



## Исследование боли при остеоартрите на животных моделях

к.м.н., бакалавр ест. наук Виктория Чепмен (Victoria Chapman, BSc, PhD)

Животные модели открывают доступ к исследованию механизмов, лежащих в основе боли при остеоартрозе (ОА) и помогают разработать новые методы лечения. Однако, модели ОА широко разрабатывались с целью отражению структурной патологии и были одобрены недавно, поскольку модели по изучению боли при ОА человека были подробно изучены. Различия между моделями боли при ОА могут отражать различия в болевых ощущениях между отдельными пациентами, страдающими ОА.

У животных ОА развивается самопроизвольно, например, у морских свинок линии Данкин-Хартли, у мышей линии STR/ort, у собак, лошадей. Однако, прогрессирование развития может быть непредсказуемым или могут отсутствовать соответствующие контрольные особи. Хирургические модели (например, рассечение мениска и/или крестообразной связки или дестабилизация сустава) и химические модели (например, внутрисуставная инъекция моноиодацетата натрия) ОА были разработаны для исследования механизмов, лежащих в основе патогенеза ОА и боли. На поздних стадиях эти модели отображали характеристики подтвержденного ОА у людей (остеофиты, повреждение хряща, ремоделирование субхондральной кости, болевое поведение), хотя ранние стадии патогенеза у моделей и человека могут отличаться.

ОА – хроническое заболевание, следовательно, модели острой воспалительной боли (например, после внутривенной или внутрисуставной инъекции каррагинана) имеют ограниченную научно-практическую значимость для человеческого ОА. Модели хронического воспаления суставов, моносуставная (например, после внутрисуставной инъекции у животных, сенситизированных полным адьювантом Фрейда (CFA) или метилированным альбумином бычьей сыворотки) или полисуставная форма артрита (например, системная FCA-модель или модель коллаген-индуцированного артрита), также использовались для изучения механизмов, лежащих в основе боли в суставах, и могли иметь значимость в отношении проблем боли при ОА.

На мышинных и крысиных моделях ОА колена обнаруживается асимметрия, обусловленная весовой нагрузкой на ногу и схожая со склонностью пациентов избегать переноса веса на пораженное остеоартрозом колено. Кроме того, на данных моделях обнаруживается снижение порога отдергивания задней лапы на точечную механическую стимуляцию, напоминающее сниженные болевые пороги при механическом раздражении, которые наблюдались на расстоянии от пораженного артритом сустава у людей с ОА колена.



Другие поведенческие конечные точки, включая снижение силы сжатия в задней лапе, изменения врожденного поведения (в частности, рытье норы) и вокализация при непосредственном давлении или вращении, применяемом к пораженному артритом суставу, интерпретировались как указывающие на боль в данных моделях у крыс. Болевое поведение, связанное с наличием артрита у собак и других крупных животных, оценивалось в значительной степени, при анализе походки, хотя количественное сенсорное тестирование у этих животных используется все больше и больше. Несмотря на то, что изменения в поведенческих ответах интерпретировались как указывающие на боль при ОА, необходимо помнить, что некоторые из данных видов поведения, в частности, изменение походки, может быть обусловлено другими факторами, такими как нестабильность сустава и изменения проприоцептивности.

Модели боли при ОА на животных использовались для изучения функциональных, клеточных и биохимических изменений в проводящих путях болевой чувствительности от сустава к мозгу. В этих моделях боли при ОА обнаруживается как периферическая, так и центральная сенситизация, согласно электрофизиологическим данным. Воспаление в суставе, запущенное увеличением провоспалительных медиаторов, в частности, цитокинов и факторов роста, способствует сенситизации чувствительных афферентных нейронов и увеличению ноцицептивного сигнала от сустава. Изменения экспрессии генов в телах клеток чувствительных волокон, изменения высвобождения нейромодуляторов и нейроиммунные взаимодействия с микроглией и астроцитами в спинном мозге связаны с болевым поведением при ОА. Модели боли при ОА в настоящее время используются для исследования вклада нисходящего усиления и подавления при регулировании возбудимости спинного мозга, связанной с ОА.

Научно-практическая значимость моделей ОА на животных и разработка новых анальгетиков для последующего использования у человека остается на утверждении. Демонстрация того, что анальгетики, показывающие эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ОА, также уменьшают болевое поведение на моделях ОА у животных, поддерживает использование данных моделей. Более того, новые стратегии обезболивания имеются в клинической разработке, в частности, блокирование фактора роста нерва, уменьшение болевого поведения в исследованиях на животных. Однако, научно-практическая значимость остается ограниченной, и некоторые лекарственные препараты проявляют воздействие в исследованиях на животных, но не обладают эффектом значительного облегчения боли у человека. Дальнейшее совершенствование животных моделей и их оценка, также как и более глубокое понимание того, модель подгруппы с каким клиническим фенотипом ОА будет создана с помощью животных, улучшит их научно-практическое использование в будущем.



### Литература:

Malfait AM, Little CB, McDougall JJ (2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.

Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA and Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Edited by Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.

Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014)

Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.