Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 387-392

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 387-392

ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ТИМОЦИТОВ

Некрасова И.В., Логинова О.А., Орлова Е.Г.

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. Стероидный гормон эстриол (E_3), синтезируемый фетоплацентарной единицей, эффективно регулирует функционирование не только репродуктивных тканей, но и иммунных клеток. Одним из ключевых механизмов поддержания иммунологической толерантности в период гестации является изменение соотношения регуляторных подгрупп лимфоцитов – IL-17-продуцирующих (Th17) и Т-регуляторных (Treg). Также важную роль при беременности играют инвариантные естественные киллерные Т-клетки (iNKT), обладающие как цитотоксической, так и иммунорегуляторной активностью. Процесс дифференцировки данных подтипов лимфоцитов начинается в тимусе. Цель работы – изучить влияние E_3 на субпопуляционный состав регуляторных клеток (Th17, Treg, iNKT) тимуса *in vitro*. Тимоциты культивировали 72 ч с E_3 в концентрации 20 нг/мл, характеризующей его максимальный уровень в периферической крови при беременности, в присутствии CD3/CD28-активирующих частиц и далее оценивали субпопуляционный состав регуляторных клеток и экспрессию в них Ki-67 методом проточной цитометрии. Тимические nTreg-клетки определяли как процент $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ клеток; Th17-клетки оценивали как процент $CD4^+IL\text{-}17A^+ROR\gamma t^+$ клеток; количество iNKT-клеток определяли как процент $CD3^{hi}Va24Ja18^+$ клеток в культуре тимоцитов. Пролиферативный потенциал Treg, Th17 и iNKT-клеток оценивали по экспрессии Ki-67 в гейте соответствующей клеточной субпопуляции. Установлено, что E_3 угнетает дифференцировку стимулированных CD3/CD28 частицами тимоцитов в направлении nTreg и усиливает формирование iNKT. На количество Ki-67-позитивных nTreg и iNKT-клеток статистически значимого влияния гормон не оказал, однако имелась тенденция к снижению данного показателя. E_3 не влияет на изменение общего количества Th17 регуляторного подтипа тимоцитов, но при этом угнетает пролиферативный ответ данной субпопуляции. Таким образом, в присутствии антигенной нагрузки E_3 в концентрации, характерной для конца беременности, меняет свой классический эффект на противоположный, защищая организм матери от потенциальной опасности. Так, гормон усиливает образование iNKT и угнетает формирование nTreg из тимоцитов. При этом E_3 негативно регулирует пролиферативную способность тимических Th17-клеток, компенсируя снижение количества nTreg и предотвращая возможность преждевременных родов. Поскольку известно, что беременность сопровождается стероидиндуциро-

Адрес для переписки:
Некрасова Ирина Валерьевна
Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-84-31.
Факс: 8 (342) 280-92-11.
E-mail: nirina5@mail.ru

Address for correspondence:
Irina V. Nekrasova
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (342) 280-84-31.
Fax: +7 (342) 280-92-11.
E-mail: nirina5@mail.ru

Образец цитирования:
И.В. Некрасова, О.А. Логинова, Е.Г. Орлова «Влияние эстриола на пролиферативную активность регуляторных субпопуляций тимоцитов» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 387-392. doi: 10.46235/1028-7221-17166-EEO

© Некрасова И.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
I.V. Nekrasova, O.A. Loginova, E.G. Orlova "Estriol effect on proliferative activity of regulatory thymocyte subpopulations", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 387-392. doi: 10.46235/1028-7221-17166-EEO

© Nekrasova I.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17166-EEO

ванной атрофией тимуса, нами продемонстрирован один из возможных механизмов, лежащих в основе данного процесса, с участием гормона беременности E_3.

Ключевые слова: беременность, эстриол, тимоциты, aTreg, Th17, iNKT

ESTRIOL EFFECT ON PROLIFERATIVE ACTIVITY OF REGULATORY THYMOCYTE SUBPOPULATIONS

Nekrasova I.V., Loginova O.A., Orlova E.G.

