

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ЛАБОРАТОРНЫЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Орловская И.А.¹, Цырендоржиев Д.Д.¹, Щелкунов С.Н.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

² ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

Резюме. Эффективным подходом к исследованию ревматоидного артрита (РА) является создание и использование моделей животных. Экспериментальное изучение различных аспектов формирования и течения РА, включая ранний РА, позволяют приблизиться к пониманию этиопатогенетических механизмов заболевания человека. В обзоре рассматриваются известные в настоящее время модели заболевания. Использование этих моделей для тестирования потенциальных терапевтических препаратов поможет прогнозировать их эффективность.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, модели, патогенез, этиология, животные, иммунология

RHEUMATOID ARTHRITIS: LABORATORY MODELS OF THE DISEASE

Orlovskaya I.A.^a, Tsyrendorzhiev D.D.^a, Shchelkunov S.N.^b

^a Research Institute of Basic and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russian Federation

Abstract. The establishment and application of animal models represent effective tools for research in rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis. Animal models that replicate various mechanisms reflecting all aspects of RA, including early RA pathology, have provided important insights into studying etiology and pathogenetic mechanisms of RA in humans. This review article was compiled in order to give an introduction to the current state of RA models. Application of these experimental disorders for testing potential therapeutic approaches will help to make better predictions for drug efficiency in human RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, experimental models, pathogenesis, etiology, animals, immunology

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-15-00050).

Адрес для переписки:

Орловская Ирина Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (913) 748-60-99.
E-mail: irorl@mail.ru

Address for correspondence:

Orlovskaya Irina Anatolievna
Research Institute of Basic and Clinical Immunology,
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (913) 748-60-99.
E-mail: irorl@mail.ru

Образец цитирования:

И.А. Орловская, Д.Д. Цырендоржиев, С.Н. Щелкунов,
«Ревматоидный артрит: лабораторные модели
заболевания» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3.
С. 203–210. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-203-210

© Орловская И.А. и соавт., 2015

For citation:

I.A. Orlovskaya, D.D. Tsyrendorzhiev, S.N. Shchelkunov,
“Rheumatoid arthritis: laboratory models of the disease”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17,
no. 3, pp. 203–210. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-203-210

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-203-210>

Введение

Ревматоидный артрит (РА) относится к аутоиммунным заболеваниям. РА характеризуется системным воспалением, сопровождающимся гиперплазией синовиальных тканей (пролиферацией и фиброзом синовиальных клеток), формированием паннуса, структурным разрушением хряща, костей и связок. Эти процессы обусловлены разбалансировкой цитокиновой сети, простаноидов, протеолитических ферментов. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 и TNF – основные медиаторы формирования РА [18]. Хроническое прогрессивное течение с воспалением и отеком, нарушение структуры суставов приводят к анкилозу и снижению их функционирования [56]. До сих пор нет полной ясности в вопросах этиологии и патогенеза этого заболевания, не найдены эффективные терапевтические препараты, обладающие низкой токсичностью. Создание и применение лабораторных моделей, особенно близких по патогенезу к РА человека – эффективный метод изучения этиологии и патогенеза РА, использование этих моделей для тестирования потенциальных терапевтических препаратов позволит выявить предикторы РА и предложить адекватные подходы к его лечению.

1. Модели РА на крысах

1.1. Аджьювантный артрит (*Adjuvant-induced arthritis, AIA*)

AIA крыс был первой описанной моделью РА на животных [40] и до сих пор эта модель широко используется в доклинических исследованиях новых агентов для лечения артритов; в 60-е годы на данной модели были апробированы нестероидные противовоспалительные препараты, позже – ингибиторы COX-2. Классический AIA индуцировался у крыс Lewis одной интрадермальной инъекцией полного адьюванта Фрейнда (CFA), возможно, что индукция опосредуется эффектами белков теплового шока, которые, как известно, вовлечены в патогенез РА человека [42].

Модель AIA характеризуется надежным, скорым началом артрита и прогрессией с устойчивыми проявлениями полиартрита, резорбции кости и усилением процессов пролиферации в периостальной зоне. Развитие тяжелого полиартрита наблюдается быстро – клинические признаки артрита возникают примерно через 10 дней после инъекции адьюванта, реже – более чем через месяц [57]. Морфологические исследования срезов демонстрируют клеточную инфильтрацию, особенно нейтрофильную, и деструкцию сустава. AIA имеет ряд признаков человеческого РА, таких как опухание конечностей, деградация хряща, потеря функции суставов и лимфоцитарная инфильтрация суставов [15]. При формировании AIA наблюдается значительная выраженность такого признака РА, как резорбция кости; разрушение хрящевой ткани встречается реже, чем при

РА человека [2]. В отличие от РА, позвоночник, гастроинтестинальный и мочеполовой тракты, кожа и глаза также поражаются [57], что отмечается при спондилоартропатиях у человека. В патогенез AIA вовлечены Т-клетки и нейтрофилы; считается, что модель является комплемент-независимой. До сих пор неясна роль В-клеток в формировании AIA [2].

