

УДК 616.831–089.843–031:611.018.8.013

## Особливості моделювання та перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту

*Цимбалюк В.І., Касяненко Ю.А.*

**Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна,  
Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна**

Вивчені особливості моделювання та варіанти перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) у щурів. Поглиблені уявлення про можливості впливу ембріональної нервової тканини на перебіг експериментальних демієлінізуючих захворювань, доведено погіршення клінічного стану щурів при проведенні нейрохірургічного лікування на висоті клінічних проявів ЕАЕ.

**Ключові слова:** експериментальний алергічний енцефаломієліт, стимулятор Фрейнда, кріоконсервовані клітини ембріонального мозку.

Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) — модельне аутоімунне захворювання центральної нервової системи у лабораторних тварин. Клінічними ознаками ЕАЕ є різні неврологічні симптоми, неврологічний дефіцит та зміни лабораторних показників у тварин, подібні до таких при розсіяному склерозі (РС) у людини. ЕАЕ вважають найбільш вдалою моделлю РС. Відтворення ЕАЕ з великою сталістю у різних тварин дозволяє отримати важливу інформацію про морфологічні та імунологічні зміни при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи [2–4, 10].

Наукова розробка патогенезу ЕАЕ пов'язана з застосуванням стимулятора Фрейнда [17]. Посилювальна дія стимулятора Фрейнда зумовлена двома складовими: мікобактерії туберкульозу (МБТ) підвищують імунну реактивність організму до різноманітних антигенів; вазелінова олія, обволікаючи часточки антигену тонкою плівкою, утворює депо антигену і сприяє його поширенню по лімфатичній і кровоносній системах. МБТ і деякі віруси утворюють високоактивні проміжні аутоалергени, які після реакції з відповідними антитілами за певних умов спричиняють деструкцію нервової системи [7]. Доведено можливість відтворення енцефаломієліту у тварин шляхом використання окремих фракцій мозкової тканини [5, 13]. Можливе виникнення ЕАЕ при введенні менінгококів [8]. Відома також модель надгострого ЕАЕ, який може бути індукований з використанням сильного ад'юванту — коклюшного токсину [11, 19].

Для відтворення ЕАЕ найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки груднини чи спинки тварин [2–4]. Частота і тяжкість ЕАЕ в окремих серіях експерименту залежать від ряду причин: кількості введеної мозкової речовини, складу стимулятора, співвідношення його інгредієнтів, взаємин між ком-

понентами енцефалітогенної емульсії, шляхів інюкуляції [11, 13].

ЕАЕ характеризується гострим перебігом [3, 7], тяжкими симптомами захворювання, високою летальністю — до 50% [2, 3]. При затяжних, хронічних чи ремітуючих формах ЕАЕ спостерігають випадіння волосся, трофічні виразки [12, 14]. Для отримання повноцінної моделі хронічного ЕАЕ використовують зменшену кількість мозку й убитих МБТ, заміняють МБТ на маслянокислі бактерії [18]. Хронічний ЕАЕ відрізняється від гострого тривалістю інкубації, вираженістю клінічних ознак захворювання, ремітуючим перебігом, а також переважанням демієлінізації нервових волокон над запальними змінами [12].

Чутливість до ЕАЕ, клінічні ознаки та характер морфологічних змін у центральній нервовій системі зумовлені видом і лінією експериментальних тварин [6, 7, 19]. Засновники вивчення ЕАЕ приділяли багато уваги дослідженню впливу модифікованого ад'юванту Фрейнда [2, 3]. При цьому ключову роль відігравали зміни співвідношення складових ад'юванту, а саме використання різної кількості МБТ.

