Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 3, pp. 543–550

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 3, с. 543–550

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА МЕТАБОЛИТАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ МНОГОЛЕТНЕМЕРЗЛЫХ ПОРОД ЧЕРЕЗ ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

С.А. Петров[1], Ю.Г. Суховей[1], Л.Ф. Каленова[1], Е.Г. Костоломова[2], А.А. Касторнов[1]

[1] ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия
[2] ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия

Резюме. Инфекционные агенты тесно взаимодействовали с иммунной системой человека, приобретая набор очень сложных механизмов для модуляции иммунитета. Одна из стратегий выживания вирусов, бактерий, простейших, гельминтов и грибов — воздействие на регуляторную сеть Т-клеток (Treg: $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$), которые контролируют иммунопатогенные реакции при многих инфекциях. Не только патогены, но и комменсалы способны напрямую индуцировать превращение наивных Т-клеток в супрессивные Foxp3-экспрессирующие Treg, в то время как другие активируют ранее существовавшие естественные Treg, в обоих случаях подавляя специфические для патогенов эффекторные реакции. Тем не менее Treg также могут способствовать укреплению иммунитета в определенных условиях, например на начальных стадиях инфекции, когда эффекторные клетки должны получить доступ к месту инфекции, и впоследствии при обеспечении генерации эффекторной памяти. Примечательно, что в настоящее время имеется мало информации о том, являются ли инфекции селективным приводом к патоген-специфическим Treg, и если да, то являются ли эти клетки также реактивными к аутоантигенам. Дальнейший анализ специфичности, наряду с более четкой картиной относительной динамики подмножеств Treg в течение заболевания, должен привести к рациональным стратегиям иммунного вмешательства для оптимизации иммунитета и ликвидации инфекционного процесса. Таким образом, восстановление функции Treg значимо при лечения инфекционных, аутоиммунных и других заболеваний и может служить маркером успешного лечения данных патологий. В статье проведена оценка влияния экзометаболитов бактерий рода *Bacillus* из многолетних мерзлых пород, полученных при разных температурных режимах их культивирования, на активность дифференцировки Treg и эффекторных Т-лимфоцитов. Установлены значимые различия: вторичные экзометаболиты микроорганизмов оказывают влияние на дифференцировку Treg ($CD4^+CD25^{hi}CD127^-$) и экспрессию активационных маркеров (CD69, CD25, HLA-DR) на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитах. Данное воздействие регулируется видом метаболитов, полученных при различных температурах — «холодовые» (полученные при 5°C инкубации бактерий), «среднетемпературные» (при 22°C) и «тепловые» (при 37°C) метаболиты. При этом повышение уровня Treg ассоции-

Адрес для переписки:
Петров Сергей Анатольевич
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Малыгина, 86,
ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН.
Тел.: 8 969 804-50-00.
E-mail: tumiki@yandex.ru

Contacts:
Sergei A. Petrov
625026, Russian Federation, Tyumen, Malygina str., 86,
Tyumen Scientific Centre SB RAS.
Phone: +7 969 804-50-00.
E-mail: tumiki@yandex.ru

Для цитирования:
Петров С.А., Суховей Ю.Г., Каленова Л.Ф., Костоломова Е.Г., Касторнов А.А. Регуляция иммунного ответа метаболитами микроорганизмов многолетнемерзлых пород через эффекторные Т-лимфоциты // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 3. С. 543–550. doi: 10.15789/2220-7619-ROI-17758

Citation:
Petrov S.A., Sukhovey Yu.G., Kalenova L.F., Kostolomova E.G., Kastornov A.A. Regulation of immune response by permafrost microorganism metabolites via effector T-lymphocytes // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 3, pp. 543–550. doi: 10.15789/2220-7619-ROI-17758

Исследования выполнялись в рамках госзадания № 121041600041-0 «Пространственно-временные явления и процессы, происходящие в водах суши Сибири в условиях современного техногенеза и изменения климата» (Приоритетное направление 1.5.11. Программа 1.5.11.1).

The research was carried out within the framework of the state assignment No. 121041600041-0 "Spatio-temporal phenomena and processes occurring in the waters of Siberian land under conditions of modern technogenesis and climate change" (Priority area 1.5.11. Program 1.5.11.1)

© Петров С.А. и соавт., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-ROI-17758

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

руется при влиянии «холодовых» вторичных экзометаболитов со снижением активности дифференцировки $CD4^+$ Т-лимфоцитов, «тепловых» вторичных экзометаболитов — со снижением активности дифференцировки $CD8^+$ Т-лимфоцитов, а «среднетемпературные» метаболиты оказывают примерно равнозначное влияние на активность дифференцировки $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: *факторы регуляции дифференцировки лимфоцитов, микроорганизмы многолетнемерзлых пород, вторичные экзометаболиты бактерий рода Bacillus, $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ Treg, CD69, CD25, HLA-DR Т-лимфоциты, температура.*

REGULATION OF IMMUNE RESPONSE BY PERMAFROST MICROORGANISM METABOLITES VIA EFFECTOR T-LYMPHOCYTES

Petrov S.A.[a], Sukhovey Yu.G.[a], Kalenova L.F.[a], Kostolomova E.G.[b], Kastornov A.A.[a]

