

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

© 2020 г. О. В. Зубаткина, Л. К. Добродеева, \*А. А. Попов, А. В. Самодова, С. Д. Круглов

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова Российской академии наук, г. Архангельск; \*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Важную роль в процессе нормального развития и функционирования лимфоцитов играют метаболические пути, участвующие в генерации аденозинтрифосфатом (АТФ). Энергетический метаболизм влияет на дифференциацию, пролиферацию и судьбу лимфоцитов. *Цель* исследования – определить обеспеченность лимфоцитов периферической крови АТФ и уровень регулятора митохондриального метаболизма сиртуина 3 (SIRT3) у практически здоровых северян. *Методы*. Были обследованы 106 волонтеров, жителей Архангельска (76 женщин и 30 мужчин 21–63 лет). Определялись: количество иммунокомпетентных клеток с рецепторами (CD3, CD4, CD8, CD10, CD16, CD71, CD23, CD25, HLA DR, CD95) методом непрямой иммунопероксидазной реакции, содержание в лимфоцитах АТФ биoluminesцентным методом и дополнительно (у 23 человек) SIRT3 методом иммуноферментного анализа. С помощью кластерного анализа методом «К средних» были выделены две группы обследованных, которые статистически значимо различались по всем определяемым показателям. *Результаты*. Установлено, что 78 % обследованных оказались в группе, где содержание АТФ в лимфоцитах в среднем было 0,95 (0,487) мкмоль/10<sup>6</sup> кл, у 22 % обследованных уровень АТФ составил 3,71 (1,319) мкмоль/10<sup>6</sup> кл,  $p < 0,0001$ . Выявлено различие в относительном содержании отдельных клеточных фенотипов в этих группах: в группе с более низким значением АТФ выше был удельный вес клеток CD95<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup> и HLA DR; в группе с высоким уровнем АТФ – выше удельный вес CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> клеток и наблюдалось смещение CD10/CD95 и CD4/CD23 в сторону CD10<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> клеток с высоким уровнем метаболической активности. Различию содержания АТФ в группах соответствовало различие в уровне регулятора митохондриального метаболизма SIRT3, который имел значения 0,15 (0,039) и 0,39 (0,198) пг/10<sup>6</sup> кл,  $p = 0,0097$ . *Заключение*. Установлена взаимосвязанность обеспеченности АТФ и способности Т-клеток к реагированию. Представляется перспективным определение уровня АТФ для оценки функционирования лимфоцитов.

**Ключевые слова:** Т-лимфоциты, аденозинтрифосфат, сиртуин 3, метаболические пути, энергетический гомеостаз

## PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES ADENOSINE TRIPHOSPHATE AVAILABILITY AMONG THE RESIDENTS OF THE NORTHERN EUROPEAN RUSSIA

O. V. Zubatkina, L. K. Dobrodeeva, \*A. A. Popov, A. V. Samodova, S. D. Kruglov

Institute of Environmental Physiology of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk; \*Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Metabolic pathways participating in adenosine triphosphate (ATP) synthesis play an important role in lymphocytes normal development and functioning. Energetic metabolism has an influence on differentiation, proliferation and fate of lymphocytes. *The aim* of the study is to define ATP availability of peripheral blood lymphocytes and the level of mitochondrial metabolism regulator sirtuin 3 (SIRT3) in healthy northerners. *Methods*. 106 volunteers, habitants of Arkhangelsk (76 women and 30 men, 21–63 years old) were surveyed. Amounts of immunocompetent cells with receptors (CD3, CD4, CD8, CD10, CD16, CD71, CD23, CD25, HLA DR, CD95) were determined by indirect immunoperoxidase method, ATP concentration in lymphocytes by bioluminescent method, and additionally SIRT3 (23 volunteers) by enzyme immunoassay. Two groups were selected using “k-means” cluster analysis which differed statistically significantly in all studied parameters. *Results*. It was found that 78 % of the surveyed participants were in the group where ATP concentration was 0,95 (0,487) mcmol/10<sup>6</sup> cells, in other group with 22 % participants it was 3,71 (1,319) mcmol/10<sup>6</sup> cells,  $p < 0,0001$ . Difference in relative amounts of particular cell phenotypes was revealed in the mentioned groups: in the group with lower ATP levels the higher was percentage of CD95<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup> and HLA DR cells. In the group with higher ATP levels the higher was percentage of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> cells and shift of CD10/CD95 and CD4/CD23 ratios was also detected in favor of CD10<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> cells with high levels of metabolic activity. Difference of ATP levels was omni-directional with SIRT3, regulator of mitochondrial metabolism, level with concentrations 0,15 (0,039) and 0,39 (0,198) pg/10<sup>6</sup> cells,  $p = 0,0097$ . *Conclusion*. Intersectionality of ATP availability and reactivity of T cells was identified. It appears to be promising to determine the level of ATP for evaluation of lymphocytes functioning.

