

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА ТЕПЛОКРОВНЫХ К ГИПОКСИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В МОДЕЛИ АДЬЮВАНТ- ИНДУЦИРОВАННОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Саламова Ф.Э., Дзгоев С.Г., Купеева А.М.

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Резюме. Гипоксия может выступать одновременно причиной и следствием патогенетических механизмов инфекционных, аутовоспалительных и аутоиммунных процессов. Учитывая, что популяции человека и животных генетически гетерогенны по резистентности организма к недостатку кислорода, современный подход к прогнозированию и терапии заболеваний, связанных с нарушением иммунной регуляции организма, требует учета роли гипоксии в реализации патогенетических механизмов воспаления. Цель исследования – дать оценку особенностям реализации эффекторных функций нейтрофилов в норме и на фоне индуцированного воспалительного процесса у животных с генетически предопределенной высокой и низкой устойчивостью к гипоксии. Материалом для исследования послужили 8-месячные самцы крыс с генетически обусловленной толерантностью к гипоксии (высокоустойчивая линия ВУ/SmY; низкоустойчивая линия НУ/SmY), весом 400-450 г. Крысам опытных групп линий ВУ/SmY, НУ/SmY индуцировали развитие иммунных реакций в модели ревматоидного артрита (РА). Через 35 дней отобранную у животных кровь инкубировали с суспензией туши (1:10). Зафиксированные в парах формалина мазки окрашивали 0,5%-ным раствором метиленового синего, анализировали при 400-кратном увеличении микроскопа. Рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), количество суицидального нетоза с частичной и полной деконденсацией хроматина. Достоверность различий в группах оценивали по критерию Манна–Уитни и t-критерию Стьюдента. В контрольных группах животных НУ/SmY и ВУ/SmY ФИ и ФЧ нейтрофилов достоверно не различались (52,5%/49%; 1,68/1,80 соответственно). В опытных группах ФИ нейтрофилов линии НУ/SmY (66 %, $p \leq 0,05$) превышал таковой у группы линии ВУ/SmY (56%). При системном воспалении ФИ нейтрофилов в группе низкоустойчивых крыс увеличивался в 1,26 ($p \leq 0,05$) раза, а количество нейтрофилов, захватывающих по 2-8 частиц, – в 1,3 ($p \leq 0,01$) раза на фоне здоровых. В опытной

Адрес для переписки:

Пухаева Елена Георгиевна
Институт биомедицинских исследований
363110, Россия, Республика Северная Осетия – Алания,
Пригородный р-н, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1.
Тел.: 8 (928) 491-16-91.
E-mail: medgenetika435@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena G. Pukhaeva
Institute of Biomedical Research
1 Williams St
Mikhailovskoye village, Prigorodny District,
Republic of North Ossetia–Alania
363110 Russian Federation
Phone: +7 (928) 491-16-91.
E-mail: medgenetika435@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Пухаева, А.К. Бадтиев, Ф.Э. Саламова, С.Г. Дзгоев, А.М. Купеева «Роль генетически обусловленной устойчивости организма теплокровных к гипоксии в реализации эффекторных функций нейтрофилов в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 31-42.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

© Пухаева Е.Г. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.G. Pukhaeva, A.K. Badtiev, F.E. Salamova, S.G. Dzgoev, A.M. Kupeeva “The role of genetically determined hypoxia resistance in warm-blooded animals related to the neutrophil effector functions in experimental adjuvant-induced rheumatoid arthritis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 31-42.
doi: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

© Pukhaeva E.G. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-3217

группе ВУ/SmY, где зафиксирован 1,81% более эффективных нейтрофилов, способных поглощать от 9 до 12 частиц ($p \leq 0,01$), ФИ был в 1,2 раза ниже такового у линии НУ/SmY. В процесс суицидального нетоза у здоровых крыс ВУ/SmY вовлечено в 1,4 ($p \leq 0,05$) раза нейтрофилов больше, чем у аналогичной группы линии НУ/SmY. Системное воспаление в группе НУ/SmY вызывало двукратный рост NETs (19,67%), что в 1,7 раза превышало показатели опытной группы ВУ/SmY. У организмов с генетически обусловленной низкой устойчивостью к гипоксии на фоне воспалительного процесса существует большее напряжение на клеточно-опосредованное звено иммунитета в процессе ликвидации флоггена по сравнению с высокоустойчивыми, что может являться причиной развития у них более тяжелых патогенетических форм воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: системное воспаление, эффекторные функции нейтрофилов, фагоцитоз, нетоз, генетически обусловленная устойчивость к гипоксии, ревматоидный артрит

THE ROLE OF GENETICALLY DETERMINED HYPOXIA RESISTANCE IN WARM-BLOODED ANIMALS RELATED TO THE NEUTROPHIL EFFECTOR FUNCTIONS IN EXPERIMENTAL ADJUVANT-INDUCED RHEUMATOID ARTHRITIS

Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Salamova F.E., Dzgoev S.G., Kupeeveva A.M.

Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Abstract. Hypoxia can be both a cause and a consequence of pathogenic events in the infectious, autoinflammatory, and autoimmune processes. Given that human and animal populations are genetically heterogeneous in terms of whole-body resistance to oxygen deficiency, the modern approach to predicting and treating diseases associated with impaired immune regulation requires taking into account the role of hypoxia among pathogenetic mechanisms of inflammation. The purpose of the study was to evaluate the features of neutrophil effector functions under normal conditions and in presence of an induced inflammatory process in animals with genetically predetermined high and low resistance to hypoxia. For our studies, we used 8-month-old male rats of two breedings with different genetic tolerance to hypoxia (highly resistant HR/SmY line; and low-resistant LR/SmY line), weighing 400–450 g. Rats from the experimental groups of the HR/SmY and LR/SmY lines were induced to develop immune responses in a model of rheumatoid arthritis (RA). After 35 days, the blood samples from the animals were incubated with Indian ink suspension (1:10). The smears fixed in formalin vapor were stained with 0.5% methylene blue solution and analyzed with light microscopy (400×). Phagocytic index (PHI), phagocytic number (PN), and the number of suicidal netosis with partial and complete chromatin decondensation were calculated. The significance of differences in the groups was assessed by the Mann–Whitney test and the Student’s t-test. PHI and PN of neutrophils did not significantly differ between control groups of LR/SmY and HR/SmY animals (52.5%/49%; 1.68/1.80, respectively). In experimental groups, the PHI of neutrophils of LR/SmY line (66%, $p \leq 0.05$) exceeded that of the HR/SmY line (56%). With systemic inflammation model, the PHI of neutrophils in the group of low-tolerance rats increased by 1.26 ($p \leq 0.05$) times, and the number of neutrophils capturing 2–8 particles increased by 1.3 ($p \leq 0.01$) times in healthy rats. In experimental HR/SmY group, 1.81% of more active neutrophils absorbing 9 to 12 particles ($p \leq 0.01$) were recorded, with PHI was 1.2 times lower than that of the LR/SmY line. In healthy HR/SmY rats, higher ratio of neutrophils (1.4-fold increase) was involved in the process of suicidal netosis than in similar group of the LR/SmY line ($p \leq 0.05$). Systemic inflammation in the LR/SmY group caused a twofold increase in NETs (19.67%), which was 1.7 times higher than in the experimental HR/SmY group. The organisms with genetically determined low resistance to hypoxia, when accompanied by inflammatory process, show higher burden on cell immunity in the course of phlogogen elimination as compared to highly resistant ones, which may predispose them for more severe pathogenic forms of inflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: systemic inflammation, neutrophils, effector functions, phagocytosis, netosis, resistance to hypoxia, genetic factors, rheumatoid arthritis

Введение

На современном этапе проблема диагностики и лечения различных инфекционных, аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний имеет высокую социально-экономическую значимость, как в Российской Федерации, так и во всем мире, поскольку только ежегодная летальность от инфекционных заболеваний составляет 33% от общего количества зарегистрированных смертей [9]. Новые аспекты патогенетических механизмов системной воспалительной реакции, на которые следует обратить внимание, могут лежать в области изучения роли недостаточной оксигенации тканей в реализации клинических признаков заболеваний.

Гипоксия, являясь патологическим процессом, обуславливающим нарушение энергообеспечения органов и тканей, пластических процессов в них на фоне недостаточности биологического окисления, может выступать одновременно причиной и следствием воспалительного процесса [6, 20]. Условия микросреды в очагах воспаления, формирующиеся в результате нарушения оттока продуктов нормального и нарушенного обмена веществ, щелочных буферных систем, характеризуются низким содержанием кислорода и глюкозы, высоким содержанием лактата и недоокисленных соединений, обуславливающих развитие метаболического ацидоза. Регуляцию кислородного гомеостаза на клеточном, тканевом и организменном уровне осуществляет индуцируемый гипоксией ключевой транскрипционный фактор HIF-1 α , формирующий адаптационные механизмы клеток и тканей к недостаточной оксигенации через трансактивацию широкого спектра генов. Активируемое индуцируемым гипоксией HIF-1 α метаболическое перепрограммирование клеток миелоидного ряда предполагает использование доступного для выработки энергии субстрата за счет гликолиза, что обеспечивает повышение продукции АТФ усиление эффекторных свойств и способности нейтрофилов к инфильтрации в поврежденные ткани [12, 21]. Необходимо отметить, что в условиях воспаления HIF может проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную функции [13], поскольку существует взаимосвязь между активируемым гипоксией ключевым транскрипционным фактором HIF-1 α и регулятором воспаления ядерным фактором NF- κ B, опосредующим совместно с TLR4, дифференциальную экспрессию генов провоспалительных цитокинов [19]. Генерализация воспаления осуществляется на фоне метаболической поддержки и модификации энергообеспечения клеточных звеньев иммунитета, неконтролируемой обратной положительной связи между процессами ак-

тивации и избыточной продукции медиаторов острофазового ответа, включая провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-6, TNF α [1, 3].

Устойчивость к гипоксии в человеческой популяции неоднородна и генетически обусловлена. P.W. Hochachka показано наличие различного профиля энергетических процессов, физиологических, биохимических показателей в исследованных выборках из коренного населения Анд (кечуа), Гималаев (шерпы), жителей горных районов Африки, живущих в области высокогорья по сравнению с группой, сформированной из населения равнин [18]. В популяции жителей Тибета описано наличие генетической сигнатуры в гене белка 2, содержащего домен пролилгидроксилазы (PHD2). Такой гипероморфный гаплотип PHD2 (D4E/C127S) и специфический гаплотип HIF2- α перенастраивают путь HIF, способствуя манифестации адаптивных механизмов к условиям высокогорья [16, 22].

