

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Громыко М. В., Грицук А. И., Старикова Т. А.

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

Животные модели ревматоидного артрита (РА) широко используются в исследованиях патогенеза воспалительных артритов и в фармацевтической промышленности при тестировании потенциальных лекарственных агентов по борьбе с артритом. К важным критериям при выборе модели относятся: 1) способность прогнозировать эффективность агентов у людей; 2) простота выполнения модели, воспроизводимость данных, разумная продолжительность испытательного периода и 3) аналогичные патологии и / или патогенез этой болезни у человека. В области лечения ревматоидного артрита существуют модели, которые имеют хорошие рейтинги по предсказуемости. Модели РА могут быть легко выполнимы, имеют хорошую воспроизводимость данных и, как правило, короткую продолжительность.

Статья посвящена моделям, обычно используемым для скрининга или тестирования потенциальных лекарственных средств.

*Коллаген-индуцированный артрит (КИА)* — «стандартная» модель животного для оценки борьбы с артритом. Эта модель основана на способности бычьего коллагена вырабатывать антитела против костей и хрящей. Длительность исследования — 45 дней. Животные — мыши или крысы. Модель пригодна для профилактического или терапевтического исследования.

Индукцию КИА вызывают введением нативного бычьего коллагена II типа с неполным адьювантом Фрейнда однократно, внутривожно в заднюю часть спины и основание хвоста в 4–6 точках по 400 мкг коллагена на крысу под анестезией. В результате развивается полиартрит с характерным разрушением хряща, связанным с осаждением на суставных поверхностях иммунного комплекса, резорбцией кости, синовита и периапартрикулярных воспалений [1]. В модели КИА артрит возникает у части животных, что позволяет провести сравнительный анализ особенностей образования аутоантител у животных с артритом и у животных, устойчивых к индукции этого заболевания. Крысам проводится курс лечения, а затем животные забиваются для гистопатологических исследований.

Модель КИА позволяет напрямую сравнивать коллаген-индуцированный артрит с адьювантной моделью артрита, что вызывает интерес, так как эти заболевания вызваны различными патогенетическими механизмами. Основное различие заключается в том, что в КИА в большей степени представлены пути с участием В-клеток, чем в модели адьювантного артрита.

*Адьювант-индуцированный артрит (АИА)* — одна из старейших моделей на животных для тестирования лекарственных препаратов в лечении артрита. Длительность исследования — 30 дней. Вид животных — крыса. Данная модель является надежной, с менее четким механизмом, по сравнению с КИА или пристан-индуцированным артритом (ПИА).

АИА крыс является экспериментальной моделью полиартрита, широко используемой для доклинического испытания многочисленных антиартритных агентов, которые находятся либо в стадии доклинических или клинических исследований или в настоящее время используются в качестве терапии. Отличительными чертами этой модели являются надежность возникновения и прогрессирования. Наблюдается полиартрит, отмечаются резорбции кости и надкостницы, происходит разрушение хряща, но более мягкое по сравнению с воспалением и костной деструкцией. АИА сопровождается типичной аутоиммунной реакцией, основным звеном которой является Т-клеточный иммунитет.

Индукцию АИА осуществляют внутривожным или подкожным введением полного адьюванта Фрейнда (ПАФ). Масляную эмульсию адьюванта иногда называют непол-

ным адьювантом Фрейнда (НАФ) в отличие от полного адьюванта, который содержит убитые микобактерии, суспензированные в масле. Возможно введение ПАФ с добавлением микобактерии или в виде инъекций синтетического адьюванта, производного гидроксиэтилпропандиамина. Адьювант может быть введен в основании хвоста или в одну из подушечек лап [2]. Инъекция в подушечку позволяет изучить острую воспалительную реакцию в этом месте, а также иммунологическую реакцию, которая развивается примерно через 9 дней в контралатеральной лапе и различных органах. Отек задней лапы контролируется с самого первого дня (9-й день — начало болезни) до 15 или более в зависимости от продолжительности эксперимента. На более поздних стадиях заболевания (день 12-й и далее) крысы с АИА часто неподвижны из-за тяжести отека лапы и требуют специального ухода, чтобы гарантировать, что они имеют доступ к воде и пище. Лечение начинается в нулевой день (профилактическая модель) или 8-й день (лечебная модель).

Известен способ моделирования ревматоидного артрита у крыс путем введения 0,07–0,08 мл ПАФ, после чего организм животного подвергают воздействию иммобилизационного стресса в течение 1 часа ежедневно в период с 14-х по 28-е сутки. Недостатками способа являются использование длительного (двухнедельного) ежедневного часового иммобилизационного стресса, а также внутрикожные введения ПАФ, что создает определенные трудности технического характера. Кроме того, способ продолжителен по времени (28 суток).

Известен также способ моделирования ревматоидного артрита у крыс путем парентерального введения ПАФ и бычьего сывороточного альбумина с последующей электростимуляцией с помощью электродов, имплантированных в область основания хвоста и голеностопного сустава.