**Key words:** T lymphocytes, adenosine triphosphate, sirtuin 3, metabolic pathways, energy homeostasis

### Библиографическая ссылка:

Зубаткина О. В., Добродеева Л. К., Попов А. А., Самодова А. В., Круглов С. Д. Обеспеченность аденозинтрифосфатом лимфоцитов периферической крови у жителей Европейского Севера России // Экология человека. 2020. № 6. С. 20–25.

### For citing:

Zubatkina O. V., Dobrodeeva L. K., Popov A. A., Samodova A. V., Kruglov S. D. Peripheral Blood Lymphocytes Adenosine Triphosphate Availability among the Residents of the Northern European Russia. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 6, pp. 20–25.

Известно, что переход наивных Т-клеток от покоя к высокой активности обусловлен метаболическим перепрограммированием, тесно связанным с энергетическим статусом Т-клеток [9]. Наивные Т-клетки имеют определенный уровень метаболизма, поддерживаемый в той степени активности, которая необходима для выполнения ими своей функции иммунологического надзора [11]. Метаболические запросы Т-клеток после активации растут, чтобы покрыть энергетические нужды и удовлетворить необходимые биосинтезы на уровне, позволяющем Т-клеткам выполнять соответствующие физиологические функции [20]. Обеспечение потребностей наивных и активированных Т-клеток происходит через механизмы регуляции различных метаболических путей (окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, гликолиз, глутаминолиз), которые, участвуя в продукции многих ключевых интермедиатов и в генерации АТФ, влияют на дальнейшую судьбу Т-клеточных популяций [20, 22, 28]. Митохондрия выступает как основной генератор энергии в клетке и интегрирует сеть путей метаболизма углеводов, липидов и аминокислот. Сиртуин 3 (SIRT3) играет важную роль в функционировании митохондрий [12], влияет на многие процессы: проницаемость митохондриальной мембраны, защиту от повреждающего действия активных форм кислорода, работу цепи переноса электронов, катаболизм ацетил-коэнзима А, окисление липидов и аминокислот. SIRT3 относится к NAD<sup>+</sup>-зависимым деацетилазным ферментам семейства сиртуинов [4], которые наряду с АМФ-зависимой протеин киназой (АМПК) и mTOR-комплексом 1 (mTORC1) являются метаболическими сенсорами клетки и активно изучаются в настоящее время, особенно в отношении их роли в адаптивном ответе.

Целью исследования было определить обеспеченность лимфоцитов периферической крови АТФ и уровень регулятора митохондриального метаболизма SIRT3 у практически здоровых северян.

### Методы

Определялись иммунологические показатели и содержание АТФ в лимфоцитах периферической крови у 106 волонтеров, жителей города Архангельска (76 женщин и 30 мужчин в возрасте от 21 до 63 лет), у 23 волонтеров дополнительно определялся митохондриальный SIRT3. Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000). На анализ бралась венозная кровь утром натощак.

Комплекс иммунологического исследования включал выделение лимфоцитарной фракции крови и определение фенотипов лимфоцитов периферической крови (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLADR) методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО «Сорбент», Россия).

В клеточном лизате лимфоцитов методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия) определяли содержание SIRT3. Концентрацию АТФ в лимфоцитах измеряли с помощью люминометра и набора реагентов «Люмтек» (Россия) с использованием люциферин-люциферазной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе «Statistica 10.0» («StatSoft», США). Вычислялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), проводился кластерный анализ с использованием метода «К средних», исследовались корреляционные связи.

### Результаты

По результатам кластерного анализа методом «К средних» были выделены две группы из числа обследуемых, статистически значимо различающиеся по всем определяемым показателям (таблица).