Гетерогенность толерантности организмов к недостаточной оксигенации характерна и для животных. Крысы, обладающие разной степенью устойчивости к гипоксии, отобранные из популяции Wistar, демонстрируют отличие механизмов и выраженности системной воспалительной реакции. У низкоустойчивых к гипоксии животных наблюдается повышенная экспрессия NF- κ B и HIF-1 α в печени, IL-1 β и С-реактивного белка. У высокоустойчивых к гипоксии крыс уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в острую фазу воспаления выше, а количественные показатели цитокина TGF- β , контролирующего пролиферацию и клеточную дифференцировку ниже, чем у восприимчивых к гипоксии крыс. В процессе развития системных воспалительных заболеваний особая роль принадлежит взаимодействию флогенных факторов с иммунокомпетентными клетками в условиях усугубляющейся гипоксии. Являясь универсальными пластичными элементами врожденной иммунной системы, нейтрофилы в условиях недостатка кислорода активируются через HIF-1 α . Поскольку нейтрофильные гранулоциты, выполняя эффекторные функции (фагоцитоз, дегрануляция, нетоз) обеспечивают внутри- и внеклеточный киллинг, функциональные нарушения в них могут привести к патогенетическим процессам, связанным с развитием иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний и развитию хронических инфекционных процессов. Исследования показали, что фармакологическая модуляция эффекторных функций нейтрофилов оказывает положительное влияние на эффективность лечения больных [15].

Учитывая сказанное выше, современный подход к прогнозированию и терапии заболеваний,

связанных с нарушением иммунной регуляции организма, требует учета вариативности генетической обусловленности организмов по резистентности к недостатку кислорода, сопряженной с различной экспрессией индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α , запускающего механизмы воспалительного ответа. Ввиду недостаточности подобных исследований, нами поставлена **цель исследования** – дать оценку особенностям реализации эффекторных функций нейтрофилов в норме и на фоне индуцированного воспалительного процесса у животных с закрепленной генетически высокой и низкой устойчивостью к гипоксии. Задачи исследования: оценить способность нейтрофильных гранулоцитов к фагоцитозу и образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек у здоровых животных и на фоне индуцированного аутоиммунного ревматоидного артрита (РА) у крыс с разной резистентностью к гипоксии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили самцы крыс с генетически обусловленной толерантностью к гипоксии (линия ВУ/SmY – высокоустойчивые к гипоксии; линия НУ/SmY – низкоустойчивые к гипоксии), произведенные в Филиале «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Дизайн эксперимента

Животных в возрасте 8 месяцев, весом 400–450 г, разделяли на четыре экспериментальные группы по 10 крыс в каждой. Крысам 1-й, 2-й контрольных групп (самцы линий ВУ/SmY и НУ/SmY соответственно) вводили растворители (вазелиновое масло (жидкий парафин)) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела в тазовую конечность. Самцам линий ВУ/SmY и НУ/SmY (опытные группы 3-я, 4-я соответственно) моделировали РА, индуцируя развитие иммунных реакций подкожной инъекцией в правую заднюю конечность полного адьюванта Фрейнда ПАФ (Difco Laboratories (Detroit, США) из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела [2]. Через 35 дней от начала формирования модели из сердца под общим наркозом (Золетил) отбирали кровь, которую стабилизировали гепарином с конечной концентрацией антикоагулянта 50 МЕ/мл. Для оценки уровней индуцированного фагоцитоза и нетоза нейтрофилов образцы крови подогревали в термостате до 37 °С, предварительно смешав их в соотношении 10:1 с суспензией туши, разведенной физраствором хлорида натрия в соотношении 1:1000. Для оценки индуцированного нетоза пробы инкубировали в термостате в течение 30 минут при 37 °С; для оценки индуцированного фагоци-

тоза – при 38 °С. По окончании инкубации пробы тщательно перемешивали и, отбирая из каждого образца по 3 мкл, изготавливали стандартизированные по толщине мазка микропрепараты при помощи аппарата для мазков Vision (Австрия). Высушенные при комнатной температуре препараты фиксировали в парах формалина 25 мин при 37 °С и окрашивали 0,5%-ным раствором метиленового синего в течение 3 минут. Мазки анализировали при 400-кратном увеличении микроскопа Primo Star (Zeiss). Для оценки фагоцитарной активности (ФА) сегментоядерных гранулоцитов анализировали по 100 клеток на каждую крысу (1000 нейтрофилов на каждую точку эксперимента). Фиксировали количество фагоцитирующих нейтрофилов (ФН) и количество поглощенных частиц. Рассчитывали фагоцитарный индекс, фагоцитарное число (ФЧ) [8, 11]:

$$\text{ФИ} = \frac{\text{ФН}}{\text{общее число проанализированных нейтрофилов}} \times 100; \text{ФЧ} = \frac{\text{ПЧ}}{\text{ФН}}$$

В поле зрения микроскопа (увеличение 400 \times) регистрировали нейтрофилы с выходом хроматина из цитоплазмы. Исследовали по 150 сегментоядерных гранулоцитов на каждое животное (1500 клеток на точку эксперимента). Количество суицидального нетоза с частичной и полной деконденсацией хроматина рассчитывали в процентах.

Полученные результаты сравнивали: между контрольной и опытной группами (1:3; 2:4); между контрольными группами 1:2; между опытными группами 3:4. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни, обработав данные в программе Statistica v. 12. Статистически значимой считали разницу между выборками при $p \leq 0,05$. Спектр ФА дифференцировали по количеству, нейтрофилов захвативших по 1; 2–4; 5–8; 9–12 частиц туши. Определяли статистическую значимость различий между группами ($p \leq 0,05$), используя t-критерий Стьюдента, поскольку все крысы (опытные и контрольные) являются идентичными генетически и составляют единую выборку в 1000 клеток, где каждый нейтрофил исследовался как отдельный объект.

В работе с лабораторными животными придерживались правил и этических норм содержания и ухода, описанных в руководстве National Research Council 2011 г. и ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» с разрешения этического комитета при Институте биомедицинских исследований ВЦ РАН. Эвтаназию животных осуществляли в CO₂-затравочной камере.

ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY С РАЗЛИЧНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ В НОРМЕ И ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

TABLE 1. EVALUATION OF NEUTROPHIL PHAGOCYTOSIS ACTIVITY IN LR/SmY, HR/SmY RATS WITH DIFFERENT TOLERANCE TO HYPOXIA IN NORMAL AND INDUCED INFLAMMATION IN THE ADJUVANT RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL

| Показатели фагоцитоза Indicators of phagocytosis | Статистические показатели Statistical indicators | Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR) | | Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR) | |
|---|---|---|--------------------|--|--------------------------------------|
| | | Контроль Control | Опыт Experience | Контроль Control | Опыт Experience |
| Фагоцитарный индекс (%) Phagocytic index (%) | Me | 52,50 | 66,00 | 48,75 | 55,50 |
| | (Q _{0,25} -Q _{0,75}) | 46,50-72,00 | 55,13-84,00 | 43,88-49,50 | 34,88-57,75 |
| | p | | 0,05* | н/д*** n/r*** | н/д** n/r** 0,05**** |
| Фагоцитарное число (ед.) Phagocytic number (units) | Me | 1,68 | 1,99 | 1,80 | 1,94 |
| | (Q _{0,25} -Q _{0,75}) | 1,36-1,91 | 1,73-2,09 | 1,65-2,00 | 1,92-2,05 |
| | p | | 0,05* | н/д*** n/r*** | н/д** n/r** н/д**** n/r**** |

Примечание. Достоверность различий между группами: * – контрольной НУ и опытной НУ; ** – контрольной ВУ и опытной ВУ; *** – контрольной НУ и контрольной ВУ; **** – опытной НУ и опытной ВУ; н/д – не достоверно.

Note. Reliability of differences between groups: *, control LR and experimental LR; **, control HR and experimental HR; ***, control LR and control HR; ****, experienced LR and experienced HR; n/r, not reliable.

Результаты

По нашим данным, в контрольных группах животных с генетически обусловленной различной устойчивостью к гипоксии линий НУ/SmY и ВУ/SmY количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, достоверно не различалось (табл. 1). Развитие системной воспалительной реакции у животных опытных групп вызывало различный ответ нейтрофилов на воздействие флоготенных факторов. Количество вступивших в процесс фагоцитоза клеток в группе линии НУ/SmY значимо ($p \leq 0,05$) превышало таковое в группе линии ВУ/SmY. Развитие РА, обусловленное введением адъюванта Фрейнда, усиливало ФА нейтрофилов в группе низкоустойчивых крыс в 1,26 раза ($p \leq 0,05$) на фоне контрольных показателей данной линии. В группе высокоустойчивых крыс активность фагоцитоза нейтрофилов в условиях развития воспалительного процесса хоть и имела тенденцию к повышению, но достоверно не изменилась. Нами выявлена различная способность к захвату частиц фагоцитирующими нейтрофилами в исследуемых группах животных

при наличии и отсутствии в организме системного воспаления. В группе низкорезистентных к гипоксии крыс воспалительная среда достоверно индуцировала рост ФЧ в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с аналогичным контролем. В опытной группе высокоустойчивых крыс отмечалось незначительное повышение данного показателя по сравнению с контрольной. В то же время, зафиксирована тенденция к более высокому фагоцитарному потенциалу нейтрофилов в контрольной группе высокоустойчивых животных по сравнению с таковой низкоустойчивых. Важно отметить, что в условиях воспаления в сравниваемых опытных группах, показатели ФЧ практически идентичны.

Динамика нетоза нейтрофилов (рис. 1) разнотолерантных животных в норме и патологии представлена в таблице 2. Способность к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек NETs у здоровых крыс с разной толерантностью к гипоксии значимо различалась.

В процесс ликвидации флоготена путем суицидального нетоза (с частичной и полной деконденсацией хроматина) у контрольных крыс

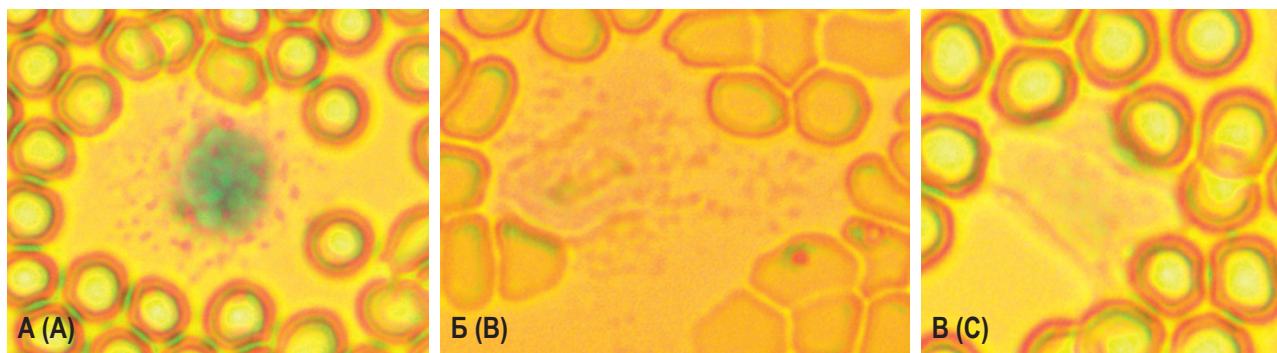


Рисунок 1. Морфологические формы нетоза (увеличение 400×)

Примечание. А, Б – нейтрофилы с частичной деконденсацией хроматина. В – нейтрофил с полной деконденсацией хроматина.