Повышенные уровни TNF, IFN γ , IL-1, IL-6 и IL-17A mRNA определяются в лимфоузлах и/или в воспаленных суставах крыс с AIA [7]. Блокада TNF, IL-1, IL-21 и IL-17A у крыс с AIA облегчает течение заболевания, что свидетельствует о вкладе данных цитокинов в патогенез модели [63].

1.2. Коллаген-индуцированный артрит (*Collagen-induced arthritis, CIA*)

Модель коллаген-индуцированного артрита (Collagen-induced arthritis, CIA) впервые описана для крыс [53]; это наиболее используемая модель для оценки эффективности потенциальных терапевтических агентов для лечения РА. Более чувствительны к индукции РА самки. Тяжелый полиартрит индуцируется путем внутривенных/подкожных инъекций гомологичного или гетерологичного коллагена II типа (CII) в смеси с неполным адьювантом Фрейнда (IFA). Модель была апробирована на крысах линий Wistar, Sprague–Dawley и Wistar–Lewis. Эта модель характеризуется значительной деструкцией хряща, отложением иммунных комплексов, резорбцией кости и разрастанием периостальных тканей с синовитами и периартикулярным воспалением [2]. Выраженные иммунные реакции вовлекают CII-специфические Т- и В-клетки; позднее продуцируются антитела к CII [59].

Крысиный CIA имеет много признаков, характерных для человеческого РА. Артрит развивается быстро, в основном через 10-13 дней после иммунизации, пик клинических проявлений приходится приблизительно на 20-й день, затем процесс постепенно затухает [2]. Спонтанное затухание процесса отличает крысиный CIA от человеческого РА; CIA не имеет также периодов обострения и ремиссии. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата у крыс – это преимущественно полиморфонуклеарные клетки, в то время как при человеческом РА наблюдается большая пропорция мононуклеарных клеток [61].

Модель крысиного CIA отличается от модели адьювантного артрита (AIA) несколькими особенностями: заболевание имеет менее генерализованный и тяжелый характер [10], в иммунопатогенезе большее участие принимают В-клетки [17]; кроме того, модель CIA является комплемент-зависимой [29].

1.3. Артрит, индуцированный компонентами клеточной стенки (*Streptococcal cell wall-induced arthritis, SCW*)

Большинство моделей РА крыс отражают позднюю, хроническую аутореактивную стадию

артрита. Модель SCW, напротив, позволяет оценивать как раннюю, так и позднюю фазы, начиная со сроков инъекции SCW [24]. Компоненты бактериальной стенки индуцируют артрит у грызунов чувствительных линий. Наиболее надежна и хорошо охарактеризована модель крыс-самок линии Lewis (LEW/N), у которых индуцировался тяжелый хронический эрозивный артрит [41]. Фрагменты клеточной стенки относительно резистентны к деградации энзимами и могут персистировать недели и даже месяцы. Артрит развивался у 95% животных. Острая фаза наблюдалась клинически через 24 часа после инъекции и характеризовалась нейтрофильной инфильтрацией синовию, отсутствием повышенного содержания Т-клеток; на третий день наблюдалось опухание суставов. Воспалительный процесс прогрессировал от начальной острой фазы (1-5 дней) через фазу ремиссии (10 день) к спонтанному обострению на 14 день с прогрессией опухания конечностей; через 4 недели процесс становился хроническим и персистировал на протяжении месяцев [24]. Хроническая фаза характеризуется Т-клеточным воспалением, что доказано с использованием методов тимэктомии, Т-клеточной деплеции и продемонстрировано на атимических крысах nude; наблюдается высокий уровень провоспалительных цитокинов.

Дополнением к хронической модели SCW является индукция острого воспаления при инъецировании PGPS (антиген бактериальной стенки) в один из суставов. Контралатеральный сустав служит контролем (инъекция физраствора). Наблюдается острый артрит; системные инъекции различных агентов (LPS, superantigen, PGPS) позволяют реактивировать артрит [46]. Модель реактивации использована для исследования экспрессии генов в суставных тканях [43] и для генотерапии [32]. С человеческим РА данный вид артрита роднит смена спонтанных ремиссий и обострений хронического воспаления [12].

В разное время предпринимались попытки создания моделей артрита, индуцированного авридином [55], пристаном [64], хрящевым олигомерным матриксным белком [9], маслом [19].

2. Модели РА на мышцах

2.1. Коллаген-индуцированный артрит (Collagen-induced arthritis, CIA)

CIA мышей является одной из распространенных моделей РА и используется чаще, чем соответствующая модель, воспроизводимая на крысах. Модель мышинного CIA отличается от крысиного более слабым проявлением, но более пролонгированным течением [8]. Кроме того, мыши выгодно отличаются от крыс экстенсивными иммунологическими изменениями, что дает возможность манипулировать проявлениями болезни.