На перебіг ЕАЕ впливають багато факторів, зокрема, продукти ембріофетоплацентарного комплексу [1], алогенна нервова тканина [9], компоненти ембріональної нервової тканини (ЕНТ) [16], стовбурові клітини кісткового мозку [20], ліпопротеїнові комплекси [22] тощо. Вплив на ЕАЕ будь-яких факторів вивчають на висоті клінічних проявів захворювання [1, 9, 13, 16, 20, 21]. Вивчати вплив факторів на перебіг гострого ЕАЕ важко через високу летальність тварин ще на етапах моделювання [2, 3]. Автори отримали модель легкого та хронічного рецидивуючого перебігу ЕАЕ у щурів, на яких вперше впливали шляхом субоципітального введення суспензії кріоконсервованих клітин ембріонального мозку.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості моделювання та перебігу ЕАЕ при використанні компонентів енцефалітогенної суміші у різних співвідношеннях. Розробити шкалу тяжкості трофічних розладів при ЕАЕ. Дослідити вплив кріоконсервованих клітин ембріонального мозку на перебіг ЕАЕ. Вивчити доцільність введення кріоконсервованих клітин ембріонального мозку в ранні строки після індукування ЕАЕ на висоті клінічних ознак захворювання.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами вивчені особливості моделювання ЕАЕ та його клінічного перебігу у щурів з застосуванням двох видів енцефалітогенної суміші. Для моделювання ЕАЕ використані рекомендації Г.С. Давидової [2, 3], проте, були змінені співвідношення складових енцефалітогенної суміші, що дозволило отримати модель легкого та хронічного рецидивуючого перебігу ЕАЕ. Дослідження виконане у 29 самок не чистолінійних білих щурів масою тіла 200 г розводки віварію. Тварини розподілені на чотири групи, по дві для кожної дози енцефалітогенної суміші, з них дві групи контролю та дві основні групи тварин, яким на висоті клінічних симптомів ЕАЕ вводили ЕНТ.

Енцефалітогенну суміш одержували шляхом змішуванням емульсії мозку дорослих щурів та повного ад'юванту Фрейнда. Для цього під наркозом тіопентал-натрієм (2% розчин з розрахунку 0,15 мг/г маси тіла тварини з поступовим титруванням [15]) видаляли спинний мозок (самок і самців), який піддавали дезагрегації (фрагменти мозку не більше 1 мм<sup>3</sup>) та вміщували в СМФ-буфер (не містить іонів кальцію та магнію). Мозкову емульсію отримували з 5 г мозку дорослих щурів і 5 мл води шляхом розтирання у фарфоровій ступці. Після розтирання сумарна кількість емульсії 7,5 мл. В умови експерименту входило одержання двох видів енцефалітогенної суміші, отже, до 7,5 мл мозкової емульсії додавали 7,5 мл ад'юванту Фрейнда (виробництва Difco laboratories, Detroit, USA, кількість МБТ 4 мг на 1 мл ад'юванту [22]). Після розтирання отримували 13 мл енцефалітогенної суміші. 6,5 мл цієї суміші (в подальшому «суміш 1») використано для індукції ЕАЕ у 13 щурів, розподілених на дві умовні групи відповідно по 8 і 5 тварин. До решти 6,5 мл додавали 2,5 мл ад'юванту, отримували після розтирання 8 мл енцефалітогенної суміші (в подальшому «суміш 2»), якою імунізували 16 тварин, також розподілених на дві умовні групи по 8 тварин у кожній (табл. 1).

Для оцінки тяжкості стану щурів з ЕАЕ використовували п'ятибальну шкалу: 0 балів — практично здорова тварина; незначні зміни неврологічного статусу тварини оцінювали в 0,5

**Таблиця 1. Розподіл тварин і умови експерименту**

Група тварин	Кількість тварин	Співвідношення ад'юванту та ЕНТ	Кількість МБТ на 1 тварину, мг	Кількість ЕНТ на 1 тварину, мг
1-ша	8	1:1	1,2	190
2-га	5	1:1	1,2	190
3-тя	8	1,6:1	1,33	160
4-та	8	1,6:1	1,33	160

бала; 1 бал — знижений тонус хвоста; 2 бали — слабкість чи парепарез задніх кінцівок; 3 бали — тяжкий парепарез до плегії задніх кінцівок чи тетрапарез; 4 бали — термінальний стан; 5 балів — смерть. У щурів, тяжкість стану яких оцінювали в 1–2 бали, відзначали легкий перебіг захворювання, 2–3 бали — середньої тяжкості, понад 3 бали — тяжкий перебіг ЕАЕ.

