© Коллектив авторов, 2021

Кренив И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С.

Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) и система комплемента – важные факторы врожденного иммунитета позвоночных. Вследствие длительной коэволюции между ними сформировались разнообразные отношения. Накоплены данные о действии антимикробных белков и пептидов нейтрофилов на комплемент. В данной работе кратко рассматривается биология нейтрофилов и комплемента, систематизируются работы, посвященные действию миелопероксидазы, активных форм кислорода, лизоцима, антимикробных пептидов, лактоферрина, нейтрофильных внеклеточных ловушек, фрагментов нейтрофилов и тотального вещества гранул на комплемент человека. Акцент делается на физиологической и патофизиологической роли такой модуляции.

Ключевые слова: система комплемента; нейтрофилы; антимикробные белки; антимикробные пептиды; воспаление; обзор

Статья получена 29.01.2021. Принята в печать 16.07.2021.

Для цитирования: Кренив И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. Иммунология. 2021; 42 (4): 426–433. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для корреспонденции
Кренив Илья Анатольевич –
лаборант-исследователь
лаборатории общей патологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины» Минобрнауки России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7970-3291>

Krenev I.A., Berlov M.N., Umnyakova E.S.

Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system

Institution Institute of Experimental Medicine, Ministry of Science and High Education of Russian Federation, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Neutrophilic granulocytes (neutrophils) and complement system are important factors of the innate immunity of vertebrates. Due to a long coevolution different interactions between them have been established. The data about action of antimicrobial proteins and peptides of neutrophils on complement have been collected to date. In this paper, the biology of neutrophils and complement is briefly considered and research reports are reviewed to systematize data about action of myeloperoxidase, reactive oxygen species, lysozyme, antimicrobial peptides, lactoferrin, neutrophilic extracellular traps, neutrophil fragments and total matter on human complement. Physiological and pathophysiological role of this modulation is emphasized.

Keywords: complement system; neutrophils; antimicrobial proteins; antimicrobial peptides; inflammation; review

Received 29.01.2021. Accepted 16.07.2021.

For citation: Krenev I.A., Berlov M.N., Umnyakova E.S. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. Immunologiya. 2021; 42 (4): 426–33. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Ilia A. Krenev – Research Assistant
of General Pathology Laboratory,
Institute of Experimental Medicine,
Ministry of Science and High Education
of Russian Federation,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7970-3291>

Введение

Нейтрофильные гранулоциты (НГ), или нейтрофилы, и система комплемента – важные участники иммунитета, в первую очередь врожденного, претерпевшие длительную совместную эволюцию. Гранулоциты обнаружены как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных. У иглокожих типичных гранулоцитов нет, но описаны гемоциты с крупными полиморфными включениями (вакуолизированные клетки); у головохордовых и оболочников присутствуют гранулярные гемоциты, сохранившиеся в дальнейшей эволюции хордовых [1]. Гены-ортологи компонента комплемента C3, сериновых протеиназ MASP и фактора В появились до расхождения книдарий и билатерий – более 1 млрд лет назад. У вторичноротых древняя система комплемента не претерпевала крупных преобразований до появления челюстноротых, у которых появились компоненты классического пути и литического каскада [2]. На протяжении всей эволюции хордовых НГ и комплемент развивались совместно.

Вследствие коэволюции между нейтрофилами, обладающей группой гранулоцитов, и системой комплемента сложились различные формы взаимодействия. Во-первых, активированные НГ синтезируют и секретируют центральный компонент комплемента – C3 [3], а также позитивный регулятор альтернативного пути пропердин [4]. Во-вторых, НГ содержат ряд протеолитических ферментов, способных действовать на белки комплемента [5–11], в том числе внутриклеточно [12]. В-третьих, на поверхности НГ присутствуют рецепторы к анафилатоксинам, образующимся при активации системы, к опсонинам – производным компонентов комплемента, и к рецепторному белку классического пути C1q. В-четвертых, существует менее изученное влияние антимикробных белков и пептидов НГ на систему комплемента. Они высвобождаются *in vivo* при дегрануляции и образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, Neutrophil Extracellular Traps). К настоящему моменту накоплены данные об их взаимодействии с белками системы комплемента и способности модулировать ее. Физиологические последствия этого взаимодействия, его участие в патогенезе заболеваний и возможные клинические приложения остаются малоизвестными. В обзоре 2017 г. [13], посвященном регуляции комплемента белками и пептидами нейтрофилов, сделан акцент на действии антимикробных пептидов, особенно дефензинов, как потенциальных терапевтических модуляторов. Однако действие других антимикробных факторов не было рассмотрено или было рассмотрено кратко. Настоящий обзор продолжает эту тему, но делает акцент на нормальной и патогенетической роли модуляции комплемента различными антимикробными факторами НГ.

1. Нейтрофилы как эффекторные и регуляторные участники иммунитета

НГ – активные участники врожденного иммунитета. На их поверхности имеются рецепторы к ряду хемоат-

трактантов, в том числе к анафилатоксинам C3a и C5a, образующимся при активации системы комплемента [14]. После трансэндотелиальной миграции НГ выходят в очаг воспаления. Запуск эффекторных механизмов обеспечивается за счет рецепторов к опсонинам – антителам и белкам комплемента C4b, C3b, iC3b, C3dg, C3d. НГ конститутивно экспрессируют рецепторы комплемента (complement receptor, CR) CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD-18), CR4 [15]. НГ содержат ряд паттерн-распознающих рецепторов, локализующихся в плазматической и эндолизосомальной мембранах и в цитоплазме: TLRs (Toll-like receptors), CLRс (C-like lectin receptors), NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors) и др. Благодаря им НГ способны не только выбирать наиболее адекватный способ инактивации патогена, но и выполнять иммуномодулирующую функцию за счет синтеза широкого спектра цитокинов [16–18]. Эти данные подчеркивают значимость НГ как модулирующих участников иммунного ответа.

