

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС**

Скупневский С. В.<sup>1</sup>,

Пухаева Е. Г.<sup>1</sup>,

Бадтиев А. К.<sup>1</sup>,

Руруа Ф. К.<sup>1</sup>,

Батагова Ф. Э.<sup>1</sup>,

Фарниева Ж. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, 362025

**THE FEATURES OF DEVELOPING RAT AUTOIMMUNE PATHOLOGY WITH MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION**

Skupnevskii S.V.<sup>a</sup>,

Pukhaeva E.G.<sup>a</sup>,

Badtiev A.K.<sup>a</sup>,

Rurua F.K.<sup>a</sup>,

Batagova F.E.<sup>a</sup>,

Farnieva ZH.G.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Biomedical Investigations - the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of RAS, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RNO-Alania, 362025, Russian Federation

**Резюме.** Центральная роль митохондрий в процессах энергообеспечения и реализации клеточной смерти выводит указанные органеллы в качестве одного из перспективных объектов исследования патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Цель: изучить особенности патогенеза в условиях адьювант-индуцированной аутоиммунной патологии на фоне митохондриальных нарушений у крыс. *Материалы и методы:* крысы линии *Wistar*, разделенные на группы негативного контроля (растворитель), позитивного контроля (однократное подкожное введение полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) из расчета 0,1 мл/200 г веса), опытную (введение ПАФ 0,1 мл/200 г веса и через 5 недель купризон 0,2 % по массе от корма). По окончании эксперимента (7 недель) животных тестировали в модели «открытое поле», усыпляли и проводили забор биоматериала для определения массовых коэффициентов внутренних органов, гематологических и гистологических исследований. Рассчитывали среднее, стандартную ошибку среднего; сравнение гипотез проводили по парному критерию Стьюдента. *Результаты:* в условиях нарушения иммунологической толерантности у крыс выявлен резко сниженный набор массы тела за исследуемый период (негативный контроль +74,7 г, позитивный контроль +10,3 г), на фоне модельной дисфункции митохондрий отмечено общее снижение массы на 6,7 г. Значения массовых коэффициентов свидетельствуют об относительной редукции массы печени, почек, селезенки и тимуса у экспериментальных животных. Количество лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ): негативный контроль  $8,68 \pm 0,37$ , позитивный контроль  $10,98 \pm 1,03$  ( $p < 0,05$ ), опыт  $12,28 \pm 0,63$  ( $p < 0,001$ ). В лейкоцитарной формуле и красном ростке существенных изменений не выявлено. На фоне модельной аутоиммунной патологии количество тромбоцитов увеличилось на 22,5% ( $p < 0,05$ ), а в условиях введения купризона – снизилось на 6,3 % (относительно негативного контроля). Митохондриальная дисфункция явилась причиной резкого снижения двигательной активности у крыс: количество пересеченных секторов у

животных позитивного контроля составило  $55,50 \pm 6,91$ , у опытных  $44,50 \pm 3,60$  (при сравнении между группами  $p < 0,001$ ). Позитивный контроль: в селезёнке выявлено разрастание лимфатических узелков, просветление герминативных центров, уплотнение стенок пульпарных и центральных артерий; в красной пульпе обнаруживались единичные очаги кровоизлияний. Опыт: различная по степени выраженности атрофия лимфоидных фолликулов (относительно группы негативного и позитивного контролей), в красной пульпе многочисленные очаги кровоизлияний с гемосидерозом. *Заключение:* дисфункция митохондрий сопровождается усилением патогенетических признаков аутоиммунной патологии, что может служить одним из ключей к пониманию механизмов развития заболеваний иммунной системы.

**Ключевые слова:** адъювант Фрейнда; аутоиммунный ревматоидный артрит, иммунопатологический процесс, купризон, механизм аутоиммунной патологии, митохондриальная дисфункция.

