Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета

А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нейтрофилы являются главными клетками врожденного иммунитета, выполняют важную роль в ранней противомикробной защите организма, однако этапы взаимодействия врожденной и адаптивной иммунной системы на ранних этапах воспаления все еще не ясны. Единая концепция такого взаимодействия не выработана. Мы предлагаем рассматривать взаимодействие врожденной и адаптивной иммунной системы при поступлении патогена в организм в виде ряда последовательных этапов. Первый этап состоит в патоген-индуцированной активации нейтрофилов. На этом этапе нейтрофилы синтезируют и секретируют γ -интерферон, а также активируют синтез NADPH-оксидазы, миелопероксидазы, аргиназы. Происходит запуск активации врожденного иммунитета, заключающийся в привлечении цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров в очаг воспаления. На втором этапе происходит формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ), которые связывают, инактивируют или повреждают патогены за счет действия активных форм кислорода и азота. На этом этапе происходит ингибирование адаптивного иммунитета, вызванное локальным снижением концентрации аргинина, что влечет за собой ослабление функциональной активности Т-лимфоцитов. На третьем этапе острого инфекционного воспаления происходит снижение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета — TLR под влиянием Toll-взаимодействующего белка, и при этом реактивность системы врожденного иммунитета снижается. Раскрытие НЭЛ ограничивается. Прекращение выхода аргиназы из нейтрофилов позволяет развивать презентацию антигенов и создает условия для активации адаптивного иммунитета. Нарушение последовательности этапов активации нейтрофилов или недостаточная активность отдельных звеньев этой цепи событий влекут за собой осложнения воспалительного процесса.

Ключевые слова: нейтрофильные экстраклеточные ловушки, гамма-интерферон, MAVS, Tollip, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41.

Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system

A.N. Kazimirskii, J.M. Salmasi, G.V. Poryadin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Neutrophils are the main constituents responsible for innate immunity. They are important for early anti-infectious protection. However, the interaction between innate and adaptive immune system in early inflammation still remains elusive. There is no general conception of human innate and adaptive immune system interaction. We suggest to examine the interaction between innate and adaptive immune system when pathogens enter the body as several consecutive steps. The first step is pathogen-induced neutrophil activation. At this stage, neutrophils produce and release interferon gamma and activate the synthesis of NADPH oxidase, myeloperoxidase, and arginase. This results in the activation of innate immune response by attracting cytotoxic T cells and natural killer cells to the site of inflammation. The second step is the generation of neutrophil extracellular traps (NETs) which bind, inactivate, or damage pathogens by reactive oxygen nitrogen species. This stage involves the inhibition of adaptive immune response due to the local decrease in arginine concentration leading to reduced T cell functionality. The third step of acute infectious inflammation is downregulation of innate immune response receptors (TLRs) mediated by toll interacting protein. As a result, the reactivity of innate immune system decreases. NET release is blocked. The arrest of arginine release from neutrophils promotes antigen presentation and adaptive immune response activation. Inconsistency or deficiency of neutrophil activation steps result in the complications of inflammation.

Keywords: neutrophil extracellular traps, gamma-interferon, mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS), TOLLIP, innate immunity, adaptive immunity.

For citation: Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. Russian Medical Review. 2020;4(1):38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофилы — наиболее многочисленная группа лейкоцитов крови, участники реакций местного иммунитета и, одновременно, ключевые факторы врожденного иммунитета.