НГ реализуют свою защитную функцию путем: 1) фагоцитоза – поглощения патогена, слияния фагосомы с внутриклеточными гранулами и последующим запуском кислород-зависимых (генерация активных форм кислорода) и кислород-независимых (действие антимикробных белков и пептидов) механизмов киллинга; 2) дегрануляции; 3) продукции хемокинов и модуляции иммунного ответа; 4) выброса внеклеточных ловушек – NETs; 5) образования эктосом.

Азурофильные (первичные) гранулы НГ содержат миелопероксидазу, лизоцим, дефензины, азуроцидин, катепсин G, эластазу, протеиназу 3 и др.; специфические (вторичные) – лактоферрин, лизоцим, липокалин-2, хитиназа-3-подобный белок-1 и др.; желатиназные – матриксные металлопротеиназы-8 и -9, фиколин-1, кателицидин; секреторные везикулы исполняют роль резервуара, содержащего ряд мембраноассоциированных белков, необходимых на ранних этапах активации НГ. Многие из пептидов и белков гранул являются антимикробными. При активации НГ может происходить их дегрануляция. В очаге воспаления происходит массовая гибель НГ.

В 2004 г. был открыт новый антимикробный механизм НГ – выброс хроматина с образованием NETs, которые задерживают и инактивируют патогены [19]. NETs содержат ДНК, гистоны, а также нехроматиновые компоненты: миелопероксидазу, лактоферрин, азуроцидин, лизоцим и другие белки [20], в том числе белки комплемента (рассмотрено ниже). Стоит отметить, что избыточная дегрануляция НГ и выброс NETs ассоциированы с рядом патологических состояний ввиду высвобождения провоспалительных и повреждающих ткани молекул, а также белков, выступающих в роли аутоантигенов.

НГ образуют эктосомы – внеклеточные везикулы диаметром 50–200 нм, которые участвуют в модуляции иммунного ответа, действуя на эндотелиоциты, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, имеют антимикробную активность [21].

Таким образом, появляются все новые данные о функционировании НГ, смещающие представления об этих клетках как исключительно фагоцитах в сторону парадигмы о разностороннем, регуляторном участии НГ в иммунных процессах. В настоящем обзоре анализируются данные, расширяющие такие представления.

2. Система комплемента

Система комплемента, или комплемент, – система белков сыворотки крови, в том числе сериновых протеиназ, активация которой приводит к элиминации патогенов. Классический путь активации является антителозависимым: при связывании иммунных комплексов с C1q (от англ. C – component, компонент) изменяется его конформация и активируются ассоциированные с ним протеиназы C1r и C1s, что приводит к конвертации белка C4 – его расщепления до фрагментов C4a и C4b. Оно происходит и при активации комплемента по лектиновому пути, основной рецепторной молекулой которого является MBL (Mannan-Binding Lectin, маннан-связывающий лектин). В C4b дестабилизируется внутренняя тиоэфирная связь, затем образуется сложноэфирная связь с биологическими поверхностями. После связывания с C2 на образовавшийся комплекс действует C1s и формируется C4b2a – C3-конвертаза классического/лектинового пути. Она расщепляет C3 с образованием C3a и C3b. К конвертации C3 также приводит активация комплемента по альтернативному пути, включающему спонтанную активацию C3 и пропердин-зависимую петлю усиления [22, 23]. При спонтанной активации происходит неферментативный гидролиз тиоэфирной связи в молекуле и образуется C3(H₂O) – C3b-подобная молекула, которая после взаимодействия с факторами В и D образует жидкофазную C3-конвертазу C3(H₂O)Bb. При активации петли усиления C3b ковалентно взаимодействует с ауто- и гетерологичными поверхностями и подвергается деградации в 1-м случае. Во 2-м случае он сначала взаимодействует с факторами В и D, а затем со стабилизирующим фактором Р (пропердином). Так образуется C3-конвертаза альтернативного пути C3bBbP, связанная с поверхностью патогена. Таким образом, C3 – центральный компонент системы комплемента, конвертация которого происходит при активации всех 3 путей [24]. Дальнейшая сборка C5-конвертаз приводит к расщеплению C5. C5b запускает литический каскад комплемента, приводящий к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), способного лизировать грам-отрицательные бактерии [25]. C3a и C5a являются анафилатоксинами и, действуя через собственные рецепторы – C3aR и C5aR1, C5aR2, вызывают ряд биологических эффектов, в том числе активацию НГ [26]. Некоторые производные компонентов комплемента (C3b, C4b и др.) – опсонины, распознаваемые рецепторами комплемента CR1–4.

На компоненты комплемента действуют не только протеиназы самой системы комплемента, но и вспомогательные, например протеиназы системы свертывания крови, системы фибринолиза, ферменты нейтрофилов и др. [27].