Результаты кластерного анализа

Показатель, ×10 <sup>6</sup> кл/мл	Кластер 1 (n = 83) M (SD)	Кластер 2 (n = 23) M (SD)	Уровень значимости различий (p)
Лимфоциты	2,04 (0,769)	1,21 (0,470)	<0,0001
CD3	0,60 (0,308)	0,33 (0,152)	0,0011
CD4	0,44 (0,259)	0,28 (0,152)	0,0063
CD8	0,41 (0,226)	0,28 (0,156)	0,0076
CD10	0,38 (0,173)	0,23 (0,106)	0,0002
CD16	0,36 (0,169)	0,21 (0,094)	<0,0001
CD71	0,43 (0,252)	0,28 (0,157)	0,0005
CD95	0,32 (0,154)	0,17 (0,084)	<0,0001
CD25	0,42 (0,230)	0,24 (0,111)	0,0006
CD23	0,43 (0,230)	0,21 (0,082)	<0,0001
HLADR	0,46 (0,250)	0,23 (0,094)	<0,0001
АТФ, мкмоль/10 <sup>6</sup> кл	0,95 (0,487)	3,71 (1,319)	<0,0001

Характерно, что уровень внутриклеточного АТФ снижен в группе с наибольшими абсолютными значениями показателей лимфоцитарного пула (кластер 1) и наоборот. Чтобы оценить вклад определяемых клеточных фенотипов, было рассчитано их относительное содержание внутри каждой из групп. Так, в первой группе удельный вес клеток с рецепторами CD95, CD23 и HLADR был выше по сравнению с их содержанием во второй группе на 1,7 % (CD95), 3,7 % (CD23) и 3,5 % (HLADR). В то же время во второй группе выше был удельный вес клеток с рецепторами CD3, CD4, CD8 и CD71 относительно первой на 3,7, 1,5, 3,0 и 2,0 % соответственно (рис. 1). Кроме того, представляется важным для оценки клеточного звена иммунитета учитывать баланс отдельных фенотипов клеток, например, готовых к пролиферации клеток CD10<sup>+</sup>, и меченных к апоптозу клеток CD95<sup>+</sup>, Т-хелперов CD4<sup>+</sup> и активированных клеток CD23<sup>+</sup> с Fc-рецептором к IgE. Их соотношение в группах различалось: для группы первого кластера CD10/CD95

