

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-310

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСМЫСЛОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА***APPLICATION OF ANTISENSE TECHNOLOGIES
FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

И. О. Головкин, Г. В. Маслова, Н. Н. Пилявский, Т. П. Макалиш

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь

I. O. Golovkin, G. V. Maslova, N. N. Pilyavsky, T. P. Makalish

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

✉ golovkin.io.1996@gmail.com

Аннотация

Предложено инъекционное и электрофоретическое введение антисмысловых олигонуклеотидов против фактора некроза опухоли и интерлейкина 6 — ключевых цитокинов в развитии ревматоидного артрита. В модели на лабораторных крысах изучены изменения костной ткани и хрящей, а также уровни цитокинов и матриксных металлопротеиназ в периферической крови и непосредственно в ткани сустава. Показана их эффективность в сравнении со стандартным лечением.

Abstract

Injection and electrophoretic administration of antisense oligonucleotides against tumor necrosis factor and interleukin 6, key cytokines in the development of rheumatoid arthritis, have been proposed. In a laboratory rat model, changes in bone tissue and cartilage, as well as the levels of cytokines and matrix metalloproteinases in the peripheral blood and directly in the joint tissue were studied. Their effectiveness has been shown in comparison with standard treatment.

Ревматоидный артрит (РА) относится к группе аутоиммунных заболеваний, поражает суставы и приводит к их полной иммобилизации. В России распространенность РА достигает 1 % населения, чаще заболевают женщины. Факторами развития заболевания являются генетическая предрасположенность, инфекционные заболевания, дисбактериозы и др. Ведущую роль в развитии РА играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО), интерлейкин (ИЛ) 6 и др.) Они активируют синтез других цитокинов, в том числе матриксных металлопротеиназ (ММП), привлекают к месту повреждения иммунокомпетентные клетки, поддерживая активный очаг воспаления [1].

Стандартным лечением РА является применение нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков, а также генно-инженерных препаратов, таких как антитела к провоспалительным цитокинам. Мы предлагаем использовать для блокировки синтеза цитокинов антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), вводя их непосредственно в область пораженного сустава. Это позволяет избежать системных эффектов, не затрагивает иммунную систему организма и не оказывает токсического воздействия на почки и печень.

Целью исследования стало изучение гистологических особенностей костной ткани в модели адьювант-индуцированного артрита, а также экспрессии ММП 1 и 3 в ткани и крови после применения АСО.

Материалы и методы

У самок крыс линии Wistar моделировали артрит путем введения полного адьюванта Фрейнда в основание хвоста. Коррекцию проводили внутрибрюшинным введением тоцилизумаба или атезолизумаба, подкожным введением АСО против ИЛ6 и/или ФНО, введением АСО методом электрофореза. Через три месяца лечения хвосты отделяли для гистологического исследования и определения активности ММП методом иммуногистохимии. Одновременно получали кровь для определения активности ММП в сыворотке.

Результаты

На момент начала лечения гистологическая картина позвонков соответствовала первой стадии артрита. Вокруг позвонков и межпозвоночных дисков наблюдалась обильная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация. Наблюдалась выраженная деформация пульпозного ядра и фиброзного кольца, проникновение воспалительного ин-

* Работа выполнена при поддержке РФ (проект № 23-25-10056).

© И. О. Головкин, Г. В. Маслова, Н. Н. Пилявский, Т. П. Макалиш, 2024

фильтрата в волокнистую хрящевую ткань, дезорганизация хряща и костной ткани. Через три месяца состояние кости в отсутствие лечения соответствовало артриту третьей стадии. Наиболее явным признаком было появление эрозий кости и хряща. В межпозвоночных дисках встречались участки некроза. Применение различных схем лечения существенно затормозило развитие болезни.

Во всех группах в большей или меньшей степени сохранялась лимфоидная инфильтрация. При этом отсутствовали признаки эрозии как в кости, так и в хряще. После применения тоцилизумаба обнаруживались признаки дистрофии в хондроцитах пульпозного ядра и гиалинового хряща. Состояние кости и хряща после применения АСО как по отдельности, так и в комбинации, не имело существенных отличий в сравнении с группой тоцилизумаба, а хрящевая ткань сохранилась лучше.

Экспрессия матриксных металлопротеиназ 1 и 3 в клетках хрящей и инфильтрата отражала активность перестройки костной и хрящевой ткани поврежденных позвонков. Уровень ММП3 в крови и ее активность в ткани коррелировали между собой. Наибольшая ее активность была в группе без коррекции, наименьшая — в группе с применением комбинации АСО методом электрофореза. Такая же корреляция была и для ММП1, с тем лишь отличием, что минимальная ее активность наблюдалась в группе с блокатором ФНО. Экспрессия ФНО оставалась достаточно высокой в периферической крови и для лимфоцитов инфильтрата во всех группах, тогда как в ткани в группах с блокатором ФНО в чистом виде и в комбинации активность данного цитокина снижалась.

Заключение

Применение антисмысловых олигонуклеотидов замедляет развитие воспаления, а также препятствует резорбции костной ткани в поврежденных костях. Наиболее эффективны в этом оказались инъекции АСО, блокирующего ИЛ-6: они привели к снижению уровня всех трех ММП практически к контрольным значениям, максимально сохранив структуру кости и хряща. Комбинация двух АСО показала себя наиболее эффективной в снижении активности матриксных металлопротеиназ, реорганизующих внеклеточный матрикс кости при РА, а также снижение синтеза ФНО α . Электрофоретический способ введения препарата не только менее инвазивен, но и сам по себе улучшает гемодинамику в области повреждения и снижает воспаление.

Можно заключить, что применение АСО для коррекции модели ревматоидного артрита является сопоставимым по эффекту со стандартной терапией, останавливая резорбцию кости путем снижения активности остеокластов и продукции ими матриксных металлопротеиназ.

Литература

1. Fonseca J. E., Cavaleiro J., Teles J. et al. Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity: sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter // *Arthritis Research & Therapy*. 2007. Vol. 9. R37. <https://doi.org/10.1186/ar2173>.