

# Активность фагоцитов крови в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина

\*О. А. КОЛЕНЧУКОВА<sup>1,2</sup>, В. Д. БЕЛЕНЮК<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета Минобрнауки РФ, Красноярск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Российская Федерация»

## Phagocyte Activity in Response to Exposure to Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains

\*OKSANA A. KOLENCHUKOVA<sup>1,2</sup>, VASILY D. BELENUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Fundamental Biology and Biotechnologies of Siberian Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation

### Резюме

Исследование посвящено изучению фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов крови при воздействии метициллинорезистентных штаммов бактерии *Staphylococcus aureus*. Объектами исследования служили нейтрофильные гранулоциты, моноциты и эозинофилы крови, выделенные у здоровых людей и штаммы бактерии *S. aureus*, резистентные и чувствительные к метициллину (MRSA и MSSA). Функции фагоцитоза (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) оценивали с помощью FITC-меченых бактерий. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) цельной периферической крови. Исследование фагоцитоза показало, что в ответ на MRSA процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, и среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, увеличивается относительно чувствительных штаммов. В ответ на воздействие MRSA фагоцитарный индекс в большей степени повышен у моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>, при этом фагоцитарное число выше в неклассических популяциях моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>. Таким образом, можно отметить, что классический тип моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> быстрее активируется на MRSA, но эффективность фагоцитоза снижена. Эозинофилы крови также активно реагируют на MRSA. Таким образом, при индукции MRSA установлены изменения в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов периферической крови. В результате приобретения резистентности к антибиотикам изменяется рецепторный аппарат бактерий вследствие модификации клеточной стенки.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты; моноциты; эозинофилы; фагоцитоз; *Staphylococcus aureus*; метициллинорезистентность

**Для цитирования:** Коленчукова О. А., Беленюк В. Д. Активность фагоцитов в ответ на воздействие штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к действию метициллина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 1–2: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-4-8.

### Abstract

The research focuses on the study of phagocyte activity of blood neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils under the exposure to methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* bacteria. The subjects of the research were represented by blood neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils, isolated from healthy people, as well as methicillin-resistant and methicillin-sensitive *S. aureus* bacteria strains (MRSA and MSSA). Phagocytosis functions (phagocytic number and phagocytic index) were estimated by FITC-labeled bacteria. The analysis of stained cells was performed using FC-500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) for whole peripheral blood. Phagocytosis research resulted in the following findings. In response to MRSA, the percentage of neutrophils involved in phagocytosis and average number of bacteria being present inside the cells increase as compared to those within sensitive strains. In response to MRSA exposure, the phagocytic index is higher in monocytes with CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> phenotype. At the same time, phagocytic number is higher in non-classic populations of monocytes CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> and CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>. Moreover, it should be noted that the classical type of monocytes CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> tends to be activated faster in regard to MRSA, but phagocytosis efficiency is lowered. Blood eosinophils also actively respond to MRSA. Thus, changes in functional activity

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Партизана Железняка 3 Г, г. Красноярск, Российская Федерация, 660022.  
E-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 3 Г Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022 Russian Federation. E-mail: Kalina-chyikova@mail.ru

of neutrophilic granulocytes, monocytes, and eosinophils in peripheral blood were established during MRSA induction. The bacterial receptor apparatus changes due to the modification of cellular wall as a result of acquired resistance to antibiotics.

**Keywords:** neutrophilic granulocytes; monocytes; eosinophils; phagocytosis; *Staphylococcus aureus*; methicillin resistance

**For citation:** Kolenchukova O. A., Belenuk V. D. Phagocyte activity in response to exposure to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 4–8. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-4-8.

## Введение

Фагоцитоз является одной из главных систем защиты организма от чужеродных агентов и играет важную роль при гнойно-воспалительных заболеваниях, особенно при стафилококковой инфекции. Фагоциты первыми мобилизуются в очаг воспаления, и от их функциональной активности зависит элиминация возбудителя [1, 2]. Активированные клетки являются мощными эффекторами и запускают механизмы каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

На протяжении долгого времени *Staphylococcus aureus* известен как один из основных возбудителей широкого спектра инфекций у человека — от лёгких инфекций кожи до тяжёлой бактериемии, особенно опасен метициллинорезистентный стафилококк (MRSA) [3–5]. По результатам исследования микробиологического профиля отделения хирургической реанимации и интенсивной терапии за 2019 г., MRSA выявлен в 70% случаев [6]. У бактерий развитие устойчивости к антибиотикам связано с синтезом ферментов, разрушающих препарат, что в свою очередь ведёт к изменению клеточной проницаемости, перестройке метаболических процессов и рецепторного аппарата [7, 8]. Фагоциты оснащены богатым набором рецепторов, которые позволяют чутко и дифференцированно реагировать на малейшие изменения в бактериальной клетке [9].