[a] *Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation*
[b] *Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation*

Abstract. Infectious agents have closely interacted with the human immune system, acquiring a set of highly sophisticated mechanisms for modulating immunity. One of the survival strategies for viruses, bacteria, protozoa, helminths and fungi is to target the regulatory T cell network (Treg: $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$) that controls immunopathogenic responses in many infections. Not only pathogens but also commensals are able to directly induce the conversion of naive T cells into suppressive Foxp3-expressing Tregs, while others activate pre-existing natural Tregs, in both cases suppressing pathogen-specific effector responses. However, Tregs can also contribute to immunity under certain conditions, such as at the initial stages of infection when effector cells must gain access to the site of infection, and subsequently in ensuring the generation of effector memory cells. It is noteworthy that currently little information on whether infections selectively drive pathogen-specific Tregs, and if so, whether such cells are also reactive to autoantigens are available. Further analysis of Treg subset specificity, along with a clearer picture of relative dynamics during the disease, should lead to rational strategies of immune intervention to optimize immunity and eliminate the infectious process. Thus, restoration of Treg function is important in the treatment of infectious, autoimmune and other diseases and can serve as a marker of their successful treatment. The article assesses the effect of exometabolites of derived from permafrost *Bacillus* bacteria obtained at different temperature conditions of their cultivation on the activity of Treg and effector T lymphocyte differentiation. Significant differences were established: secondary microbial exometabolites affect Treg ($CD4^+CD25^{hi}CD127^-$) differentiation and expression of activation markers (CD69, CD25, HLA-DR) on $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes. This effect is regulated by the type of metabolites obtained at different temperatures — “cold” (obtained at 5°C of bacterial incubation), “medium-temperature” (at 22°C) and “heat” (at 37°C) metabolites. In this case, an increase in the Treg level is associated with lower differentiation activity of $CD4^+$ T-lymphocytes exposed to “cold” secondary exometabolites, a decrease in the differentiation activity of $CD8^+$ T-lymphocytes treated with “warm” secondary exometabolites, and a roughly equivalent effect on the differentiation activity of $CD4^+$ and $CD8^+$ T-lymphocytes acted upon by “medium-temperature” secondary exometabolites.

Key words: *factors regulating lymphocyte differentiation, permafrost microorganisms, secondary exometabolites of Bacillus bacteria, $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ Treg, CD69, CD25, HLA-DR T-lymphocytes, temperature.*

Введение

Регуляторные Т-клетки имеют фенотип $CD3^+CD4^+CD25^{hi}CD127^-$. Они способны блокировать или подавлять иммунную реактивность *in vivo* и *in vitro*. Различают естественные (nTreg), которые дифференцируются непосредственно в тимусе, и индуцибельные (iTreg) подгруппы Treg. Последние формируются в периферических лимфоидных органах из Т-клеток под влиянием различных факторов, в том числе при контакте с дендритными клетками, макрофагами, цитокинами IL-10 и TGF-β и др. Процесс антигенной активации эффекторных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов проявляется последовательной экспрессией на мембране клеток активационных маркеров (CD69, CD25 и HLA-DR). Уровень CD69 повышается через 3–12 часов после активации лимфоцитов, CD25 — в течение 24 часов после стимуляции TCR, а HLA-DR экспрессируется на мембране клеток примерно через 48 часов после активации [8, 19, 21].

Критически важными становятся задачи поиска соединений, избирательно воздействующих на мишень, и разработки подходящего метода их применения при тех или иных заболеваниях [1]. Известны микробные иммуномодуляторы, которые широко применяются в клинике и содержат рибосомально-протеогликановые комплексы и лизаты из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей. Показано, что введение мышам дикого типа синтетического бактериального липопротеина Pam3Cys SK4 — лиганда TLR2 — приводило к значительному увеличению числа $CD4^+CD25^+$ Treg клеток [20]. Под влиянием V-антигена *Yersinia enterocolitica* активировался TLR2 и усилива-

лась продукция IL-10, что приводило к иммуносупрессии [18]. LPS грамотрицательных бактерий через мишени $CD4^+CD25^+$ Treg клеток реализуют механизм иммуносупрессии — взаимодействие LPS с TLR4 приводит к резкому увеличению иммуносупрессивной способности антиген-неспецифических Treg клеток [7]. Синтетический бактериальный липопротеин Pam3Cys SK4 через мишени $CD4^+CD25^+$ Treg клеток также обладает осуществляет иммуносупрессивное воздействие — взаимодействие Pam3Cys SK4 с TLR2 приводит к увеличению числа $CD4^+CD25^+$ Treg клеток [20].

В последнее время активно проводятся исследования комменсального микробиома человека, в первую очередь в желудочно-кишечном тракте. Комменсальная кишечная микробиота интенсивно взаимодействует с иммунной системой, индуцируя выработку IL-10 Т-клетками и подавляя продукцию IL-17, и, как будет показано далее, способствует дифференциации регуляторных Т-клеток через TLR2 [12]. Комменсалы участвуют в регуляции активности Treg, отчасти и потому, что они образуют биологический континуум (многие комменсалы являются оппортунистическими патогенами), а также из-за общих сигнальных путей и специфических рецепторов, которые участвуют в их распознавании (табл. 1).