Они представляют собой первую линию защиты при воспалении и инфекциях. Рецепторы клеток врожденного иммунитета взаимодействуют с потенциально опасными лигандами экзогенного или эндогенного происхождения. Поступающие

в организм патогены вызывают воспалительную реакцию, привлекающую нейтрофилы из периферической крови в ткани. В очаге воспаления нейтрофилы разрушают микроорганизмы с помощью ряда механизмов, главным образом за счет фагоцитоза, высвобождения противомикробных веществ и формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ). Процесс образования НЭЛ, называемый также нетозом, является механизмом уничтожения микроорганизмов нейтрофилами [1, 2]. Взаимодействие нейтрофилов с микроорганизмами вызывает активацию клеток и ведет к высвобождению волоконистых сетевидных структур (Neutrophil Extracellular Traps, NET), состоящих из деконденсированной ДНК в комплексе с цитозольными белками, ферментами, белками гранул и гистонами. Такой комплекс обеспечивает достаточно высокую локальную концентрацию антимикробных компонентов, чтобы инактивировать и уничтожить патоген независимо от поглощения нейтрофилами. Хотя механизм образования НЭЛ до конца не изучен, известно, что их образование зависит от активности нейтрофильной NADPH-оксидазы. В небольшом количестве исследований найдены НЭЛ, раскрытие которых происходит без предварительной активации NADPH-оксидазы. Однако антибактериальная эффективность таких НЭЛ, как и ожидалось, оказалась низкой. Установлено, что важным фактором, индуцирующим раскрытие НЭЛ, являются контактные взаимодействия активированных нейтрофилов с клетками, находящимися в состоянии апоптоза. Причем нейтрофилы, содержащие остатки апоптотических клеток, не формируют экстраклеточные ловушки и активируют фагоцитоз [3].

В дополнение к антимикробным свойствам НЭЛ создают барьер, предотвращающий распространение патогена. Большое количество исследований посвящено роли НЭЛ в инфекционном воспалении, продемонстрировано, что для развития воспаления неблагоприятны как недостаточность, так и избыточность формирования НЭЛ. Недостаточность нетоза обусловлена врожденными факторами, а также может быть индуцирована патогенами. Избыточность нетоза ведет к тканевому повреждению за счет действия активных форм кислорода и пептидов с порообразующей активностью (таких как LL-37) и вызывает гемокоагуляцию, тромбозы и гемофагию. В последние годы появились работы, показывающие важную защитную роль НЭЛ, которая заключается не только в прямом уничтожении микроорганизмов, но и в регулировании взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета [4].

Роль НЭЛ в антивирусной защите организма

Вирусная инфекция запускает образование агрегатов митохондриального противовирусного сигнального белка (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) обладающего прионоподобной активностью [5], который активно стимулирует иммунную сигнализацию. В контроле MAVS-опосредованной противовирусной передачи сигналов аутофагия играет важную роль. Убиквитин-лигаза (RNF34) связывается с MAVS в митохондриальной мембране после вирусной инфекции и способствует аутофагической деградации MAVS, которая необходима для обновления поврежденных митохондрий при вирусной инфекции. RNF34-опосредованная аутофагическая деградация MAVS регулирует врожденный иммунный ответ, митохондриальный гомеостаз и контролирует внутриклеточное инфицирование [6]. Запуск внутриклеточных реакций ини-

цируется после распознавания вирусных продуктов через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. Такое распознавание инициирует сигнальные каскады, которые активируют внутриклеточную врожденную иммунную защиту и воспалительный ответ, который, в свою очередь, облегчает развитие адаптивного иммунного ответа. Активированные сигналы RIG-I взаимодействуют с адаптерным белком MAVS, что приводит к сигнальному каскаду, который активирует факторы транскрипции IRF3 и NF- κ B. Эти действия вызывают экспрессию антивирусных генных продуктов и продукцию интерферонов (IFN) I и III типа, которые приводят к снижению содержания вируса в инфицированной клетке и окружающей ткани [7].

