

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ МИТОХОНДРИЙ CD4⁺T-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ

Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель К.В.

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Резюме. Митохондрии играют ключевую роль в жизненно важных функциях клетки: производстве энергии, метаболизме, клеточном дыхании, продукции активных форм кислорода, делении и гибели. Нарушение функций этих органелл ассоциировано с развитием различных заболеваний. Важными показателями состояния митохондрий являются их масса и мембранный потенциал. Для оценки этих параметров используют различные флуорохром-меченые зонды, которые можно детектировать методом проточной цитометрии. Возможность использования флуоресцентных митохондриальных красителей совместно с мечеными моноклональными антителами открывает широкие перспективы для изучения метаболических параметров разнообразных клеток иммунной системы. Целью данного исследования была оценка состояния митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии. Для демонстрации различий параметров митохондрий в качестве групп сравнения были взяты ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие антиретровирусную терапию (n = 21), и относительно здоровые добровольцы (n = 23). Объектом исследования служили мононуклеарные клетки, выделенные из периферической крови. Методом проточной цитометрии с использованием коммерческих митохондриально-селективных красителей MitoTracker Green и MitoTracker Orange были определены, соответственно, масса и заряд мембраны митохондрий в общем пуле CD4⁺T-лимфоцитов, а также в субпопуляциях наивных клеток и клеток памяти. Показано, что как у ВИЧ-инфицированных, так и неинфицированных субъектов масса и заряд митохондрий в наивных CD4⁺T-лимфоцитах ниже, чем в клетках памяти. Установлено, что по сравнению со здоровыми донорами у ВИЧ-инфицированных больных повышена масса митохондрий в общем пуле CD4⁺T-лимфоцитов и в субпопуляции клеток памяти, что, однако, не сопровождается ростом заряда мембраны органелл. Таким образом, цитофлюориметрическое определение массы и мембранного потенциала митохондрий с использованием красителей MitoTracker Green и MitoTracker Orange является относительно легким, быстрым и информативным способом предварительной оценки состояния органелл в клетках.

Ключевые слова: митохондрии, CD4⁺T-лимфоциты, проточная цитометрия

Адрес для переписки:

Королевская Лариса Борисовна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-83-34.
Факс: 8 (342) 280-92-11.
E-mail: bioqueen@mail.ru

Address for correspondence:

Korolevskaya Larisa B.
Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
614081, Russian Federation, Perm, Golev str., 13.
Phone: 7 (342) 280-83-34.
Fax: 7 (342) 280-92-11.
E-mail: bioqueen@mail.ru

Образец цитирования:

Л.Б. Королевская, Е.В. Сайдакова, К.В. Шмагель
«Оценка параметров митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 207-212.
doi: 10.46235/1028-7221-1106-FCA
© Королевская Л.Б. и соавт., 2022

For citation:

L.B. Korolevskaya, E.V. Saidakova, K.V. Shmagel "Flow cytometry assessment of mitochondrial indices in CD4⁺T cells from peripheral blood", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 207-212.
doi: 10.46235/1028-7221-1106-FCA
DOI: 10.46235/1028-7221-1106-FCA

FLOW CYTOMETRY ASSESSMENT OF MITOCHONDRIAL INDICES IN CD4⁺T CELLS FROM PERIPHERAL BLOOD

Korolevskaya L.B., Saidakova E.V., Shmagel K.V.

Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract. Mitochondria play a key role in the vital functions of the cell, i.e., energy production, metabolism, respiration, generation of reactive oxygen species, cell division and death. Impairment of these mitochondrial functions is associated with emergence of various diseases. Their amounts and membrane potential are important indices of the mitochondrial condition. To assess these parameters, various fluorochrome-labeled probes are used, which are detectable by flow cytometry. The opportunity of using fluorescent mitochondrial dyes, together with labeled monoclonal antibodies, opens up new prospects for studying the metabolic parameters in various immune cells. The aim of the present study was to assess the mitochondrial state in CD4⁺T lymphocytes by flow cytometry. To search for the differences in mitochondrial indexes, a group of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (n = 21) and healthy volunteers (n = 23) were compared. Mononuclear cells isolated from peripheral blood were under the study. Using flow cytometry and commercial mitochondria-selective dyes MitoTracker Green and MitoTracker Orange, we determined, respectively, the mitochondrial mass and membrane charge in the total CD4⁺T lymphocyte pool, as well as in the naive and memory cell subsets. It has been shown that the mitochondrial mass and charge in naive CD4⁺T lymphocytes are lower than in memory cells, both in HIV-infected and uninfected subjects. Moreover, we have established that the HIV-infected patients have an increased mitochondrial mass in total CD4⁺T lymphocyte pool and in their memory cell subset, as compared with healthy donors. That increase, however, was not accompanied by the higher membrane charge. Thus, the analysis of mitochondrial mass and membrane potential using flow cytometry and MitoTracker Green/MitoTracker Orange dyes is relatively easy, fast, and informative for preliminary assessment of the mitochondrial state.

Keywords: mitochondria, CD4⁺T lymphocytes, flow cytometry

Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы регуляции иммунной системы» (номер гос. регистрации АААА-А19-119112290007-7).

Введение

Митохондрии являются древнейшими органеллами клетки, участвующими в ее жизненно важных функциях, в том числе производстве энергии, обмене веществ, клеточном дыхании, продукции активных форм кислорода, пролиферации и гибели [2]. Необходимость удовлетворять метаболические и энергетические потребности клетки делает митохондрии динамичными: они способны к модификации формы и размера, в ходе чего могут изменяться масса и число органелл в клетке [2, 9]. Объем митохондрий может составлять до 20-25% от общего объема клетки. Важным показателем функционального состояния митохондрий является их трансмембранный потенциал. Он возникает при переносе протонов через комплексы электрон-транспортной цепи в межмембранное пространство и служит промежуточной формой хранения энергии, используемой аденозинтрифосфат (АТФ)-синтазой для

образования АТФ [10]. Нарушение функции митохондрий ассоциировано с воспалением, нейродегенеративными расстройствами, злокачественными заболеваниями, диабетом, старением [1].

Для исследования заряда и массы митохондрий используются флюорохром-меченые зонды, способные спонтанно проникать в клетку [4, 10]. Так, для оценки мембранного потенциала митохондрий применяют катионные липофильные красители [4]. Катионы притягиваются к отрицательному потенциалу, формируемому вдоль внутренней мембраны митохондрий, и, таким образом, предпочтительно накапливаются в функционально активных митохондриях [6, 10]. Как следствие, более поляризованные митохондрии будут содержать больше красителя [12]. С другой стороны, для определения массы митохондрий важно использовать красители, чувствительность которых не зависит от поляризационного статуса органелл [4]. Флюоресценция клеток, окрашенных таким типом реагентов, прямо пропорциональна содержанию в них митохондрий (массе органелл), что обеспечивается за счет ковалентного связывания красителя с белками митохондрий [4, 11].

Одним из методов детекции сигналов от флюорохром-меченых зондов, окрасивших митохондрии, является проточная цитометрия. Этот высокочувствительный, относительно легкий и быстрый метод позволяет исследовать суспензии клеток в режиме «поштучного» анализа. Кроме того, сочетание флюорохром-меченых зондов с окрашиванием поверхностных маркеров дает возможность оценить статус митохондрий в различных популяциях клеток, например Т-лимфоцитах различной степени зрелости. Это особенно актуально при изучении метаболических параметров клеток иммунной системы при ВИЧ-инфекции, аутоиммунных, онкологических заболеваниях. Для демонстрации различий параметров митохондрий в качестве групп сравнения были взяты ВИЧ-инфицированные и неинфицированные субъекты.

Целью данной работы было исследование состояния митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов методом проточной цитометрии.