В этом плане перспективными для разработки микробных иммуномодулирующих соединений, избирательно воздействующих на дифференциацию регуляторных Т-клеток, и подходящего метода их применения при тех или иных заболеваниях являются микроорганизмы многолетнемерзлых пород (МО ММП). Ранее нами было установлено, что их метаболиты оказывают влияние на дифференцировку моноцитов периферической крови человека *in vitro*, а также продукцию мононуклеарными клетками периферической крови человека TNFα, IL-1β и IL-10 [2, 3, 9, 10, 11]. При этом, в отличии от комменсала (штамма IP5832 *Bacillus cereus*), индукция секреции IL-10 мононуклеарными клетками превышала в 15–20 раз при воздействии экзометаболитов МО ММП. Определение соотношения TNFα/IL-10 и IL-1b/IL-10 показало способность данных экзометаболитов, полученных при 42°C, сдвигать баланс в сторону синтеза противовоспалительных цитокинов.

Цель настоящей работы — оценить влияние экзометаболитов МО ММП, полученных при разных температурных режимах их инкубации, на активность дифференцировки Treg и эффекторных Т-лимфоцитов.

Материалы и методы

В исследовании использованы 2 штамма МО ММП: 875 TS *Bacillus megaterium* и 9-08-CH9 *Bacillus* sp., зарегистрированные в ВКПМ (регистрационные номера 12242 и 12401 соответственно). МО ММП культивировали на ГРМ-агаре. Смыв микроорганизмов в дозе 10^7 микробных клеток в 1 мл физиологического раствора инкубировали 72 ч при 5°C («холодная» температура), 22°C («средняя» температура) и 37°C («теплая» температура). Микробную взвесь пропускали через мембранные фильтры (0,22 мкм; Millipore) и получали 3 вида метаболитов (МБ) — «холодовые» (МБ-Х), «среднетемпературные» (МБ-С) и «тепловые» (МБ-Т).

Мононуклеарные клетки (МНК) человека выделяли из гепаринизированной периферической крови группы 0(Rh+) на градиенте плотности DIACOLL-1077. Кровь получали от трех доноров (мужчины 25–30 лет), давших информированное добровольное согласие на взятие крови и проведение данного исследования. Культивирование МНК прово-

Таблица 1. Влияние комменсальной микробиоты на Treg-клетки
Table 1. Effect of commensal microbiota on Treg cells

Комменсальная микробиота Commensal microbiota	**Цитата** Quote	**Ссылка** Reference
Bacteroides fragilis **(Gram$^-$)**	**Стимулирует продукцию Treg через связывание полисахарида с TLR2** Drives Treg expansion, through PSA binding to TLR2	[16, 17]
Bifidobacterium infantis **(Gram$^+$)**	**Индуцируют Treg, которые опосредованно подавляют воспаление после заражения слизистой *S.* typhimurium** Induction of Tregs, bystander suppression of inflammation following mucosal *S.* typhimurium infection	[15]
Clostridium species **(Gram$^+$)**	**Опосредует индукцию Treg посредством TGF-β, защищает от колита DSS** Mediates Treg induction through TGF-β, protects against DSS colitis	[6]
Helicobacter hepaticus **(Gram$^-$)**	**Tr1-подобные клетки, продуцирующие IL-10, блокируют воспаление кишечника** Tr1-like IL-10-producing cells block gut inflammation	[13]
Streptococcus pneumoniae **(Gram$^+$)**	**$CD8^+CD28^+$ подавляющие Treg, продуцирующие IL-10 и TGF-β** $CD8^+CD28^+$ suppressive Tregs producing IL-10 and TGF-β	[12]

Таблица 2. Активность дифференцировки Т-лимфоцитов в контрольной группе, %

Table 2. T-lymphocyte differentiation activity in the control group, %

Маркеры активации Activation markers	1 сутки 1 day	3 сутки 3 day	7 сутки 7 day
$CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-CD69^+$	5,4±0,4	1,9±0,2	0,22±0,03
$CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-CD25^+$	2,1±0,2	3,0±0,27	0,5±0,04
$CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-HLA\text{-}DR^+$	0	0,7±0,05	3,8±0,3
$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD69^+$	6,2±0,54	1,9±0,17	0,38±0,03
$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+CD25^+$	1,9±0,13	5,5±0,48	0,8±0,07
$CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+HLA\text{-}DR^+$	0	1,3±0,11	4,1±0,35

дили в полной культуральной среде RPMI-1640 в присутствии 5% CO_2 при 37°C в триплетах в течение 1, 3 и 7 сут. В контрольных пробах к культуре МНК добавляли полную культуральную среду. С учетом исходной пробы МНК получилось 4 контрольные группы (по 9 проб в группе). В опытных группах добавляли соответственно МБ-Х, МБ-С и МБ-Т соответствующего штамма МО. С учетом 2 штаммов МО, 2 типов МБ и 2 временных интервалов культивирования МНК получилось 18 опытных групп (по 6 проб в каждой группе). Содержание (%) регуляторных (Treg, $CD3^+$ $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$), хелперных ($CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$) и цитотоксических ($CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$) Т-лимфоцитов с маркерами ранней (CD69), средней (CD25) и поздней (HLA-DR) активации определяли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) в гейте лимфоцитов. Для идентификации лимфоцитов использовали моноклональные антитела Beckman Coulter согласно инструкциям производителя. Результаты обрабатывали в программе Kaluza Analysis (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировали не менее 5×10^5 клеток.

Анализ характера распределения исследуемых показателей соответствовал нормальному, поэтому достоверность различий

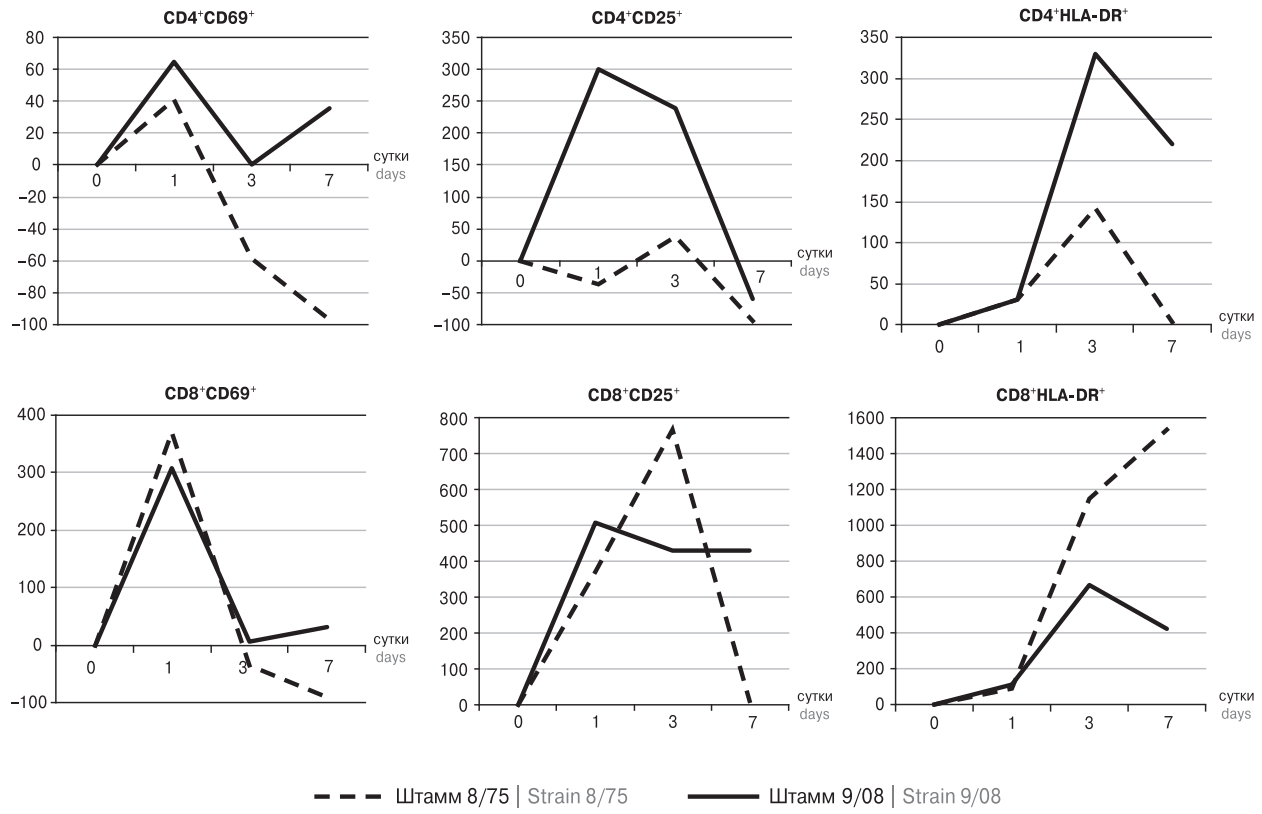

Рисунок 1. Влияние МБ-Х на активность дифференцировки Т-лимфоцитов (в % отличия от контрольного уровня)

Figure 1. Effect of MB-X on the activity of T-lymphocyte differentiation (in % of difference from the control level)

Примечание. Достоверность отличия показателей в опытной группе от контроля: * — $p > 0,05$; ** — $p > 0,01$.

Note. Reliability of the difference in indicators in the experimental group from the control: * — $p > 0.05$; ** — $p > 0.01$.