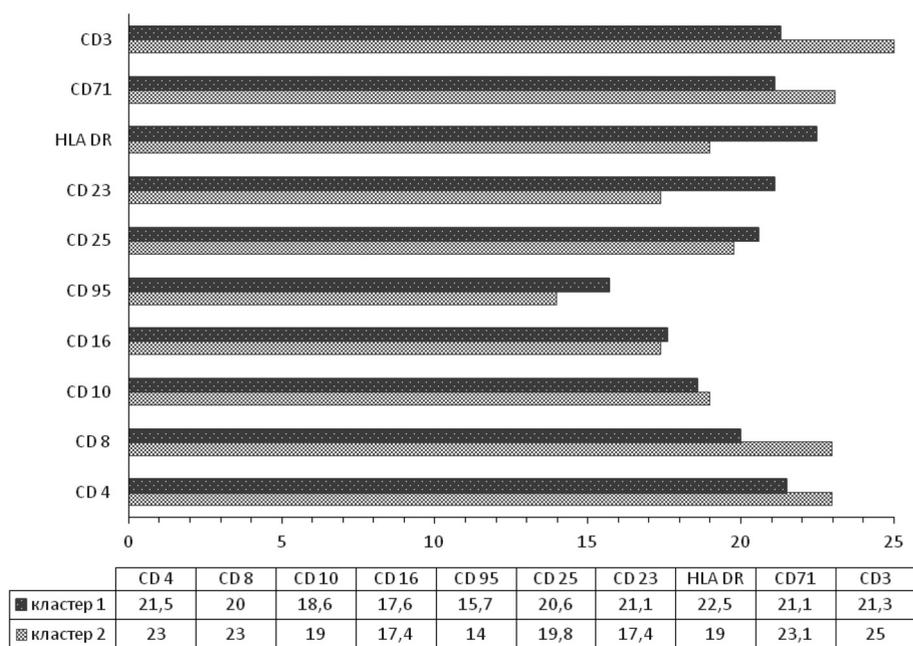


Рис 1. Долевое содержание фенотипов лимфоцитов в группах, %

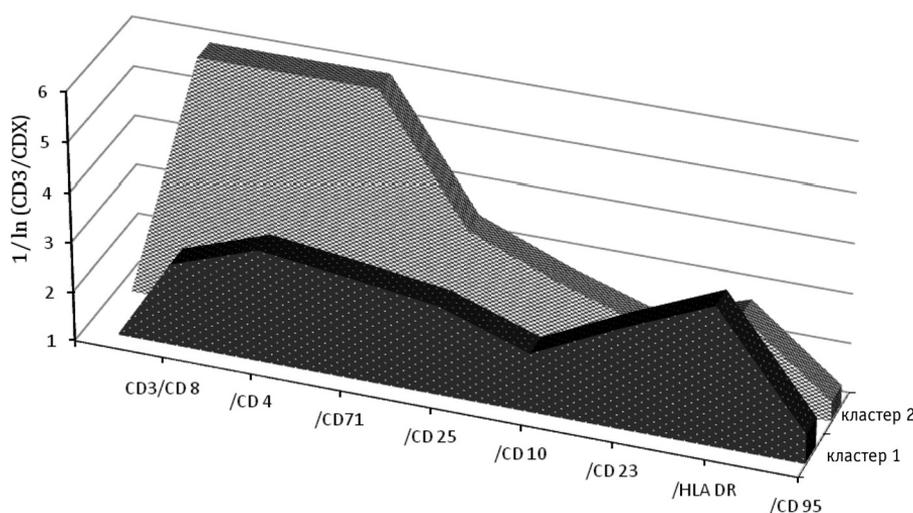


Рис. 2. Диаграмма распределения фенотипов лимфоцитов в зависимости от уровня аденозин-трифосфата

составило 1,19, а CD4/CD23 равнялось 1,02, в то время как для группы второго кластера эти соотношения были выше и составили 1,35 и 1,33 соответственно.

Для визуальной оценки реагирования клеточного звена иммунитета у групп обследуемых была построена объемная диаграмма с осями: X – клеточные маркеры; Y – значения обратного логарифма (1/ln) соотношений клеток с рецептором CD3 и рецепторами CD8, CD4, CD71, CD25, CD10, CD23, HLA DR, CD95; Z – группы кластеров 1 и 2. Как видно из диаграммы (рис. 2), у группы кластера 2 с более высоким, чем в группе 1, содержанием АТФ выше уровень дифференцировочных (CD4, CD8) и активационных (CD25, CD71) маркеров, отражающих степень их экспрессии и способность Т-клеток к реагированию.

Результаты обследования волонтеров, у которых определялось содержание SIRT3 в лизате лимфоцитов, были разделены с помощью метода кластеризации «К средних» на две статистически отличимые группы. В группе первого кластера средняя концентрация SIRT3 в клеточном лизате составила 0,15 (0,039) пг/10<sup>6</sup> кл при среднем количестве лимфоцитов 3,1 (0,599) \* 10<sup>6</sup> кл/мл, в то время как для группы второго кластера среднее содержание SIRT3 было 0,39 (0,198) пг/10<sup>6</sup> кл (p = 0,0097) и число лимфоцитов 1,43 (0,508) \* 10<sup>6</sup> кл/мл (p < 0,0001). Полученные различия в уровне SIRT3 соответствуют количественным изменениям АТФ в аналогичных по содержанию лимфоцитов группах кластеров, что отражено на комбинированной диаграмме (рис. 3).