Для систематизації даних критерії тяжкості трофічних розладів визначені відповідно до сучасних патоморфологічних поглядів на дистрофічні зміни в організмі і призначені для фіксації змін в органі ad oculus. Ці критерії представлені бальною шкалою. 1 бал — набряк дистальних відділів однієї кінцівки без порушення її функції; 2 бали — набряк однієї чи кількох кінцівок з частковим порушенням функції; 3 бали — ураження суглобів з ознаками артрити і вираженим порушенням функції кінцівки; 4 бали — дегенерація м'язів; 5 балів — вогнища коагуляційного некрозу кінцівки в дистальних її відділах з частковим збереженням функції кінцівки; 6 балів — суха гангрена кінцівки.

На 18-ту добу експерименту вводили суспензію кріоконсервованих клітин ембріонального мозку. Для їх отримання під наркозом тіопентал-натрієм (використані рекомендації В.І. Сачкова і співавт. [15]) у 5 вагітних самок щурів вилучали ембріонів віком 18 діб, на цей час мозок ембріонів складається переважно з поліпотентних нервових стовбурових клітин. Тканину мозку вилучали, переносили в розчин СМФ-буфера, ретельно очищували від оболонок, промивали, замінювали буфер живильним середовищем, здійснювали дисоціацію мозкової тканини. Отриманий гомогенат ЕНТ заморожували в рідкому азоті. Для субокципітального введення щурів вводили у наркоз, титруючи тіопентал-натрій для отримання легкого наркозу (початкова доза 2% розчину 0,5 мл, з поступовим титруванням по 0,1 мл), шерсть на задній поверхні шиї та потилиці вистригали ножицями, шкіру тричі

обробляли спиртовим розчином йоду. З використанням інсулінових шприців кожній тварині у велику потиличну цистерну вводили (після розморожування) 0,1 мл суспензії ЕНТ, що становило 2 млн. кріоконсервованих клітин [16].

Для статистичної обробки результатів експерименту використовували персональний комп'ютер з встановленим пакетом програм «Медична статистика», другої версії, під управлінням операційної системи Windows XP.

**Результати та їх обговорення.** У тварин груп 1 та 2 відзначений легкий перебіг ЕАЕ. Особливостями клінічного перебігу ЕАЕ було спонтанне одужання тварин [3, 10, 11], що спостерігали і в цьому експерименті. У тварин з легким перебігом ЕАЕ в контрольній групі 2 тривалість захворювання становила 38 діб, відзначене їх повне клінічне одужання. У тварин групи 1 за легкого перебігу ЕАЕ, яким на 18-ту добу субокупітально вводили ЕНТ, клінічне одужання спостерігали на 30-ту добу. У деяких тварин групи 2 виявлені трофічні зміни під час захворювання та у віддалені строки; у тварин групи 1, яким вводили ЕНТ, їх не спостерігали. Тварини групи 3 з хронічним рецидивуючим перебігом ЕАЕ теж спонтанно одужували, проте їх стан був більш тяжким, ніж у тварини груп 1 та 2. У тварини групи 4, яким на висоті клінічних проявів захворювання субокупі-

тально вводили ЕНТ, відзначено більш виражену позитивну динаміку, ніж у тварин групи 3. Тривалість інкубаційного періоду становила у середньому 10 діб, далі поступово виникали ознаки ЕАЕ. На початку ЕАЕ у тварин груп 1 і 2 симптоми були більш виражені, ніж у тварин груп 3 та 4 (табл. 2).

