345.
10. Shida K., Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol.*, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 565-573.

11. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health. *Biosci. Microbiota Food Health*, 2013, Vol. 32, no. 3, pp. 81-91.

12. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.*, 2020, Vol. 30, no. 6, pp. 492-506.

---

**Авторы:**

**Костоломова Е.Г.** — к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень, Россия

**Тимохина Т.Х.** — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень, Россия

**Перунова Н.Б.** — д.м.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник Университетского НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень; ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

**Полянских Е.Д.** — студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень, Россия

**Сахаров Р.А.** — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень, Россия

**Комарова А.В.** — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Тюмень, Россия

**Authors:**

**Kostolomova E.G.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Timokhina T.Kh.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Perunova N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, University Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine, Tyumen State Medical University, Tyumen; Leading Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russian Federation

**Polyanskikh E.D.**, Student, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Sakharov R.A.**, Student, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Komarova A.V.**, Student, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

---

Поступила 15.05.2022  
Принята к печати 15.06.2022

Received 15.05.2022  
Accepted 15.06.2022