Клеточные мембраны фагоцитов опосредуют взаимосвязь с экстрацеллюлярным окружением. На них экспрессируется комплекс адгезионных молекул и рецепторов к различным лигандам [8–10]. Несмотря на интенсивность исследований в данном направлении, остаётся всё ещё малоизученным весь спектр происходящих внутриклеточных событий, связанных с изменением фенотипических характеристик и функционирования фагоцитов при воздействии бактериальных агентов, в том числе чувствительных и резистентных к действию антибиотиков.

Таким образом, целью исследования является изучение фагоцитарного ответа нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов при воздействии метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*.

## Материал и методы

Объектами исследования служили нейтрофильные гранулоциты, моноциты и эозинофилы крови, выделенные у 35 практически здоровых людей в возрасте от 25 до 45 лет и штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к действию оксациллина (метициллина) (MRSA). В качестве контроля использовались штаммы *S. aureus*, чувствительные к действию метициллина (MSSA) в аналогичной концентрации. Для выявления устойчивости штаммов *S. aureus* использовали метод скрининга: использовали агар Мюллера–Хинтон, содержащий 4% NaCl и 6,0 мкг/мл оксациллина. Микробную взвесь готовили методом прямого суспендирования из нескольких однотипных изолированных колоний стафилококков в стерильном физиологическом растворе и доводили до мутности 0,5 по МакФарланду ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Инокуляцию чашек с агаром проводили с помощью стерильного ватного тампона. Культуру наносили на ограниченную поверхность (диаметром 10–15 мм). Штаммы *S. aureus* инкубировали при температуре 35°C в течение полных 24 ч. После инкубации чашки просматривали. Появление видимого роста на месте нанесения культуры считали проявлением устойчивости данного штамма к оксациллину (метициллину). Исследование проводили при обязательном контроле роста испытуемых культур на агаре Мюллера–Хинтон с 4% NaCl без оксациллина (культуры наносили также как на агар с оксациллином). Параллельно с исследуемыми культурами тестировали также контрольные штаммы метициллиночувствительных и метициллинорезистентных стафилококков.

Исследование фагоцитоза в цельной периферической крови оценивали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (BeckmanCoulter, USA), меченных FITC (fluoresceinisothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), PC5 (phycoerythrin- cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin- cyanin 7) в следующей панели: FITC/CD14-PE/CD45-PC7/CD16-PC5. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [11]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 клеток. Функции фагоцитоза оценивали с помощью MRSA и MSSA, меченых FITC. Конъюгацию бактерий проводили следующим образом: смывы с твёрдых сред разводили бикарбонатным буфером (pH 9,0) до концентрации 1 млн/мл, затем в равном объёме добавляли FITC, растворённый в ДМСО (1 мкг/мл), инкубировали в темноте в течение 1 ч и троекратно отмывали. К 50 мкл венозной гепаринизированной крови добавляли 10 мкл суспензии меченых бактерий и инкубировали 30 мин при температуре 37°C, затем отмывали и докрашивали моноклональными АТ. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (BeckmanCoulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) [11, 12].

Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 и Q75). Достоверность различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 6.1 (StatSoftInc., 2007).

**Показатели фагоцитарной активности клеток крови при воздействии штаммов *Staphylococcus aureus***  
**Indicators of phagocytic activity of blood cells under the influence of *Staphylococcus aureus* strains**

Показатели	MSSA	MRSA	<i>p</i>
<b>Нейтрофильные гранулоциты</b>			
ФИ общей популяции, %	84,1 (67,4–94,2)	90,1 (82,6–91,4)	
ФЧ общей популяции	8,7 (5,8–39,5)	52,8 (12,3–99,1)	<0,001
ФИ функционально активных клеток, (%)	5,2 (3,5–14,2)	39,4 (12,3–58,5)	<0,001
ФЧ функционально активных клеток	121,0 (112,0–143,0)	123,0 (88,1–144,0)	
ФИ функционально неактивных клеток, %	78,2 (67,5–84,4)	45,0 (33,8–75,0)	<0,001
ФЧ функционально неактивных клеток	1,8 (1,6–2,3)	1,9 (1,7–2,6)	
<b>Моноциты</b>			
ФИ общей популяции, %	12,4 (6,8–21,4)	34,9 (13,1–44,9)	<0,001
ФЧ общей популяции	103,0 (64,1–128,0)	55,7 (36,4–73,7)	<0,001
ФИ CD14 <sup>low</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	30,8 (22,2–40,0)	42,1 (27,6–60,0)	=0,002
ФИ CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	33,3 (15,6–50,0)	50,0 (25,0–69,4)	=0,009
ФЧ CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>	261,0 (128,0–364,0)	67,1 (37,7–178,0)	<0,001
ФИ CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> , %	12,0 (5,8–18,2)	36,5 (12,5–48,6)	<0,001
ФЧ CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup>	63,5 (46,0–82,5)	50,8 (31,6–58,7)	<0,001
<b>Эозинофилы</b>			
ФИ общей популяции, %	21,6 (12,2–39,6)	30,2 (15,8–54,8)	=0,014
ФЧ общей популяции	27,6 (12,7–60,7)	32,6 (15,2–49,0)	