При цьому у тварин, яким вводили у складі енцефалітогенної суміші більше мозкової тканини (190 мг) та менше ад'юванту (1,2 мг МБТ), тобто груп 1 та 2, середній бал за легкого перебігу ЕАЕ становив 1,5; у тварин груп 3 та 4 — 1 бал.

Далі спостерігали поступове погіршення стану тварин груп 3 та 4, що підтверджують дані інших дослідників [2, 3]. На 2-й тиждень після індукції ЕАЕ зберігався легкий перебіг захворювання (табл. 3). Значне погіршення стану щурів спостерігали на 17-ту добу експерименту, в групі щурів, яким вводили більше ад'юванту (160 мг ЕНТ та 1,33 мг МБТ), тварин без клінічних ознак захворювання не було, у деяких — відзначений тяжкий перебіг, з плегією хвоста та кінцівок (табл. 4). В цей період захворювання виникали розлади поведінки, щури з ЕАЕ середньої тяжкості в'ялі, апатичні, за тяжкого перебігу — брудні.

Отже, на 17-ту добу експерименту спостерігали переважання легкого перебігу ЕАЕ у щурів

Таблиця 2. Клінічні прояви на 10-ту добу експерименту

Перебіг	Бали	Кількість тварин		Групи 1 та 2 (ад'ювант : ЕНТ 1:1)		Групи 3 та 4 (ад'ювант : ЕНТ 1,6:1)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без ознак	0	21	72,4	9	69,2	12	75
Легкий	1–2	8	27,6	4	30,8	4	25

Таблиця 3. Клінічні прояви на 14-ту добу експерименту

Перебіг	Бали	Кількість тварин		Групи 1 та 2 (ад'ювант : ЕНТ 1:1)		Групи 3 та 4 (ад'ювант : ЕНТ 1,6:1)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без ознак	0	7	24,1	3	23,1	4	25
Легкий	1–2	22	75,9	10	76,9	12	75

Таблиця 4. Клінічні прояви на 17-ту добу експерименту

Перебіг	Бали	Кількість тварин		Групи 1 та 2 (ад'ювант : ЕНТ 1:1)		Групи 3 та 4 (ад'ювант : ЕНТ 1,6:1)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без ознак	0	4	13,8	4	30,8	—	—
Легкий	1–2	13	44,8	7	53,8	6	37,5
Середній	2–3	9	31	2	15,4	7	43,8
Тяжкий	Понад 3	3	10,4	—	—	3	18,7

груп 1 та 2, яким вводили менше ад'юванту, та середньої тяжкості — у щурів груп 3 і 4, у яких ЕАЕ індукований більшою дозою ад'юванту.

На 18-ту добу щурам груп 1 та 4 субоципітально введені кріоконсервовані клітини ембріонального мозку. На наступну добу в усіх тварин спостерігали погіршення клінічного стану (рис. 1), що може бути зумовлене з перенесеним наркозом під час моделювання ЕАЕ, введенням великої кількості слабо антигенних клітин, поглинанням макрофагами реципієнта нежиттєздатних клітин донора. У щурів груп контролю клінічний стан не змінився, в оперованих щурів виявляли значне погіршення, у середньому майже на 1 бал у тварин групи 4, яким вводили більше ад'юванту Фрейнда.

Подальше спостереження за тваринами показало вірогідне погіршення їх стану після операції (критерій Ст'юдента більше 4, що свідчило про вірогідність понад 95,5%). Отже, оперативне втручання на висоті клінічних проявів ЕАЕ зумовило погіршення стану тварин. В цей період, як і при інших демієлінізуючих захворюваннях, лікування повинне бути консервативним, спрямованим на зменшення проникності гематоенцефалічного бар'єру та боротьбу з набряком мозку.

