

# НОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО АРТРИТА У КРЫС

Е. В. Шекунова<sup>1, 2</sup>, В. А. Кашкин<sup>1, 2</sup>, А. А. Мужикян<sup>1</sup>, М. Н. Макарова<sup>1</sup>, В. Г. Макаров<sup>1</sup>

Цель исследования — сравнительный анализ 2 экспериментальных моделей хронического артрита: индуцированного полным адьювантом Фрейнда и вызванного каррагенином. Признаки патологических изменений оценивали с использованием категориальной системы. Показано, что введение полного адьюванта Фрейнда ведет к возникновению патологических признаков, наблюдаемых при ревматоидном артрите. Напротив, каррагенин способствует развитию хронического воспалительного артрита, лишнего аутоиммунного компонента. Полученные результаты могут служить основой выбора методического подхода для фармакологической оценки эффективности лекарственных препаратов с антиревматоидным, противовоспалительным и(или) иммуномодулирующим свойствами.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; метотрексат; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, при котором поражаются суставы. РА страдает приблизительно 1 % населения. Заболевание распространено во всем мире, частота увеличивается с возрастом, в 3 раза выше среди женщин, чем среди мужчин. Хотя причины возникновения РА не ясны, хорошо изучены механизмы воспалительного процесса, который приводит к постепенному разрушению суставов [14].

В экспериментальных исследованиях хронический артрит моделируют введением различных агентов, в том числе полного адьюванта Фрейнда, лямбда-каррагенина, коллагена, формалина. Данные модели широко используются для изучения специфической противовоспалительной и противоревматоидной активности фармакологических веществ, однако каждая имеет особенности. Адьювантный артрит (АА) — это Т-лимфоцитозависимый артрит, который во многом воспроизводит симптоматику РА, включая отек около-суставных тканей, деграцию хряща, потерю функциональной активности сустава, лимфоцитарную инфильтрацию внутрисуставной полости. При АА наблюдается резорбция костной ткани, однако поражения хряща выражены в меньшей степени, чем, например, при артрите, вызванном введением коллагена [12]. Напротив, каррагениновая модель артрита не сопровож-

дается подобной активацией иммунного ответа, так как макрофаги могут перерабатывать молекулы каррагенина, в результате чего происходит его накопление в лизосомах с развитием воспалительной реакции и последующей гибелью клетки [17]. Таким образом, активированные Т-клетки не участвуют в запуске иммунного ответа в данной модели артрита.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ 2 экспериментальных моделей хронического артрита — индуцированного полным адьювантом Фрейнда и вызванного каррагенином. Проведено сравнительное изучение гистопатоморфологических изменений, которые наблюдаются на различных этапах развития патологии.

В данном исследовании в качестве референсного препарата использован метотрексат, который применяют в клинике при лечении артрита в комбинации с препаратами выбора, а также как монопрепарат, в том числе при неэффективности других методов терапии [8, 9]. В экспериментальных исследованиях показано, что метотрексат снижает выраженность проявлений артрита [5].