**Abstract.** The central role of the mitochondria in energy supply and cell death determines highlight these organelles as one of the promising objects for investigating pathogenesis of immune-mediated inflammatory disorders. The aim: to study features of pathogenesis in rat adjuvant-induced autoimmune pathology separately and in combination with mitochondrial disorders. *Materials and methods:* Wistar rats were divided into groups of negative control (solvent), positive control (single subcutaneous injection of complete Freund's adjuvant (CAF) at dose of 0.1 ml/200 g body weight), experimental (CAF 0.1 ml/ 200 g body weight and 5 weeks later – with cuprizone 0.2% per feed weight). At the end of experiment (7 weeks), animals were tested in the "open field" model, euthanized, and biomaterial was collected to measure the relative mass coefficients of internal organs, hematological and histological studies. We calculated the mean, standard error of the mean; comparison of hypotheses was carried out by paired Student's *t*-test. *Results:* in case

of impaired immunological tolerance there was detected reduced rat body weight gain during the study period (negative control +74.7 g, positive control +10.3 g) along with modelled mitochondrial dysfunction, a general decrease in weight by 6.7 g was noted. The magnitude of mass coefficients indicate a relative reduction in mass of liver, kidneys, spleen and thymus in experimental animals. The leukocyte counts ( $\times 10^9/L$ ) are as follows: negative control –  $8.68 \pm 0.37$ , positive control –  $10.98 \pm 1.03$  ( $p < 0.05$ ), experimental group –  $12.28 \pm 0.63$  ( $p < 0.001$ ). No significant changes were found in the leukocyte formula and the red cell lineage. During modelled autoimmune pathology, platelet count increased by 22.5% ( $p < 0.05$ ), whereas after cuprizone was administered it decreased by 6.3% (relative to the negative control). Mitochondrial dysfunction caused an abrupt decrease in motor activity in rats: the number of crossed sectors in positive control animals was  $55.50 \pm 6.91$ , experimental group –  $44.50 \pm 3.60$  (inter-group comparison,  $p < 0.001$ ). Positive control: enlarged lymphatic nodules were found in the spleen, germinal center clarification, wall thickening of the pulpal and central arteries; single foci of hemorrhages in the red pulp. Experimental group: atrophy of lymphoid follicles of varying severity (relative to the groups of negative and positive controls), numerous foci of hemorrhages with hemosiderosis in the red pulp. *Conclusion:* mitochondrial dysfunction is accompanied by augmented pathogenetic signs of autoimmune pathology, which can serve as one of the keys to understanding the mechanisms of human autoimmunity.

**Keywords:** autoimmune rheumatoid arthritis; cuprizone; Freund's adjuvant; immunopathological process; mechanism of autoimmune pathology; mitochondrial dysfunction.

1           **Введение.** Интерес к изучению митохондрий в патогенезе  
2 аутоиммунных заболеваний обусловлен их центральной ролью в реализации  
3 механизмов клеточной смерти и в поддержании энергетического баланса,  
4 который резко изменяется после активации клеток иммунной системы. В  
5 работе [4] отмечается, что иммунная стимуляция приводит к высоким  
6 энергетическим затратам, в лимфоцитах кардинальным образом  
7 перестраивается метаболическая программа и происходит переход от  
8 окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Результатом  
9 перепрограммирования является 10-100-кратный выигрыш в скорости  
10 наработки АТФ [1], что позволяет осуществлять эффективную пролиферацию,  
11 дифференцировку и клональную экспансию клеток.

12           Митохондрии могут выступать триггерами в реакциях иммунного  
13 ответа, поскольку содержащиеся в них *N*-формильные пептиды и  
14 неметилованные CpG-сайты митохондриальной ДНК воспринимаются как  
15 чужеродные паттернраспознающими рецепторами системы врожденного  
16 иммунитета, играя роль аларминов или DAMP (damage-associated molecular  
17 pattern) [2]. В этой связи в основе одного из механизмов формирования  
18 порочных кругов в патогенезе аутоиммунных заболеваний может лежать  
19 выход в кровь компонентов митохондриального матрикса вследствие  
20 иммуновоспалительных процессов, обуславливающих нарушение  
21 целостности клеточных мембран.