Дефициты компонентов комплемента и нарушения естественной регуляции – причины ряда болезней. Кроме того, широко описана роль комплемента в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, при реакциях гиперчувствительности и отторжения трансплантата. В настоящий момент изучение эндогенных регуляторов и поиск терапевтических модуляторов системы комплемента имеют высокую актуальность.

3. Взаимодействие антимикробных белков и пептидов нейтрофильных гранулоцитов с системой комплемента

3.1. Активные формы кислорода, миелопероксидаза и система комплемента

При респираторном взрыве в НГ мембраноассоциированный белок NOX (НАДФ-оксидаза; EC 1.6.3.1) превращает кислород в супероксидный радикал O₂⁻, который затем дисмутирует до H₂O₂. Миелопероксидаза (МПО) (EC 1.11.2.2) – гем-содержащий фермент НГ, который в присутствии H₂O₂ и хлорида, бромиды или тиоцианата генерирует HOCl, NOBr или HOSCN соответственно. Эти продукты действуют как антимикробные факторы в фаголизосомах. МПО не только имеет защитную функцию, она также вовлечена в патогенез ряда заболеваний [28].

Было показано, что активные формы кислорода (АФК), не расщепляя белковую цепь, превращают C5 в C5b-подобный белок C5(H₂O₂), содержащий сайт связывания C6, но не C3b, и способный расщепляться конвертазами комплемента [29]. То же наблюдается при инкубации C5 с хлорамином и N-хлорсукцинимидом [30]. Подтверждено, в том числе в экспериментальной системе с МПО человека, что HOCl, реагируя с таурином и другими субстратами, образует хлорамины и вызывает активацию C5 [31, 32]. Эта модель учитывает реакции с участием HOCl *in vivo*. Также было установлено, что H₂O₂ и HOCl активируют компоненты C3 и C5 и систему комплемента по альтернативному пути, а сыворотка, обработанная H₂O₂, начинает проявлять хемотаксические свойства в отношении НГ [33]. Однако система МПО–H₂O₂–Cl ведет к инактивации C5a и других хемоаттрактантов вследствие окисления остатков метионина [34]. Кроме того, эта система снижает опсонизирующую активность C3b [35].

Было показано, что сама МПО связывается с пропердином и вызывает активацию комплемента по альтернативному пути, что ведет к накоплению комплексов C5b–9 [36]. Однако другая работа продемонстрировала, что связывание пропердина с МПО и биологическими поверхностями является C3b-зависимым, а связывание очищенного пропердина с субстратами может быть обусловлено образованием им агрегатов. Было указано на недостатки экспериментальной системы с антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена, для изучения связывания МПО с белками. Тем не менее МПО активировала комплемент, в присутствии C3b связываясь с пропердином [37].

Было изучено действие МПО и на классический путь активации комплемента [38]. Было показано, что МПО взаимодействует с белком C1q, но не с C1r и C1s. Добавление в C1q-дефицитную сыворотку белка C1q с МПО приводило к более сильному гемолизу, чем только C1q. При этом добавление ингибитора МПО не сказывалось на ее модулирующих свойствах.

Таким образом, МПО человека связывается с пропердином в присутствии C3b, вызывая активацию альтернативного пути комплемента и образование МАК; АФК активируют компоненты C3 и C5 и также способствуют активации комплемента. МПО способствует активации классического пути.

3.2. Лизоцим и система комплемента

Лизоцим (ЕС 3.2.1.17) – фермент, расщепляющий β -(1,4)-гликозидную связь между остатками N-ацетилмуравовой кислоты и N-ацетилглюкозамина в пептидогликане клеточной стенки бактерий. Также лизоцим выполняет антимикробную функцию за счет собственных катионных свойств, встраиваясь в мембрану [39]. Он является одним из важнейших молекулярных компонентов врожденного иммунитета как беспозвоночных, так и позвоночных животных. У человека присутствует лизоцим с-типа – в физиологических жидкостях (слеза, слюна, молоко, сыворотка крови, цереброспинальная жидкость и др.), в дыхательном и кишечном трактах, а также в гранулах НГ и макрофагов [40]. Кроме прямого бактерицидного действия, лизоцим обладает модулирующими свойствами в отношении реакций врожденного иммунитета [41].

К 1960-м гг. сформировалось представление о синергизме комплемента и лизоцима в бактериолизе. В работе 1969 г. продемонстрирован синергизм лизоцима и комплемента при действии на суспензии *E. coli* и предложена последовательность событий при бактериолизе с участием обоих компонентов [42]. В этой работе было показано, что лизоцим сам по себе не ведет к лизису грам-отрицательной бактерии, но способен накапливаться на ее поверхности. После добавления к такой бактерии комплемента с антителами (активация по классическому пути) бактериолиз более быстрый, чем без предварительной обработки лизоцимом. Синергизм заключается в том, что комплемент образует поры в наружной мембране бактерии, после чего лизоцим проникает глубже и действует на слой пептидогликана, ускоряя тем самым лизис. Позже эта последовательность событий была подтверждена. Лизоциму авторы приписывают вспомогательную роль в бактериолизе по сравнению с комплементом [43]. Авторы наблюдали, что ингибирование лизоцима сыворотки антителами вело к уменьшению бактериолиза *E. coli*, однако лизоцим не влиял на кинетику бактерицидности. Кроме того, высвобождение низкомолекулярных веществ, меченных ^{86}Rb , а также ингибирование синтеза белков и РНК наблюдались до того, как стали очевидны признаки разрушения клеточной стенки (высвобождение компонентов пептидогликана в раствор). Таким образом, именно ком-

поненты комплемента играют ведущую роль в киллинге грам-отрицательной бактерии. К такому выводу приходят и другие авторы [44].

Дальнейшие исследования совместного действия лизоцима и комплемента на грам-отрицательные бактерии в целом подтверждают генеральную идею о синергизме. Тем не менее была выявлена способность лизоцима ингибировать активацию комплемента по классическому пути в гемолитической системе [45]. По-видимому, это происходит за счет ингибирования сборки C3-конвертазы классического пути [46].

3.3. Антимикробные пептиды нейтрофильных гранулоцитов и система комплемента

Антимикробные пептиды (АМП), или, с учетом разнообразия функций, пептиды защиты хозяина (HDP, Host Defense Peptides), – эффекторные молекулы врожденного иммунитета всех групп организмов. Они могут иметь внутриклеточную локализацию или секретироваться в межклеточную среду, присутствовать в организме конститутивно или индуцироваться в случае инфекции. Кроме прямого антимикробного действия, АМП имеют ряд дополнительных функций, в том числе иммуномодуляторных.

Основные АМП нейтрофилов человека – α -дефензины-1, -2, -3 и -4, или HNP (human neutrophil peptide)-1–4, и кателицидин LL-37. HNPs – глобулярные β -структурные пептиды, стабилизированные тремя дисульфидными связями. В НГ они присутствуют в азурофильных гранулах.

Было установлено, что дефензины взаимодействуют с комплексом C1–C1INH, но не с очищенным C1q, активированным тетрамером C1 (r_2s_2) и C1INH [47]. Любопытно, что чуть позже было показано взаимодействие дефензинов с рядом серпинов крови, что приводило к взаимному функциональному сдерживанию пептидов и белков (снижение цитотоксичности и антипротеиназной активности, соответственно) [48].

Дефензины человека взаимодействуют с белком C1q и запускают классический путь активации системы комплемента подобно гликопротеину gp41 ВИЧ-1. Они имеют структурное сходство с регионом env 583–610 данного вирусного белка. Восстановление и последующее алкилирование дисульфидных связей дефензинов ослабляло их взаимодействие с C1q, но уровень активации комплемента оставался повышенным, что позволяет делать вывод о наличии других мишеней [49].

В жидкой фазе HNP-1 связывается и формирует комплексы с C1q и ингибирует активацию комплемента по классическому пути [50]. Он взаимодействует не только с C1q, но и с MBL, как следствие, ингибирует и лектиновый путь. Наиболее вероятно, что дефензины взаимодействуют с коллагеновыми доменами обоих белков [51].

Согласно исследованиям, проведенным в нашей лаборатории, дефензины способны ингибировать классический путь активации комплемента [52]. Поскольку продукты активации комплемента активируют НГ, а дефензины ингибируют комплемент, предполагается

существование отрицательной обратной связи, снижающей воспалительные явления, например при остром сепсисе. Также показано, что в присутствии C1q антимикробная активность дефензинов из различных видовых источников снижается (что схоже с данными о взаимодействии дефензинов с серпинами, обсуждавшимися выше). Таким образом, существует взаимное сдерживание функциональной активности дефензинов и C1q.

Можно заключить, что между системой комплемента и АМП наблюдается не только значительное перекрывание функций, но и антагонизм.

3.4. Лактоферрин и система комплемента

Лактоферрин (ЛФ) – гликопротеин из семейства трансферринов, содержащийся в НГ и биологических жидкостях: слезе, молоке, слюне и др. ЛФ имеет антимикробную активность в отношении широкого спектра патогенов, включая грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, вирусы, грибы и паразитические простейшие, а также демонстрирует иммуномодулирующие, противораковые свойства и имеет ферментативную (ДНКазную, РНКазную и др.) активность. ЛФ реализует антимикробную функцию за счет связывания железа и ряда других механизмов [53]. При обработке ЛФ быка пепсином образуется пептид лактоферрицин В [54], соответствующий позициям 17–41 интактного ЛФ; производным ЛФ человека является пептид лактоферрицин Н, соответствующий позициям 1–47 [55]. Лактоферрицины В и Н имеют структурные различия, но оба обладают антимикробной активностью.

Выявлена способность ЛФ ингибировать гемолитическую активность комплемента по классическому пути [56]. Также ЛФ ингибирует классический путь активации комплемента в слезе и, таким образом, является противовоспалительным фактором наружной поверхности глаза [57]. Он ингибирует формирование С3-конвертазы классического пути, что может быть обращено добавлением Fe^{3+} , но не Ca^{2+} и Mg^{2+} [58, 59]. ЛФ быка, не связанный с Fe^{3+} , ингибирует классический путь, но не влияет на альтернативный; ЛФ, насыщенный Fe^{3+} , не влияет на активацию комплемента ни по одному из этих двух путей. Важно, что модулирующей активностью обладают лактоферрицины В и Н. Они ингибируют классический путь, но не влияют на альтернативный [60]. По-видимому, способность ЛФ модулировать систему комплемента зависит от его N-концевой области. Вместе с тем выявлено, что ЛФ может активировать классический путь комплемента на поверхности *Streptococcus agalactiae* в отсутствие антител [61].

Таким образом, ЛФ в основном рассматривается как сдерживающий фактор системы комплемента, причем за счет ингибирования классического, но не альтернативного пути. Однако показана его возможность замещать антитела на поверхности патогенов и активировать классический путь комплемента.