Спостереження за тваринами проводили протягом 3 міс, з 10-ї доби експерименту — кожної доби, через 1 міс — двічі на тиждень, далі — 1 раз на тиждень.

Перший місяць спостереження найбільш наглядний, за цей час відбувається поступовий регрес клінічних проявів ЕАЕ у щурів. Проте, відзначене більш швидке покращання клінічного стану щурів, яким проводили лікування, ніж групи контролю (рис. 2). Також звертає увагу хронічний рецидивуючий перебіг у тварин групи контролю, тяжкість стану яких оцінювали в 0,5–1 бал. Майже в усіх тварин через

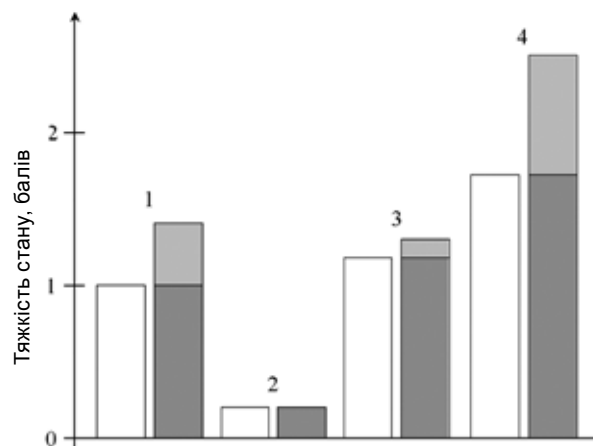


Рис. 1. Стан тварин на 17-ту (білі стовпці) та 19-ту (сірі стовпці) добу експерименту. 1–4 — групи тварин

40 днів після індукції ЕАЕ спостерігали покращання стану, відновлення рухів задніх кінцівок і хвоста, зникнення розладів поведінки. Проте, починаючи з 22-ї доби експерименту, у тварин спостерігали перші ознаки трофічних розладів переважно в ділянках задніх кінцівок і хвоста, щури виснажені, худі. Трофічні розлади спостерігали протягом 3 міс експерименту, найбільш виражені — від 40-ї до 60-ї доби.

Трофічні порушення виявляли у тварин як контрольної, так і основної групи, найбільш виражені — за тяжкого перебігу ЕАЕ. В табл. 5 наведені дані про клінічний стан тварин з обох груп контролю та групи 4; стан щурів групи 1, ЕАЕ у яких моделювали з використанням енцефалітогенної суміші 1, не наводиться, оскільки у цих тварин перебіг ЕАЕ був легким, трофічних розладів у них не було.

У щура з групи 4, у якого ЕАЕ індукований сумішшю з співвідношенням ад'юванту до ЕНТ 1,6:1, тобто 1,33 мг МБТ до 160 мг ЕНТ, на 39-ту добу виникла суха гангрена правої задньої кінцівки з поступовим формуванням кукси, у щурів групи контролю, за ремітуючого перебігу захворювання, залишався набряк задніх кінцівок з порушенням їх функцій до 55-ї доби.

#### Висновки.

1. Введення енцефалітогенної суміші, в якій міститься 190 мг ЕНТ та 1,2 мг МБТ з розрахунку на 1 тварину (тобто, співвідношення ад'юванту Фрейнда та ЕНТ 1:1), спричиняло швидке виникнення ЕАЕ з помірно вираженими клінічними проявами.

2. Введення енцефалітогенної суміші, в якій міститься 160 мг ЕНТ та 1,33 мг МБТ з розрахунку на 1 тварину (тобто співвідношення ад'юванту Фрейнда та ЕНТ 1,6:1), зумовило більш тяжкі клінічні симптоми ЕАЕ, який має хронічний перебіг.