Figure 1. Morphological forms of netosis (magnification 400×)

Note. A, B, neutrophils with partial decondensation of chromatin. C, neutrophils with complete decondensation of chromatin.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА НЕТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ В НОРМЕ И В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

TABLE 2. DYNAMICS OF NEUTROPHIL NETOSIS IN NORMAL AND ADJUVANT RHEUMATOID ARTHRITIS MODELS IN LR/SmY, HR/SmY RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA

| Статистические показатели Statistical indicators | Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR) | | Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR) | |
|---|---|--------------------|--|----------------------------|
| | нейтрофилов с нетозом (%) neutrophils with netosis (%) | | нейтрофилов с нетозом (%) neutrophils with netosis (%) | |
| | Контроль Control | Опыт Experience | Контроль Control | Опыт Experience |
| Me | 9,76 | 19,67 | 13,67 | 11,67 |
| (Q _{0,25} -Q _{0,75}) | 7,33-14,17 | 17,33-23,17 | 10,00-18,33 | 10,33-13,67 |
| p | | 0,001* | 0,05*** | н/д** п/г** 0,01**** |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

линии ВУ/SmY включилось в 1,4 раза ($p \leq 0,05$) нейтрофилов больше, чем в аналогичной группе НУ/SmY. Ответ на системное воспаление, сформированное в модели РА, в группе низкоустойчивых животных заключался в двукратном росте количества нейтрофилов, вовлеченных в формирование NETs. Ввиду наличия высокого потенциала к внеклеточному воздействию нейтрофилов на флоген у здоровых высокорезистентных к гипоксии животных, способность к образованию NETs в условиях системного воспаления не только не повышалась, но и имела тенденцию к незначительному понижению в группе животных с модельным РА. Крысы опытной группы НУ/SmY демонстрировали более высокую напряженность

клеточного звена иммунитета, выражающуюся в выбросе внеклеточных ловушек нейтрофилами в 1,7 раза ($p \leq 0,013$) превышающую таковую у опытной группы ВУ/SmY.

Спектр ФА (рис. 2) позволяет оценить суммарный фагоцитарный потенциал всех исследованных на точку эксперимента клеток с учетом градации нейтрофилов по способности захватывать определенное количество частиц (от 1 до 12) (табл. 3). Различия между контрольными группами исследуемых линий заключаются в наличии большего числа нейтрофилов, способных поглотить более 1 частицы за ограниченный экспериментальными условиями временной промежуток: в группе крыс линии ВУ/SmY ФА наблюдается

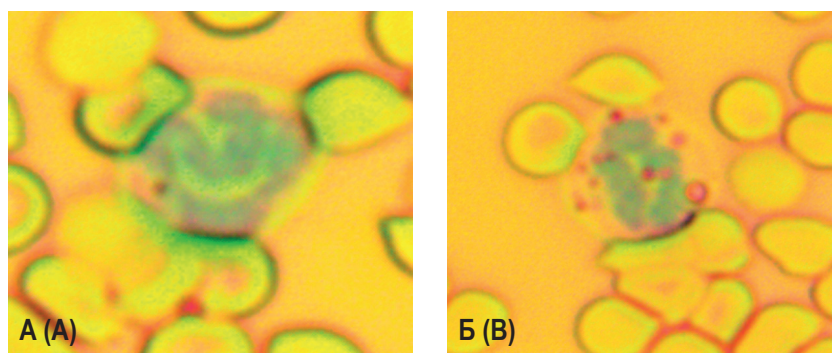


Рисунок 2. Фагоцитоз нейтрофилов (увеличение 400×)

Примечание. А – нейтрофил, поглотивший 1 частицу. Б – высокоэффективный нейтрофил, поглотивший 12 частиц.

Figure 2. Neutrophil phagocytosis (magnification 400×)

Note. A, neutrophil that absorbed 1 particle. B, highly efficient neutrophil that absorbed 12 particles.

ТАБЛИЦА 3. СПЕКТР ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У КРЫС ЛИНИЙ НУ/SmY, ВУ/SmY В НОРМЕ И ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ

TABLE 3. SPECTRUM OF PHAGOCYTOTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN LR/SmY, HR/SmY RATS IN NORMAL AND INDUCED SYSTEMIC INFLAMMATION

| Количество частиц (ч.) Number of particles (p.) | Статистические показатели Statistical indicators | Количество нейтрофилов, захвативших от 1 до 12 частиц (%) Number of neutrophils that captured 1 to 12 particles (%) | | | |
|--|---|--|--------------------|--|--------------------------------------|
| | | Низкоустойчивые к гипоксии (НУ) Low-resistance to hypoxia (LR) | | Высокоустойчивые к гипоксии (ВУ) Highly resistant to hypoxia (HR) | |
| | | Контроль Control | Опыт Experience | Контроль Control | Опыт Experience |
| 1 ч. 1 p. | M±m | 56,88±1,57 | 44,19±1,57 | 50,73±1,58 | 47,69±1,58 |
| | p | | 0,001* | 0,01*** | н/д** п/г** н/д**** п/г**** |
| 2-4 ч. 2-4 p. | M±m | 39,72±1,55 | 50,98±1,58 | 44,26±1,57 | 46,68±1,58 |
| | p | | 0,001* | 0,01*** | н/д** п/г** н/д**** п/г**** |
| 5-8 ч. 5-8 p. | M±m | 3,40±0,57 | 4,83±0,68 | 5,01±0,69 | 3,82±0,61 |
| | p | | 0,001* | 0,01*** | н/д** п/г** н/д**** п/г**** |
| 9-12 ч. 9-12 p. | M±m | 0 | 0 | 0 | 1,81±0,40 |
| | p | – | – | – | 0,01**; 0,01**** |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