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

Abstract. Estriol (E_3) is a steroid hormone synthesized by fetoplacental unit which effectively regulates reproductive tissues and functioning of immune cells. A changing ratio in regulatory lymphocyte subsets, i.e., IL-17-producing cells (Th17) and regulatory T cells (Treg) is one of key mechanisms for maintaining immunological tolerance during pregnancy. Invariant natural killer T cells (iNKT), which have both cytotoxic and immunoregulatory activity, also play an important role during the gestation period. Differentiation of these lymphocyte subtypes begins in thymus gland. The aim of our work was to study the *in vitro* effect of E_3 upon composition of thymic regulatory cells subpopulations (Th17, Treg, iNKT). Thymocytes were cultured for 72 h with E_3 at a concentration of 20 ng/ml, which corresponds to its maximum level in peripheral blood during pregnancy, with CD3/CD28-activated particles, then followed by flow cytometry-based assessment of regulatory cells subpopulations and Ki-67 expression. Thymic nTreg cells were defined as percentage of $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ cells; Th17 cells were defined as $CD4^+IL\text{-}17A^+ROR\gamma t^+$ cells; iNKT cells were determined as percentage of $CD3^{hi}Va24Ja18^+$ cells in thymocyte culture. Treg, Th17, and iNKT proliferative potential was estimated by Ki-67 expression. E_3 inhibited differentiation of CD3/CD28- stimulated thymocytes towards nTreg and enhanced iNKT formation. The hormone did not significantly affect Ki-67^+ nTreg and iNKT cells numbers, however, with a trend for decrease. E_3 did not influence Th17 numbers but inhibited its proliferative response in this subset. Hence, E_3 changes its classical effect to the opposite direction in the presence of an antigen, protecting mother's body from potential danger. Estriol was shown to enhance iNKT formation and inhibited nTreg formation from thymocytes. At the same time, E_3 showed downregulation of thymic Th17 cells proliferation, thus compensating the decreased nTreg number, and preventing premature birth risk. Since pregnancy is known to be associated with steroid-induced thymus atrophy, we have suggested a possible mechanism underlying this process, involving the pregnancy hormone E_3.

Keywords: pregnancy, estriol, thymocytes, aTreg, Th17, iNKT

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер госрегистрации темы: 124020500027-7).

Введение

Беременность приводит к значительным изменениям в эндокринном статусе женщины, что выражается в увеличении продукции множества гормонов и появлении в значительных количествах ранее не детектируемых веществ. Одним из ключевых гормонов, синтез которых в значительной степени связан с беременностью, является эстриол (E_3), который вырабатывается фетоплацентарной единицей. Уровень E_3 у беременных женщин увеличивается с 7-й недели беременности и достигает почти десятикратного повышения к моменту родов. Кроме выполнения функций, схожих с другими эстрогенами, E_3 может служить маркером, отражающим состояние фетоплацентарного комплекса, поскольку его синтез требует скоординированной работы ферментативных систем как плаценты, так и плода. Кроме того, установлено, что данный гормон эффективно регулирует функционирование не только репродуктивных тканей, но и иммунных клеток [13].

С иммунологической точки зрения беременность представляет собой процесс формирования толерантности иммунной системы матери к полуаллогенному плоду. Одним из ключевых механизмов поддержания иммунологической

толерантности в период беременности является изменение соотношения регуляторных подгрупп лимфоцитов – IL-17-продуцирующих (Th17) и Т-регуляторных (Treg), при котором наблюдается увеличение количества Treg с иммуносупрессивной активностью [15]. Treg представляют собой специализированную подгруппу Т-клеток, которые играют ключевую роль в предотвращении аутоиммунных реакций и отторжения трансплантата, угнетая Т-клеточный ответ. В то же время цитокин IL-17, продуцируемый Th17-клетками, выполняет провоспалительную функцию и существенно влияет на индукцию воспалительных процессов, развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата. Изменение баланса клеточных подтипов в сторону увеличения Th17 во время беременности связано с риском преждевременных родов или спонтанного аборта [15]. Установлено, что на тимическом этапе наивные $CD4^+$Т-лимфоциты под влиянием гормонов дифференцируются в натуральные Treg (nTreg) и Th17 [8].