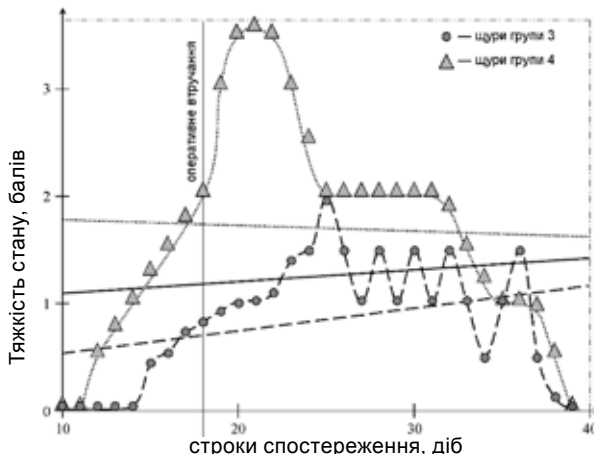


Рис. 2. Стан щурів груп 4 і 3 у строки до 40 днів

Таблиця 5. Кореляція тяжкості ЕАЕ та трофічних розладів

Тривалість спостереження, дів	Щур з ЕАЕ, якому введено суміш 1, група контролю		Щур з ЕАЕ, якому введено суміш 2, група контролю		Щур з ЕАЕ, якому введено суміш 2, на 18-ту добу оперований	
	бали		бали		бали	
	ЕАЕ	трофічні розлади	ЕАЕ	трофічні розлади	ЕАЕ	трофічні розлади
20	1	—	2	1	3	—
25	1	1	1	—	3	—
28	1	2	1	—	3	1
29	0,5	1	0	—	2,5	1
32	0,5	—	2	1	2	—
37	1	3	1,5	3	0,5	4
39	1	5	1	4	0	6
55	0,5	2	0,5	2	0	—

3. Субокципітальне введення ЕНТ при моделюванні ЕАЕ з використанням енцефалітогенної суміші з співвідношенням ад'юванту Фрейнда та ЕНТ 1,6:1 прискорює одужання тварин.

4. Введення клітин ембріонального мозку на висоті клінічних проявів ЕАЕ супроводжується погіршенням стану дослідних тварин в перші дні після хірургічного втручання, далі спостерігали більш швидкий і повний регрес симптомів ЕАЕ у порівнянні з такими у контрольній групі.

5. Субокципітальне введення ЕНТ зумовлює позитивну динаміку перебігу ЕАЕ в цілому, проте, недоцільне на висоті клінічних проявів захворювання.

6. В усіх тварин, яких імунізують шляхом класичного введення енцефалітогенної суміші в нижні кінцівки, виникають трофічні розлади; за тяжкого перебігу ЕАЕ вони спричиняють інвалідизацію тварин, за хронічного — зберігаються під час всього захворювання.

#### Список літератури

1. Гольцев А.М., Бабенко Н.М., Останкова Л.В. та ін. Застосування кріоконсервованих продуктів ембріофетоплацентарного комплексу як коректорів аутоімунних захворювань на моделі експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) // Трансплантологія. — 2003. — Т.4, №1. — С.207–209.
2. Давыдова Г.С. Вопросы направленного моделирования аллергического энцефаломиелита // Марков Д.А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1975. — С.24–33.
3. Давыдова Г.С. Применение адъюванта с различным количеством БЦЖ для воспроизведения ЭАЭ у крыс // Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1969. — С.58–63.
4. Давыдова Г.С. Хронический экспериментальный аллергический энцефаломиелит морских свинок // Марков Д.С. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1970. — С.193–206.
5. Житнухин Ю.Л., Хижняк М.Г. Иммуноморфологические особенности экспериментального аллергического энцефаломиелита, индуцированного энцефалитогенным полипептидом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — Т.103, №3. — С.343–346.
6. Заргарова Ф.Б., Фаворова О.О. Исследование роли цитокинов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе // Иммунология. — 1999. — №5. — С.9–12.
7. Заргарова Т.А., Фаворова О.О. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит — модель рассеянного склероза // Иммунология. — 1998. — №5. — С.9–13.
8. Канчурин А.Х., Ковязина Т.П. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит, индуцированный менингококковым микробом у морских свинок // ЖМЭИ. — 1981. — №10. — С.48–52.
9. Лисяный Н.И., Маркова О.В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // Иммунология. — 2003. — №1. — С.15–19.
10. Марков Д.А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1973. — 389 с.
11. Марков Д.А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1975. — 360 с.
12. Марков Д.А., Пашковская Н.И. Электронно-микроскопические исследования при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы. — Минск: Наука и техника, 1979. — 360 с.
13. Марков Д.А., Леонович А.Л., Уварова Г.С. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1972. — С.66–76.
14. Пашковская М.И. Развитие демиелинизирующего процесса при остром и хроническом ЭАЭ