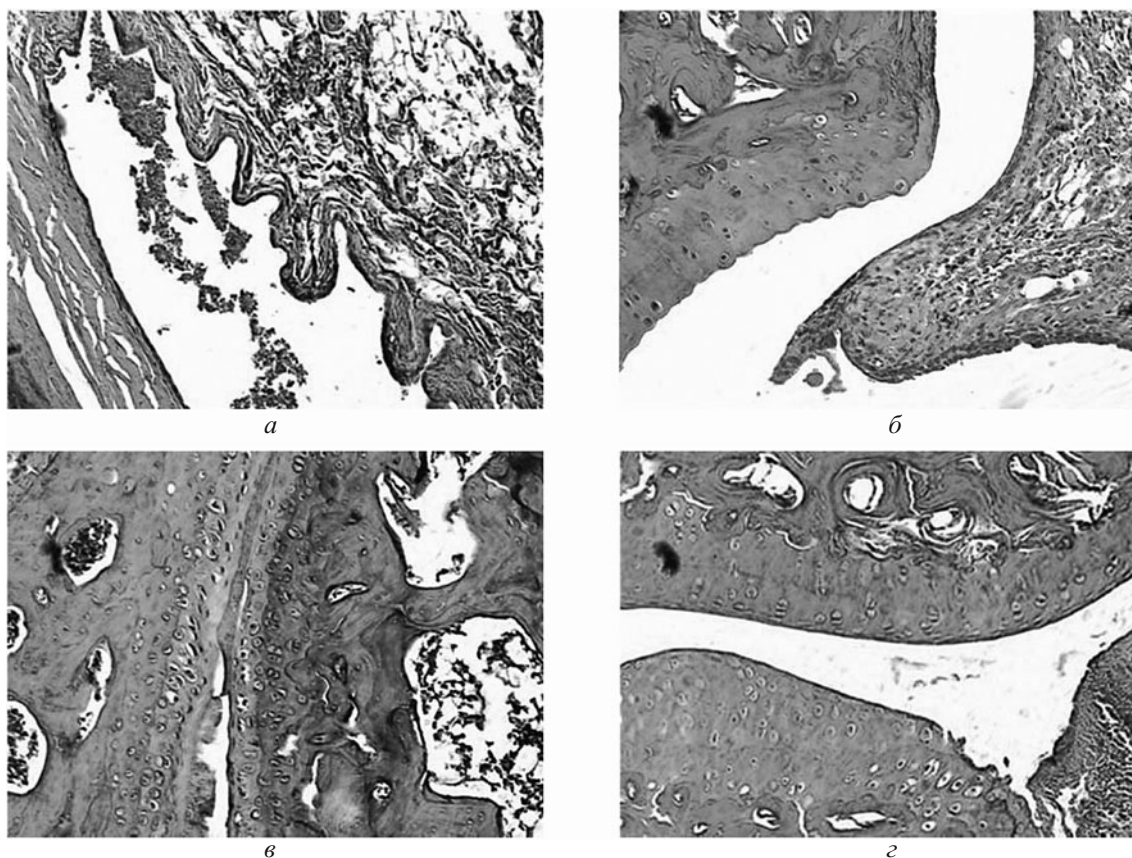
### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на самках крыс линии Вистар массой 200–250 г (питомник «Раполово», Россия). Животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к очищенной воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). За неделю до начала эксперимента животных рассаднили в клетки индивидуального содержания.

**Адьювант-индуцированный артрит (АИА).** Для индукции артрита крысам в плантарную поверхность задней лапы вводили полный адьювант Фрейнда (complete Freund adjuvant (CFA), Sigma-Aldrich) в объ-

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт фармации, Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245.

<sup>2</sup> Институт фармакологии им. А. В. Валдымана, ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8.



**Рис. 1.** Гистологическая оценка поражений сустава при АИА и после применения метотрексата.  $\times 100$ .

*а* – Гиперплазия и утолщение синовиальной оболочки. Строма оболочки отечна. В полости сустава воспалительный инфильтрат. *б* – Умеренное разрастание паннуса после терапии метотрексатом. *в* – Тяжелые дегенеративные изменения хряща, вызванные критическим сужением суставной полости. Отмечаются глубокие узуры и трещины, исчезновение поверхностного слоя хряща, дистрофия и некроз отдельных хондроцитов. Резорбция костной ткани. *г* – Незначительные поверхностные повреждения суставного хряща после терапии метотрексатом.

еме 100 мкл [4, 6]. На 7 день после введения CFA на основании данных осмотра в зависимости от размера отека животных разделили на 2 экспериментальные группы ( $n = 12$ ) так, чтобы средняя степень тяжести развития поражения не различалась между группами. Далее одна из групп, начиная с 7 дня эксперимента (после распределения животных по группам), получала метотрексат в дозе 0,1 мг/кг 1 раз в день перорально, другая — контрольное вещество (1% раствор крахмала) в течение 21 дня. Оценка проводилась дважды в неделю, начиная с 4 дня эксперимента и заканчивая 28 днем. На 29 день эксперимента животных выводили из эксперимента в  $CO_2$ -камере.