Реакция врожденной иммунной системы на патоген развивается в несколько этапов. Первоначально инфицированные макрофаги и дендритные клетки рекрутируют и активируют нейтрофилы, синтезируя и секретируя IFN-I. На этом этапе патоген взаимодействует с рецепторами врожденного иммунитета (TLR) или внутриклеточными рецепторами RLR (RIG-I, MDA5, LGP2). Группа RLR-рецепторов действуют как сенсоры вирусной репликации в клеточной цитоплазме и детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами двуцепочечной РНК вирусного генома. Нейтрофилы периферической крови поступают в очаг воспаления и под влиянием IFN-I (IFN α и IFN β) активируются и синтезируют IFN γ . Секретия IFN γ привлекает и активирует NK-клетки и цитотоксические CD8 T-лимфоциты, которые способны распознавать (при наличии специфических рецепторов) и уничтожать инфицированные клетки. В ходе развития реакций врожденного иммунитета развивается секретия IFN γ из нейтрофилов периферической крови, увеличивается функциональная активность цитотоксических клеток.

Ряд экспериментальных данных свидетельствуют о способности MAVS увеличивать свой уровень экспрессии, усиливать синтез противовирусных и провоспалительных цитокинов, а также индуцировать апоптоз [8]. В свою очередь, контактные взаимодействия активированных нейтрофилов с инфицированными вирусами клетками, развивающими апоптоз, вызывают формирование нейтрофильных экстраклеточных сетей с последующим фагоцитозом и гидролизом всех внутриклеточных компонентов инфицированных клеток, включая вирусные ДНК или РНК [3, 9].

Представленные данные позволяют предположить, что в организме действует неспецифическая система противовирусной защиты, связанная с образованием НЭЛ. Ключевой сенсор этой системы — мембранный белок MAVS, локализованный на наружной митохондриальной мембране. Присоединение к нему вирусной ДНК или РНК вызывает определенные конформационные изменения, которые через ряд этапов индуцируют запуск апоптоза инфицированной клетки. Контактные взаимодействия нейтрофилов с инфицированной клеткой, находящейся в состоянии апоптоза, вызывает раскрытие НЭЛ, которые обеспечивают захват апоптозирующих клеток, фагоцитоз и гидролиз всех клеточных и вирусных структур.

Роль НЭЛ в регуляции иммунного ответа

Формирование НЭЛ при взаимодействии с патогеном происходит при достижении необходимого уровня активации нейтрофилов, в ходе которой экспрессируется геном, синтезируются ферменты противoinфекционной защиты,

развивается синтез цитокинов и синтезируются регуляторные белки, к которым относится Toll-взаимодействующий белок. Toll-взаимодействующий белок (Toll-interacting protein, Tollip) представляет собой убиквитинсвязывающий белок, который регулирует (ограничивает) врожденный иммунный ответ, включая передачу сигналов Toll-подобных рецепторов, является ключевым негативным регулятором врожденного иммунитета, предотвращающим чрезмерные воспалительные реакции. Его роль исследовали на примере больных с различными заболеваниями и в экспериментальных моделях на животных. При обследовании больных с тяжелым воспалением, таким как септический колит с неблагоприятным клиническим исходом, нашли сниженные уровни Tollip в периферической крови по сравнению с уровнем Tollip в крови здоровых доноров. Такие Tollip-дефицитные нейтрофилы обладали сниженной миграционной способностью по отношению к сильному хемоаттрактанту N-формил-Мет-Лей-Фен — продукту деградации бактериальных белков, обладали ослабленным потенциалом генерации НЭЛ и демонстрировали пониженную активность в бактериальном уничтожении [10]. Дефицит Tollip связан с повышенным риском развития туберкулеза. У обследованных больных нашли полиморфизмы Tollip, что указывает на механизм негативной регуляции передачи сигналов TLR в патогенезе туберкулеза человека [11].