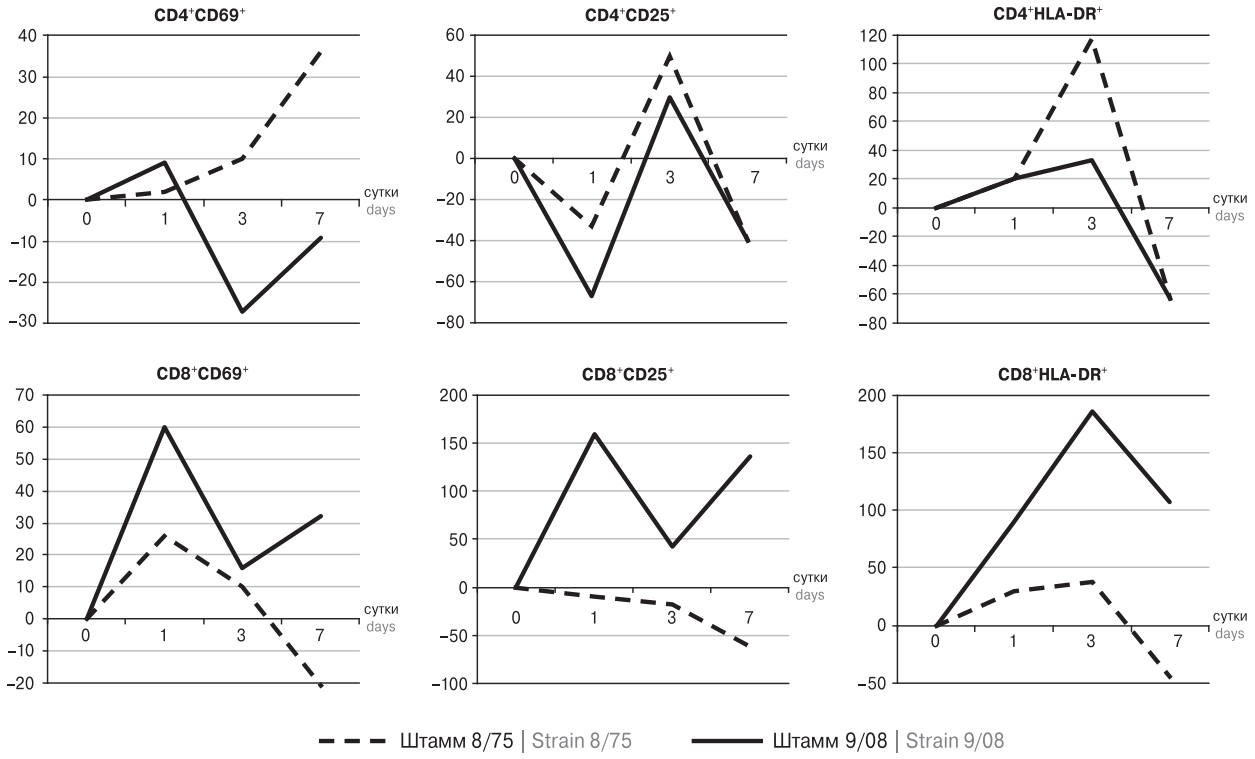

Рисунок 2. Влияние МБ-С на активность дифференцировки Т-лимфоцитов (в % отличия от контрольного уровня)

Figure 2. The effect of MB-S on the activity of T-lymphocyte differentiation (in % of difference from the control level)

Примечание. Достоверность отличия показателей в опытной группе от контроля: * — p > 0,05; ** — p > 0,01.

Note. Reliability of the difference in indicators in the experimental group from the control: * — p > 0.05; ** — p > 0.01.

между группами оценивали по t-критерию Стьюдента в программе SPSS Statistics 21 (IBM). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0.05. Для удобства анализа результаты исследования отражены на рисунках в процентах от контрольного уровня.

Результаты

В контрольных пробах (табл. 2) в динамике культивирования МНК у CD4 и CD8 Т-лимфоцитов происходит смена экспрессии активационных маркеров с CD69 в первые сутки на CD25 на третьи сутки и на HLA-DR с максимумом на седьмые сутки, что согласуется с данными других авторов [19, 21].

МБ-Х разных штаммов МО (рис. 1) оказали разное влияние на активность дифференцировки Т-лимфоцитов по сравнению с контролем. МБ-Х штамма 9-08-СН9 стимулировали экспрессию маркеров средней активации ($CD4^+CD25^+$ и $CD8^+CD25^+$); штамма 875 TS — экспрессию маркеров поздней активации ($CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-HLA\text{-}DR^+$ и $CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+HLA\text{-}DR^+$). Причем стимулирующее влияние МБ-Х на активность дифференцировки CD8 Т-лимфоцитов оказалось в 2–3 раза выше, чем CD4 Т-лимфоцитов.

МБ-С разных штаммов МО (рис. 2) примерно в равной степени индуцируют активность дифференцировки $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ и $CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Под влиянием МБ-С штамма 875 TS повысили уровень экспрессии маркеров поздней активации ($CD4^+HLA\text{-}DR^+$), а под влиянием МБ-С штамма 9-08-СН9 значимо возросла экспрессия маркеров средней и поздней активации ($CD8^+CD25^+$ и $CD8^+HLA\text{-}DR^+$).

МБ-Т (рис. 3) штаммов 9-08-СН9 и 875 TS у обоих субпопуляций Т-лимфоцитов достоверно стимулировали экспрессию маркеров ранней, средней и поздней активации.