3.5. NETs и система комплемента

Выброс NETs не только способствует более эффективному киллингу патогенов, он также ассоциирован с рядом тяжелых заболеваний [62]. Во-первых, NETs являются источником аутоантигенов и способствуют развитию васкулитов малых сосудов, включая ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)-ассоциированный васкулит, системную красную волчанку, синдром Фелти. Во-вторых, NETs способствуют тромбозу за счет захвата тромбоцитов и концентрирования факторов свертывания крови.

Известно, что у пациентов с системной красной волчанкой нарушена способность деградировать NETs. Обнаружено, что NETs активируют систему комплемента, а откладываемый на NETs белок комплемента C1q ингибирует разрушение NETs, в том числе за счет прямого ингибирования ДНКазы I, что усугубляет симптомы болезни [63].

Показано, что при стимуляции НГ происходит высвобождение из них и отложение на NETs белков комплемента В и пропердина, что ведет к активации альтернативного пути [64]. Позднее было установлено, что NETs активируют систему комплемента не только по альтернативному, но и по другим путям [65].

В целом, активация комплемента на NETs считается патогенетическим фактором.

3.6. Влияние тотального вещества гранул и фрагментов нейтрофильных гранулоцитов на систему комплемента

Интерес представляет изучение влияния не только отдельных белково-пептидных компонентов, но и тотального вещества и клеточных структур НГ на комплемент.

Показано, что лизаты гранул нейтрофилов активируют комплемент [5]. В другой работе было выявлено, что катионные белки гранул лейкоцитов кролика стимулируют гемолиз, действуя на литический каскад комплемента (компоненты комплемента принадлежали морской свинке) [66].

Изучалось влияние фрагментированных НГ на активацию комплемента для оценки их вклада в воспаление при искусственном кровообращении [67]. Добавление фрагментированных НГ к плазме крови повышало активацию комплемента по альтернативному и лектиновому, но не по классическому пути, а также активировало терминальный путь. Разрушенные НГ активировали комплемент только в супрафизиологических дозах, но предполагается, что модель релевантна локально в тканях, например при абсцессе. Наибольшую роль во влиянии на комплемент авторы приписывают фрагментам разрушенных клеток, а не веществам, высвобождающимся при разрушении клеток, хотя их слабое активирующее действие было зарегистрировано. Авторы пришли к выводу о слабой клинической роли фрагментов НГ и их тотального вещества в активации комплемента при искусственном кровообращении и подчеркнули необходимость изучения роли тромбоцитов в этой системе.

Была изучена активация комплемента по альтернативному пути на поверхности НГ [68]. При стимуляции нейтрофилов цитокинами на их поверхности повышается количество мембраносвязанного пропердина, локально запускающего альтернативный путь, и продуктов его активации, хотя количество мембраносвязанных ингибиторов комплемента остается неизменным. Так как анафилатоксины C3a и C5a, в свою очередь, активируют НГ, формируется петля положительной обратной связи. Эта кооперация может повышать эффективность иммунного ответа, но предполагается, что накапливающиеся на поверхности НГ белки C3b и iC3b могут распознаваться рецепторами CR1 и CR3 на лейкоцитах и эритроцитах и Р-селектинами на тромбоцитах, что в случае адгезии НГ на сосудах может вести к агрегации клеток и, как следствие, к окклюзии сосудов и к поражениям эндотелия. Таким образом, этот характер взаимодействия НГ и комплемента может иметь как физиологическую, так и патофизиологическую стороны. В той же работе было показано, что мембранные микрочастицы, образующиеся при активации НГ, также могут активировать альтернативный путь комплемента в сыворотке крови. Позже этот эффект был подтвержден при изучении активации комплемента у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом [69]. При действии антител MPO-ANCA (к МПО) и PR3-ANCA (к протеиназе 3) на НГ пациентов с соответствующими болезнями НГ выделяли вещества неизвестной природы, способствовавшие активации комплемента, но такого эффекта не обнаружено при действии этих антител на нейтрофилы здоровых доноров [70].

Таким образом, тотальное содержимое гранул НГ способствует активации комплемента. Активация ком-

племента по альтернативному пути возможна на поверхности нейтрофилов, их фрагментах и мембранных микрочастицах.

Заключение

Между антимикробными факторами НГ и комплементом в основном складываются синергические отношения. Исключения составляют ЛФ и дефензины, ингибирующие его. Такие взаимодействия не только имеют физиологическое значение при нормальном иммунном ответе (эффективный киллинг патогена или сдерживание избыточной функции НГ), но и участвуют в патологических процессах (воспалительные и аутоиммунные заболевания). С одной стороны, белки и пептиды НГ – перспективные мишени для действия лекарственных средств; с другой стороны, на их основе могут быть разработаны терапевтические модуляторы комплемента.

Некоторые вопросы остаются неразрешенными. Для ряда антимикробных факторов показано действие только на отдельные пути активации комплемента. При изучении антимикробного действия в рассмотренных работах в качестве модельных объектов исследовались только грам-отрицательные бактерии, хотя спектр патогенов гораздо шире. В некоторых исследованиях нефизиологическими являются разведения сывороток, что может быть критичным при экстраполяции результатов *in vivo*. Проблематика, поднятая в данной статье, нуждается в дальнейшей разработке.

Вклад авторов. Написание текста – Кренив И.А.; сбор и анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

■ Литература/References

1. Hartenstein V. Blood cells and blood cell development in the animal kingdom. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 677–712. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010605.093317>
2. Nonaka M. Evolution of the complement system. In: Anderluh G., Gilbert R. (eds). *MACPF/CDC Proteins – Agents of Defence, Attack and Invasion*. Dordrecht: Springer, 2014: 31–43. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-017-8881-6_3
3. Botto M., Lissandrini D., Sorio C., Walport M.J. Biosynthesis and secretion of complement component (C3) by activated human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.* 1992; 149 (4): 1348–55. PMID: 1500721.
4. Wirthmueller U., Dewald B., Thelen M., Schäfer M.K., Stover C., Whaley K., North J., Eggleton P., Reid K.B., Schwaible W.J. Properdin, a positive regulator of complement activation, is released from secondary granules of stimulated peripheral blood neutrophils. *J. Immunol.* 1997; 158 (9): 4444–51. PMID: 9127010.
5. Goldstein I.M., Weismann G. Generation of C5-derived lysosomal enzyme-releasing activity (C5a) by lysates of leucocyte lysosomes. *J. Immunol.* 1974; 113 (5): 1583–8. PMID: 4473046.
6. Johnson U., Ohlsson K., Olsson I. Effects of granulocyte neutral proteases on complement components. *Scand. J. Immunol.* 1976; 5 (4): 421–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1976.tb00296.x>
7. Orr F.W., Varani J., Kreutzer D.L., Senior R.M., Ward P.A. Digestion of the fifth component of complement by leukocyte enzymes. Sequential generation of chemotactic activities for leukocytes and for tumor cells. *Am. J. Pathol.* 1979; 94 (1): 75–83. PMID: 569981.
8. Taylor J.C., Crawford I.P., Hugli T.E. Limited degradation of the third component (C3) of human complement by human leukocyte elastase (HLE): partial characterization of C3 fragments. *Biochemistry.* 1977; 16 (15): 3390–6.
9. Venge P., Olsson I. Cationic proteins of human granulocytes. VI. Effects on the complement system and mediation of chemotactic activity. *J. Immunol.* 1975; 115 (6): 1505–08.
10. Vogt W. Cleavage of the fifth component of complement and generation of a functionally active C5b6-like complex by human leukocyte elastase. *Immunobiology.* 2000; 201 (3–4): 470–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(00\)80099-6](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(00)80099-6)
11. Ward P.A., Hill J.H. C5 chemotactic fragments produced by an enzyme in lysosomal granules of neutrophils. *J. Immunol.* 1970; 104 (3): 535–43. PMID: 4985169.
12. Lajoie S., Wills-Karp M. New twist in an ancient immune pathway. *Immunity.* 2013; 39 (6): 1000–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.015>
13. Берлов М.Н., Умнякова Е.С., Кокряков В.Н. Белки и пептиды нейтрофилов в регуляции системы комплемента. *Патогенез.* 2017; 15 (1): 19–23. DOI: <https://doi.org/10.25557/GM.2017.1.6947> [Berlov M.N., Umnyakova E.S., Kokryakov V.N. Proteins and peptides of neutrophils in regulation of complement system. *Pathogenesis.* 2017; 15 (1): 19–23. DOI: <https://doi.org/10.25557/GM.2017.1.6947> (in Russian)]
14. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17 (3): 638–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.06.034>
15. Paoliello-Paschoalato A.B., Marchi L.F., de Andrade M.F., Kabeya L.M., Donadi E.A., Lucisano-Valim Y.M. Fcγ and complement receptors and complement proteins in neutrophil activation in