Дефицит Tollip в организме вызывает ускоренное включение адаптивной иммунной системы в ответную реакцию. Tollip-дефицитные нейтрофилы значительно увеличивали активацию Т-клеток за счет усиления экспрессии костимулирующей молекулы CD80 и снижения экспрессии ингибирующей молекулы PD-L1. Отсутствие Tollip в организме увеличивало образование STAT5 и уменьшало образование STAT1 — факторов транскрипции, которые ответственны за экспрессию CD80 и PD-L1 соответственно [12]. Приведенные данные показывают важную роль Toll-взаимодействующего белка в реакциях врожденного иммунитета. По мере раскрытия НЭЛ Tollip подавляет экспрессию TLR-рецепторов, ограничивая взаимодействие нейтрофилов с патогеном. Формирование НЭЛ при этом замедляется, что, очевидно, представляет собой механизм ограничения врожденного иммунитета на ранних стадиях развития воспаления. Нарушение этого процесса влечет за собой продолжительный выход ферментов, активных форм кислорода, биологически активных веществ из раскрытых НЭЛ и вызывает повреждение ткани.

Таким образом, физиологическое значение Toll-взаимодействующего белка заключается в поддержании баланса между реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Другими важными факторами, влияющими на формирование иммунитета, являются ферменты, образующиеся при активации НЭЛ.

Главные секретируемые ферменты, которые поступают в очаг воспаления при раскрытии НЭЛ, это NADPH-оксидаза, миелопероксидаза и аргиназа. Физиологическое значение NADPH-оксидазы и миелопероксидазы состоит в генерации радикалов кислорода и азота в очаге воспаления, которые обладают выраженным противомикробным действием. Роль аргиназы состоит в ингибировании адаптивного иммунитета [13]. В большом количестве исследований показано, что на ранних этапах воспаления эти предварительно активированные ферменты поступают во внеклеточное пространство и нарушение этого процесса всегда вызывает неблагоприятные последствия. Результаты исследований

показывают, что это абсолютно необходимый этап при взаимодействии патогена с иммунной системой организма. Необходимо отметить, что данный этап ограничен по времени. Физиологическим ограничителем этапа формирования НЭЛ является Toll-взаимодействующий белок. Значение аргиназы, поступающей в очаг воспаления из активированных нейтрофилов в ходе формирования НЭЛ, и вызванное этим ингибирование адаптивного иммунитета не вполне ясно и привлекают внимание исследователей.

При исследовании больных острым ишемическим инсультом нашли взаимосвязь между активностью аргиназы крови, отношением нейтрофилы/лимфоциты и тяжестью заболевания. А при исследовании больных с черепно-мозговой травмой (через 24 ч после травмы) в их крови обнаружено увеличение количества матричной РНК аргиназы 1, а также растворимой формы поверхностного рецептора CD100, локализованного на эндотелиальных клетках, что свидетельствует об активации нейтрофилов и вовлечении в воспалительный процесс сосудистого эндотелия. Кроме этого, в крови больных было повышено содержание матриксной металлопротеиназы 9, участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса, и фактора миелоидной дифференцировки 2 — гликопротеина, который связывается с внеклеточным доменом рецептора врожденного иммунитета (TLR4), вызывает его активацию и играет важную роль во врожденном иммунитете [14, 15]. Острый инсульт изменяет системный иммунный ответ в периферической крови, однако молекулярный механизм, с помощью которого при этом усиливается экспрессия аргиназы, не ясен. Исследование пациентов с острым ишемическим инсультом показало, что микроРНК miR-340-5p связывается с 3'-нетранслируемой областью гена аргиназы 1 и подавляет экспрессию гена аргиназы. Предполагают, что снижение содержания miR-340-5p, обнаруженное у больных с острым инсультом, снимает торможение экспрессии гена аргиназы 1, что вызывает впоследствии ее интенсивный синтез [16]. Используя модель временной окклюзии средней мозговой артерии у мышей, обнаружили способность мышинных нейтрофилов высвобождать аргиназу из предварительно сформированных гранул. При этом наблюдали снижение экспрессии дзета-цепи (CD3 ζ) на Т-лимфоцитах, что согласуется со снижением их функциональной активности [17]. Острые инфекционные процессы вызывают быстрое увеличение активности аргиназы в периферической крови пациентов. При исследовании некротического энтероколита у детей нашли значительное увеличение активности аргиназы периферической крови и продемонстрировали, что этот фермент секретируют инфильтрирующие нейтрофилы [18]. Во время острой инфекции у людей обнаружили, что численность нейтрофилов периферической крови, синтезирующих аргиназу, пропорциональна тяжести заболевания. Эти нейтрофилы нарушают экспрессию дзета-цепи CD3-клеток и функцию Т-лимфоцитов, способствуя дисфункции Т-клеток, наблюдаемой при сепсисе [19, 20]. Хронизация воспаления также сопровождается повышением активности аргиназы в очаге воспаления. В туберкулезных гранулемах, которые представляют собой компактные, организованные скопления инфицированных и неинфицированных макрофагов, Т-клеток, нейтрофилов и других клеток, выявлена повышенная активность аргиназы, причем источником этого фермента служат макрофаги. Индукция аргиназы блокирует пролиферацию Т-клеток, лишая их функциональной активности [21].

Полученные данные в их совокупности заставляют утверждать, что взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета испытывает определенные реципрокные отношения в начальный период острого воспаления. Эти же данные свидетельствуют об ингибировании адаптивного иммунитета в начальный период острого воспаления, сопряженного с формированием НЭЛ. На этапе формирования ловушек во внеклеточную среду поступает аргиназа, происходит локальное снижение концентрации аргинина, что влечет за собой ингибирование функциональной активности Т-лимфоцитов и торможение процессов презентации антигенов. На этом этапе происходит выраженная активация врожденного иммунитета, которая сопряжена с одновременным ингибированием адаптивного иммунитета. По мере ослабления экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, под влиянием Toll-взаимодействующего белка, реактивность системы врожденного иммунитета снижается. Презентация антигенов на фоне отсутствия выхода аргиназы из нейтрофилов создает условия для активации адаптивного иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенного экспериментального материала позволил обратить внимание на ранее неизвестные эффекты НЭЛ. Продемонстрирована их важная роль в формировании противовирусного иммунитета, а также их участие в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета.

В начальный период острого инфекционного воспаления развивается активация нейтрофилов, индуцированная патогеном. На этом этапе нейтрофилы синтезируют и секретируют IFN γ , а также активируют синтез NADPH-оксидазы, миелопероксидазы и аргиназы. Достижение определенного высокого уровня активации NADPH-оксидазы запускает формирование НЭЛ, которые связывают, инактивируют или повреждают патогены за счет действия активных форм кислорода и азота. На этапе раскрытия ловушек во внеклеточную среду поступает аргиназа, происходит локальное снижение концентрации аргинина, что влечет за собой торможение функциональной активности Т-лимфоцитов. В дальнейшем развитие острого инфекционного воспаления сопровождается снижением экспрессии TLR-рецепторов под влиянием Toll-взаимодействующего белка, и раскрытие НЭЛ ограничивается. Увеличение функциональной активности Т-лимфоцитов на фоне отсутствия выхода аргиназы из нейтрофилов создает условия для активации адаптивного иммунитета.

Литература/References

- Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577–582. DOI: 10.1038/nrmicro1710.
- Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231–241. DOI: 10.1083/jcb.200606027.
- Manfredi A.A., Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Maugeri N. The Neutrophil's Choice: Phagocytosis vs Make Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2018;9:288. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00288. eCollection 2018.
- Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol.* 2019;6(1):1037.
- Cai X., Xu H., Chen Z.J. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4): pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
- He X., Zhu Y., Zhang Y. et al. RNF34 functions in immunity and selective mitophagy by targeting MAVS for autophagic degradation. *EMBO J.* 2019;38(14): e100978. DOI: 10.15252/emboj.2018100978.
- Kell A.M., Gale M. Jr. RIG-I in RNA virus recognition. *Virology.* 2015;479–480:110–121. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.017.
- Dong W., Lv H., Li C. et al. MAVS induces a host cell defense to inhibit CSFV infection. *Arch Virol.* 2018;163(7):1805–1821. DOI: 10.1007/s00705-018-3804-z.
- Hamam H.J., Palaniyar N. Histone Deacetylase Inhibitors Dose-Dependently Switch Neutrophil Death from NETosis to Apoptosis. *Biomolecules.* 2019;9(5): pii: E184. DOI: 10.3390/biom9050184.