Уровень Treg ($CD4^+CD25^{hi}CD127^-$) в контрольной группе (табл. 3) был относительно стабилен на протяжении всего срока (7 суток) культивирования МНК.

МБ всех видов в той или иной степени стимулируют дифференцировку Treg на 1–3 сутки культивирования клеток. Так, МБ-Х и МБ-С стимулировали экспрессию $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ на 20–60%, а МБ-Т — на 40–250% относительно контрольного уровня. Выделяется штамм 9-08-СН9, МБ-Т которого в 2–3 раза активнее других штаммов и видов МБ стимулировали дифференцировку Treg.

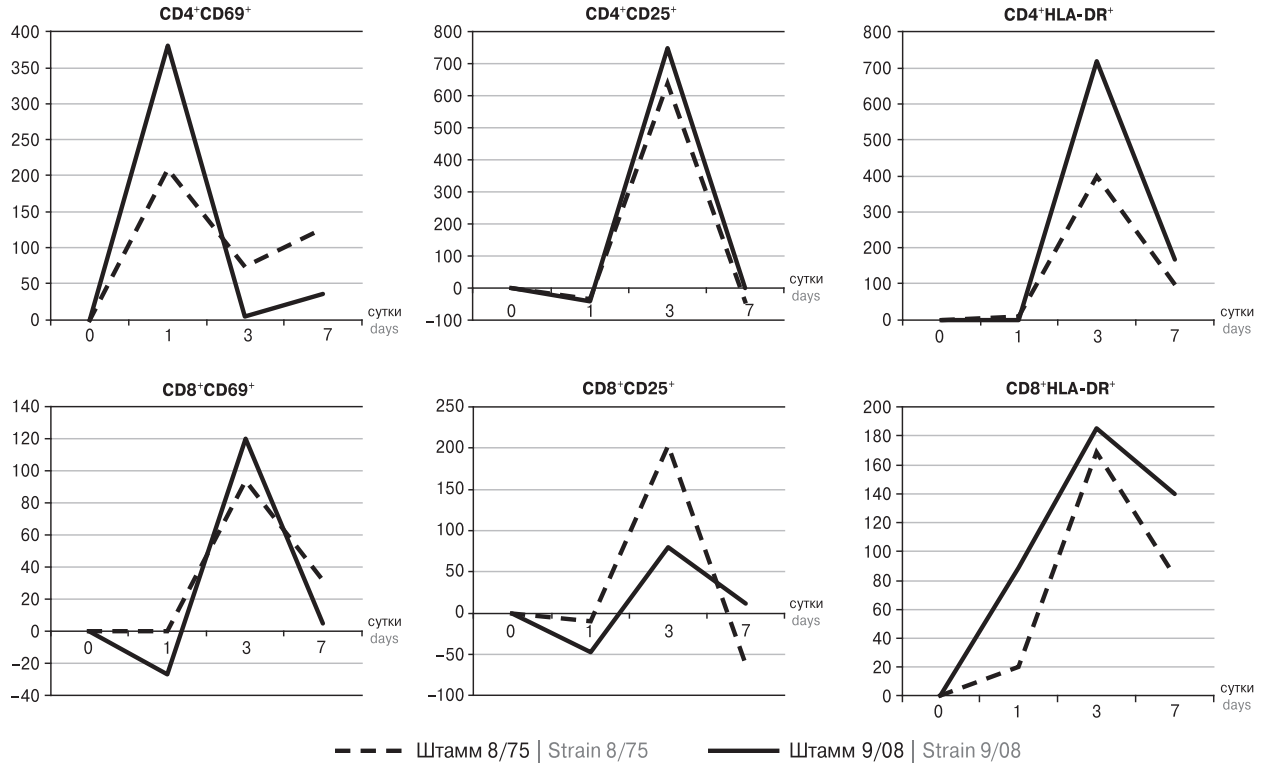

Рисунок 3. Влияние МБ-Т на активность дифференцировки Т-лимфоцитов (в % отличия от контрольного уровня)

Figure 3. The effect of MB-T on the activity of T-lymphocyte differentiation (in % of difference from the control level)

Примечание. Достоверность отличия показателей в опытной группе от контроля: * — $p > 0,05$; ** — $p > 0,01$.

Note. Reliability of the difference in indicators in the experimental group from the control: * — $p > 0.05$; ** — $p > 0.01$.

Обсуждение

Воздействие на Treg широкого спектра инфекционных организмов неизбежно высветит индивидуальные особенности каждой системы с уникальными нишами, динамикой и молекулярными взаимодействиями. Тем не менее очевидно, что Treg участвуют в исходе почти каждого изучаемого инфекционного эпизода, не обязательно играя центральную роль, но неизменно изменяя масштаб и режим иммунитета. Более того, у многих биологических объектов — от вирусов до червей — их вмешательство имеет решающее значение. В течение длительного эволюционного времени бактерии рода *Bacillus* из обводненных дисперсных пород, перешедших в мерзлое состояние, выработали эффективные и часто изощренные средства выживания в жесткой среде обитания за длительный период времени. Среди многих стратегий, используемых бактериями рода *Bacillus*, использование регуляторного компартмента Т-клеток несомненно является одной из наиболее эффективных.