- rheumatoid arthritis: contribution to pathogenesis and progression and modulation by natural products. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2015; 2015: 429878. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/429878>
16. Cassatella M.A., Östberg N.K., Tamassia N., Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol.* 2019; 40 (7): 648–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>
 17. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (8): 519–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3024>
 18. Thomas C.J., Schroder K. Pattern recognition receptor function in neutrophils. *Trends Immunol.* 2013; 34 (7): 317–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.02.008>
 19. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532–5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
 20. O'Donoghue A.J., Jin Y., Knudsen G. M., Perera N.C., Jenne D.E., Murphy J.E., Craik C.S., Hermiston T.W. Global substrate profiling of proteases in human neutrophil extracellular traps reveals consensus motif predominantly contributed by elastase. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e75141. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075141>
 21. Nauseef W.M., Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat. Immunol.* 2014; 15 (7): 602–11. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2921>
 22. Lachmann P.J. Looking back on the alternative complement pathway. *Immunobiology.* 2018; 223 (8–9): 519–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.02.001>
 23. Pillemer L., Blum L., Lepow I.H., Ross O.A., Todd E.W., Wardlaw A.C. The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science.* 1954; 120 (3112): 279–85. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.120.3112.279>
 24. Ricklin D., Reis E.S., Mastellos D.C., Gros P., Lambris J.D. Complement component C3 – the «Swiss Army Knife» of innate immunity and host defense. *Immunol. Rev.* 2016; 274 (1): 33–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12500>
 25. Morgan B.P., Boyd C., Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 72: 124–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2017.06.009>
 26. Klos A., Wende E., Wareham K.J., Monk P.N. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVII. Complement peptide C5a, C4a, and C3a receptors. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65 (1): 500–43. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.111.005223>
 27. Huber-Lang M., Ekdahl K.N., Wiegner R., Fromell K., Nilsson B. Auxiliary activation of the complement system and its importance for the pathophysiology of clinical conditions. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40 (1): 87–102. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0646-9>
 28. Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018; 640: 47–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
 29. Vogt W., Damerau B., von Zabern I., Nolte R., Brunahl D. Non-enzymic activation of the fifth component of human complement, by oxygen radicals. Some properties of the activation product, C5b-like C5. *Mol. Immunol.* 1989; 26 (12): 1133–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(89\)90057-6](https://doi.org/10.1016/0161-5890(89)90057-6)
 30. Vogt W., Zimmermann B., Hesse D., Nolte R. Activation of the fifth component of human complement, C5, without cleavage, by methionine oxidizing agents. *Mol. Immunol.* 1992; 29 (2): 251–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(92\)90106-8](https://doi.org/10.1016/0161-5890(92)90106-8)
 31. Vogt W. Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Immunobiology.* 1996; 195 (3): 334–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(96\)80050-7](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(96)80050-7)
 32. Vogt W., Hesse D. Oxidants generated by the myeloperoxidase-halide system activate the fifth component of human complement, C5. *Immunobiology.* 1994; 192 (1–2): 1–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(11\)80403-1](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(11)80403-1)
 33. Shingu M., Nonaka S., Nishimukai H., Nobunaga M., Kitamura H., Tomo-Oka K. Activation of complement in normal serum by hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-related oxygen radicals produced by activated neutrophils. *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 90 (1): 72–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb05834.x>
 34. Clark R.A., Szot S., Venkatasubramanian K., Schiffmann E. Chemotactic factor inactivation by myeloperoxidase-mediated oxidation of methionine. *J. Immunol.* 1980; 124 (4): 2020–6. PMID: 6245132.
 35. Coble B.I., Dahlgren C., Hed J., Stendahl O. Myeloperoxidase reduces the opsonizing activity of immunoglobulin G and complement component C3b. *Biochim. Biophys. Acta.* 1984; 802 (3): 501–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(84\)90369-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(84)90369-6)
 36. O'Flynn J., Dixon K.O., Faber Krol M.C., Daha M.R., van Kooten C. Myeloperoxidase directs properdin-mediated complement activation. *J. Innate Immun.* 2014; 6 (4): 417–25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000356980>
 37. Harboe M., Johnson C., Nymo S., Ekholm K., Schjalm C., Lindstad J.K., Pharo A., Hellerud B.C., Nilsson Ekdahl K., Mollnes T.E., Nilsson P.H. Properdin binding to complement activating surfaces depends on initial C3b deposition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (14): E534–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1612385114>
 38. Zabucchi G., Menegazzi R., Roncelli L., Bertoncin P., Tedesco F., Patriarca P. Protective and inactivating effects of neutrophil myeloperoxidase on C1q activity. *Inflammation.* 1990. 14 (1): 41–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00914028>
 39. Pellegrini A., Thomas U., von Fellenberg R., Wild P. Bactericidal activities of lysozyme and aprotinin against gram-negative and gram-positive bacteria related to their basic character. *J. Appl. Bacteriol.* 1992; 72 (3): 180–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb01821.x>
 40. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J. Biosci.* 2010; 35 (1): 127–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12038-010-0015-5>
 41. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (9): e1006512. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>
 42. Glynn A.A. The complement lysozyme sequence in immune bacteriolysis. *Immunology.* 1969; 16 (4): 463–71. PMID: 4890313.
 43. Martinez R.J., Carroll S.F. Sequential metabolic expressions of the lethal process in human serum-treated *Escherichia coli*: role of lysozyme. *Infect. Immun.* 1980; 28 (3): 735–45. PMID: 6156906.
 44. Bloch E.F., McDonald-Pinkett S., Campbell S., Baskin S., Dillahun S., Peters S., Lucas S., Evans D., Johnson C., Everett T., Kanaan Y. New mechanism for complement killing of Gram-negative bacteria. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2011; 5 (23): 3936–41. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJMR>
 45. Ogundele M.O. A novel anti-inflammatory activity of lysozyme: modulation of serum complement activation. *Mediators Inflamm.* 1998; 7 (5): 363–5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09629359890893>
 46. Kozlov L.V., Lakhtin V.M., Batalova T.N., Gouzova V.A., D'yakov S.L., Romanov S.V. Inhibition by an egg lysozyme of three stages of an enzymatic cascade of activation of a classic path of a human complement. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 2. Khimiya.* 2000; 41 (6): 88–90.
 47. Panyutich A.V., Szold O., Poon P.H., Tseng Y., Ganz T. Identification of defensin binding to C1 complement. *FEBS Lett.* 1994; 356 (2–3): 169–73. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01261-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01261-x)
 48. Panyutich A.V., Hiemstra P.S., van Wetering S., Ganz T. Human neutrophil defensin and serpins form complexes and inactivate each other. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 351–7. DOI: <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.12.3.7873202>
 49. Prohászka Z., Németh K., Csermely P., Hudecz F., Mező G., Füst G. Defensins purified from human granulocytes bind C1q and activate the classical complement pathway like the transmembrane glycoprotein gp41 of HIV-1. *Mol. Immunol.* 1997; 34 (11): 809–16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(97\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(97)00097-7)
 50. van den Berg R.H., Faber Krol M.C., van Wetering S., Hiemstra P.S., Daha M.R. Inhibition of activation of the classical pathway of complement by human neutrophil defensins. *Blood.* 1998; 92 (10): 3898–903. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V92.10.3898>
 51. Groeneveld T.W., Ramwadhoebe T.H., Trouw L.A., van den Ham D.L., van der Borden V., Drijfhout J.W., Hiemstra P.S., Daha M.R., Roos A. Human neutrophil peptide-1 inhibits both the classical and the lectin pathway of complement activation. *Mol. Immunol.* 2007; 44 (14): 3608–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.03.003>
 52. Берлов М.Н., Умнякова Е.С., Леонова Т.С., Пашинская Л.Д., Кокряков В.Н. Действие антимикробных пептидов на активацию системы комплемента. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10 (19): 75–7. [Berlov M.N., Umnyakova E.S., Leonova T.S., Pashinskaya L.D., Kokryakov V.N. Action of antimicrobial peptides

on activation of complement system. Russian Journal of Immunology. 2016; 10 (19): 75–7. (in Russian)]

53. González-Chávez S.A., Arévalo-Gallegos S., Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. Int. J. Antimicrob. Agents. 2009; 33 (4): 301.e1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020>

54. Tomita M., Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K. Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. J. Dairy Sci. 1991; 74 (12): 4137–42. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78608-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78608-6)

55. Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K., Tomita M. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. Biochim. Biophys. Acta. 1992; 1121 (1–2): 130–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(92\)90346-f](https://doi.org/10.1016/0167-4838(92)90346-f)

56. Morgan O.S., Bankay J., Quash G.A. The effect of lactoferrin, an iron-binding protein on complement activity. West Indian Med. J. 1975; 24 (1): 46–54. PMID: 1169861.

57. Veerhuis R., Kijlstra A. Inhibition of hemolytic complement activity by lactoferrin in tears. Exp. Eye Res. 1982; 34 (2): 257–65. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(82\)90059-8](https://doi.org/10.1016/0014-4835(82)90059-8)

58. Kievits F., Kijlstra A. Inhibition of C3 deposition on solid-phase bound immune complexes by lactoferrin. Immunology. 1985; 54 (3): 449–56. PMID: 3844370.

59. Kijlstra A., Jeurissen S.H. Modulation of classical C3 convertase of complement by tear lactoferrin. Immunology. 1982; 47 (2): 263–70. PMID: 6922088.

60. Samuelsen Ø., Haukland H.H., Ulvatne H., Vorland L.H. Anti-complement effects of lactoferrin-derived peptides. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004; 41 (2): 141–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.02.006>

61. Rainard P. Activation of the classical pathway of complement by binding of bovine lactoferrin to unencapsulated *Streptococcus agalactiae*. Immunology. 1993; 79 (4): 648–52. PMID: 8406591.

62. Kaplan M.J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. J. Immunol. 2012; 189 (6): 2689–95. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>

63. Leffler J., Martin M., Gullstrand B., Tydén H., Lood C., Truedsson L., Bengtsson A.A., Blom A.M. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. J. Immunol. 2012; 188 (7): 3522–31. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102404>

64. Wang H., Wang C., Zhao M.H., Chen M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. Clin. Exp. Immunol. 2015; 181 (3): 518–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.12654>

65. Yuen J., Pluthero F.G., Douda D.N., Riedl M., Cherry A., Ulanova M., Kahr W.H., Palaniyar N., Licht C. NETosing neutrophils activate complement both on their own NETs and bacteria via alternative and non-alternative pathways. Front. Immunol. 2016; 7: 137. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00137>

66. Baker P.J., Lint T.F., Siegel J., Kies M.W., Gewurz H. Potentiation of C5b-initiated lysis by leucocyte cationic proteins, myelin basic proteins and lysine-rich histones. Immunology. 1976; 30 (4): 467–73. PMID: 818007.

67. Asberg A.E., Mollnes T.E., Videm V. Complement activation by neutrophil granulocytes. Scand. J. Immunol. 2008; 67 (4): 354–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02077.x>

68. Camous L., Roumenina L., Bigot S., Brachemi S., Frémeaux-Bacchi V., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. Blood. 2011; 117 (4): 1340–9. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-283564>

69. Ohlsson S., Holm L., Hansson C., Ohlsson S.M., Gunnarsson L., Pettersson A., Skattum L. Neutrophils from ANCA-associated vasculitis patients show an increased capacity to activate the complement system via the alternative pathway after ANCA stimulation. PLoS One. 2019; 14 (6): e0218272. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218272>

70. Xiao H., Schreiber A., Heeringa P., Falk R.J., Jennette J.C. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. Am. J. Pathol. 2007; 170 (1): 52–64. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.0>

Сведения об авторах

Кренив Илья Анатольевич – лаборант-исследователь лаб. общей патологии, ФГБНУ ИЭМ Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7970-3291>

Берлов Михаил Николаевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии, ФГБНУ ИЭМ Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: berlov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5191-0467>

Умнякова Екатерина Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии, ФГБНУ ИЭМ Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: umka-biolog@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0311-3305>

Authors' information

Ilya A. Krennev – Research Assistant of General Pathology Lab., IEM, MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7970-3291>

Mikhail N. Berlov – PhD, Senior Researcher of General Pathology Lab., IEM, MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: berlov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5191-0467>

Ekaterina S. Umnyakova – PhD, Senior Researcher of General Pathology Lab., IEM, MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: umka-biolog@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0311-3305>