22           В работе [3] авторы отмечают, что немаловажную роль в  
23 функционировании иммунной системы играют активные формы кислорода  
24 (АФК). В частности, вырабатываемые в митохондриях АФК, выступают в  
25 качестве мессенджеров, обеспечивают активацию основных  
26 иммунокомпетентных клеток, продукцию провоспалительных цитокинов и  
27 влияют на течение воспалительной реакции [3, 8]. Реакции адаптивного  
28 иммунитета, включая регуляцию функций Т-лимфоцитов, также протекают  
29 при участии АФК, вырабатываемых в митохондриях [7]. Нарушение

30 окислительно-восстановительного баланса и избыточное производство АФК  
31 может выступать в качестве одной из ведущих причин возникновения  
32 аутоиммунных заболеваний [9]. Углубление знаний о роли митохондрий в  
33 этиопатогенезе иммунной системы может помочь раскрыть причинно-  
34 следственные связи в механизме заболеваний, объединяемых в  
35 иммуновоспалительный континуум, и открыть новые перспективы для  
36 таргетной терапии.

37 **Цель** – изучить особенности патогенеза в условиях адъювант-  
38 индуцированной аутоиммунной патологии на фоне митохондриальных  
39 нарушений.

40 Исследования проведены на самцах крыс линии *Wistar* с исходной  
41 массой тела  $242 \pm 8$  г. Животных приобретали в ФГУП «Питомник  
42 лабораторных животных «Рапполово». Доступ к воде и пище *ad libitum*. Все  
43 животные были рандомизировано разделены на 3 группы по 6 особей в  
44 каждой. Первая: негативный контроль – введение растворителей; вторая:  
45 позитивный контроль – однократное подкожное введение полного адъюванта  
46 Фрейнда (Difco Laboratories) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела; третья:  
47 опыт – введение ПАФ по схеме, аналогичной для группы №2, а с пятой недели  
48 кормление предварительно измельченными гранулами экструдированного  
49 корма, содержащего 0,2 % по массе купризонна. По окончании эксперимента (7  
50 недель) животных усыпляли в CO<sub>2</sub>-боксе и из сердца отбирали кровь для  
51 гематологического анализа (Abacus Vet 5 (Diatron)).

52 В течение всего эксперимента еженедельно велся мониторинг массы  
53 тела животных, а перед его завершением крыс тестировали в модели  
54 «открытое поле» (ООО «НПК Открытая наука») в течение 3 мин.  
55 Регистрировали общую двигательную активность (пересечение секторов  
56 всеми лапами), общую вертикальную двигательную активность (стойки с  
57 опорой и без неё), количество обнюхиваний/заглядываний в норку.

58 После эвтаназии животных вскрывали и определяли массу органов:  
59 печени, почек, селезёнки и тимуса. Массовые коэффициенты рассчитывали  
60 исходя из веса животных. Селезёнку помещали в 10 % нейтральный раствор  
61 формалина и подвергали гистологической проводке после предварительной  
62 фиксации в течение 72 ч. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и  
63 анализировали при увеличении 10x20 с помощью системы визуализации Evos  
64 7000 (Thermo Fisher Scientific).

65 При работе с грызунами придерживались правил и этических норм,  
66 описанных в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных,  
67 используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18  
68 марта 1986 года) и с разрешения этического комитета при Институте  
69 биомедицинских исследований РАН.

70 Статистическую обработку проводили в программе Excel, рассчитывая  
71 среднее значение и стандартную ошибку среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение гипотез  
72 осуществляли по парному критерию Стьюдента. Значимыми считали различия  
73 при  $p < 0,05$ .

74 Введение животным ПАФ, представляющего собой водно-масляную  
75 эмульсию, содержащую в своём составе термически инактивированные  
76 бактерии *M. tuberculosis*, сопровождалось нарушением иммунной  
77 толерантности и развитием аутоиммунной патологии. Её следствием явилось  
78 снижение массы тела экспериментальных животных, которое более ярко  
79 проявилось у крыс, получавших митохондриальный токсикант – купризон [10]  
80 (табл. 1).

81 Прирост массы за экспериментальный период у интактных животных  
82 протекал равномерно, в среднем +12,6 г за неделю. Введение ПАФ привело к  
83 резкому сокращению набора массы – в первые пять недель до +2,8 г, а затем  
84 выявилась отрицательная динамика -1,0 г в группе позитивного контроля и -  
85 6,3 г в опытной группе, которая начала получать с кормом хелатор ионов меди,  
86 служащей кофактором цитохром-с-оксидазы [6]. Конечным следствием

87 нарушения энергопродукции в митохондриях явилась более резкая потеря  
88 массы у крыс опытной группы по сравнению с животными позитивного  
89 контроля. Анализ значений массовых коэффициентов показал, что на фоне  
90 формируемой патологии произошло относительное уменьшение массы  
91 жизненно важных органов, выполняющих метаболическую, выделительную и  
92 иммунную функцию.

93 Адьювант-индуцированный аутоиммунный воспалительный процесс  
94 сопровождался достоверным повышением уровня лейкоцитов в крови. При  
95 этом важно подчеркнуть, что на фоне купризона выраженность реакций со  
96 стороны клеточного звена иммунной системы оказалась выше. Значительных  
97 различий в лейкоцитарной формуле контрольных и экспериментальных групп  
98 не выявлено: лимфоциты определялись в диапазоне 63-65 %, моноциты 3-4 %,   
99 нейтрофилы 31-34 %. Различия между крайними значениями для эритроцитов  
100 не превысили 6 %, а статистическая проверка гипотезы показала, что все  
101 средние значения принадлежат к одной совокупности. При этом качественный  
102 состав эритроцитов изменялся незначительно: пределами цветового  
103 показателя служили значения 0,49-0,51. Наиболее выраженные сдвиги  
104 затронули мегакариоцитарный росток: количество кровяных пластинок у  
105 животных позитивного контроля увеличилось на 22,5 % относительно  
106 негативного контроля, а в опытной – наоборот, уменьшилось на 6,3 %.  
107 Последнее обстоятельство может объясняться дефектами в работе  
108 тромбоцитарных митохондрий и сокращением времени их жизни и  
109 циркуляции в кровяном русле.

110 Значительным изменениям подверглись характер и структура поведения  
111 экспериментальных животных. Снижение общей локомоторной активности  
112 может быть объяснено одним из проявлений ПАФ – индукцией и  
113 последующим развитием аутоиммунного ревматоидного артрита [5]. В этом  
114 аспекте двигательные паттерны могут быть использованы в качестве  
115 чувствительного индикатора, отражающего течение и глубину системного



116 воспалительного процесса. Здесь также проявилась общая закономерность:  
117 объем двигательной активности и выраженность исследовательского рефлекса  
118 у животных с митохондриальной патологией снизился, а различия между  
119 опытной группой и позитивным контролем оказались статистически  
120 значимыми.

121 Изменения, затронувшие один из органов иммунной системы, –  
122 селезёнку, отражены – на рис. 1.

123 Во всех случаях гистоархитектоника селезёнки не нарушена. Ткани  
124 животных из группы негативного контроля характеризовались нормальным  
125 строением всех структурно-функциональных зон; в отдельных случаях  
126 выявлялся венозный застой. Для животных позитивного контроля  
127 характерным оказалось разрастание лимфатических узелков, просветление  
128 герминативных центров, уплотнение стенок пульпарных и центральных  
129 артерий; в красной пульпе обнаруживались единичные очаги кровоизлияний.  
130 Степень дистрофических изменений от умеренной до выраженной. На  
131 гистологических препаратах у крыс опытной группы в качестве характерных  
132 признаков можно отметить различную по выраженности атрофию  
133 лимфоидных фолликулов (относительно группы негативного и позитивного  
134 контролей), в красной пульпе многочисленные очаги кровоизлияний с  
135 гемосидерозом; синусы расширены. Спектр дистрофических изменений от  
136 выраженной до тяжёлой степени.

137 Таким образом, усугубление течения аутоиммунной патологии на фоне  
138 дисфункции митохондрий позволяет выделить их в качестве одного из  
139 ключевых звеньев в механизме иммунно-воспалительных заболеваний, а  
140 разработка высокоэффективной терапии должна включать восстановление и  
141 поддержание энергетического баланса организма.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Результаты клинико-лабораторных исследований и поведенческих реакций животных.