Таблица 3. Влияние вида МБ на активность дифференцировки Treg, %

Table 3. Effect of MB type on Treg differentiation activity, %

Штаммы Strains	**1 сутки** 1 day	**3 сутки** 3 day	**7 сутки** 7 day
Контроль Control	6,9±0,58	5,4±0,36	6,1±0,47
МБ-Х | MB-X			
875 TS	9,4±0,83**	7,7±0,68**	5,3±0,44
9-08-CH9	5,3±0,38**	12±0,78**	5,5±0,37
МБ-С | MB-S			
875 TS	5,2±0,76*	7,3±0,65**	6,2±0,58
9-08-CH9	9,9±0,75**	6,2±0,48	6,5±0,56
МБ-Т | MB-T			
875 TS	11,8±0,97**	13,3±1,17**	7,5±0,73
9-08-CH9	24,5±1,75**	15,9±1,27**	9,4±0,74**

Примечание. * — достоверность отличия с контролем (* — $p > 0,05$; ** — $p > 0,01$).

Note. * — significance of difference with control (* — $p > 0.05$; ** — $p > 0.01$).

Тем не менее в перипетиях эволюции коадаптации хозяина и экзометаболитов бактерий рода *Bacillus* развились некоторые удивительные взаимодействия. Ключевое событие в развитии адаптивного иммунного ответа — этапная активация как Т-хелперов/индукторов ($CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$), так и Т-супрессорно-цитотоксических ($CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$) клеток от экспрессии на их клеточной мембране от CD69 в первые сутки к CD25 на третьи сутки и HLA-DR на седьмые сутки с сохранением

иммунорегуляторного индекса (ИРИ) в пределах 0,54–0,92. Увеличение числа HLA-DR-позитивных лимфоцитов может свидетельствовать не только о цитокин-опосредованном запуске процессов дифференцировки и созревания клеток, но также об участии HLA-DR-позитивных лимфоцитов в подавлении гиперактивации иммунной системы [4, 5].

В работе показано, что МБ МО ММП могут оказывать непосредственное влияние на активность дифференцировки регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов. Причем данным эффектом можно управлять, изменяя температурные режимы получения МБ. Под влиянием «холодовых» МБ увеличение численности Treg в большей степени ассоциируется со снижением активности дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов в субпопуляцию $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ клеток (в 2–3 раза по сравнению с уровнем активности $CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$ клеток). Под влиянием «тепловых» МБ супрессивная активность Treg в большей степени ассоциируется со снижением активности дифференцировки $CD45^+CD3^+CD4^-CD8^+$ клеток (в 3–4 раза по сравнению с уровнем активности $CD45^+CD3^+CD4^+CD8^-$ клеток). Под влиянием МБ-С Treg оказывали примерно равнозначное влияние на дифференцировку хелперно-индукторных и супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов. Полученные данные в значительной степени объясняют механизм выявленных нами ранее иммуномодулирующих свойств МО ММП [2, 9, 10, 11].