Материалы и методы

Объектом исследования были мононуклеарные клетки, полученные из периферической крови ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих противовирусные препараты (ВИЧ⁺; n = 21), и относительно здоровых добровольцев (ВИЧ⁻; n = 23). Каждый участник подписал информированное согласие. План работы был одобрен этическим комитетом Пермского краевого центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (рег. № IRB00008964). Забор крови проводили в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА (Weihai Hongyu Medical Devices Co Ltd, Китай). Уровень вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови определяли набором Versant HIV-1 RNA 3,0 assay b на анализаторе Versant 440 (Siemens, Германия). Мононуклеарные клетки выделяли центрифугированием двукратно разведенной крови (раствор фосфатно-солевого буфера Дульбекко (DPBS); Gibco, США) в градиенте плотности Диаколл (1,077 г/мл; Диаэм, Россия). Выделенные клетки помещали в термоинактивированную эмбриональную телячью сыворотку (ЭТС; Biowest, Колумбия), содержащую 10% диметилсульфоксида (AppliChem, Германия), и подвергали контролируемому замораживанию в жидком азоте. Перед проведением исследования клетки размораживали.

Идентификацию жизнеспособных Т-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре Fortessa (Becton Dickinson, США) с применением моноклональных антител анти-CD3-AF700 (Becton Dickinson, США), анти-CD45RA-BV650 (Biolegend, США), анти-CD4-Qdot605 и витального красителя LIVE/DEAD[®]

Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit (Invitrogen, США). Субпопуляции CD45RA⁺ и CD45RA⁻CD4⁺T-лимфоцитов относили, соответственно, к наивным элементам и клеткам памяти.

С использованием митохондриально-селективных красителей MitoTracker™ Green FM и MitoTracker™ Orange CM-H2TMRos (Invitrogen, США) устанавливали массу и трансмембранный потенциал митохондрий соответственно. Краситель MT Green в виде нефлуоресцентного в водных растворах соединения спонтанно входит в клетку через поверхностную мембрану и избирательно накапливается в митохондриях. Оказавшись под внутренней мембраной митохондрий, реагент взаимодействует с остатками цистеина в составе митохондриальных белков, в результате чего переходит во флуоресцентную форму с максимумом эмиссии в зеленой области спектра [11]. Флуоресценция MT Green не зависит от трансмембранного потенциала митохондрий и прямо пропорциональна массе органелл [11]. Липофильный катионный краситель MT Orange (нефлуоресцентная восстановленная форма тетраметилрозамина) также спонтанно проникает через билипидные мембраны, в том числе поверхностную мембрану клетки, наружную и внутреннюю мембрану митохондрий; накапливается в зоне с высокой концентрацией протонов (под внутренней мембраной митохондрий), где окисляется до флуоресцентной формы [4]. Этот эффект сопровождается изменением свечения клетки: при снижении концентрации протонов (понижение мембранного потенциала) уменьшается накопление красителя и, как следствие, снижается интенсивность свечения. Растворы реагентов готовили согласно инструкциям производителя. К мононуклеарным клеткам вносили MT Green и MT Orange в конечных концентрациях 25 нМ и 500 нМ соответственно. После инкубации проб (+37 °С, 30 мин) клетки отмывали центрифугированием в DPBS. Осадок ресуспендировали в DPBS и окрашивали клетки поверхностными флюорохром-мечеными антителами и витальным красителем. После инкубации (30 мин, комнатная температура, защищенное от света место) клетки отмывали центрифугированием в избыточном объеме раствора DPBS/2% ЭТС. Осадок ресуспендировали в растворе DPBS/2% ЭТС и проводили цитофлюориметрический анализ.

Математическую обработку данных выполняли в программе FlowJo VX (FlowJo LLC, США). Статистический анализ осуществляли с использованием непараметрических методов. В выборке рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Достоверность различий определяли методом Манна-Уитни. Статистиче-

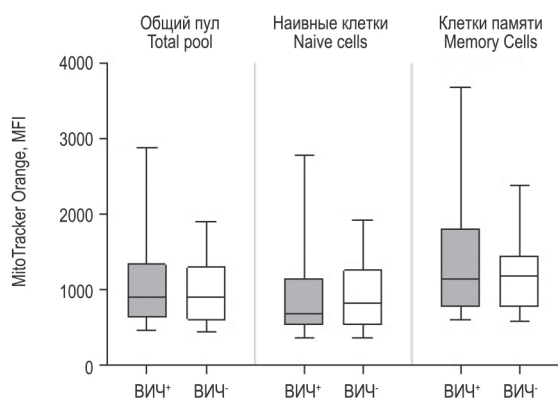


Рисунок 1. Оценка трансмембранного потенциала митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов с использованием красителя MitoTracker Orange