**Table 1.** Results of laboratory studies and behavioral reactions of animals.

Анализируемый параметр parameter analyzed	Стат. Показатель и Stat. indicators	Негативный контроль Negative control	Позитивный контроль Positive control	Опыт experiment
Масса тела, г Body weight, g				
Изменение (7 нед.) Change (7 weeks)		+74,70	+10,30	-6,70
Массовые коэффициенты Mass coefficients				
Печень Liver	M±m	38,70±2,31	32,50±0,37	31,80±0,85
	p		<0,05 <sup>#</sup>	<0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Почки Kidneys	M±m	6,78±0,30	6,13±0,07	6,41±0,19
	p		>0,05 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Селезенка Spleen	M±m	2,73±0,51	2,55±0,18	2,55±0,15
	p		>0,05 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Тимус Thymus	M±m	1,05±0,07	1,10±0,19	1,01±0,12
	p		>0,05 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Гематологические показатели Hematological parameters				
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, x10 <sup>9</sup> /L	M±m	8,68±0,37	10,98±1,03	12,28±0,63
	p		<0,05 <sup>#</sup>	<0,001 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л Erythrocytes, x10 <sup>12</sup> /L	M±m	8,60±0,17	8,93±0,19	9,12±0,20
	p		>0,05 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Гемоглобин, г/л	M±m	14,54±0,14	15,28±0,30	14,88±0,32

Немоглобин, g/L	p		<0,001 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л Platelets, x10 <sup>9</sup> /L		511,33±52,99	626,50±33,19	479,00±29,49
			<0,05 <sup>#</sup>	>0,05 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Поведенческие параметры Behavioral parameters				
Горизонтальная двигательная активность Horizontal movement	M±m	104±9,00	55,50±6,91	44,50±3,60
	p		<0,001 <sup>#</sup>	<0,001 <sup>##</sup> <0,001 <sup>###</sup>
Вертикальная двигательная активность Vertical motor activity	M±m	37,33±8,03	15,50±0,96	15,83±2,29
	p		<0,01 <sup>#</sup>	<0,01 <sup>##</sup> >0,05 <sup>###</sup>
Обнюхивание отверстий hole sniffing	M±m	17,50 ±0,74	12,00±1,32	5,00±0,97
			<0,01 <sup>#</sup>	<0,001 <sup>##</sup> <0,001 <sup>###</sup>

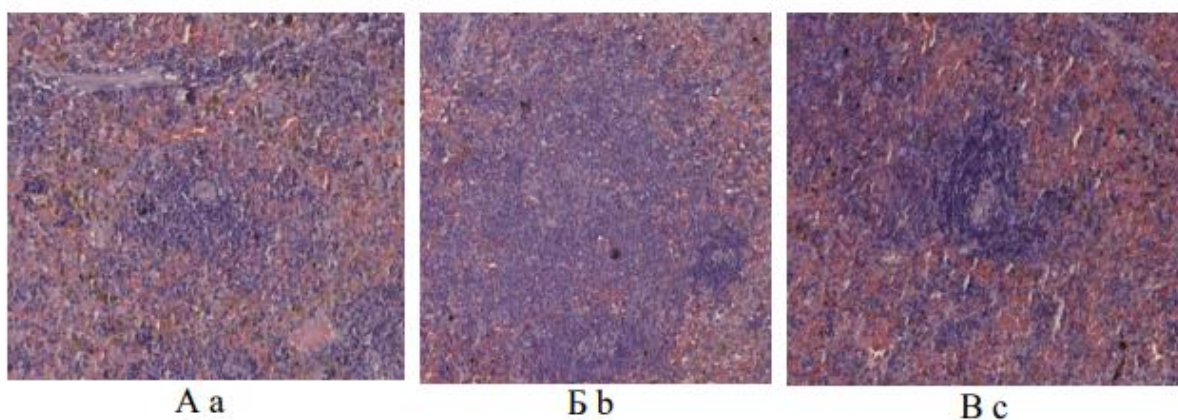
**Примечания:** сравнение между: <sup>#</sup> - негативным и позитивным контролями; <sup>##</sup> - негативным контролем и опытом; <sup>###</sup> - позитивным контролем и опытом.