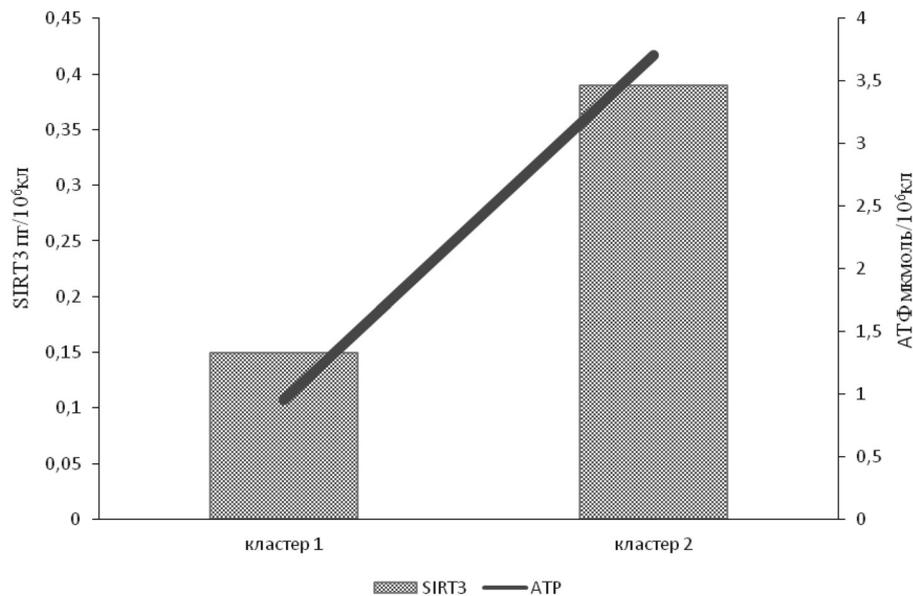


Рис. 3. Содержание сиртуина 3 и аденозинтрифосфата в лимфоцитах периферической крови

### Обсуждение результатов

Как известно, основными путями выработки АТФ в лимфоцитах служат окислительное фосфорилирование (ОХРНOS), гликолиз и глутаминолиз [11, 28]. Скорость и эффективность в отношении продукции АТФ этих путей не равнозначны: гликолиз по сравнению с ОХРНOS намного быстрее, но менее эффективен. В зависимости от функционального состояния различаются и потребности клеток в нутриентах, необходимых для генерации энергии, и расход выработанной АТФ. Так, наивные Т-клетки преимущественно используют  $\beta$ -окисление жирных кислот и ОХРНOS и тратят значительную долю продуцируемой АТФ на поддержание состояния покоя [5]. Сохранение этого состояния обеспечивается в том числе регуляцией оборота белков, ответственных за активацию наивных клеток. Например, IL-7, необходимый для выживания наивной Т-клетки, индуцирует экспрессию транскрипционных факторов (LKLf, TOB1, FOXO3A, FOXJ1), которые активируют транскрипцию генов ингибиторов клеточной активности [16]. Один из них, ингибитор ядерного фактора каппа В (ингибитор NF- $\kappa$ B), постоянно экспрессирующийся в наивных Т-клетках, предотвращает переход NF- $\kappa$ B из цитоплазмы в ядро, блокируя тем самым его транскрипционную активность, что делает клетку невосприимчивой к активирующему сигналу [18]. Также АТФ используется на функционирование убиквитин-лигазной системы, обеспечивающей деградацию некоторых протеинкиназ, участвующих в сигнальных путях стимуляции наивных Т-клеток [7].

Активированные клетки многократно повышают поглощение глюкозы и её утилизацию для увеличения продукции АТФ, расходуя данный макроэрг на обеспечение дифференциации, быстрого роста, пролиферации, синтеза эффекторных молекул [22]. Более того, метаболический профиль каждого из специализированных субтипов Т-лимфоцитов опти-

мизирован для обеспечения их уникальных функций [2]. Так, активированные CD4<sup>+</sup>-эффекторные клетки и CD8<sup>+</sup>-цитотоксические клетки повышают уровень аэробного гликолиза [21], кроме того, Т-эффекторные клетки полагаются на поступление и метаболизм глутамин, хотя интенсивность глутаминолиза различается у разных субтипов Th-клеток и наиболее выражена у Th17 [17]. Значимым для Т-эффекторных клеток является активация PI-3K/Akt/mTOR сигнального каскада, в результате чего клетки способны усиливать метаболизм глюкозы благодаря транслокации глюкозного транспортера 1 на клеточную поверхность и предупреждению его интернализации, позитивной регуляции гликолитических ферментов и повышению скорости гликолитического потока [25]. Кроме того, происходит индукция экспрессии транспортеров аминокислот и активация mTORC1 эукариотического фактора инициации транскрипции eIF-4E и рибосомальной киназы p70S6K, что стимулирует белковые синтезы и клеточный рост [3, 27]. Т-регуляторные клетки, как и Т-клетки памяти, используют преимущественно окисление жирных кислот и ОХРНOS [19, 28]. Повышению ОХРНOS способствует характерная для Т-регуляторных клеток активация протеин киназы AMPK — внутриклеточного сенсора дефицита энергии, благодаря которой стимулируются процессы окисления субстратов и генерации АТФ [8, 10].

Полученные нами результаты показали различие в долевом составе фенотипов клеток внутри групп, которые статистически отличались, в том числе и по уровню АТФ. Так, по сравнению с группой кластера 1 в группе кластера 2 (с высоким значением АТФ) более высокой была доля зрелых лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-клеток (CD8<sup>+</sup>) и клеток с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), то есть есть клеток с высокой активностью метаболизма,

интенсивно использующих путь гликолиза и окислительное фосфорилирование. В то же время в группе кластера 1 была выше доля клеток, меченных к апоптозу (CD95<sup>+</sup>), активированных клеток с Fc-рецептором к IgE (CD23<sup>+</sup>) и клеток с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA DR), что предполагает повышенные энергетические траты на апоптозную деградацию, антителопродукцию, контроль иммунного реагирования. Данный факт отражают установленные отрицательные корреляции ( $p < 0,05$ ) между уровнем АТФ и количеством клеток с рецепторами CD95 ( $r = -0,46$ ), CD23 ( $r = -0,44$ ), HLA DR ( $r = -0,42$ ). Исходя из функциональной роли апоптоза как фактора сдерживания пролиферации, было рассчитано отношение клеток, готовых к пролиферации (CD10<sup>+</sup>), к клеткам, меченным к апоптозу (CD95<sup>+</sup>). Результат расчета CD10/CD95 показал, что для группы кластера 1 это отношение составило 1,19, в то время как в группе кластера 2 оно равнялось 1,35, что указывает на более выраженную пролиферативную активность. С позиций оценки развития альтернативного гуморального ответа с антителозависимым цитолизом является значимым отношение содержания CD4 к содержанию CD23, которое имело значения 1,02 и 1,35 у групп кластеров 1 и 2 соответственно. Это отражает более высокий уровень экспрессии Fc-рецепторов к IgE (CD23) в 1 группе, в то время как во 2 группе преобладало количество Т-хелперных клеток (CD4<sup>+</sup>). Таким образом, в группе кластера 2 по сравнению с группой кластера 1 высокий уровень АТФ может быть обусловлен как более высоким относительным содержанием фенотипов клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, так и смещением CD10/CD95 и CD4/CD23 в сторону содержания клеток с высокой метаболической активностью и генерацией энергии (CD10<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>).

Наработка АТФ варьирует в зависимости от изменения микроокружения и потребности лимфоцитов в энергии через регуляцию метаболических путей с участием различных механизмов сигналинга. Так, активация CD28 сигналом PI-3K/Akt/mTOR пути приводит к стимуляции аэробного гликолиза, биосинтетических процессов [3, 15, 25]. При недостатке энергии (повышение АМФ/АТФ) активируется энергетический «страж» клетки АМПК, способствуя усилению процессов катаболизма глюкозы и жирных кислот и повышению OXPHOS пути продукции АТФ [10]. SIRT3 вместе с другими сиртуинами (SIRT1, SIRT4, SIRT5) регулирует многие аспекты функционирования митохондрий путем контроля транскрипции генов и посттрансляционной модификации белков, вовлеченных в энергетический метаболизм [23]. Оказывая деацетилирующее действие на целевые белки-мишени, SIRT3 активирует работу митохондриальных процессов, таких как цикл трикарбоновых кислот Кребса (изоцитратдегидрогеназа 2, сукцинатдегидрогеназа) [6], окислительное фосфорилирование (белковые субъединицы комплексов цепи переноса электронов) [1], скорость продукции и нейтрализацию активных форм

кислорода (супероксиддисмутаза 2) [24],  $\beta$ -окисление жирных кислот и наработку ацетил-CoA (ацил-CoA дегидрогеназа длинноцепочечных жирных кислот) [14], глутаминолиз (глутаматдегидрогеназа) [1]. Контроль функционирования митохондрий и экспрессия SIRT3 прямо связаны с уровнем транскрипционного ко-активатора PGC-1 $\alpha$  и активностью АМПК, более того, они оказывают взаимное позитивное влияние друг на друга [26]. Так, индукция экспрессии PGC-1 $\alpha$  может осуществляться через cAMP/PKA/CREB путь [29]. Повышение уровня PGC-1 $\alpha$  стимулирует экспрессию SIRT3, регулируя один из транскрипционных факторов ERR- $\alpha$ , который взаимодействует с промотором SIRT3 [13], а cAMP способен напрямую взаимодействовать с SIRT3, повышая стабильность белка и его каталитическую активность [29]. В свою очередь АМПК может фосфорилировать CREB и PGC-1 $\alpha$  и через многоступенчатый механизм регулировать экспрессию SIRT3, а SIRT3 в то же время положительно регулирует АМПК, фосфорилирование CREB и экспрессию PGC-1 $\alpha$  [26]. Таким образом, SIRT3 совместно с АМПК, сенсором энергодифицита, и PGC-1 $\alpha$ , регулятором транскрипционной активности вовлеченных в энергетический метаболизм генов участвует в контроле энергетического статуса клеток. Проведенный анализ полученных нами количественных значений SIRT3 и АТФ в лимфоцитах показал, что уровень SIRT3 прямо соотносится с содержанием АТФ.

### Заключение

Решающую роль в развитии Т-клеток, поддержании внутриклеточного гомеостаза и функций, процессах дифференциации, пролиферации, клеточной памяти играет продукция АТФ с участием определенных метаболических путей: OXPHOS, гликолиза, глутаминолиза. Интенсивность субстратных потоков, количество и активность ферментов, вовлеченных в эти пути, контролируются различными сигналами через механизмы регуляции транскрипции генов, варианты посттрансляционной модификации белков. Результаты проведенного нами исследования показывают, что обеспеченность лимфоцитов периферической крови АТФ обуславливает активационную и реакционную способность Т-клеток. Представляется важным учитывать из подмножества лимфоцитов относительное количество фенотипов клеток с высокой метаболической активностью CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, клеток с экспрессией функционального антигена CD23, клеток, готовых к пролиферации CD10<sup>+</sup>, клеток, меченных к апоптозу CD95<sup>+</sup>, отношения содержания CD10 и CD95, CD4 и CD23. Дополнительное определение уровня SIRT3 позволяет отразить активность митохондриального метаболизма и путей, участвующих в продукции АТФ. Оценка энергетического статуса лимфоцитов является, на наш взгляд, весьма перспективной в исследовании их функционирования и для установления возможных причин нарушений иммунного реагирования.

**Авторство**

Зубаткина О. В. внесла существенный вклад в концепцию, анализ и интерпретацию данных, подготовила окончательный вариант статьи; Добродеева Л. К. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Попов А. А. участвовал в получении, анализе и интерпретации данных, подготовил первый вариант статьи; Самодова А. В. участвовала в получении, анализе и интерпретации данных; Круглов С. Д. участвовал в получении и анализе данных, проводил статистическую обработку результатов.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Зубаткина Ольга Владимировна – SPIN 1581-5178; ORCID 0000-0002-5039-2220