Модель воспроизводится у мышей генетически чувствительных линий (H-2q/H-2r) путем

иммунизации гетерологичным СII в CFA [21]. Существует мнение, что наиболее эффективная индукция наблюдается у мышей при использовании неполного адьюванта Фрейнда (IFA) с СII, одной инъекции достаточно для иммунной активации в суставах через 1-2 недели и возникновение клинически регистрируемого артрита не ранее чем через 2 недели, а в большинстве случаев через несколько недель после иммунизации [17].

Мышинный CIA проявляется рядом клинических, гистопатологических и иммунологических признаков, подобных параметрам человеческого РА: клинические признаки включают эритему и отек; гистопатологические признаки – синовииты, образование паннуса и эрозию хряща и кости. Иммунологические параметры включают повышенный уровень антител к СII, продукцию ревматоидного фактора [16] и гипергаммаглобулинемии [62]. После иммунизации у животных развивается аутоиммунный полиартрит, который характеризуется тяжелыми эрозиями хряща и кости. Нарушения в пораженных суставах подобны наблюдаемым в модели крысиного CIA [2]. Для мышинного CIA типично симметричное поражение с вовлечением периферических суставов [20]. Клеточная инфильтрация суставного пространства, синовиальная гиперплазия и маргинальная эрозия подобны наблюдаемым при человеческом РА. Тем не менее периостит, присутствующий при CIA, отсутствует у больных РА [50].

Подобно человеческому РА, CIA характеризуется повышенной экспрессией в суставной жидкости ряда про- и противовоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-1 β , IL-6, IL-1R α , IL-10 и TGF- β [60]. Имеются сведения о вовлеченности IL-12 и IL-23 в патогенез CIA [37].

Чувствительность к CIA у мышей и к РА у человека устойчиво ассоциируется с экспрессией специфических молекул MHCII: I-Aq и I-Arg у мышей и HLA-DR1 и DR4 у человека [6].

По-видимому, в патогенезе CIA важнейшую роль играют антитела к СII. На ранних стадиях заболевания антиколлагеновые антитела связываются с элементами суставного хряща, что способствует активации комплемента [20]. Кроме того, показано, что пассивный перенос анти-СII сыворотки индуцирует развитие артрита не только у чувствительных мышей, но и у мышей резистентных линий [58].

2.1.1. Пассивный перенос коллаген-индуцированного артрита

Быстро и эффективно CIA может быть индуцирован с помощью коммерческих моноклональных антител к СII, содержащих артритогенные эпитопы [38]. Тяжелый персистирующий артрит можно индуцировать комбинацией коктейля моноклональных антител и LPS (mAB-LPS-индуцированный CIA) [52]. У 100% мышей (BALB/c, DBA/1, B10.RIII и C.B.17 SCID/SCID)

индуцируется модель mAb-LPS CIA. Артрит развивается в течение часов, в отличие от недель при классическом CIA. После 24–48 часов артрит визуализируется, воспаление достигает максимума на 5–7 день и персистирует в течение 2 недель. В данной модели можно получить как острую, так и хроническую форму заболевания; хотя воспаление идет на спад спустя 3 недели, можно достигнуть обострения путем дополнительной инъекции LPS 1 неделей позже. Патогенез этого транзиторного антителозависимого артрита отличается от моделей с формированием полного иммунного реагирования, он подобен K/BxN модели (см. ниже).

2.2. Артрит, индуцированный дендритными клетками

Участие Т-клеток в патогенезе РА предполагает трансформацию наивных Т-клеток в аутореактивные; роль дендритных клеток (ДК) в такой трансформации может быть связана, во-первых, с их антиген-презентирующей функцией, во-вторых – со способностью активировать наивные Т-клетки [49]. Создание модели РА, в которой было бы очевидным участие ДК, может пролить свет на проблему патогенеза РА, а также обозначить пути поиска новых терапевтических подходов. Уже показана индукция аутоиммунного энцефаломиелимита активированными антигеном ДК [13].

Костномозговые ДК мышей DBA/1, активированные LPS и СII, трансплантированные сингенным реципиентам, индуцируют артрит, который может быть подавлен TNF антагонистами. Процесс носит антиген-специфический характер, поскольку интактные ДК не индуцируют артрит. Главное отличие данной модели – локализация воспаления вблизи места инъекции; генерализации воспаления не происходит, несмотря на доказанную циркуляцию коллаген-реактивных Т-клеток. Более того, трансплантация Т-клеток, примированных ДК, обработанных коллагеном, также не вызывает артрита у реципиентов. Авторы показали, что индукция РА реализуется через механизмы врожденного (продукция медиаторов воспаления, в частности TNF) и адаптивного (прайм-инг аутореактивных Т-клеток) иммунитета [28].

2.3. Модель спонтанного заболевания мышей K/BxN

У мышей ряда линий развивается артрит без каких-либо воздействий (чужеродных антигенов, адьюванта либо антител). Например, мыши линии K/BxN (KRN TCR трансгенные мыши, бэкграунд C57BL/6xNOD) демонстрируют спонтанное развитие хронического, прогрессирующего воспаления. Впервые модель описана в 1996 году [26]. Тяжелый хронический прогрессивный артрит развивался на 27 день жизни без необходимости введения чужеродного антигена.