**Notes:** comparison between: <sup>#</sup> - negative and positive controls; <sup>##</sup> - negative control and experiment; <sup>###</sup> - positive control and experiment.

**РИСУНКИ**

**Рисунок. 1.** Микрофотографии селезенки крысы: лимфоидные узелки и участки красной пульпы (увеличение 10x20): А) негативный контроль; Б) позитивный контроль; В) опыт.

**Figure. 1.** Micrographs of the rat spleen: lymphoid nodules and areas of red pulp (magnification 10x20): a) negative control; b) positive control; c) experiment.



## МЕТАДАННЫЕ

Автор для корреспонденции: Пухаева Елена Георгиевна; e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru)

The author for correspondence: Elena Georgievna Pukhaeva; e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru)

### Сведения об авторах

**Скупневский Сергей Валерьевич** (Владикавказ, Россия) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [dreammas@yandex.ru](mailto:dreammas@yandex.ru); тел: +7(988) 871-55-28, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6233-5944>)

**Пухаева Елена Георгиевна** (Владикавказ, Россия) – младший научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru); тел: +7(928) 491-16-91, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0850-2537>)

**Бадтиев Алибек Кирилович** (Владикавказ, Россия) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [abadatiev@yandex.ru](mailto:abadatiev@yandex.ru); тел: + (918) 834-07-33, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5850-5173>)

**Руруа Фатима Карловна** (Владикавказ, Россия) - младший научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru); тел: +7(961)822-14-23, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9424-0467>)

**Батагова Фатима Эльбрусевна** (Владикавказ, Россия) - младший научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [anechca2003@mail.ru](mailto:anechca2003@mail.ru); тел: +7(963) 177-35-17, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9105-0350>)

**Фарниева Жанна Григорьевна** (Владикавказ, Россия) - младший научный сотрудник Института биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН (362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru); тел: +7(928) 481-14-27, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9154-4729>)

#### **Author information**

**Sergey V. Skupnevskiy**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [dreammas@yandex.ru](mailto:dreammas@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-5944>

**Elena G. Pukhaeva**, Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of RAS; e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0850-2537>

**Alibec K. Badtiev**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of RAS; e-mail: [abadtiev@yandex.ru](mailto:abadtiev@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5850-5173>

**Fatima K. Rurua**, Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Russian Journal of Infection and Immunity

Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of RAS;  
e-mail: medgenetika435@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-0467>

**Fatima E. Batagova**, Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Postgraduate of the Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of RAS; e-mail: anechca2003@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9105-0350>

**Zhanna G. Farnieva**, Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Postgraduate of the Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of RAS; e-mail: medgenetika435@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9154-4729>

**ORCID authors:**

1. **Skupnevskii S.:** <https://orcid.org/0000-0002-6233-5944>
2. **Batagova F.:** <https://orcid.org/0000-0001-9105-0350>
3. **Pukhaeva E.:** <https://orcid.org/0000-0003-0506-7776>
4. **Rurua F.:** <https://orcid.org/0000-0001-9424-0467>
5. **Farnieva Zh.:** <https://orcid.org/0000-0002-9154-4729>
6. **Badtiev A.:** <https://orcid.org/0000-0001-5850-5173>

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

**Особенности развития аутоиммунной патологии в условиях митохондриальной дисфункции у крыс**

**The features in development of autoimmune pathology with mitochondrial dysfunction in rats**

Д.б.н., в.н.с. С.В. Скупневский, м.н.с. Е.Г. Пухаева, к.б.н., с.н.с. А.К. Бадтиев, м.н.с. Ф.К. Руруа, м.н.с. Ф.Э. Батагова, м.н.с. Ж.Г. Фарниева

Doctor of Biological Sciences S.V. Skupnevskii, junior researcher E.G. Pukhaeva, Doctor of Philosophy A.K. Badtiev, junior researcher F.K. Rurua, junior researcher F.E. Batagova, junior researcher ZH.G. Farnieva

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр РАН», г. Владикавказ, 362025

Institute of Biomedical Investigations - the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of RAS, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RNO-Alania, 362025, Russian Federation

*Особенности аутоиммунной патологии*

*Features of autoimmune pathology*

**Ключевые слова:** адъювант Фрейнда; аутоиммунный ревматоидный артрит, иммунопатологический процесс, купризон, механизм аутоиммунной патологии, митохондриальная дисфункция.

**Key words:** autoimmune rheumatoid arthritis; cuprizone; Freund's adjuvant; immunopathological process; mechanism of autoimmune pathology; mitochondrial dysfunction.

Автор для корреспонденции: Пухаева Елена Георгиевна; e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru)

The author for correspondence: Elena Georgievna Pukhaeva; e-mail: [medgenetika435@yandex.ru](mailto:medgenetika435@yandex.ru)



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Будихина А.С., Пащенко М.В. Роль гликолиза в иммунном ответе // Иммунология. 2021. Т. 42, №1. С. 5–20.	<b>Budikhina A.S., Pashchenkov M.V. Rol' glikoliza v immunnom otvete. Immunology. 2021, vol.42, no.1. pp. 5–20. (In Russ.)</b>	doi: <a href="https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20">10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20</a>
2.	Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепочкина А.В., Великанова Е.А., Корнелюк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, №3. С. 134–143.	<b>Grigor'ev E.V., Salakhov R.R., Golubenko M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Radivilko A.S., Tsepokina A.V., Velikanova E.A., Kornelyuk R.A., Ivkin A.A. Mitochondrial DNA as a candidate DAMP in critical conditions. Bulletin of Siberian Medicine. 2019, vol. 18, no. 3. pp. 134–143. (In Russ.)</b>	doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-134–143
3.	Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пащенко М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных	<b>Pinegin B.V., Vorob'eva N.V., Pashchenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive</b>	doi: <a href="https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229">10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229</a>

	активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология. 2018. Т. 39, №4. С. 221-229.	<i>oxygen species in the activation of innate immunity. Immunology. 2018, vol. 39, no. 4. pp. 221-229. (In Russ.)</i>	
4.	Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Биохимическая гетерогенность Т-лимфоцитов // Вестник ВГМУ. 2018. Том 17, № 6. С. 7-17.	<b>Sheibak V.M., Pavlyukovets A.Yu.</b> <i>Biochemical heterogeneity of T-lymphocytes. Vestnik VSMU. 2018, vol. 17, no. 6. pp. 7-17. (In Russ.)</i>	doi: 10.22263/2312-4156.2018.5.7
5.	Abdel El-Gaphar OAM, Abo-Youssef AM, Abo-Saif AA. Effect of Losartan in Complete Freund's Adjuvant -Induced Arthritis in Rats. Iran J Pharm Res. 2018, vol. 17, no. 4, pp. 1420-1430.		
6.	Close H. Zischka C. Einer Mitochondrial copper homeostasis and its derailment in Wilson disease Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2018, vol. 102, pp. 71-75.		

7.	Rashida Gnanaprakasam JN, Wu R, Wang R. Metabolic Reprogramming in Modulating T Cell Reactive Oxygen Species Generation and Antioxidant Capacity. <i>Front Immunol.</i> 2018, vol. 16, no. 9, P. 1075.		doi: 10.3389/fimmu.2018.01075
8.	Shekhova E. Mitochondrial reactive oxygen species as major effectors of antimicrobial immunity. <i>PLoS Pathog.</i> 2020, vol. 16, no. 5, P. 1008470.		doi: 10.1371/journal.ppat.1008470
9.	Tavassolifar MJ., Vodjgani M., Salehi Z., Izad M. “The Influence of Reactive Oxygen Species in the Immune System and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. <i>Autoimmune diseases.</i> 2020, vol. 2020, P. 5793817.		doi:10.1155/2020/5793817

10.	Varhaug KN, Kråkenes T, Alme MN, Vedeler CA, Bindoff LA. Mitochondrial complex IV is lost in neurons in the cuprizone mouse model. Mitochondrion. 2020, vol. 50, pp. 58-62.		doi: 10.1016/j.mito.2019.09.003
-----	---	--	------------------------------------