Добродеева Лилия Константиновна – SPIN 4518-6925; ORCID 0000-0001-5080-6502

Попов Андрей Александрович – SPIN 8197-6019; ORCID 0000-0003-2544-9093

Самодова Анна Васильевна – SPIN 6469-0408; ORCID 0000-0001-9835-8083

Круглов Сергей Дмитриевич – SPIN 2532-9912; ORCID 0000-0002-4085-409X

**References**

- Ahn B. H., Kim H. S., Song S., et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008, 105, pp. 14447-14452.
- Almeida L., Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin. Immunol.* 2016, 28, pp. 514-524.
- Ben-Sahra I., Manning B. D. mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2017, 45, pp. 72-82.
- Canty C., Auwerx J. NAD<sup>+</sup> as a signaling molecule modulating metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011, 76, pp. 291-298.
- Cekic C., Sag D., Day Y. J., Linden J. Extracellular adenosine regulates naive T cell development and peripheral maintenance. *J. Exp. Med.* 2013, 210 (12), pp. 2693-2706.
- Cimen H., Han M. J., Yang Y., et al. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry*. 2010, 49, pp. 304-311.
- Duan L., Reddi A. L., Ghosh A., Dimri M., Band H. The Cbl family and other ubiquitin ligases: destructive forces in control of antigen receptor signaling. *Immunity*. 2004, 21, pp. 7-17.
- Eric H. Ma, Poffenberger M. C., Alison H-T Wong, Jones R. G. The role of AMPK in T cell metabolism and function. *Current Opinion in Immunology*. 2017, 46, pp. 45-52.
- Gaber T., Strehl C., Sawitzki B., Hoff P., Buttgerit F. Cellular Energy Metabolism in T-Lymphocytes. *International Reviews of Immunology*. 2015, 34, pp. 34-49.
- Garcia D., Shaw R. J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell*. 2017, 66 (6), pp. 789-800.
- Gerriets V. A., Rathmell J. C. Metabolic pathways in T cell fate and function. *Trends Immunol.* 2012, 33 (4), pp. 168-173.
- Giralt A., Villarroya F. SIRT3, a pivotal actor in mitochondrial functions: metabolism, cell death and aging. *Biochem. J.* 2012, 444, pp. 1-10.
- Giralt A., Hondares E., Villena J. A., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha

controls transcription of the Sirt3 gene, an essential component of the thermogenic brown adipocyte phenotype. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, pp. 16958-16966.

14. Hirschev M. D., Shimazu T., Goetzman E., et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature*. 2010, 464, pp. 121-125.

15. Jacobs S. R., Herman C. E., Maciver N. J., et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J. Immunol.* 2008, 180 (7), pp. 4476-4486.

16. Jacobs S. R., Michalek R. D., Rathmell J. C. IL-7 is essential for homeostatic control of T cell metabolism in vivo. *J. Immunol.* 2010, 184 (7), pp. 3461-3469.

17. Johnson M. O., Wolf M. M., Madden M. Z., et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutamine-dependent metabolism. *Cell*. 2018, 175, pp. 1780-1795.

18. Lin L., Hron J. D., Peng S. L. Regulation of NF- $\kappa$ B, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a. *Immunity*. 2004, 21, pp. 203-213.

19. Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol.* 2015, 36 (2), pp. 81-91.

20. Maciolek J. A., Pasternak J. A., Wilson H. L. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.* 2014, 27, pp. 60-74.

21. Michalek R. D., Gerriets V. A., Jacobs S. R., et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4<sup>+</sup> T cell subsets. *J. Immunol.* 2011, 186, pp. 3299-3303.

22. Palmer C. S., Ostrowski M., Balderson B., Christian N., Crowe S. M. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front. Immunol.* 2015, 6, pp. 1-6.

23. Pereira C. V., Lebedzinska M., Wieckowski M. R., Oliveira P. J. Regulation and protection of mitochondrial physiology by sirtuins. *Mitochondrion*. 2012, 12, pp. 66-76.

24. Qiu X., Brown K., Hirschev M. D., Verdin E., Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell. Metab.* 2010, 12, pp. 662-667.

25. Salmond R. J. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018, 6, p. 122.

26. Shi L., Zhang T., Zhou, Y., et al. Dihydropyridin improves skeletal muscle insulin sensitivity by inducing autophagy via the AMPK-PGC-1 $\alpha$ -Sirt3 signaling pathway. *Endocrine*. 2015, 50, pp. 378-389.

27. Tandon P., Gallo C. A., Khatri S., et al. Requirement for ribosomal protein S6 kinase 1 to mediate glycolysis and apoptosis resistance induced by Pten deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011, 108 (6), pp. 2361-2365.

28. van der Windt G., Pearce E. L. Metabolic switching and fuel choice during T-cell differentiation and memory development. *Immunol. Rev.* 2012, 249 (1), pp. 27-42.

29. Wang Z., Zhang L., Liang Y., et al. Cyclic AMP Mimics the anti-ageing effects of calorie restriction by up-regulating sirtuin. *Sci. Rep.* 2015, 5, p. 12012.

**Контактная информация:**

Зубаткина Ольга Владимировна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова» Российской академии наук  
Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249  
E-mail: ozbiochem@gmail.com