Эта модель подобна человеческому РА во многих аспектах; заболевание протекает с вовлечени-

ем не только Т-, но и В-клеток, продуцирующих антитела, что способствует костной деструкции [27]. Более того, как в модели CIA, перенос сыворотки или очищенных Ig от больных K/BxN мышшей нормальным реципиентам индуцирует быстрое развитие глубокого эрозивного синовита, похожего на проявления человеческого РА, опосредуемого нейтрофилами, тучными клетками, макрофагами и воспалительными медиаторами [11]. Артрит носит преходящий характер, с обязательной персистенцией антител и иммунных комплексов; в патогенезе участвуют комплемент и Fc-рецептор (FcR) [31]. В данной модели иммунные комплексы, не характерные для сустава, аккумулируются в синовии, возможно, из-за отсутствия decay activating factor (DAF) в этой ткани.

Модель K/BxN важна при исследовании роли антител в развитии РА; она демонстрирует также, что специфические «суставные» антитела не являются необходимыми в индукции артрита [34]. В работе показано, что распознавание Т-клеточными рецепторами G6PI (глюкоза-6-фосфат изомеразы) ведет к повышению продукции антител к изомеразе; очищенные антитела могут индуцировать заболевание при переносе интактным реципиентам. Другим вариантом этой модели является иммунизация G6PI для индукции Т-клеточного артрита у нормальных мышшей [45].

2.4. Артрит SCW

У мышей линии BALB/c и других линий развивается острый артрит после внутривентриальной инъекции PGPS. Для индукции артрита используется также мурамилдипептид (MDP), иммунный компонент PGPS [25]. В обоих случаях регистрируется острый артрит, но спустя 7 дней он исчезает, при этом не наблюдается образования паннуса или эрозий. В сравнении с крысами Lewis, модель SCW артрита у мышшей менее надежна.

Септический артрит индуцировался также у мышшей C57Bl/6 внутривенной инъекцией артритогенной дозы *Staphylococcus aureus* LS-1 [44].

При индукции артрита с помощью внутримышечной инъекции *Borrelia burgdorferi* ткани сустава поражаются так же, как при инфицировании спирохетами; наблюдаются тендовагиниты, синовиальная гиперпролиферация, нейтрофильная инфильтрация. К данному виду индукции артрита по-разному чувствительны мыши различных линий [30]. У мышшей C3H развивается тяжелый артрит, в то время как у мышшей C57BL/6 – слабый.

2.5. Имунокомплексный артрит

Имунокомплексный артрит был обнаружен у «наивных» мышшей при использовании чужеродного антигена [54]. Этот факт демонстрирует, что развитие артрита не требует воздействия антигена, имеющего непосредственное отношение к суставам. Следует отметить, что иммунные комплексы (IC) не включают собственных антигенов; это может пролить свет на понимание

других моделей и патогенеза человеческого РА. Мышей инъецировали внутривенно инактивированной кроличьей поликлональной анти-лизосим сывороткой, что сопровождалось инъекцией лизосима совместно с поли-1-лизином в сустав. Эти процедуры приводили к артриту; патогенез артрита подобен иммунокомплексной болезни, возникающей в результате переноса сыворотки от мышей К/ВхN.

2.6. Артрит, индуцированный протеогликаном (Proteoglycan-induced arthritis, PGIA)

Proteoglycan-induced arthritis (PGIA) индуцируется внутрибрюшинным воздействием. Используется протеогликан (или агрекан) из хрящей пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу остеоартрита. Артрит развивается у мышей чувствительных линий (C57BL/6J, BALB/c), самки более чувствительны. Это модель хронического рецидивирующего заболевания, подобна К/ВхN модели, опосредуется Т-клетками и антителами [4]. Эта модель не является распространенной, но может быть использована для переноса заболевания с лимфоцитами и для исследования экспрессии генов при остром и раннем хроническом артрите [1].

2.7. Генетические модели РА

Для создания моделей РА используются генетически модифицированные (трансгенные/нокаутные) мыши. Делеции/интродукции генов определенных рецепторов, сигнальных молекул, цитокинов и др. помогают определить роль этих генов в иммунологических механизмах патогенеза заболевания.

Очевидно, что IL-1 и TNF играют важнейшую роль в коммуникациях клеток в пораженных суставах. Доказательства критической роли TNF продемонстрированы у трансгенных мышей с гиперэкспрессией растворимого и связанного с мембраной человеческого TNF; у таких мышей спонтанно развивается полиартрит [23]. Кроме того, в этой модели доказана взаимозависимость TNF и IL-1 в патогенезе воспалительного артрита. Трехкратные еженедельные инъекции новорожденным мышам моноклональных антител против рецептора для IL-1 (IL-1R) полностью предупреждали возникновение артрита. Подобно другим моделям РА, в данной модели отмечается повышенный уровень TNF, IL-1 и IL-6.

Мыши с делецией как AUUUA региона, так и белка (Tristetraprolin), связывающегося с этим регионом гена TNF, демонстрируют повышенный уровень TNF со спонтанным развитием артрита и колита [20].