## Результаты и обсуждение

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в отношении MRSA относительно MSSA было обнаружено повышение фагоцитарного числа общей популяции клеток и фагоцитарного индекса нейтрофилов с высокой функциональной активностью, при этом снижен фагоцитарный индекс клеток с низкой функциональной активностью (табл.).

Оценка активности общей популяции моноцитов в ответ на воздействие MRSA относительно MSSA показала снижение фагоцитарного числа, при этом фагоцитарный индекс достоверно повышался. При исследовании субпопуляционного состава моноцитов при воздействии штаммов MRSA относительно MSSA обнаружено увеличение фагоцитарного индекса субпопуляций CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>-моноцитов и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-клеток в 1,5 раза, субпопуляций CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>-моноцитов в 3 раза, при этом фагоцитарное число субпопуляций моноцитов CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>-, CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>- и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> были снижены (в 1,4; 1,5; 4 раза, соответственно).

Оценка активности эозинофилов в ответ на воздействие штаммов MRSA относительно MSSA показало увеличение фагоцитарного индекса общей популяции клеток.

Золотистый стафилококк относится к грамположительной микрофлоре, имеет форму кокков диаметром 0,5–1,5 мкм, относится к факультативным анаэробам и является условно-патогенным микроорганизмом. Многие бактерии выработали механизмы защиты от опсонизации и последующего фагоцитоза нейтрофилами [3, 13]. У штаммов *S. aureus* компонентами клеточной стенки, снижающими эффективность фагоцитоза или препятствующих ему, являются пептидогликаны и белок А [5, 14].

Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов находится в непосредственной зависимости от количества и плотности распределения на поверхности клеточной мембраны таких рецепторов, как CD11b/CD18 (рецептор комплемента, CR3), CD16 (Fc-рецептор III типа), CD32 (FcγRIIA), CD95 (Fas/APO1) — проапоптогический маркер (Fas-рецептор), CD64 (FcγRI) [1, 3, 15].

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в ответ на воздействие MRSA и MSSA было обнаружено разделение на две субпопуляции клеток с высокими и низкими показателями светорассеивания. Субпопуляции нейтрофилов различаются по экспрессии на своей поверхности рецепторов CD64, CD32, CD11b, осуществляющих различные функции: фагоцитарную и регуляторную [1]. Анализируя результаты исследования, можно отметить различия, полученные при индукции нейтрофильных гранулоцитов устойчивыми и чувствительными штаммами *S. aureus*. Так, в ответ на MRSA процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз и среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, увеличивается относительно чувствительных штаммов.

Следует отметить, что моноциты периферической крови, долгое время рассматриваемые в качестве единой группы клеток, на основании функциональной активности и экспрессии некоторых поверхностных антигенов подразделяются на несколько различных популяций [8, 9]. Так, циркулирующие моноциты можно разделять по фенотипическим характеристикам как минимум на две популяции, различающиеся по уровням экспрессии поверхностных молекул — компонента рецепторного комплекса для бактериального липополисахарида CD14 и высокоаффинного рецептора Fcγ CD16. Клетки, несущие на

своей поверхности только CD14, принято называть «классическими моноцитами», так в норме они составляют до 95% от общего числа циркулирующих моноцитов. Тогда как моноциты, обладающие фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, определяются как «неклассические» или «провоспалительные» [1]. Увеличение количества последних имеет место при различных патологических процессах, включающих сепсис, острые и хронические воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии и т. д. В ряде случаев выделяют дополнительную группу моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, которые принято называть «промежуточными» [8]. Исследование показало, что в ответ на воздействие MRSA активируются и захватывают бактериальные частицы в большей степени классические моноциты с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>. При этом неклассические субпопуляции моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup> также принимают участие в фагоцитозе. Необходимо отметить, что именно популяция моноцитов с фенотипом CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup> обладает повышенной способностью мигрировать через эндотелий и дифференцироваться в дендритные клетки, которые инициируют развитие адаптивного иммунитета [9]. В то же время замечено снижение фа-

гоцитарного числа при воздействии MRSA относительно MSSA именно в классических моноцитах с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>. Таким образом, можно отметить, что классический тип моноцитов быстрее активируется и начинает поглощать MRSA. При этом моноциты субпопуляций CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup> при низкой скорости фагоцитируют активнее.