- Diao N., Zhang Y., Chen K. et al. Deficiency in Toll-interacting protein (Tollip) skews inflamed yet incompetent innate leukocytes in vivo during DSS-induced septic colitis. *Sci Rep.* 2016;6:34672. DOI: 10.1038/srep34672.
- Shah J.A., Vary J.C., Chau T.T.H. et al. Human TOLLIP Regulates TLR2 and TLR4 Signaling and Its Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Tuberculosis. *J Immunol.* 2012;189(4):1737–1746. DOI: 10.4049/jimmunol.1103541.
- Zhang Y., Lee C., Geng S., Li L. Enhanced tumor immune surveillance through neutrophil reprogramming due to Tollip deficiency. *JCI Insight.* 2019;4(2): pii:122939. DOI: 10.1172/jci.insight.122939.
- Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi Z.M., Semenova L.Y. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bull Exp Biol Med.* 2018;164(5):693–700. DOI: 10.1007/s10517-018-4061-6.
- Petrone A.B., O'Connell G.C., Regier M.D. et al. The Role of Arginase 1 in Post-Stroke Immunosuppression and Ischemic Stroke Severity. *Transl Stroke Res.* 2016;7(2):103–110. DOI: 10.1007/s12975-015-0431-9.
- Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(4):501–508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
- Yoo H., Kim J., Lee A.R. et al. Alteration of microRNA 340–5p and Arginase-1 Expression in Peripheral Blood Cells during Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3211–3221. DOI: 10.1007/s12035-018-1295-2.
- Sippel T.R., Shimizu T., Strnad F. et al. Arginase I release from activated neutrophils induces peripheral immunosuppression in a murine model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(10):1657–1663. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.103.
- Leung K.T., Chan K.Y., Ma T.P. et al. Dysregulated expression of arginine metabolic enzymes in human intestinal tissues of necrotizing enterocolitis and response of CaCO₂ cells to bacterial components. *J Nutr Biochem.* 2016;29:64–72. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.010.
- Darcy C.J., Minigo G., Piera K.A. et al. Neutrophils with myeloid derived suppressor function deplete arginine and constrain T cell function in septic shock patients. *Crit Care.* 2014;18(4): R163. DOI: 10.1186/cc14003.
- Darcy C.J., Woodberry T., Davis J.S. et al. Increased plasma arginase activity in human sepsis: association with increased circulating neutrophils. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):573–581. DOI: 10.1515/cclm-2013-0698.
- Qualls J.E., Murray P.J. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration. *Semin Immunopathol.* 2016;38(2):139–152. DOI: 10.1007/s00281-015-0534-0.

Сведения об авторах:

Казимирский Александр Николаевич — д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий, ORCID iD 0000-0002-3079-4089;

Салмаси Жан Мустафавич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, ORCID iD 0000-001-8524-0019;

Порядин Геннадий Васильевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, ORCID iD 0000-0003-2010-3296.

ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Казимирский Александр Николаевич, e-mail: alnica10@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.01.2020.

About the authors:

Aleksandr N. Kazimirskii — PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher of the Division of Molecular Technologies, ORCID iD 0000-0002-3079-4089;

Jean M. Salmasi — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, ORCID iD 0000-001-8524-0019;

Gennadiy V. Poryadin — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, ORCID iD 0000-0003-2010-3296.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Aleksandr N. Kazimirskii, e-mail: alnica10@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 24.01.2020.