IL-1ra-/-мыши (BALB/c бэкграунд) не демонстрируют устойчивый артрит, как при CIA или у мышей К/ВхN, но зато у них появляется своеобразный «неряшливый» шерстяной покров, по которому нокаутных мышей легко отличить от контрольных [21].

HLA-DR4 модель описана недавно, у мышей отсутствуют все гены II класса, но экспрессиру-

ется РА-чувствительная аллель HLA-DRB1*0401 [51]. Заболевание моделируется преимущественно у самок. Подобно человеческому РА, регистрируется наличие ревматоидного фактора и экспрессия молекул II класса на антиген-презентирующих клетках и Т-клетках.

Мыши SKG характеризуются единичной мутацией гена zeta-цепи протеинкиназы (ZAP)-70, что ведет к продукции артритогенных Т-клеток [36]. У таких мышей развивается Т-опосредованный артрит, подобный РА: тяжелый артрит и синовит, включающий суставы пальцев и основание хвоста. Наблюдаются и экстраартикулярные нарушения, такие как пневмониты и дерматиты. В сыворотке – высокие титры IgG ревматоидного фактора и антитела к СII [5].

3. Модели РА на крупных животных

Поскольку физиологические и иммунологические параметры мелких животных значительно отличаются от соответствующих показателей человека, создание и исследование моделей крупных животных актуально.

3.1. Кроличий РА

Модель кроличьего РА используется для воспроизведения антиген-индуцированного артрита [39]. Выбор данной модели обусловлен ее сходством с человеческим РА (фибротическое разрастание синовия с формированием паннуса). Информация, почерпнутая из подобных исследований, может пролить свет на патогенез как раннего, так и «установившегося» артрита [33]. У кроликов, в отличие от мелких животных, возможно качественное иммуногистохимическое исследование суставного хряща. Кроме того, антиген-индуцированный артрит, особенно кроличий, восприимчив к различным терапевтическим средствам, применяемым в лечении РА [3]. Особенно важна эта модель для применения методов внутрисуставной терапии.

3.2. Моделирование артрита на обезьянах

В настоящее время все больше исследователей пытаются моделировать человеческие заболевания на приматах. Такие исследования очень важны, поскольку человек и обезьяны имеют схожие иммунологические параметры ввиду тесных филогенетических связей. Кроме того, обезьяны отвечают на терапевтические препараты (в частности, моноклональные антитела к определенным белкам могут быть использованы как для человека, так и для обезьяны) [35]. Наиболее применимая модель РА – индукция CIA. Atsuhiko Kato et al. [22] исследовали вклад оси IL-6/IL-6R в нарушения субхондрального пространства и костного мозга у пациентов РА, а также эффект от применения tocilizumab, используя обезьян, иммунизированных эмульсией бычьего СII и CFA. Интрадермальные инъекции производили в кожу спины, через 3 недели процедуру иммунизации повторяли. В результате успешно воспроизводилась модель РА. Вероятно, такие

модели более правдоподобно отражают патологические изменения, формирующиеся при РА, чем на моделях грызунов. Однако моделирование на обезьянах остается далеким от совершенства и чрезвычайно дорогим.

4. Модель «воздушного мешка» (Air pouch, AP) для исследования острого и хронического воспаления

Хорошим дополнением к вышеописанным моделям является модель air pouch (AP). Впервые AP модель использовал Г. Селье [48]. Наиболее полно модель AP была исследована в 80-х годах XX столетия и до сих пор достаточно широко используется в научных изысканиях. Показано [14], что при индукции AP формируется полость, морфологические характеристики которой совпадают с характеристиками суставной сумки. Формирование синовиальной мембраны является следствием механического повреждения соединительнотканых структур кожи и подкожного пространства под действием большого объема воздуха. При этом установлено, что разобранная подкожная сосудистая сеть восстанавливается с формированием структуры, напоминающей кровоснабжение суставной сумки. Кроме того, установлено, что при введении под кожу стерильного воздуха не формируются новые сосуды. Этими же авторами было показано, что формирование AP не сопровождается воспалительной реакцией.

Ведение в полость AP различных флогогенных факторов, а также инфекционных агентов позволило создать целый ряд моделей острого и хронического воспаления [47].

Модель AP является «площадкой» для воссоздания воспалительного процесса любой этиологии, в том числе аутоиммунной природы, включая модель РА. Модель используется для тестирования новых лекарственных препаратов и клеточных технологий. Такая модель позволяет максимально полно изучить все события, происходящие при индукции артрита *in vivo*. Модель артрита (AP + индукция воспаления) позволяет: получить воспалительный экссудат в достаточных для исследования объемах; исследовать клеточный состав и функциональное состояние клеток в очаге воспаления; оценить морфологические изменения в очаге воспаления (AP).

Этиология РА до сих пор неизвестна, патогенез недостаточно изучен. Среди множества моделей РА CIA, SCW и позже модель K/VxN оказались наиболее информативными в исследовании механизмов формирования РА. Гетерогенность моделей РА отражает гетерогенность самого заболевания человека; дальнейшее исследование различных моделей РА не только углубит понимание патогенеза заболевания, но и выявит потенциальные мишени для терапии, будь то растворимые молекулы, рецепторы, молекулы адгезии, молекулы сигнальных каскадов.

Список литературы / References

1. Adarichev V.A., Vermes C., Hanyecz A., Mikecz K., Bremer E.G., Glant T.T. Gene expression profiling in murine autoimmune arthritis during the initiation and progression of joint inflammation. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, Vol. 7, pp. 196-207.
2. Bendele A.M. Animal models of rheumatoid arthritis. *J. Musculoskel. Neuron Interact.*, 2001, Vol. 1, pp. 377-385.
3. Benito M.J., Sanchez-Pernaute O., Lopez-Armas M.J., Hernandez P. et al Cyclosporin A prevents the histologic damage of antigen arthritis without inducing fibrosis. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, pp. 311-319.
4. Berlo S.E., Guichelaar T., Ten Brink C.B., van Kooten P.J., Hauet-Broeren F., Ludanyi K., et al. Increased arthritis susceptibility in cartilage proteoglycan-specific T cell receptor-transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, pp. 2423-2433.
5. Brand D.D. Rodent models of rheumatoid arthritis. *Comp. Med.*, 2005, Vol. 55, pp. 114-122.
6. Brand D.D., Kang A.H., Rosloniec E.F. Immunopathogenesis of collagen arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2003, Vol. 25, pp.3-18.
7. Bush K.A., Walker J.S., Lee C.S., Kirkham B.W. Cytokine expression and synovial pathology in the initiation and spontaneous resolution phases of adjuvant arthritis: interleukin-17 expression is upregulated in early disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, Vol. 123, pp. 487-495.
8. Cannon G.W., McCall S., Cole B.C., Griffiths M.M., Radov L.A., Ward J.R. Effects of indomethacin, cyclosporin, cyclophosphamide, and placebo on collagen-induced arthritis of mice. *Agents Actions*, 1990, Vol. 29, pp. 315-323.
9. Carlsén S., Hansson A.S., Olsson H., Heinegård D., Holmdahl R. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-induced arthritis in rats. *Clin. Exp. Immunol.*, 1998, Vol. 114.
10. Carlson R.P., Datko L.J., O'Neill-Davis L., Blazek E.M., deLustro F., Beideman R. Comparison of inflammatory changes in established type II collagen- and adjuvant-induced arthritis using outbred Wistar rats. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1985, Vol. 7, pp. 811-826.
11. Chen M., Lam B.K., Kanoaka Y., Nigrovic P.A., Audoly L.P., Austen K.F., Lee D.M. Neutrophil-derived leukotriene B4 is required for inflammatory arthritis. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, pp. 837-842.
12. DeJoy S.Q., Reguson K.M., Sapp T.M., Zabriskie J.B., Oronsky A.L., Kerwar S.S. Streptococcal cell wall arthritis. Passive transfer of disease with a T cell line and crossreactivity of streptococcal cell wall antigens with mycobacterium tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 1989, Vol. 170, pp. 369-382.
13. Dittel B.N., Visintin I., Merchant R.M., Janeway, C.A. Presentation of the self-antigen myelin basic protein by dendritic cells leads to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, pp. 32-36.
14. Edwards J.C.W., Sedgwick A.D., Willoughby D.A. The formation of a structure with features of synovial lining by subcutaneous injection of air: an *in vivo* tissue culture system. *J. Pathology*, 1981, Vol. 134, pp. 147-156.

15. Goodson T., Morgan S.L., Carlee J.R., Baggott J.E. The energy cost of adjuvant-induced arthritis in rats. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, pp. 2979-2982.
16. Holmdahl R., Andersson M.E., Goldschmidt T.J., Jansson L., Karlsson M., Malmstrom V. Collagen induced arthritis as an experimental model for rheumatoid arthritis. Immunogenetics, pathogenesis and autoimmunity. *APMIS*, 1989, Vol. 97, pp. 575-584.
17. Holmdahl R., Bockermann R., Backlund J., Yamada H. The molecular pathogenesis of collagen-induced arthritis in mice – a model for rheumatoid arthritis. *Ageing Res. Rev.*, 2002, Vol. 1, pp. 135-147.
18. Huh J.E., Hong J.M., Baek Y.H., Lee J.D., Choi D.Y., Park D.S. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effect of *Betula platyphylla* var. *japonica* in human interleukin-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in experimental animal models. *J. Ethnopharmacol.*, 2011, Vol. 135, pp. 126-134.
19. Jansson A.M., Lorentzen J.C., Bucht A. CD8⁺ cells suppress oil-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, Vol. 120, pp. 532-536.
20. Joe B., Griffiths M.M., Remmers E.F., Wilder R.L. Animal models of rheumatoid arthritis and related inflammation. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 1999, Vol. 1, pp. 139-148.
21. Kannan K., Ortmann R.A., Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*, 2005, Vol. 12, pp. 167-181.
22. Kato A., Matsuo S., Takai H., Uchiyama Y., Mihara M., Suzuki M. Early effects of tocilizumab on bone and bone marrow lesions in a collagen-induced arthritis monkey model. *Exp. Mol. Pathol.*, 2008, Vol. 84, pp. 262-270.
23. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D., Kollias G. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.*, 1991, Vol. 10, pp. 4025-4031.
24. Kimpel D., Dayton T., Hannan K., Wolf R.E. Streptococcal cell-wall arthritis: kinetics of immune cell activation in inflammatory arthritis. *Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 105, pp. 351-362.
25. Koga T., Kakimoto K., Hirofuji T., Kotani S., Ohkuni H., Watanabe K. Acute joint inflammation in mice after systemic injection of the cell wall, its peptidoglycan, and chemically defined peptidoglycan subunits from various bacteria. *Infect. Immun.*, 1985, Vol. 50, pp. 27-34.
26. Kouskoff V., Korganow A.S., Duchatelle V., Degott C., Benoist C., Mathis D. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell*, 1996, Vol. 87, pp. 811-822.
27. Kyburz D., Corr M. The KRN mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2003, Vol. 25, pp. 79-90.
28. Leung B.P., Conacher M., Hunter D., McInnes I.B., Liew F.Y., Brewer J.M. A Novel Dendritic Cell-Induced Model of Erosive Inflammatory Arthritis: Distinct Roles for Dendritic Cells in T Cell Activation and Induction of Local Inflammation. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, pp. 7071-7077.
29. Linton S.M., Morgan B.P. Complement activation and inhibition in experimental models of arthritis. *Mol. Immunol.*, 1999, Vol. 36, pp. 905-914.
30. Ma Y., Seiler K.P., Eichwald E.J., Weis J.H., Teuscher C., Weis J.J. Distinct characteristics of resistance to *Borrelia burgdorferi*-induced arthritis in C57BL/6N mice. *Infect. Immun.*, 1998, Vol. 66, pp. 161-168.
31. Maccioni M., Zeder-Lutz G., Huang H., Ebel C., Gerber P., Hergueux J. et al. Arthritogenic monoclonal antibodies from K/BxN mice. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 195, pp. 1071-1077.
32. Makarov S.S., Olsen J.C., Johnston W.N., Anderle S.K., Brown R.R., Baldwin Jr. A.S., Haskill J.S., Schwab J.H. Suppression of experimental arthritis by gene transfer of interleukin 1 receptor antagonist cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, Vol. 93, pp. 402-406.
33. Martinez-Lostao L., Garcia-Alvarez F., Basanez G., Alegre-Aguaron E. Liposome-bound APO2L/TRAIL is an effective treatment in a rabbit model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, pp. 2272-2282.
34. Matsumoto M., Maccioni M., Lee D.M., Maurice M., Simmons B., Brenner M. How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, pp. 360-365.
35. Mihara M., Kotoh M., Nishimoto N., Oda Y., Kumagai E., Takagi N., Tsunemi K., Ohsugi Y., Kishimoto T., Yoshizaki K., Takeda Y. Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 98, pp. 319-326.
36. Mortiz F., Distler O., Ospelt C., Gay R.E., Gay S. Technology insight: gene transfer and the design of novel treatment for rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheum.*, 2006, Vol. 2, pp. 153-162.
37. Murphy C.A., Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W., McClanahan T., Kastelein R.A., Sedgwick J.D., Cua D.J. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, pp. 1951-1957.
38. Myers L.K., Seyer J.M., Stuart J.M., Terato K., David C.S., Kang A.H. T cell epitopes of type II collagen that regulate murine collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 151, pp. 500-505.
39. Okura T., Marutsuka K., Hamada H., Sekimoto T. Therapeutic efficacy of intra-articular adrenomedullin injection in antigen-induced arthritis in rabbits. *Arthritis Res. Ther.*, 2008, Vol. 10, pp. 133-138.
40. Pearson C.M. Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, Vol. 91, pp. 95-101.
41. Perruche S., Saas P., Chen W. Apoptotic cell-mediated suppression of streptococcal cell wall-induced arthritis is associated with alteration of macrophage function and local regulatory T-cell increase: a potential cell-based therapy? *Arthritis Res. Ther.*, 2009, Vol. 11, pp. 104-110.
42. Res P.C., Schaar C.G., Breedveld F.C., van Eden W., van Embden J.D., Cohen I.R., de Vries R.R. Synovial fluid T cell reactivity against 65 kD heat shock protein of mycobacteria in early chronic arthritis. *Lancet*, 1988, Vol. 2, pp. 478-480.
43. Rioja C.L., Clayton S.J., Graham P.F., Life M.C. Gene expression profiles in the rat streptococcal cell wall-induced arthritis model identified using microarray analysis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, Vol. 7, pp. 101-117.
44. Sakiniene E., Collins L.V. Combined antibiotic and free radical trap treatment is effective at combating *Staphylococcus aureus*-induced septic arthritis. *Arthritis Res.*, 2002, Vol. 4, pp. 196-200.