Список литературы/References

1. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Использование Т-регуляторных клеток хозяина в стратегии иммунной эвазии патогенов (обзор) // Биохимия. 2015. Т. 80, вып. 8. С. 1141–1159. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P. T-regulatory cells as part of the strategy of immune evasion by pathogens. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow), 2015, vol. 80, iss. 8, pp. 1141–1159. (In Russ.)*]
2. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2014. Т. 6, № 1. С. 7–26. [Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhonevich N.A., Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Kaigorodova E.V., Goncharov A.G. Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2014, vol. 6, no. 1, pp. 7–26. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/1563-0625-2014-1-7-26*
3. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Литвинова Л.С. Оценка влияния γC-цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15) на экспрессию молекул поздней активации и апоптоза (CD95 И HLA-DR) CD4+/CD8+ Т-лимфоцитами в популяции CD45RA Т-клеток *in vitro* // Иммунология. 2018. Т. 39, № 1. С. 20–25. [Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Todosenko N.M., Litvinova L.S. Evaluation of the effect of γccytokines (IL-2, IL-7 and IL-15) on expression of the late activation molecules and apoptosis (CD95 and HLA-DR) CD4+/CD8+ T-lymphocytes in a population of CD45RA T cells *in vitro. Immunologiya = Immunologiya, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 20–25 (In Russ.)*] *doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-20-25*
4. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science, 2011, vol. 331, pp. 337–341. doi: 10.1126/science.1198469*
5. Caramalho I., Lopes Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med., 2003, vol. 197, pp. 403–411. doi: 10.1084/jem.20021633*
6. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur. J. Immunol., 2017, vol. 47, no. 6, pp. 946–953. doi: 10.1002/eji.201646837*
7. Kalenova L.F., Kolyvanova S.S. Effects of temperature on the ability of metabolites from permafrost microorganisms to activate the synthesis of systemic cytokines by mononuclear cells. *Bull. Exp. Biol. Med., 2019, vol. 168, no. 1, pp. 72–75. doi: 10.1007/s10517-019-04650-6*
8. Kalenova L.F., Petrov S.A., Bazhin A.S. Dose-dependent effect of Bacillus sp. metabolites from permafrost on lymphocyte differentiation in the thymus. *Bull. Exp. Biol. Med., 2020, vol. 169, no. 1, pp. 67–70. doi: 10.1007/s10517-020-04826-5*
9. Kalenova L.F., Petrov S.A., Subbotin A.M., Narushko M.V., Bazhin A.S. Influence of paleobacteria on the proliferative activity of human lymphocytes *in vitro. Bull. Exp. Biol. Med., 2023, vol. 174, no. 6, pp. 758–761. doi: 10.1007/s10517-023-05787-1*
10. Kalenova L.F., Petrov S.A., Sukhovei Yu.G. Reparative and immunomodulatory potential of low-molecular-weight fractions of secondary metabolites of Bacillus sp. *Bull. Exp. Biol. Med., 2022, vol. 172, no. 3, pp. 332–336. doi: 10.1007/s10517-022-05387-5*
11. Kullberg M.C., Jankovic D., Gorelick P.L., Caspar P., Letterio J.J., Cheever A.W., Sher A. Bacteria-triggered CD4(+) T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticusinduced colitis. *J. Exp. Med., 2002, vol. 196, pp. 505–515. doi: 10.1084/jem.20020556*
12. Maizels R.M., Smith K.A. Regulatory T cells in infection. *Adv. Immunol., 2011, vol. 112, pp. 73–136. doi: 10.1016/B978-0-12-387827-4.00003-6*
13. Mertens J., Fabri M., Zingarelli A., Kubacki T., Meemboor S., Groneck L., Seeger J., Bessler M., Hafke H., Odenthal M., Bieler J.G., Kalka C., Schneck J.P., Kashkar H., Kalka-Moll W.M. Streptococcus pneumoniae serotype 1 capsular polysaccharide induces CD8CD28 regulatory T lymphocytes by TCR crosslinking. *PLoS Pathog., 2009, vol. 5: e100059. doi: 10.1371/journal.ppat.1000596*
14. O'Mahony C., Scully P., O'Mahony D., Murphy S., O'Brien F., Lyons A., Sherlock G., MacSharry J., Kiely B., Shanahan F., O'Mahony L. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF-kB activation. *PLoS Pathog., 2008, vol. 4: e1000112. doi: 10.1371/journal.ppat.1000112*
15. Petrov S.A., Sukhovei Yu.G, Kalenova L.F, Kostolomova E.G, Subbotin A.M, Kastornov A.A. The influence of permafrost microorganisms on monocytes differentiation *in vitro. Bull. Exp. Biol. Med., 2023, vol. 175, no. 3, pp. 362–366. doi: 10.1007/s10517-023-05868-1*

16. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2010, vol. 107, pp. 12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107*
17. Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science, 2011, vol. 332, pp. 974–977. doi: 10.1126/science.1206095*
18. Sing A., Rost D., Tvardovskaia N., Roggenkamp A., Wiedemann A., Kirschning C.J., Aepfelbacher M., Heesemann J. Yersinia V antigen exploits toll like receptor 2 and CD14 for interleukin 10 mediated immunosuppression. *J. Exp. Med., 2002, vol. 196, pp. 1017–1024. doi: 10.1084/jem.20020908*
19. Shipkova M., Wieland E. Surface markers of lymphocyte activation and markers of cell proliferation. *Clin. Chim. Acta, 2012, vol. 413, no. 17–18, pp. 1338–1349. doi: 10.1016/j.cca.2011.11.006*
20. Sutmuller R.P., Morgan M.E., Netea M.G., Grauer O., Adema G.J. Toll-like receptors on regulatory T cells: expanding immune regulation. *Trends Immunol., 2006, vol. 27, no. 8, pp. 387–393. doi: 10.1016/j.it.2006.06.005*
21. Wieland E., Shipkova M. Lymphocyte surface molecules as immune activation biomarkers. *Clin. Biochem., 2016, vol. 49, no. 4–5, pp. 347–354. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.099*

Авторы:
Петров С.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела биоресурсов криосферы ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия;
Суховей Ю.Г., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела биоресурсов криосферы ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия;
Каленова Л.Ф., д.б.н., главный научный сотрудник отдела биоресурсов криосферы ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия;
Костоломова Е.Г., к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия.
Касторнов А.А., младший научный сотрудник отдела биоресурсов криосферы ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия.

Authors:
Petrov S.A., DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Department of Cryosphere Bioresources, Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation;
Sukhovey Yu.G., DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Department of Cryosphere Bioresources, Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation;
Kalenova L.F., DSc (Medicine), Head Researcher, Department of Cryosphere Bioresources, Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation;
Kostolomova E.G., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;
Kastornov A.A., Junior Researcher, Department of Cryosphere Bioresources, Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.08.2024
Принята к печати 29.11.2024

Received 14.08.2024
Accepted 29.11.2024