Примечание. По оси абсцисс указаны группы сравнения: ВИЧ-инфицированные (ВИЧ⁺) и неинфицированные (ВИЧ⁻) субъекты. По оси ординат показана медиана яркости флюоресценции (MFI: Median Fluorescence Intensity) MitoTracker Orange в клетках с функционально активными митохондриями. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), интерквартильные интервалы (прямоугольники) и 10-90%-ные размахи (вертикальные отрезки). Статистические расчеты выполнены по методу Манна–Уитни.

Figure 1. Assessment of mitochondrial transmembrane potential in CD4⁺T cells using the MitoTracker Orange dye

Note. The x-axis shows the comparison groups: HIV-infected (HIV⁺) and uninfected (HIV⁻) subjects. The y-axis shows the median fluorescence intensity (MFI: Median Fluorescence Intensity) of MitoTracker Orange in cells with functionally active mitochondria. Medians (horizontal lines within boxes), interquartile ranges (boxes), and 10-90% ranges (vertical bars) are shown. Statistical calculations were made using the Mann–Whitney method.

ские расчеты и построение графиков выполняли с использованием программы Statistica 6.

Результаты и обсуждение

ВИЧ-инфицированные пациенты более 3 лет получали антиретровирусную терапию (АРТ), эффективность которой подтверждалась подавлением репликации вируса: вирусная нагрузка ВИЧ в крови < 50 копий/мл (предел чувствительности тест-системы). Группы ВИЧ⁺ и ВИЧ⁻ были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Численность CD4⁺T-лимфоцитов у ВИЧ⁺ была существенно ниже, чем у здоровых лиц: 534 (438-656) мкл⁻¹ и 885 (772-1262) мкл⁻¹ ($p < 0,001$).

При исследовании трансмембранного потенциала и массы митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов было установлено следующее. Медиана интенсивности свечения потенциал-чувствительного

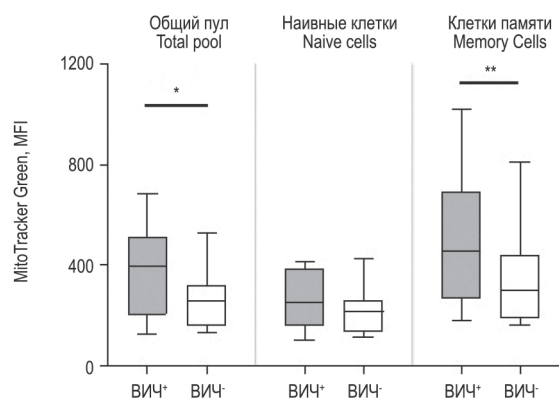


Рисунок 2. Исследование массы митохондрий в CD4⁺T-лимфоцитах с использованием красителя MitoTracker Green

Примечание. По оси абсцисс указаны группы сравнения: ВИЧ-инфицированные (ВИЧ⁺) и неинфицированные (ВИЧ⁻) субъекты. По оси ординат показана медиана яркости флюоресценции (MFI: Median Fluorescence Intensity) MitoTracker Green в клетках, содержащих краситель в матрице митохондрий. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), интерквартильные интервалы (прямоугольники) и 10-90% размахи (вертикальные отрезки). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (U-критерий Манна–Уитни).

Figure 2. Study of mitochondrial mass in CD4⁺T lymphocytes using MitoTracker Green dye

Note. The x-axis shows the comparison groups: HIV-infected (HIV⁺) and uninfected (HIV⁻) subjects. The y-axis shows the median fluorescence intensity (MFI: Median Fluorescence Intensity) of MitoTracker Green in cells containing the dye in the mitochondrial matrix. Medians (horizontal lines within boxes), interquartile ranges (boxes), and 10-90% ranges (vertical bars) are shown. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ (Mann–Whitney U test).

красителя МТ Orange у ВИЧ⁺ была сопоставима с таковой в группе ВИЧ⁻ ($p > 0,05$; рис. 1). Аналогичные данные были получены при оценке показателей в наивных элементах и клетках памяти ($p > 0,05$). При этом в последних заряд мембраны митохондрий был выше, что оказалось справедливым для обеих исследованных групп ($p < 0,05$).

Цитофлюориметрический анализ показал, что CD4⁺T-лимфоциты ВИЧ-инфицированных и неинфицированных субъектов существенно отличались способностью накапливать краситель МТ Green в митохондриях. Средняя интенсивность свечения клеток в группе ВИЧ⁺ была выше, чем у ВИЧ⁻ ($p < 0,05$; рис. 2), что свидетельствовало о более высокой массе митохондрий в CD4⁺T-лимфоцитах ВИЧ-зараженных лиц. При этом, хотя медиана яркости свечения МТ Green в наивных CD4⁺T-клетках у ВИЧ⁺ была выше соот-

ветствующей величины, установленной у ВИЧ, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). В отличие от наивных элементов CD4⁺T-лимфоциты памяти накапливали больше МТ Green в митохондриях, что проявлялось увеличением флуоресценции клеток. Этот эффект был отмечен как у ВИЧ⁺ ($p < 0,01$), так и в группе ВИЧ⁻ ($p < 0,05$). Вместе с тем сниженная относительно ВИЧ⁺ интенсивность свечения красителя в CD4⁺T-лимфоцитах памяти здоровых лиц свидетельствовала о более высокой массе митохондрий в данной субпопуляции клеток у ВИЧ-позитивных субъектов ($p < 0,01$).

Таким образом, в настоящей работе нами показана возможность использования митохондриально-селективных красителей MitoTracker Green и MitoTracker Orange для относительно быстрой оценки состояния митохондрий методом проточной цитометрии. Нами установлено, что у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровыми донорами увеличена масса митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов, что, однако, не сопровождается ростом мембранного потенциала органелл. Ранее рядом авторов также не было выявлено отличий между показателями мембранного потенциала митохондрий CD4⁺T-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных субъектов, находящихся на АРТ, и здоровых лиц [8, 14]. При этом если одни исследователи отмечали отсутствие различий в массе митохондрий CD4⁺T-клеток [8], то другие, напротив, указывали на более высокую массу органелл у ВИЧ-позитивных больных, получающих АРТ [14].

Необходимо отметить, что оба использованных нами красителя обладают не только ранее описанными преимуществами, но и недостатками. Так, MitoTracker Green связывается с белками, локализованными на внутренней мембране органелл и, по-видимому, интенсивность свечения клетки после окрашивания данным реагентом будет в большей мере коррелировать с площадью поверхности внутренней мембраны, чем

с общей массой митохондрий [4, 11]. Это может быть критически важным, поскольку не только разные клетки отличаются составом мембранных белков и их расположением, но и одинаковые клетки могут иметь различное метаболическое состояние [13]. Более того, было показано, что трансмембранные АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АТФ-binding cassette transporters, ABC), выводящие из клетки различные субстраты, обладают способностью выкачивать краситель MitoTracker Green из CD4⁺T-лимфоцитов [5].

Исходя из вышеизложенного, для более корректной оценки состояния митохондрий методом проточной цитометрии (в дополнение к определению массы и заряда органелл) необходимо также исследовать их функциональные параметры. К таковым можно, например, отнести уровень продукции митохондриями активных форм кислорода; выход в цитоплазму цитохрома при нарушении проницаемости мембраны органелл; определение митохондриального транскрипционного фактора А (mitochondrial transcription factor A, TFAM) – белка, связанного с транскрипцией и репликацией митохондриальной ДНК [3, 7, 8]. Для цитофлуориметрического исследования этих параметров существуют различные флуорохром-меченые зонды.

Заключение

Таким образом, нами показано, что по сравнению со здоровыми донорами у ВИЧ-инфицированных субъектов повышена масса митохондрий в общем пуле CD4⁺T-лимфоцитов и в субпопуляции клеток памяти. Вместе с тем увеличение массы органелл не сопровождается ростом заряда мембраны митохондрий. В целом, цитофлуориметрическое определение массы и мембранного потенциала митохондрий с использованием митохондриально-селективных красителей MitoTracker Green и MitoTracker Orange является относительно легким, быстрым и информативным способом предварительной оценки состояния органелл в клетках.

Список литературы / References

1. Annesley S.J., Fisher P.R. Mitochondria in health and disease. *Cells*, 2019, Vol. 8, no. 7, pp. 680-687.
2. Breda C.N.S., Davanzo G.G., Basso P.J., Saraiva Camara N.O., Moraes-Vieira P.M.M. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.*, 2019, Vol. 26, pp. 101255-101272.
3. Campos C.B., Paim B.A., Cosso R.G., Castilho R.F., Rottenberg H., Vercesi A.E. Method for monitoring of mitochondrial cytochrome c release during cell death: Immunodetection of cytochrome c by flow cytometry after selective permeabilization of the plasma membrane. *Cytometry A*, 2006, Vol. 69, no. 6, pp. 515-523.
4. Cottet-Rousselle C., Ronot X., Leverve X., Mayol J.F. Cytometric assessment of mitochondria using fluorescent probes. *Cytometry A*, 2011, Vol. 79, no. 6, pp. 405-425.
5. Dimeloe S., Frick C., Fischer M., Gubser P.M., Razik L., Bantug G.R., Ravon M., Langenkamp A., Hess C. Human regulatory T cells lack the cyclophosphamide-extruding transporter ABCB1 and are more susceptible to cyclophosphamide-induced apoptosis. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 12, pp. 3614-3620.

6. Fan H.H., Tsai T.L., Dzhagalov I.L., Hsu C.L. Evaluation of mitochondria content and function in live cells by multicolor flow cytometric analysis. *Methods Mol. Biol.*, 2021, Vol. 2276, pp. 203-213.
7. Kauffman M.E., Kauffman M.K., Traore K., Zhu H., Trush M.A., Jia Z., Li Y.R. MitoSOX-based flow cytometry for detecting mitochondrial ROS. *React. Oxyg. Species (Apex)*, 2016, Vol. 2, no. 5, pp. 361-370.
8. Masson J.J.R., Murphy A.J., Lee M.K.S., Ostrowski M., Crowe S.M., Palmer C.S. Assessment of metabolic and mitochondrial dynamics in CD4⁺ and CD8⁺ T cells in virologically suppressed HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 8, e0183931. doi: 10.1371/journal.pone.0183931.
9. Perry C.G.R., Hawley J.A. Molecular basis of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: historical advances, current knowledge, and future challenges. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2018, Vol. 8, no. 9, a029686. doi: 10.1101/cshperspect.a029686
10. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide. *Biotechniques*, 2011, Vol. 50, no. 2, pp. 98-115.
11. Presley A.D., Fuller K.M., Arriaga E.A. MitoTracker Green labeling of mitochondrial proteins and their subsequent analysis by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2003, Vol. 793, no. 1, pp. 141-150.
12. Solaini G., Sgarbi G., Lenaz G., Baracca A. Evaluating mitochondrial membrane potential in cells. *Biosci. Rep.*, 2007, Vol. 27, no. 1-3, pp. 11-21.
13. Sun H., Li X. Metabolic reprogramming in resting and activated immune cells. *Metabolomics (Los Angel.)*, 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 188-194.
14. Yu F., Hao Y., Zhao H., Xiao J., Han N., Zhang Y., Dai G., Chong X., Zeng H., Zhang F. Distinct mitochondrial disturbance in CD4⁺T and CD8⁺T cells from HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2017, Vol. 74, no. 2, pp. 206-212.

Авторы:

Королевская Л.Б. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Сайдакова Е.В. — д.б.н., заведующая лабораторией молекулярной иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Шмагель К.В. — д.м.н., заведующий лабораторией экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

Authors:

Korolevskaya L.B., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Saidakova E.V., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Immunology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Shmagel K.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Поступила 11.05.2022
Принята к печати 28.05.2022

Received 11.05.2022
Accepted 28.05.2022