Недостатками этого способа являются значительная сложность и трудоемкость моделирования артрита. Для выполнения способа требуется операция у крыс, для чего выполняется фиксация на операционном столе, внутрибрюшинная наркотизация тиопенталом, подкожная имплантация электродов в область основания хвоста и голеностопного сустава, ушивание кожи в области оперативного вмешательства. Помимо этого проводят введение ПАФ в основание хвоста и бычьего сывороточного альбумина в подушечку задней лапы.

Данный способ позволяет воспроизводить только тяжелую форму артрита, предназначенную для изучения далеко зашедшей стадии заболевания с выраженной воспалительной деструкцией суставных тканей, когда терапевтическое воздействие, в том числе медикаментозное, малоэффективно. В то же время необходимость изучения тонких патогенетических механизмов заболевания и совершенствование диагностики метаболических нарушений, а также апробация новых схем медикаментозной терапии перспективны именно в начальной стадии, при минимальной степени активности воспалительного процесса.

Введение бактериальных антигенов вызывает сильный бактериспецифический иммунный ответ, что будет провоцировать иммунную систему крыс и может привести к системной адьювантной болезни. Альтернативна модель индукции ревматоидного артрита (РА) у крыс с неполным адьювантом Фрейнда не требует введения иммуногенного материала, но развивающаяся болезнь не хроническая, что ограничивает его использование в качестве модели для РА.

*Пристан-индуцированный артрит (ПИА)* — неиммуногенная модель, которая наиболее близко имитирует РА у человека. Длительность исследования — 30 дней. Воспалительный агент — масляный раствор пристана. Модель имитирует ранние стадии РА и, следовательно, подходит для профилактического или терапевтического вмешательства на ранних стадиях заболевания. Вид животных — крыса. Эта модель имеет близкое сходство с течением болезни у человека.

Пристан — вещество, парентеральное введение которого вызывает хроническое и прогрессирующее поражение суставов, тогда как введение других адьювантов, таких

как адъювант Фрейнда и микобактерии туберкулеза, растворенные в минеральном масле, провоцируют развитие острого процесса. ПИА вызывает эрозивный артрит, который поражает периферические суставы [3].

Чтобы вызвать иммунную реакцию, приводящую к артриту, 150 мкл пристана (2,6,10,14-tetramethylpentadecane) вводят внутривожно у основания хвоста (либо внутривагинально). Через две недели после однократной внутривожной инъекции пристана у крыс развиваются тяжелые и хронические артриты.

Одной из наиболее полезных особенностей модели ПИА является выраженное хроническое активное течение заболевания, которое напоминает ревматоидный артрит. Как и в РА, в течении заболевания наблюдается хрящевая и костная эрозия суставов. ПИА является хроническим, суставно-специфическим заболеванием, регулируется Т-клетками и МНС генами и удовлетворяет клиническим критериям для РА. Макроскопически артрит появляется в периферических суставах после задержки, по крайней мере 1 или 2 недели с аналогичной локализацией, как при РА. Пораженные суставы содержат несколько воспалительных типов клеток, включая Т-клетки. Распространение пристана по организму приводит к ранней местной реакции в лимфатических узлах и к системным реакциям. Таким образом, повышение уровней белков острой фазы в крови, фибриногена и  $\alpha$ 1-кислых гликопротеинов, а также интерлейкина IL-6, можно наблюдать уже через несколько дней после адъювантной инъекции. Ответ может быть вызван прямым влиянием адъюванта на печень, но также может быть косвенно вызван цитокинами, такими как IL-6 и IL-1 /TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли) [4].

#### **Заключение**

Мы попытались описать некоторые экспериментальные модели РА. Хотя ни одна модель не может идеально дублировать состояние РА человека, они легко воспроизводимы, четко определены и часто используются для оценки эффективности соединений, которые могут потенциально использоваться в качестве лекарств для лечения ревматоидного артрита и других хронических воспалительных состояний.

КИА и АИА крыс являются наиболее распространенными экспериментальными моделями полиартрита, которые широко используются для доклинического испытания многочисленных антиартритных агентов.

Пристан-индуцированный артрит у крыс является адекватной моделью РА, дальнейшее изучение которой позволит расширить наши представления о различных патогенетических механизмах данного заболевания.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Holmdahl, R.* Vaccination and genetic experiments demonstrate that adjuvant oil induced arthritis and homologous type 11 collagen induced arthritis in the same rat strain are different diseases / R. Holmdahl, C. Kvick // Clin. Exp. Immunol. — 1992. — Vol. 88. — P. 96–100.
2. *Копьева, Т. Н.* Патология ревматоидного артрита / Т. Н. Копьева. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
3. Arthritis induced in rats with non-immunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis / R. Holmdahl [et al.] // Immunological Reviews. — 2001. — Vol. 184. — P. 184–202.
4. Pristane-induced arthritis in rats: a new model for rheumatoid arthritis with a chronic disease course influenced by both major histocompatibility complex and non-major histocompatibility complex genes / C. Vingsbo [et al.] // Am. Journal of pathology. — 1996. — Vol. — P. 1675–1683.

**УДК 613.955:37.022**

## **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ПЕРЕХОДЕ НА ПРЕДМЕТНОЕ ОБУЧЕНИЕ**

**Гузик Е. О.**

**Учреждение**

**«Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

**г. Минск, Республика Беларусь**

В соответствии с данными Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2010 году» в настоящее время состояние здоровья