достоверное ($p \leq 0,01$) превышение показателей группы линии НУ/SmY. Развитие воспаления в группе крыс НУ/SmY обуславливает увеличение в 1,3 раза количества клеток, способных захватывать по 2-8 частиц по сравнению со здоровыми животными ($p \leq 0,01$). В группе высокоустойчивых к гипоксии крыс, наличие системного воспалительного ответа не изменило количественные показатели нейтрофилов, способных поглощать 2-8 частиц на фоне контрольных, но зарегистрировано присутствие более эффективных клеток, способных одновременно захватывать от 9 до 12 частиц ($p \leq 0,01$). Различия в результативности фагоцитоза в опытных группах низко- и высокоустойчивых к гипоксии крыс не достоверны, но ВУ/SmY имеют менее выраженную продуктивность по группе клеток, фагоцитирующих от 2 до 8 частиц. Вместе с тем в группе высокорезистентных к недостатку кислорода крыс на фоне индуцированного аутоиммунного РА фагоцитоз приобретает более высокую результативность за счет наличия высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц ($p \leq 0,01$), чего не наблюдалось у низкорезистентных особей.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у крыс с генетически предопределенной толерантностью к гипоксии значимых различий в ФА нейтрофилов между здоровыми разнотолерантными животными не выявлено, но зафиксированы значимые различия в реализации внутриклеточных и внеклеточных эффекторных механизмов иммунитета между опытными группами животных. Более высокая напряженность иммунных реакций на флогенные факторы в условиях системного воспаления отмечается у низкоустойчивых организмов, что может быть объяснимо со следующих позиций. По литературным данным низкорезистентные к гипоксии животные отличаются от высокоустойчивых более выраженным напряжением симпатoadrenalовой, кислород-транспортной систем, низкой активностью работы антиоксидантных систем, повышенным содержанием продуктов липопероксидации в тканях, наличием гиперкалиемии, гиперкальциемии. Высокую устойчивость к гипоксии обеспечивают компенсаторные механизмы, способствующие к адаптации организма к недостаточной оксигенации. Утилизация недоокисленных продуктов и процессы клеточной регенерации у высокоустойчивых особей обеспечиваются ростом интенсивности анаболической фазы обмена на фоне активации производства свободнорадикальных форм кислорода и работы антиоксидантных систем, в то время как у низкоустойчивых особей компенсаторные механизмы к повреждающему дей-

ствию гипоксии недостаточны [5, 7]. Поскольку системная гипоксия усиливает хемотаксис и выработку АФК, бактерицидные свойства нейтрофилов, а также способствует возрастанию ФА и их последующей апоптотической реакции [24], вышеуказанные метаболические преимущества высокоустойчивых к гипоксии организмов способны обеспечить их высокую функциональность в реализации эффекторных функций нейтрофилов в модели адьювант-индуцированного РА. Это подтверждается результатами нашего исследования: эффекторные свойства нейтрофильных гранулоцитов здоровых высокорезистентных к гипоксии животных, проявляющиеся в способности к внеклеточному захвату и лизису частиц (нетоз), превосходят таковые у низкорезистентных крыс. На фоне воспаления, интенсификации процесса образования NETs у высокоустойчивых животных не выявлено, тогда как у низкоустойчивых особей нейтрофильные ловушки формируются в 2 раза чаще, чем у контрольных животных данной линии.

В группе высокорезистентных к недостатку кислорода крыс на фоне индуцированного аутоиммунного РА фагоцитоз приобретает более высокую результативность за счет появления высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц, что может быть результатом следующих событий. С одной стороны, начало процесса фагоцитоза сопряжено со связыванием фагоцитарных рецепторов иммунокомпетентных клеток с лигандами на поглощаемой частице, активацией сигнальных путей, изменяющих состав мембраны, контролем актинового цитоскелета, образованием выступов, охватывающих частицу, что формирует фагосому, вскоре отделяющуюся от плазматической мембраны. Во время формирования фагосомы в результате упорядоченного синтеза одних липидных молекул на мембране фагосомы и деструкции других, липидный состав мембран везикул меняется. В совокупности с фагоцитозом осуществляются различные клеточные реакции: образование активных форм кислорода, секреция провоспалительных медиаторов, высвобождение антимикробных молекулярных структур, выработка цитокинов. Следовательно, хемотаксис нейтрофилов, процесс образования фагосомы, формирование кислород-зависимой антимикробной активности находится в зависимости от взаимодействия флогенов с плазматической мембраной. Имеются данные, что высокорезистентные к гипоксии крысы обладают более высокими адаптивными механизмами глубины модификации фосфолипидного и жирнокислотного состава плазматических и митохондриальных мембран на фоне низкорезистентных животных. Скорость реорганизации фосфолипидной и жирокислотной составляющих

мембран определяется активностью митохондриальных ферментов, закреплена генетически и детерминируется их экспрессией. У высокотолерантных к гипоксии животных, в условиях недостаточной оксигенации, активность ферментных систем, обеспечивающих указанные выше процессы, имеет более высокие показатели, чем у низкотолерантных [4, 10, 23].

С другой стороны, известно, что снижение количества кислорода, воздействующего на клетку при гипоксии, препятствует дифференцировке клеток, способствует индукции транскрипционного комплекса HIF, одна из субъединиц которого (HIF-1 α) обуславливает экспрессию генов, отвечающих за ангиогенез, состояние сосудистого тонуса, механизмы созревания эритроцитов, энергетический статус, пролиферативную активность и выживаемость клеток. В условиях нормоксии HIF-1 α подвергается быстрой деградации. Имеются данные, что недостаточный синтез HIF-1 α в макрофагах нарушает их способность к фагоцитозу, в то время как повышение продукции HIF-1 способствуют увеличению синтеза TLR4, усиливая врожденные иммунные реакции [14, 26]. Животные же с низкой устойчивостью к гипоксии имеют генетически обусловленный высокий уровень HIF-1 α , опосредующий более высокую экспрессию генов NF- κ B, что способствует усиленной продукции молекул адгезии, хемокинов, миграции и снижению количества нейтрофилов, вступающих в апоптоз [17, 25]. Учитывая сказанное выше, более выраженное напряжение эффекторных функций нейтрофилов в ходе системного воспалительного процесса у низкоустойчивых к гипоксии организмов на фоне высокоустойчивых, выявленное в нашем исследовании, является закономерным.

Заключение

Согласно литературным данным, низкоустойчивые к гипоксии организмы генетически предрасположены к поддержанию высокого уровня HIF-1 α , опосредующего более высокую экспрессию генов NF- κ B, а высокоустойчивые животные обладают генетически обусловленными механизмами, обеспечивающими метаболическое преимущество, многовариантность форм модификации фосфолипидного и жирно-кислотного состава мембран, скорости ферментативных процессов, что способствует высокой эффективности фагоцитоза.

Данные нашего исследования на уровне функционирования в условиях системного воспаления клеточного звена иммунитета разнотолерантных к гипоксии животных подтверждают биохимические, молекулярно-генетические аспекты им-

мунообусловленных реакций, выявленных научным сообществом в последние годы:

1. У здоровых животных с генетически обусловленной различной устойчивостью к гипоксии линий НУ/SmY и ВУ/SmY количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, достоверно не различалось.

2. Здоровые высокотолерантные к недостаточной оксигенации крысы линии ВУ/SmY имеют повышенную способность в реализации внеклеточных эффекторных функций по сравнению с низкоустойчивыми: способность к образованию NETs на фоне флогенов в 1,4 раза ($p \leq 0,05$) выше.

3. Количество нейтрофилов, вовлеченных в формирование NETs у линии НУ/SmY с модельным РА, в два раза превышало фоновые значения и в 1,7 раза ($p \leq 0,01$) – показатели опытной группы ВУ/SmY.

4. Количество нейтрофилов, участвующих в процессе фагоцитоза на фоне модельного РА в опыте НУ/SmY, превосходило таковое в опытной группе линии ВУ/SmY в 1,2 раза ($p \leq 0,05$).

5. Нейтрофилы высокотолерантных к гипоксии животных обладают более высокой эффективностью фагоцитоза в условиях системного воспаления, чем нейтрофилы низкоустойчивых (наличие 1,81% \pm 0,40 высокоэффективных нейтрофилов, поглощающих по 9-12 частиц).

Настоящее исследование выявило наличие большего напряжения на клеточно-опосредованное звено иммунитета в процессе ликвидации флогена у крыс с генетически обусловленной низкой устойчивостью к гипоксии. Выявленное различие в реализации внеклеточных эффекторных функций нейтрофилов между здоровыми разнотолерантными животными может являться причиной развития у низкоустойчивых организмов более тяжелых патогенетических форм воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Дальнейшие исследования по оценке влияния генетически закрепленной толерантности организмов к гипоксии на реализацию патогенетических механизмов системной воспалительной реакции могут быть полезны в области раскрытия новых аспектов этиологии иммунообусловленных заболеваний.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность главному ветеринарному врачу Филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России Наталии Львовне Тишкиной за оказание помощи в приобретении линейных животных ВУ/SmY и НУ/SmY.

Список литературы / References

1. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет, 2021. Т. 24, № 4. С. 334-341. [Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 334-341. (In Russ.)]
2. Громыко М.В., Грицук А.И. Экспериментальные модели ревматоидного артрита // Проблемы здоровья и экологии, 2012, № 2. С. 115-118. [Gromyko M.V., Gritsuk A.I. Experimental models of rheumatoid arthritis. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*, 2012, no. 2, pp. 115-118. (In Russ.)]
3. Доница Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острой фазы ответа (ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2021. Т. 107, № 8. С. 996-1006. [Donina J.A., Baranova E.V., Alexandrova N.P. Comparative Assessment of the Effect of the Main Mediators of Acute Phase Response (IL-1, TNF- α and IL-6) on Breathing Pattern and Survival in Rats with Acute Progressive Hypoxia. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*, 2021, Vol. 107, no. 8, pp. 996-1006. (In Russ.)]
4. Жапаралиева Ч.О., Мухамедова И.П., Вишневецкий А.А. Изменения мембран эритроцитов и некоторых морфофункциональных особенностей головного мозга в условиях гипоксической гипоксии в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Ульяновский медико-биологический журнал, 2012. №1. С. 57-63. [Japaraliev Ch.O., Muhamedova I.P., Vishnevskii A.A. Changes of membranes of erythrocytes and some morphological and functional features of the brain in the conditions of a hypoxemic hypoxemia in groups of rats with different resistance to hypoxia. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2012, no. 1, pp. 57-63. (In Russ.)]
5. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2005. Т. 4, № 1. С. 49-51. [Zarubina I.V. Molecular mechanisms of individual resistance to hypoxia. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2005, Vol. 4, no. 1, pp. 49-51. (In Russ.)]
6. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии, 2016. Т. 15, № 1. С. 45-58. [Litvitskiy P.F. Hypoxia. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 45-58. (In Russ.)]
7. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Белоусова В.В. Влияние различных концентраций кислорода на содержание АТФ в изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1994. Т. 118, № 12. С. 576-581. [Lukyanova L.D., Dudchenko A.M., Belousova V.V. The effect of different oxygen concentrations on the ATP content in isolated hepatocytes of rats adapted and non-adapted to hypoxia. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1994, Vol. 118, no. 12, pp. 576-581. (In Russ.)]
8. Медведев А.Н., Маянский А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглонительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело, 1991. № 2. С. 19-20. [Medvedev A.N., Mayanskiy A.N., Chalenko V.V. Method of studying the absorption phase of phagocytosis. *Laboratornoye delo = Laboratory Case*, 1991, no. 2, pp. 19-20. (In Russ.)]
9. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Тетерин Ю.В. Расчетный индекс нейтрофильных гранулоцитов в дифференциальной диагностике степени тяжести бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний // Эффективная фармакотерапия, 2024. Т. 20, № 38. С. 34-44. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Chapurina V.N., Teterin Yu.V. The calculated index of neutrophilic granulocytes in the differential diagnosis of the severity of bacterial infectious and inflammatory diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2024, Vol. 20, no. 38, pp. 34-44. (In Russ.)]
10. Овсепян Л.М., Карагезян К.Г., Мелкумян А.В., Захарян Г.В. Взаимосвязь окислительного фосфорилирования и процесса перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции головного мозга при гипоксии // Биохимия, 2006. Т. 34. С. 76-79. [Ovsepyan L.M., Karagezyan K.G., Melkumyan A.V., Zakharyan G.V. The relationship between oxidative phosphorylation and lipid peroxidation in the mitochondrial fraction of the brain during hypoxia. *Biokhimiya = Biochemistry*, 2006, Vol. 34, pp. 76-79. (In Russ.)]
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one / Ed. by A.N. Mironov]. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p.
12. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N., Haase V.H., Jaenisch R., Corr M., Nizet V., Firestein G.S., Gerber H.P., Ferrara N., Johnson R.S. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*, 2003, Vol. 112, no. 5, pp. 645-657.
13. Devraj G., Beerlage C., Brüne B., Kempf V.A. Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections. *Microbes Infect.*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 144-156.
14. Fensterheim B.A., Guo Y., Sherwood E.R., Bohannon J.K. The cytokine response to lipopolysaccharide does not predict the host response to infection. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 8, pp. 3264-3273.

15. Gierlikowska B., Stachura A., Gierlikowski W., Demkow U. Phagocytosis, degranulation and extracellular traps release by neutrophils – the current knowledge, pharmacological modulation and future prospects. *Front. Pharmacol.*, 2021, Vol. 12, 666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732.
16. Greer S.N., Metcalf J.L., Wang Y., Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J.*, 2012, Vol. 31, no. 11, pp. 2448-2460.
17. Hirota K. Involvement of hypoxia-inducible factors in the dysregulation of oxygen homeostasis in sepsis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 29-40.
18. Hochachka P.W. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *J. Exp. Biol.*, 1998, Vol. 201, no. 8, pp. 1243-1254.
19. Jantsch J., Wiese M., Schödel J., Castiglione K., Gläsner J., Kolbe S., Mole D., Schleicher U., Eckardt K.U., Hensel M., Lang R., Bogdan C., Schnare M., Willam C. Toll-like receptor activation and hypoxia use distinct signaling pathways to stabilize hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A) and result in differential HIF1A-dependent gene expression. *J. Leukoc Biol.*, 2011, Vol. 90, no. 3, pp. 551-562.
20. Kiers H.D., Scheffer G.-J., van der Hoeven J.G., Eltzschig H.K., Pickkers P., Kox M. Immunologic Consequences of hypoxia during critical illness. *Anesthesiology*, 2016, Vol. 125, no. 1, pp. 237-249.
21. Peyssonnaud C., Datta V., Cramer T., Doedens A., Theodorakis E.A., Gallo R.L., Hurtado-Ziola N., Nizet V., Johnson R.S. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 7, pp. 1806-1815.
22. Song D., Li L.S., Arsenault P.R., Tan Q., Bigham A.W., Heaton-Johnson K.J., Master S.R., Lee F.S. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude adaptation to altered oxygen sensing. *J. Biol Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 21, pp. 14656-14665.
23. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: our current understanding of a universal biological process. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
24. Wang J.S., Chiu Y.T. Systemic hypoxia enhances exercise-mediated bactericidal and subsequent apoptotic responses in human neutrophils. *J. Appl. Physiol.*, 2009, Vol. 107, no. 4, pp. 1213-1222.
25. Xiu Q., Kong C., Gao Y., Gao Y., Sha J., Cui N., Zhu D. Hypoxia regulates IL-17A secretion from nasal polyp epithelial cells. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 60, pp. 102097-102109.
26. Zagórska A., Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing. *Acta Biochim. Pol.*, 2004, Vol. 51, no. 3, pp. 563-585.

Авторы:

Пушаева Е.Г. – научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Бадтиев А.К. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Саламова Ф.Э. – научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Authors:

Pukhaeva E.G., Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Badtiev A.K., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Salamova F.E., Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Дзгоев С.Г. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Dzgoev S.G., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Купеева А.М. – младший научный сотрудник лаборатории субклеточных структур отдела молекулярных и клеточных механизмов аутоиммунных заболеваний, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН «Федеральный научный центр “Владикавказский научный центр” Российской академии наук», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания, Россия

Kupееva A.M., Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Structures, Department of Molecular and Cellular Mechanisms of Autoimmune Diseases, Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Поступила 05.04.2025
Отправлена на доработку 24.04.2025
Принята к печати 09.07.2025

Received 05.04.2025
Revision received 24.04.2025
Accepted 09.07.2025