**Каррагенин-индуцированный артрит (КИА).** Для моделирования КИА в плантарную часть задней лапы крыс-самок вводили 100 мкл 3%  $\lambda$ -каррагенина [16, 18].

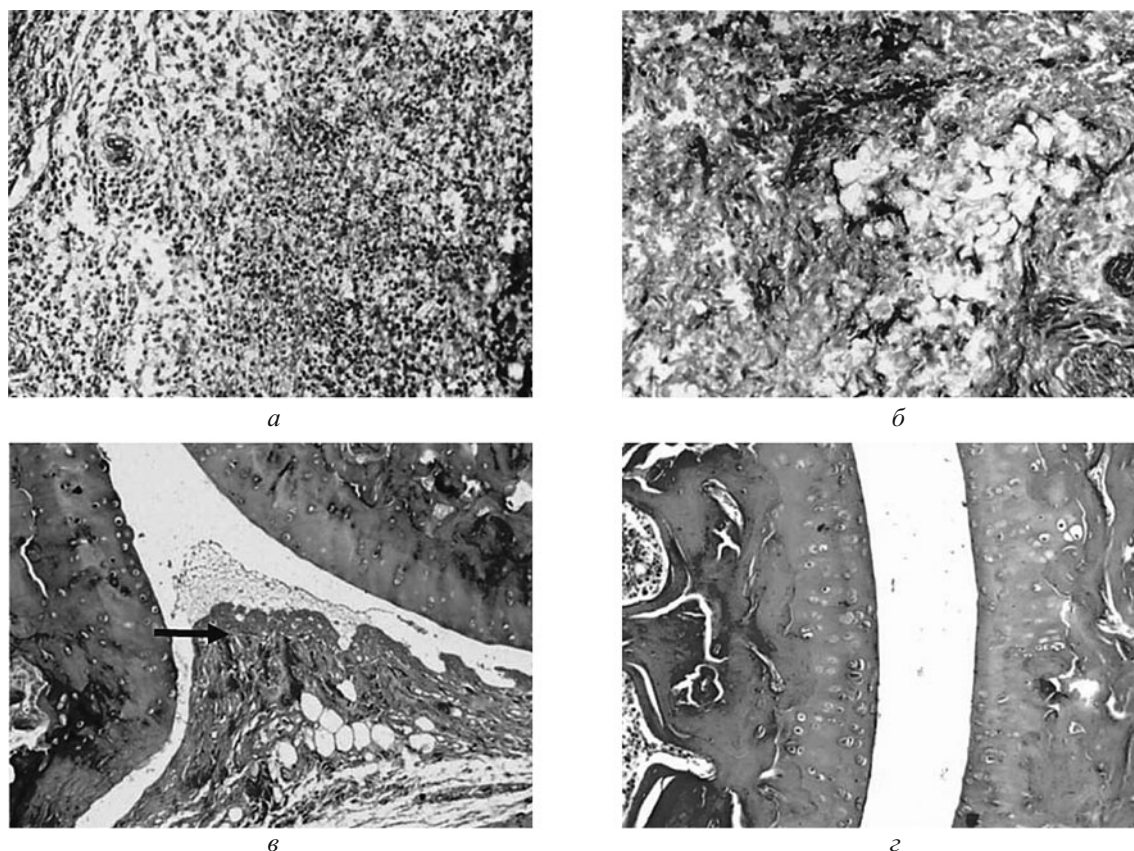
На 7 день после введения каррагенина на основании данных осмотра в зависимости от размера отека животных разделили на 2 группы ( $n = 12$ ) так, чтобы средняя степень тяжести поражения не различалась между группами. Далее одна из групп, начиная с 7 дня эксперимента (после распределения животных по группам), получала метотрексат в дозе 0,1 мг/кг 1 раз в

день внутрь, другая — контрольное вещество (1% раствор крахмала) в течение 21 дня. На 29 день эксперимента животных выводили из эксперимента в  $CO_2$ -камере.

**Осмотр** проводили дважды в неделю между 13 и 16 ч, тяжесть патологии оценивали в баллах (от 0 до 4), как описано ранее [2, 10].

**Гистологически исследовали** пораженные суставы крыс, в том числе заплюсневый, образованный блоком костей голени, костями заплюсны и проксимальным концом плюсневых костей [2]. Степень поражения суставов оценивали по модифицированной шкале [12]. При максимальной выраженности патологического процесса комплексная оценка для 1 животного составляла 30 баллов. Более детально оценивали характер и выраженность изменений хрящевой ткани сустава по модифицированной шкале Mankin [7, 11, 15]. При максимальной выраженности патологического процесса комплексная оценка для 1 животного составляла 12 баллов [1, 2].

Для анализа данных использовали тест Манна — Уитни, критерий Вилкоксона. Различия определены при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический ана-



**Рис. 2.** Гистологическая оценка поражений сустава при КИА и после применения метотрексата.

*а* – Срез мягких тканей стопы крысы с модельной патологией. Отек и выраженная диффузная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 50$ . *б* – Срез мягких тканей стопы крысы с модельной патологией, получавшей метотрексат. Ткани без признаков воспаления. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 50$ . *в* – Срез заплюсневого сустава конечности крысы с модельной патологией. Полнокровие и утолщение капсулы сустава. Гиперплазия внутренней оболочки с формированием синовиальных выростов (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 100$ . *г* – Срез заплюсневого сустава конечности крысы с модельной патологией, получавшей метотрексат. Полость сустава без содержимого. Структура суставного хряща не изменена. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 100$ .

лиз выполняли с помощью программного обеспечения SASv.9.4 (SASInstituteInc, NC, US).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дважды в неделю при осмотре оценивали степень выраженности патологии в баллах у контрольных животных и животных, получавших метотрексат (табл. 1). В табл. 1 приведены данные осмотров, проведенных спустя 1 неделю после начала терапии метотрексатом и на 28 день эксперимента. Введение полного адьюванта Фрейнда крысам привело к развитию отека и покраснению (эритема) околосуставных тканей. Отек развивался уже в течение первых суток после введения адьюванта. Отечность окружающих сустав тканей в той или иной степени сохранялась на протяжении всего эксперимента. К концу 2 недели после введения адьюванта у большинства (84 %) животных стали проявляться внешние признаки РА, а именно, деформация конечностей, в основном, в области межфаланговых суставов, прогрессирование эдемы и эритемы. Приблизительно у 25 % животных наблюдалась генерализация патологического процесса, затрагиваю-

щая суставы контралатеральной задней лапы и суставы передних лап, а также суставы в основании хвоста. У 16 % животных наблюдали менее выраженную генерализацию патологического процесса, затрагивающую суставы контралатеральной по отношению к стороне инъекции задней лапы. У этих животных на протяжении эксперимента выраженность отека и эритемы постепенно снижалась, что может указывать на отсутствие артрита у этих крыс.

При введении крысам  $\lambda$ -каррагинина в плантарную область лапы наблюдалось развитие отека и покраснение околосуставных тканей. Отек развивался уже в течение первых 30 мин после введения каррагинина у всех животных. Однако через 3 сут после введения агента внешние признаки воспаления были выражены в меньшей степени по сравнению с первыми днями эксперимента. Введение  $\lambda$ -каррагинина не приводило к генерализации процесса.

**Адьювант-индуцированный артрит (АИА).** Комплексная оценка состояния суставов включала анализ основных изменений, характерных для ревматоидного/адьювантного артрита, а именно:

Таблица 1. Результаты осмотра на 14 и 28 дни исследования. Данные представлены в виде суммы баллов по группе ( $N = 12$ )

Модель	14 день		28 день	
	контроль	метотрексат	контроль	метотрексат
АА	35	34	36	25*
Каррагениновый артрит	21 <sup>#</sup>	13	15 <sup>#*</sup>	4*

\*  $p < 0,05$ , тест Вилкоксона, статистически значимое отличие от 14 дня в той же группе;

<sup>#</sup>  $p < 0,05$ , тест Манна — Уитни, статистически значимое различие между контрольными группами при разных способах индукции артрита.

выраженность общего воспаления сустава, изменения костной ткани, изменения синовиальной оболочки (гиперплазия), степень сужения суставной полости (анкилоз сустава), выраженность паннуса, степень дегенерации хряща.

У всех животных контрольной группы в той или иной мере обнаружены изменения суставного аппарата различной степени тяжести, характерные для РА. Изменения проявлялись, прежде всего, усиленной пролиферацией синовиоцитов, гиперплазией, отеком и утолщением синовиальной оболочки с нечеткими контурами и наличием на синовиальной интима темных луковичеобразных ворсин (рис. 1, а). В строении обнаруживался умеренный периваскулярный инфильтрат, представленный в основном лимфоцитами и плазматическими клетками. Прослеживалась картина развития негнойного пролиферативного синовита.

В большинстве случаев нормальная синовиальная оболочка замещалась молодой грануляционной тканью, состоящей из аморфного межклеточного вещества, содержащего многочисленные кровеносные сосуды, а также клеток фибробластического ряда, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. У всех животных в разной степени отмечался паннус [2], образованный активно пролиферирующей грануляционной тканью, врастающей в субинтимальную оболочку фиброваскулярного слоя синовиальной оболочки. Максимальная степень выраженности патологии наблюдалась у 25 % животных. В 70 % случаев грануляционная ткань паннуса замещалась зрелой фиброзной, что приводило, в том числе к глубоким изменениям гиалинового хряща, проявляющимся формированием узур и трещин, набу-

ханием и вакуолизацией матрикса, развитием дистрофических и некротических поражений хондроцитов (рис. 1, в). Оценка степени развития патологии в баллах представлена в табл. 2.

Состояние хряща при моделировании АА оценивали также по модифицированной шкале Mankin (табл. 3) [7, 11, 15]. В хрящевой ткани обнаруживались поверхностные эрозии. Снижалась степень окрашивания хряща, указывающая на деструктивные изменения межклеточного матрикса, границы между слоями были размыты (рис. 1, в). В тяжелых случаях отмечалось истончение и обеднение клетками хрящевой ткани с очагами пролиферации, встречающееся часто при сужении суставного пространства, вызванного, главным образом, поражением околосуставного аппарата. У таких животных обнаруживались также субхондральные кисты и очаги остеопороза.

Таким образом, гистологический анализ подтвердил наличие патоморфологических изменений, характерных для ревматоидного артрита. В контрольной группе только у 30 % животных наблюдали незначительные изменения (меньше 10 баллов по комплексной шкале оценки, табл. 2). У остальных животных наблюдали развитие артрита в средней и тяжелой форме (более 11 баллов).

Введение метотрексата не привело к полному восстановлению структуры исследованных суставов. В группе, получавшей метотрексат, также наблюдали патоморфологические признаки артрита различной степени выраженности. Однако при введении метотрексата отмечалось статистически и клинически значимое снижение тяжести патологии (рис. 1, б, з; табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки развития патологии суставов. Данные представлены в виде суммы баллов по каждой группе животных,  $N = 12$ 

Признак	АИА		КИА	
	контроль	метотрексат	контроль	метотрексат
Общее воспаление	39	18*	44	16*
Сужение суставной полости	36	2*	4 <sup>#</sup>	0*
Изменения костной ткани	17	2*	0 <sup>#</sup>	0*
Изменения синовиальной оболочки	39	32	32	22*
Формирование паннуса	39	30	20 <sup>#</sup>	19
Дегенерация хряща	28	16*	12 <sup>#</sup>	4*
Сумма	199	98*	112 <sup>#</sup>	61*

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от контрольной группы, тест Манна — Уитни;

<sup>#</sup>  $p < 0,05$ , достоверное отличие от контрольной группы с АИА, тест Манна — Уитни.

**КИА.** При анализе гистологических препаратов определялись изменения суставного аппарата и мягких тканей стопы с выраженным отеком и воспалительная инфильтрация глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки (рис. 2, а). Оценка степени развития патологии в баллах представлена в табл. 2. Повреждения суставного аппарата касались, прежде всего, фиброзной и синовиальной оболочек. Отмечалась усиленная пролиферация синовиоцитов, гиперплазия, отечность и утолщение синовиальной оболочки с нечеткими контурами и наличием на синовиальной интиме темных луковичеобразных ворсин (рис. 2, в). Строма оболочки была диффузно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами, в большом количестве проникающими в суставную полость.

В пораженных суставах выявлялись деформации хряща с повреждениями поверхностного слоя в виде неглубоких узур и трещин. Результаты оценки состояния хряща по модифицированной шкале Mankin [7, 11, 15] представлены в табл. 3.

В суставной полости выявлялась отечная жидкость, лейкоциты и десквамированные фрагменты синовиальной оболочки. Указанные изменения отмечались преимущественно в межфаланговых суставах, прилежащих к месту инъекции, тогда как более отдаленно расположенные суставы стопы не были вовлечены в патологический процесс. Выраженная воспалительная реакция в мягких тканях, очевидно, связана с развитием вторичного синовита, не носящего системного (т.е. затрагивающего отдаленные от места инъекции суставы) характера.

При применении метотрексата определялось существенное снижение воспалительной реакции как в мягких тканях стопы (рис. 2, б), так и в пораженных суставах (рис. 2, г). В среднем в 80 % изученных межфаланговых суставов отмечалось полное восстановление микроструктуры суставного хряща и суставной капсулы, отсутствие воспалительного инфильтрата в строме синовиальной оболочки и полости сустава (табл. 3).

При детальной оценке состояния хряща при моделировании АА и КИА по модифицированной шкале Mankin (табл. 3) [7, 11, 15] выявлено, что в случае

**КИА** изменения хрящевой ткани менее выражены, по сравнению с АА.

Как видно из табл. 2 и 3, патологический процесс, вызванный введением адьюванта, приводил к изменениям синовиальной оболочки, костной ткани (формирование новой костной ткани, остеолитизис), формированию паннуса, что сопровождалось критическим сужением суставной полости, изменениями хрящевой ткани. В случае КИА воспалительный компонент выражен несколько сильнее, однако остальные патологические признаки определялись в меньшей степени, изменения костной ткани отсутствовали.

Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что введение полного адьюванта Фрейнда крысам приводит к развитию дегенеративных поражений суставного аппарата, характерных для ревматоидного/адьювантного артрита. В ходе наблюдения у животных наблюдалось развитие отека и покраснение околосуставных тканей. Отек развивался уже в течение первых суток после введения адьюванта, что характеризует присутствие острого воспалительного процесса. К концу второй недели после введения адьюванта у большинства животных стали проявляться признаки артрита, а именно, деформация конечностей. Приблизительно у 25 % животных наблюдалась генерализация патологического процесса. Временные характеристики развития экспериментального артрита соответствовали данным литературы. Так, очевидные признаки адьювантного артрита наблюдают с 9 – 10 дня [5] по 14 [10, 12] день после введения адьюванта.

При индукции артрита с помощью каррагинина наблюдали выраженные признаки воспаления непосредственно после введения индуктора. Воспаление затрагивало только инъецированную конечность, генерализация процесса отсутствовала. Воспалительная реакция наблюдалась у всех животных, степень выраженности воспаления, оцениваемая в баллах по результатам клинического наблюдения, была однотипной у всех животных с незначительными вариациями.

Гистопатоморфологическое исследование подтвердило наличие изменений суставного аппарата различной степени тяжести, характерных для РА при введе-

Таблица 3. Результаты оценки развития патологии суставного хряща. Данные представлены в виде суммы баллов по каждой группе животных,  $N = 12$

Признак	АИА		КИА	
	контроль	метотрексат	контроль	метотрексат
Состояние поверхности	13	10	8	4
Клеточный состав (снижение количества хондроцитов)	7	6	4	0
Снижение степени окрашивания	11	3*	8	4
Образование клеточных клонов	17	10*	4 <sup>#</sup>	0
Сумма	48	29*	24 <sup>#</sup>	8*

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от контрольной группы, тест Манна — Уитни;

<sup>#</sup>  $p < 0,05$ , достоверное отличие от контрольной группы с АИА, тест Манна — Уитни.

нии адьюванта. Изменения проявлялись, прежде всего, усиленной пролиферацией синовиоцитов, гиперплазией, отечностью и утолщением синовиальной оболочки. У всех животных в разной степени отмечался паннус, образованный активно пролиферирующей грануляционной тканью, врастающей в субинтимальную оболочку фиброваскулярного слоя синови. В тяжелых случаях отмечалось истончение и обеднение клетками хрящевой ткани с очагами пролиферации, встречающееся часто при сужении суставного пространства, вызванного, главным образом, поражением околосуставного аппарата. У таких животных обнаруживались также субхондральные кисты и очаги остеопороза. Снижалась степень окрашивания хряща, указывающая на деструктивные изменения межклеточного матрикса, границы между слоями размыты. Однако изменения хряща были относительно невелики по сравнению с другими наблюдаемыми патологическими изменениями суставного аппарата, что характерно для АА [5].

Напротив, гистологическое исследование при моделировании каррагенин-вызванного артрита показало развитие у животных преимущественно воспалительного процесса, который затрагивал суставы, непосредственно прилегающие к месту инъекции индуктора. Фиксировали признаки вторичного подострого синовита межфаланговых суставов стопы с умеренными повреждениями суставного хряща.

На 7 день после введения индукторов животным вводили метотрексат до окончания эксперимента. В целом, при введении метотрексата животным с АИА выявляли улучшение состояния животных, получавших метотрексат (0,1 мг/кг), по сравнению с контрольной группой. Однако отсутствие статистически значимого влияния метотрексата на состояние животных, по всей вероятности, вполне закономерно. Хотя метотрексат широко используется в исследованиях экспериментального артрита в качестве референсного препарата, большое влияние на его эффективность на модели АИА оказывают многие факторы, такие как путь введения, доза, время начала лечения и линия экспериментальных животных. В обзоре [13] показано, что метотрексат на модели АИА может быть эффективен в профилактическом (начало применения на следующий день после введения адьюванта) и менее эффективен в лечебном (как в настоящем исследовании) режиме (начало введения метотрексата спустя 7 дней после введения адьюванта). По данным литературы, метотрексат в диапазоне доз от 0,945 до 0,075 мг/кг оказывал положительное воздействие исключительно в профилактическом режиме [5]. В лечебном режиме при начале применения наблюдали снижение клинических проявлений артрита в диапазоне доз от 0,1 до 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении метотрексата [3].

Однако при лечении метотрексатом животных с КИА уже после первых введений отмечалось значи-

тельное улучшение клинической картины по сравнению с контрольной группой.

Результаты гистологического исследования в целом подтвердили наблюдаемые при проведении клинического осмотра результаты. При индукции АИА у животных, получавших метотрексат, обнаруживалась положительная динамика: снижалась выраженность внутрисуставного воспаления, сужения внутрисуставной полости, нормализовалась структура костной ткани. Однако полного “выздоровления” на фоне терапии метотрексатом не наблюдали. Напротив, метотрексат оказался весьма эффективен при терапии КИА, что привело к значительному снижению общего воспаления, восстановлению микроструктуры синовиальной оболочки и суставного хряща поврежденных суставов.

Таким образом, введение в плантарную поверхность лапы крысы адьюванта или каррагенина приводило к незамедлительному развитию местной воспалительной реакции и повреждению суставов. Однако дальнейшее развитие патологического процесса, вызванного введением адьюванта, приводило к распространению патологического процесса на суставы, удаленные от места введения индуктора. При этом характер повреждения суставов был схож с таковым, наблюдаемым при развитии РА в клинике. Введение каррагенина приводило к воспалительным процессам околосуставного пространства и незначительному повреждению хрящевой ткани сустава. Причем поражались, в основном, прилежащие к месту инъекции индуктора суставы, характер повреждения которых в большей степени отражал картину острого синовита и острого артрита.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженные патологические изменения хрящевой ткани наблюдаются у животных с АИА по сравнению с животными, у которых артрит индуцировали каррагенином.
2. Введение адьюванта приводит к распространению патологического процесса на суставы, удаленные от места введения. Характер повреждения суставов сходен с наблюдаемым при РА в клинике.
3. Введение каррагенина приводит к воспалительным процессам околосуставного пространства и незначительному повреждению хрящевой ткани суставов, прилежащих к месту инъекции индуктора.
4. Метотрексат более эффективен на модели КИА по сравнению с АА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Мужикян, М. Н. Макарова, Я. А. Гушин, *Международный вестник ветеринарии*, 2, 103 – 108 (2014).
2. В. А. Кашкин, Е. В. Шекунова, А. А. Мужикян и др., *Международный вестник ветеринарии*, 1, 92 – 103 (2015).
3. G. K. Ainooson, G. Owusu, E. Woode, et al., *Afr. J. Tradit Complement Altern. Med.*, 9, 8 – 16 (2012).
4. R. R. Bartlett, R. Schleyerbach, *Int. J. Immunopharmacol.*, 7 – 18 (1985).

5. A. Bendele, J. McComb, T. Gould, et al., *Toxicol. Pathol.*, **27**, 134 – 142 (1999).
6. A. Blackham, J. W. Burns, J. B. Farmer, et al., *Agents Actions*, **7**, 145 – 151 (1977).
7. T. K. Chang, C. H. Huang, C. H. Huang, et al., *BMC Musculoskelet Disord.*, **11**, 185 (2010).
8. B. N. Cronstein, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **28**, 21 – 23 (2010).
9. M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **60**, 729 – 735 (2001).
10. L. R. Fitzpatrick, C. Green, E. E. Fraenhoffer, et al., *Inflammopharmacology*, **19**, 75 – 87 (2011).
11. P. Hansra, E. L. Moran, V. L. Fornasier, E. R. Bogoch, *Inflammation*, **24**(2), 141 – 155 (2000).
12. M. Hegen, L. Sun, N. Uozumi, et al., *J. Exp. Med.*, **197**, 1297 – 1302 (2003).
13. M. Hegen, J. C. Keith, Jr., M. Collins, C. L. Nickerson-Nutter, *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 1505 – 1515 (2008).
14. A. Joseph, R. Brasington, L. Kahl, et al., *J. Allergy Clin Immunol.*, **125**, S204 – S215 (2010).
15. H. J. Mankin, H. Dorfman, L. Lippiello, A. Zarins, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **53**(3), 523 – 537(1971).
16. G. McCaffrey, W. D. Staatz, L. Sanchez-Covarrubias, *J. Neurochem.*, **122**, 962 – 975 (2012).
17. R. Vinegar, J. F. Truax, J. L. Selph, et al., *Federation Proc.*, **46**, 118 – 126 (1987).
18. M. W. Whitehouse, *Inflamm. Res.*, **56**, 133 – 138 (2007).

Поступила 12.07.16

## COMPARATIVE STUDY OF TWO EXPERIMENTAL MODELS OF CHRONIC ARTHRITIS IN RATS

E. V. Shekunova<sup>1,2</sup>, V. A. Kashkin<sup>1,2</sup>, A. A. Muzhikyan<sup>1</sup>, M. N. Makarova<sup>1</sup>, and V. G. Makarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Institute of Pharmacy, Kuzmolovo, Vsevolozhskii district, Leningrad oblast, 188663 Russia

<sup>2</sup> A. V. Valdman Institute of Pharmacology, I. P. Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, ul. Lva Tolstogo 6 – 8, St. Petersburg, 197022 Russia

This work was aimed at comparative analysis of the two experimental models of chronic arthritis induced in rats by the administration of (i) complete Freund's adjuvant (CFA) and (ii) carrageenan. The clinical and histological signs of pathology were assessed using a categorical rating system. It is established that the administration of CFA leads to the development of pathology closely resembling rheumatoid arthritis. In contrast, the administration of carrageenan promotes chronic inflammatory arthritis without autoimmune component. The results can serve a basis for selecting a methodological approach to assess the effectiveness of drugs with anti-rheumatoid, anti-inflammatory, and/or immunomodulatory properties.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; methotrexate; rats.