Таким образом, установлены изменения в фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, а также в активности эозинофилов периферической крови при индукции MRSA относительно MSSA. В результате приобретения устойчивости к антибиотикам изменяется рецепторный аппарат бактерий вследствие модификации клеточной стенки.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов.** Автор 1 Коленчукова О. А. — постановка проблемы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Беленюк В. Д. — выполнение методик.

## Литература/References

1. Flack C.E., Zurek O.W., Meishery D.D. Differential regulation of staphylococcal virulence by the sensor kinase SaeS in response to neutrophil-derived stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 May 13; 111 (19): e2037–45. doi: 10.1073/pnas.1322125111. Epub 2014 Apr 29.
2. Frank U., Muters N.T., Bieber C.P. Comparison of livestock-associated and health care-associated MRSA-genes, virulence, and resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug; S0732–8893 (16): 30255–3. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.016. Epub 2016 Aug 26.
3. Chen Y., Lu S., Zhang Y. et al. TLR2 agonist Pam3CSK4 enhances the antibacterial functions of GM-CSF induced neutrophils to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2019; 130: 204–212. doi: 10.1016/j.micpath.2019.02.030. Epub 2019 Mar 15.
4. Lewis M.L., Sureward B.G.J. Neutrophil evasion strategies by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. *Cell Tissue Res*. 2018 Mar; 371 (3): 489–503. doi: 10.1007/s00441-017-2737-2.
5. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul; 28 (3): 603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
6. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Бондарь В.Ю. Анализ антибиотикорезистентности клинических штаммов стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18 (S2): 19–20. [Granichnaya N.V., Zajtseva E.A., Bondar' V.Yu. Analiz antibiotikorezistentnosti klinicheskikh shtammov stafilokokkov, vydelennykh ot patsientov kardiokhirurgicheskogo stacionara. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2016; 18 (S2): 19–20. (in Russian)]
7. Rungelrath V., DeLeo ER. *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, and the interaction with human neutrophils. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Feb 20; 34 (6): 452–470. doi: 10.1089/ars.2020.8127.

## Информация об авторах

Коленчукова Оксана Александровна — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), Научно-исследователь-

8. Shahkarami F., Rashki A., Ghalehnoo Z. Susceptibility and plasmid profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S.aureus*. *Microbiol*. 2014 Jul; 7 (7): e16984. doi: 10.5812/jjm.16984. Epub 2014 Jul 1.
9. Löffler B., Tuchscher L., Niemann S. et al. *Staphylococcus aureus* persistence in non-professional phagocytes. *Int J Med Microbiol*. 2014 Mar; 304 (2): 170–6. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.011.
10. Swe P.M., Fischer K. A scabies mite serpin interferes with complement-mediated neutrophil functions and promotes staphylococcal growth. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jun 19; 8 (6): e2928. doi: 10.1371/journal.pntd.0002928. eCollection 2014 Jun.13.
11. Mulcahy M.E., McLoughlin R.M. Making the Most of the host; targeting the autophagy pathway facilitates. *Front Immunol*. 2021 Jun 16; 12: 667387. doi: 10.3389/fimmu.2021.667387. eCollection 2021.
12. Pozzi C., Lofano G., Mancini F. et al. Phagocyte subsets and lymphocyte clonal deletion behind ineffective immune response to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Rev*. 2015 Sep; 39 (5): 750–763. doi: 10.1093/femsre/fuv024.
13. Krogh A.Kh., Haaber J., Bochsén L. et al. Aggregating resistant *Staphylococcus aureus* induces hypocoagulability, hyperfibrinolysis, phagocytosis, and neutrophil, monocyte, and lymphocyte binding in canine whole blood. *Vet Clin Pathol*. 2018; 47 (4): 560–574. doi: 10.1111/vcp.12679.
14. Spaan A.N., Sureward B.G., Nijland R. et al. Neutrophils versus *Staphylococcus aureus*: a biological tug of war. *Annu Rev Microbiol*. 2013; 67: 629–650. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
15. Коленчукова О.А., Сарматова Н.И. Механизмы воздействия устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов. Антибиотики и химиотер. 2014; 59 (11–12): 20–23. [Kolenchukova O.A., Sarmatova N.I. Mekhanizmy vozdeystviya ustojchivykh k metitsillinu shtammov *Staphylococcus aureus* na funktsional'noe sostoyanie nejtrofil'nykh granulotsitov. *Antibiotiki i Khimioter*. 2014; 59 (11–12): 20–23. (in Russian)]

## About the authors

Oksana A. Kolenchukova — D. Sc. in biology, Associate Professor, Institute for Fundamental Biology and Biotechnologies of Siberian Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation

ский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация

*Беленюк Василий Дмитриевич* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация

*Vasily D. Belenuk* — Junior Researcher, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Krasnoyarsk, Russian Federation