Инвариантные естественные киллерные Т-клетки (iNKT), представляющие собой Т-лимфоциты с функциями естественных киллеров, обладают как цитотоксической, так и иммунорегуляторной активностью. Процесс дифференцировки iNKT-клеток происходит в тимусе из $CD4^+CD8^+$ тимоцитов [8]. Исследования показывают, что при нормальном течении беременности наблюдается снижение количества iNKT-клеток в периферической крови, в то время как их увеличение связано со спонтанными абортами и преэклампсией [9]. Несмотря на то, что доля iNKT-клеток в периферической крови составляет всего около 1,2% от общего числа Т-клеток, они обладают способностью к быстрой и значительной продукции цитокинов, что подчеркивает их важность в регуляции иммунных реакций [5].

Цель работы – изучить влияние E_3 на субпопуляционный состав регуляторных клеток (Th17, Treg, iNKT) тимуса *in vitro*.

Материалы и методы

Тимоциты получали из фрагментов тимусов, удаляемых в ходе сердечно-сосудистых операций у детей до года при коррекции врожденных пороков сердца в соответствии с существующей хирургической практикой Федерального краевого центра сердечно-сосудистой хирургии г. Перми. Исследования проводились согласно Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» 1999 г. и одобрены локальным этическим комитетом ИЭГМ УрО РАН (протокол от 01.07.2016). Обязательным критерием включения являлось наличие добровольного согласия со стороны законных представителей несовершеннолетних. Фрагменты тимуса помещали в полную питательную среду (ППС) (RPMI-1640 с GlutaMAX™-I (Gibco, Великобритания), с добавлением пенициллина 50 мкг/мл и стрептомицина 50 нг/мл, 10%-ной фетальной бычьей сыворотки, 25 мм HEPES (Gibco, Великобритания). Тимоциты получали путем легких надавливаний пинцетом на фрагменты тимуса. Полученную суспензию клеток трижды отмывали в фосфатно-солевом буфере, клетки подсчитывали и ресуспендировали в ППС, а затем вносили по 1 мл (1×10^7 кл/мл) в лунки 24-луночного полистиролового планшета и инкубировали с гормоном 72 ч при 37 °C в условиях 5% CO_2.

E_3 (ICN Biomedicals Inc., США) вносили в культуры в концентрации 20 нг/мл, соответствующей его максимальному уровню в периферической крови при беременности [13].

Созревание тимоцитов индуцировали с использованием CD3/CD28-частиц (Gibco, LifeTechnologies AS, Норвегия), обеспечивающих активацию клеток через Т-клеточный рецептор с костимуляцией. Тимические nTreg-клетки оценивали как процент $FoxP3^+$ клеток в гейте $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов (Human $CD4^+$(FITC) $CD25^+$(PE) regulatory T cell staining reagent, R&D, США; Anti-Human FoxP3 PerCP/Cy5.5, clone PCH101, eBioscience, США). Тимические Th17-клетки определяли как процент $IL\text{-}17A^+$ клеток в гейте $CD4^+ROR\gamma t^+$ лимфоцитов (IL-17A FITC BL168, BioLegend, США; CD4 PE, clone RPA-T4, BioLegend, США; Anti-human/mouse RORγt/RORc2 PerCP, R&D, США). Количество iNKT-клеток определяли как процент $CD3^{hi}V\alpha24J\alpha18^+$ клеток (Anti-Human CD3 PE-Cy5, clone UCHT1, eBioscience, США; Anti-Human Vα24Jα18 TCR PE, clone 6B11, eBioscience, США) в гейте лимфоцитов. Пролиферативный потенциал Treg, Th17 и iNKT-клеток оценивали по экспрессии Ki-67 (Brilliant Violet 421, clone Ki-67, BioLegend, США) в гейте соответствующей клеточной субпопуляции (nTreg, Th17, iNKT). Для определения внутриклеточных маркеров использовали набор специализированных буферов для транскрипционных факторов (True-Nuclear™, BioLegend, США) и соответствующий протокол. При анализе учитывали не менее 10 000 клеток. Для контроля неспецифического связывания и выделения негативного по флюоресценции окна использовали соответствующие изотипические контроли.