- // Марков Д.А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1975. — С.122–133.
15. Сачков В.И., Карпенко В.В. Обезболивание животных в эксперименте. — М.: Авангард, 1985. — С.38–40.
  16. Цимбалюк В.І., Маркова О.В., Пічкур Л.Д. Лікування рухових порушень при експериментальному демієлінізуючому ураженні ЦНС субокципітальним введенням компонентів ембріональної нервової тканини // Укр. вісн. психоневрології. — 2002. — Т.10, вип.1 (30). — С.141.
  17. Freund J., McDermott I. Experimental allergic encephalomyelitis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1942. — P.2–49.
  18. Freund J., Walter A. W. Experimental allergic encephalomyelitis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1950. — P.58–68.
  19. Hashim C.A. Multiple sclerosis and allergic encephalomyelitis // Handbook Neurochemistry. — 2nd ed. — Toronto, 2000. — P.207–223.
  20. Karussis D., Vourka-Karussis U., Mizrachi-Koll R. et al. Acute / relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: induction of long lasting, antigen-specific tolerance by syngeneic bone marrow transplantation // Multiple Sclerosis. — 1999. — V.5, N1. — P.17–21.
  21. Louis J. S., Uniyal S., Xu L. et al. Tolerance induction by acylated peptides: suppression of EAE in the mouse with palmitoylated PLP peptides // J. Neuroimmunol. — 2001. — V.115, N1–2. — P.79–90.
  22. Pender M.P., Nguyen K.B., McCombe P.A. et al. Apoptosis in the nervous system in experimental allergic encephalomyelitis // J. Neurol. Sci. — 1991. — V.104. — P.81–87.

### **Особенности моделирования и течения экспериментального аллергического энцефаломиелиита**

*Цимбалюк В.І., Касяненко Ю.А.*

Изучены особенности моделирования и варианты течения экспериментального аллергического энцефаломиелиита (ЭАЭ) у крыс. Углублены представления о возможностях влияния эмбриональной нервной ткани на течение экспериментальных демиелинизирующих заболеваний, доказано ухудшение клинического состояния крыс при проведении нейрохирургического лечения на высоте клинических проявлений ЭАЭ.

### **Modeling and course peculiarities of experimental allergic encephalomyelitis**

*Tsybalyuk V.I., Kasianenko Yu.A.*

The peculiarities of modeling and variants of course of experimental allergic encephalomyelitis at rats are investigated. The representations of nervous embryonic tissue influence possibilities on course of experimental demyelinated processes are amplified, the deterioration of a clinical state at rats is proved at neurosurgical treatment performance in the acute period of experimental allergic encephalomyelitis.