45. Schubert D., Maier B., Morawietz L., Krenn V., Kamradt T. Immunization with glucose-6-phosphate isomerase induces T cell-dependent peripheral polyarthritis in genetically unaltered mice. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, pp. 4503-4509.
46. Schwab J.H., Brown R.R., Anderle S.K., Schlievert P.M. Superantigen can reactivate bacterial cell wall-induced arthritis. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 150, pp. 4151-4159.
47. Sedgwick A.D., Sin Y.M., Edwards J.C.W., Willoughby D.A. Increased inflammatory activity of newly formed lining tissue. *J. Pathol.*, 1983, Vol. 141, pp. 483-495.
48. Selye H. On the mechanism through which hydrocortisone affects the resistance of tissues to injury. An experimental study with granuloma pouch technique. *JAMA*, 1953, Vol. 152, pp. 1207-1213.
49. Steinman, R. M. DC-SIGN: a guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell*, 2000, Vol. 100, pp. 491-494.
50. Stuart J.M., Townes A.S., Kang A.H. Collagen autoimmune arthritis. *Annu. Rev. Immunol.*, 1984, Vol. 2, pp. 199-218.
51. Taneja V., Behrens M., Mangalam A., Griffiths M.M., Luthra H.S., David C.S. New humanized HLA-DR4-transgenic mice that mimic the sex bias of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, pp. 69-78.
52. Terato K., Harper D.S., Griffiths M.M., Hasty D.L., Ye X.J., Cremer M.A. Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effect of E. coli lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. *Autoimmunity*, 1995, Vol. 22, pp. 137-147.
53. Trentham D.E. Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1982, Vol. 25, pp. 911-916.
54. Van Lent P., Nabbe K.C., Boross P., Blom A.B., Roth J., Holthuysen A., Sloetjes A., Verbeek S., van den Berg W. The inhibitory receptor FcγRIIb reduces joint inflammation and destruction in experimental immune complex-mediated arthritis not only by inhibition of FcγRI/III but also by efficient clearance and endocytosis of immune complexes. *Am. J. Pathol.*, 2003, Vol. 163, pp. 1839-1848.
55. Vingsbo C., Jonsson R., Holmdahl R. Avridine-induced arthritis in rats; a T cell-dependent chronic disease influenced both by MHC genes and by non-MHC genes. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, Vol. 99, pp. 359-363.
56. Vital E.M., Emery P. The development of targeted therapies in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.*, 2008, Vol. 31, pp. 219-227.
57. Waksman B.H. Immune regulation in adjuvant disease and other arthritis models: relevance to pathogenesis of chronic arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 2002, Vol. 56, pp. 12-34.
58. Watson W.C., Brown P.S., Pitcock J.A., Townes A.S. Passive transfer studies with type II collagen antibody in B10.D2/old and new line and C57Bl/6 normal and beige (Chediak-Higashi) strains: evidence of important roles for C5 and multiple inflammatory cell types in the development of erosive arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1987, Vol. 30, pp. 460-465.
59. Williams R.O. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol. Med.*, 2004, Vol. 98, pp. 207-216.
60. Williams R.O. Collagen-induced arthritis in mice: major role for tumor necrosis factor α . *Methods Mol. Biol.*, 2007, Vol. 361, pp. 265-284.
61. Williams R.O., Malfait A.M., Butler D.M., Walmsley M.J., Feldmann M., Maini R.N. Combination therapy with DMARDs and biological agents in collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Rheum.*, 1999, Vol. 17, pp. 115-120.
62. Wooley P.H., Dutcher J., Widmer M.B., Gillis S. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J. Immunol.*, 1993, Vol. 151, pp. 6602-6607.
63. Young D.A., Hegen M., Ma H.L., Whitters M.J., Albert L.M., Lowe L., Senices M., Wu P.W., Sibley B., Leathurby Y., Brown T.P., Nickerson-Nutter C., Keith J.C. Jr., Collins M. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, pp. 1152-1163.
64. Zhu W., Meng L., Jiang C., Hou W., Xu J., Wang B., Lu S. Induction of toll-like receptor 2 positive antigen-presenting cells in spleen of pristane-induced arthritis in rats. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, Vol. 39, pp. 3667-3673.

Авторы:

Орловская И.А. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунобиологии стволовой клетки ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Цырендоржиев Д.Д. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Щелкунов С.Н. — д.б.н., профессор, заведующий отделом геномных исследований и разработки методов ДНК-диагностики поксвирусов ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

Authors:

Orlovskaya I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Stem Cell Immunobiology, Research Institute of Basic and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Tsyrendorzhiev D.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Research Institute of Basic and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shchelkunov S.N., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Genomic Research and Advanced DNA-diagnostics for the Poxviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russian Federation

Поступила 31.03.2015

Отправлена на доработку 02.04.2015

Принята к печати 15.04.2015

Received 31.03.2015

Revision received 02.04.2015

Accepted 15.04.2015