Статистический анализ выполнен в программе Prism 9 (GraphPad, США). Проверка нулевой гипотезы о нормальности распределения в выборке проводилась с помощью теста χ^2. Результаты выражали в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$).

Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Достоверность различий между группами оценивали по критерию Вилкоксона для парных зависимых выборок.

Результаты и обсуждение

Установлено, что E_3 в концентрации, характерной для III триместра беременности, угнетает дифференцировку стимулированных CD3/CD28 частицами тимоцитов в направлении nTreg (рис. 1А), что указывает на роль гормона в снижении числа данных клеток на поздних сроках беременности [12]. Ранее нами показано, что гормон в данной концентрации усиливает образование адаптивных aTreg в культуре интактных мононуклеаров периферической крови небеременных женщин [13].

E_3 не влияет на изменение общего количества Th17 регуляторного подтипа тимоцитов, но при этом угнетает пролиферативный ответ данной субпопуляции (рис. 1А, Б). Необходимо отметить, что в отсутствие дополнительной стимуляции тимоцитов частицами CD3/CD28 действие гормона в отношение регуляции баланса Treg/Th17 не является статистически значимым [2].

В исследуемой концентрации E_3 усиливает формирование iNKT из стимулированных тимоцитов (рис. 1А). При этом нами показано, что гормон в этой же концентрации угнетает образование данного типа клеток в популяции интактных тимоцитов [1], а также, в низкой концентрации, – из мононуклеаров периферической крови [13]. Учитывая, что для начальных стадий развития и дифференцировки iNKT-клеток важна экспрессия транскрипционного фактора RORγt $CD4^+CD8^+$ тимоцитами [8], можно предположить, что обнаруженный эффект гормона связан со стимуляцией экспрессии RORγt. В то же время в норме процесса реализации негеномного эффекта E_3 повышается уровень цАМФ в клетках-мишенях [4], который усиливает экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 [7], являющегося ингибитором экспрессии RORγt [11]. По-видимому, в случае дополнительной стимуляции тимоцитов частицами CD3/CD28 классический путь реализации гормонального эффекта меняется и происходит активация фактора ICER (inducible cAMP early repressor), экспрессия которого препятствует трансформации $CD4^+CD8^+$ тимоцитов в $FoxP3^+$Treg [6]. Подавление экспрессии FoxP3 в свою очередь приводит к усилению экспрессии RORγt. Важно отметить, что гормон реализует свои эффекты в отношение nTreg и iNKT в концентрации, соответствующей концу беременности.

На количество Ki-67-позитивных iNKT-клеток, как и nTreg, статистически значимого влияния гормон не оказал, однако имелась тенденция к снижению данного показателя (рис. 1Б).

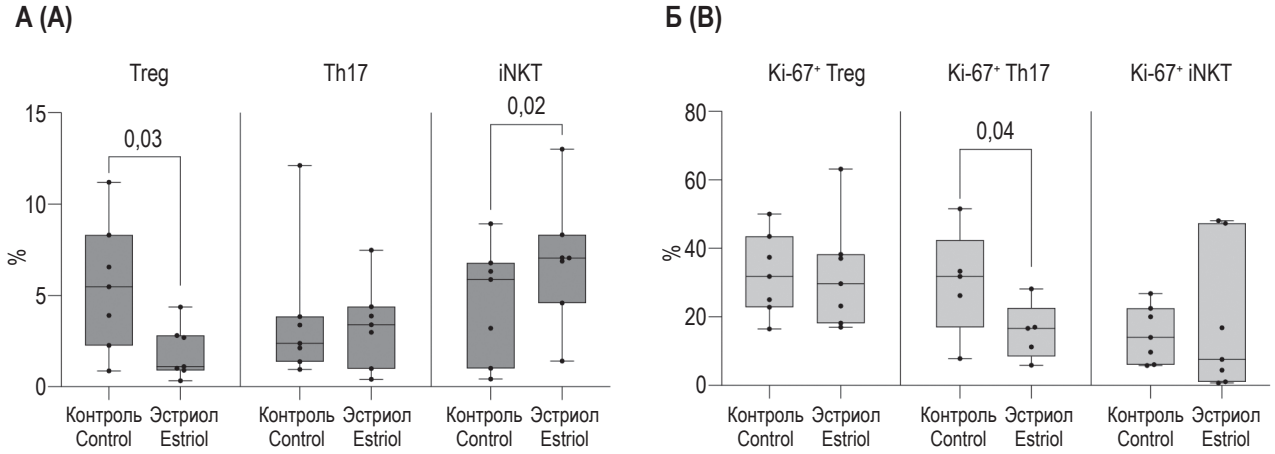

Рисунок 1. Процентное содержание регуляторных клеток (Treg, Th17, iNKT) в культурах тимоцитов, культивировавшихся 72 ч в присутствии CD3/CD28-активирующих частиц и эстриола или без эстриола (контроль) (А); процент Ki-67-экспрессирующих Treg, Th17, iNKT в этих культурах (Б)

Примечание. Результаты представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$); достоверными считались значения $p < 0,05$. Представлены данные семи независимых экспериментов.

Figure 1. Percentage of regulatory cells (Treg, Th17, iNKT) in thymocyte cultures after 72 h cultivation in the presence of CD3/CD28 activating particles and estriol or without estriol (control) (A); percentage of Ki-67 expressing Treg, Th17, iNKT in these cultures (B)

Note. The results are presented as a median with a lower and upper quartile – Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$); differences are considered significant at $p < 0.05$. Data from seven independent experiments are presented.

Следует отметить, что все исследуемые субпопуляции тимоцитов являются высокодифференцированными и проявляют низкую пролиферативную активность. В предыдущих исследованиях нами показано, что E_3 обладает антипролиферативным, а также антиапоптотическим действием в отношение общего пула тимоцитов [3]. Исходя из этого, можно предположить, что наблюдаемая при нормальной беременности атрофия тимуса обусловлена в большей степени угнетением пролиферативной активности тимоцитов. Поскольку показано, что экспрессия эстрогенового рецептора-β, с которым преимущественно связывается E_3 [14], необходима для атрофии коркового вещества тимуса [10], можно говорить о решающей роли гормона в данном процессе при беременности.

Выводы

Таким образом, в присутствии антигенной нагрузки E_3 в концентрации, характерной для конца беременности, меняет свой эффект на противоположный, защищая организм матери от потенциальной опасности. Так, гормон усиливает образование iNKT и угнетает формирование nTreg из тимоцитов. При этом E_3 негативно регулирует пролиферативную способность тимических Th17-клеток, компенсируя снижение количества nTreg и предотвращая возможность преждевременных родов.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность Наталье Павловне Логиновой и Роману Маратовичу Шехмаметьеву за помощь в работе с клиническими образцами.

Список литературы / References

1. Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция тимического этапа дифференцировки инвариантных NKT-клеток // Доклады академии наук, 2012. Т. 446, № 5. С. 587-589. [Shirshev S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of the thymic stage of differentiation of invariant NKT cells. *Doklady akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences, 2012, Vol. 446, no. 5, pp. 587-589.* (In Russ)].

2. Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция тимического этапа дифференцировки IL-17-продуцирующих и Т-регуляторных лимфоцитов // Доклады академии наук, 2014. Т. 454, № 1. С. 103-106. [Shirshev S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of thymic-stage differentiation of IL-17-producing and T-regulatory lymphocytes. *Doklady akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences, 2014, Vol. 454, no. 1, pp. 103-106.* (In Russ.)]

3. Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция апоптоза и пролиферации тимоцитов // Вестник уральской медицинской академической науки, 2014. Т. 3, № 49. С. 49-50. [Shirshev S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of thymocytes apoptosis and proliferation. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of Ural Medical Academic Science, 2014, Vol. 3, no. 49, pp. 49-50.* (In Russ.)]

4. Aronica S.M., Kraus W.L., Katzenellenbogen B.S. Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, Vol. 91, no. 18, pp. 8517-8521.*

5. Bendelac A., Savage P.B., Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu. Rev. Immunol., 2007, Vol. 25, pp. 297-336.*

6. Bodor J., Fehervari Z., Diamond B., Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. *J. Leukoc. Biol., 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 161-167.*

7. Bryn T., Yaqub S., Mahic M., Henjum K., Aandahl E.M., Taskén K. LPS-activated monocytes suppress T-cell immune responses and induce $FOXP3^+$ T cells through a COX-2-PGE2-dependent mechanism. *Int. Immunol., 2008, Vol. 20, no. 2, pp. 235-245.*

8. Cosmi L., De Palma R., Santarlasci V., Maggi L., Capone M., Frosali F., Rodolico G., Querci V., Abbate G., Angeli R., Berrino L., Fambrini M., Caproni M., Tonelli F., Lazzeri E., Parronchi P., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Human interleukin 17-producing cells originate from a $CD161^+CD4^+$ T cell precursor. *J. Exp. Med., 2008, Vol. 205, no. 8, pp. 1903-1916.*

9. de Oliveira L., Larocca R., Sass N., Câmara N.O. Proportion of invariant NKT cells in normal pregnant women at term: an evaluation in peripheral blood, placenta and umbilical cord blood. *Am. J. Reprod. Immunol., 2011, Vol. 65, no. 1, pp. 11-12.*

10. Erlandsson M.C., Ohlsson C., Gustafsson J.A., Carlsten H. Role of oestrogen receptors alpha and beta in immune organ development and in oestrogen-mediated effects on thymus. *Immunology, 2001, Vol. 103, no. 1, pp. 17-25.*

11. Ichiyama K., Yoshida H., Wakabayashi Y., Chinen T., Saeki K., Nakaya M., Takaesu G., Hori S., Yoshimura A., Kobayashi T. Foxp3 inhibits RORgammat-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with RORgammat. *J. Biol. Chem., 2008, Vol. 283, no. 25, pp. 17003-17008.*

12. Laan M., Haljasorg U., Kisand K., Salumets A., Peterson P. Pregnancy-induced thymic involution is associated with suppression of chemokines essential for T-lymphoid progenitor homing. *Eur. J. Immunol., 2016, Vol. 46, no. 8, pp. 2008-2017.*

13. Nekrasova I., Shirshev S. Estriol in regulation of cell-mediated immune reactions in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol., 2020, Vol. 349, 577421.* doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577421

14. Rich R.L., Hoth L.R., Geoghegan K.F., Brown T.A., LeMotte P.K., Simons S.P., Hensley P., Myszka D.G. Kinetic analysis of estrogen receptor/ligand interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, Vol. 99, no. 13, pp. 8562-8567.*

15. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol., 2010, Vol. 63, no. 6, pp. 601-610.*

Авторы:

Некрасова И.В. *— к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Логинова О.А. *— к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Орлова Е.Г. *— д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Authors:

Nekrasova I.V., *PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Loginova O.A., *PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Orlova E.G., *PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Поступила 29.03.2025
Отправлена на доработку 18.04.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 29.03.2025
Revision received 18.04.2025
Accepted 25.05.2025