**Коментарій**

к статье Цимбалюка В.И., Касяненко Ю.А. «Особенности моделирования и течения аллергического энцефаломиелимита»

Статья посвящена вопросам экспериментального аллергического энцефаломиелимита (ЭАЭ), который является в определенной степени моделью воспалительно-аутоиммунных заболеваний ЦНС, в частности, моделью рассеянного склероза (РС). Необходимо отметить, что в 60-е годы прошлого столетия были тщательно разработаны методы индукции острого и хронического ЭАЭ, предполагавшие введение экспериментальным животным определенного количества гомологичной ткани спинного мозга и различных доз БЦЖ [2]. В этих исследованиях было показано, что с увеличением количества введенных микобактерий при индукции ЭАЭ укорачивается инкубационный период, возникает острый энцефаломиелит, который заканчивается летально у 15–50% животных, в зависимости от состава и соотношения компонентов энцефалитогенной смеси. Однако для разработки новых технологий в лечении аутоиммунных заболеваний ЦНС более удачной является модель хронического рецидивирующего варианта течения ЭАЭ. Авторам статьи удалось путем подбора различных соотношений компонентов энцефалитогенной смеси индуцировать однофазный вариант ЭАЭ с легким и хроническим рецидивирующим течением, что является удачной моделью для изучения новых клеточных технологий в лечении воспалительных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

В настоящее время в экспериментальных исследованиях показана роль паттерна провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, системных и присутствующих в ЦНС, в формировании неврологических нарушений при ЭАЭ. На основании данных этих исследований предполагают, что периферический пул цитокинов (TNF- $\alpha$  и/или IL-1 $\beta$ ) определяет предрасположенность к запуску патологического процесса, а центральный пул цитокинов, продуцируемый в ЦНС микроглиальными, астроцитарными и эндотелиальными клетками, участвует в развитии неврологических нарушений и предопределяет их длительность и тяжесть последствий [1]. В связи с этим актуальным является применение новых клеточных технологий, воздействующих на баланс продукции системных и «местных», продуцируемых в ЦНС, цитокинов, а следовательно, на интенсивность воспалительных и аутоиммунных реакций.

Под влиянием системного воздействия — внутрибрюшинного введения аллогенных нейрональных клеток новорожденных крыс достигнут значительный регресс неврологических симптомов у крыс с индуцированным ЭАЭ, по сравнению с таковыми в контрольной группе животных [3]. В связи с этим представляется важным изучить эффективность местного применения эмбриональных нервных клеток, их влияние на интенсивность воспалительных реакций в ЦНС. Авторами изучена возможность местного воздействия криоконсервированных эмбриональных нервных клеток для уменьшения интенсивности воспалительных реакций в ЦНС путем их субокципитального введения на высоте клинических проявлений ЭАЭ. Отмечено ухудшение состояния животных на 2–3-и сутки после введения клеток, что, по-видимому, обусловлено механическим влиянием клеток на жизненно важные центры головного мозга. Возможно, на высоте клинических симптомов более патогенетически обусловленным было бы системное введение эмбриональных клеток. Представляет интерес полученный в исследованиях факт, что после субокципитального введения криоконсервированных эмбриональных клеток крысам с индуцированным однофазным ЭАЭ и легким течением у них не возникали трофические нарушения в конечностях. Можно ожидать, что применение модели хронического рецидивирующего ЭАЭ позволит более тщательно изучить возможность использования эмбриональных нервных клеток при местном введении в паренхиму мозга, субдурально, системно в различные периоды ЭАЭ. Можно также ожидать, что это позволит изучить возможность применения новых клеточных технологий при лечении аутоиммунных, воспалительных и дегенеративных заболеваний ЦНС.

## Список литературы

1. Абдурасулова И.Н., Житнухин Ю.П., Тарасова Е.А., Клименко В.М. Экспрессия мРНК цитокинов в селезенке и спинном мозге крыс с различной тяжестью экспериментального аллергического энцефалита // Мед. иммунология. — 2004. — №1–2. — С.37–46.
2. Давыдова Г.С. Применение адьюванта с различным количеством БЦЖ для воспроизведения ЭАЭ у крыс // Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1969. — С.32–37.
3. Лисяный Н.И., Маркова О.В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // Иммунология. — 2003. — №1. — С.15–19.

*И.А. Гнедкова, канд. мед. наук,  
старш. науч. сотр. отдела нейроиммунологии  
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины*