

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ эпидемиологии и микробиологии²

Рассмотрена актуальность и необходимость применения экспериментальных моделей атопического дерматита на животных, а также основные проблемы, связанные с его моделированием *in vivo*. Проанализированы существующие экспериментальные модели атопического дерматита, а также возможные преимущества и недостатки каждой из них в зависимости от поставленных целей и задач исследования. Наиболее детально рассмотрена комбинированная модель атопического дерматита, сочетающая генетическую предрасположенность, нарушение барьерной функции кожи (механическое и химическое повреждение) и воздействие аллергена (путем многократной сенсибилизации). Для индукции атопии, в зависимости от поставленных задач исследования, могут быть применены – гаптены, чужеродные белки (овальбумин), а также наиболее часто встречающиеся в данном регионе аллергены (например, на пылевых клещей *Dermatophagoides farinae*).

Ключевые слова: атопический дерматит, экспериментальная модель.

V. U. Symanovich, A. Y. Hancharou, L. A. Khvatova

EXPERIMENTAL MODELS OF ATOPIC DERMATITIS

Actuality and necessity of using of experimental models of atopic dermatitis on animals and the main problems, associated with its modeling *in vivo*, were investigated. The existing experimental models were analyzed as well as possible advantages and disadvantages of each of them, depending on the goals and objectives of the study. The model of atopic dermatitis, with a combination of a genetic predisposition with the destruction of the border function of skin (mechanical and chemical disruption) and applications of allergen (with using of repeated sensitization), was learnt in the details. For induction of atopic reaction, depending on assigned tasks of investigation, haptens, foreign proteins (ovalbumin), as well as the most common allergens in the region (for example, on dust mites *Dermatophagoides farinae*) may be used.

Key words: atopic dermatitis, experimental model.

Актуальность проблемы. В настоящее время от атопического дерматита (АД) страдает до 10–20 % населения, при этом заболевание распространено крайне неравномерно и чаще встречается в развитых странах. Существенных различий в заболеваемости по половому признаку не установлено. Проявляется АД в раннем детском возрасте, и его этиология в основном связана с экзогенными аллергенами (часто пищевыми) на фоне генетически обусловленной склонности к атопии. В некоторых случаях элиминация аллергенов приводит к дальнейшему выздоровлению, что случается крайне редко. Во взрослом возрасте возможно прогрессирование данного заболевания и развитие бронхиальной астмы и/или аллергического ринита, то есть так называемой «аллергической триады». Данное заболевание

значительно влияет на качество жизни пациентов, лечение на данный момент симптоматическое и направлено на снижение степени выраженности аллергического поражения кожи.

АД и его экспериментальные модели. Применение экспериментальных моделей АД позволяет не только изучить возможные триггеры развития данного заболевания, но и является основой для оценки эффективности исследуемых лекарственных средств и поиску более перспективных методов лечения. Существуют различные экспериментальные модели АД на животных: спонтанно возникший (NC/Nga мыши, Flaky tail, DS-Nh и др.), модели с использованием трансгенных животных (с повышенной или пониженной экспрессией селективных молекул), гаптен-индуцированный, АД HR-1 мышей, вызванный диетой с низким содер-

жанием магния и цинка, витамин D3-индуцированная модель, а также аллергические модели (с применением овальбумина, ИЛ-23, аллергенов пылевых клещей) и комбинированные аллергические модели АД.

Первая рассматриваемая модель – это спонтанно возникший дерматит у NC/Nga линии мышей, была заявлена Matsuda H. с соавторами, как экспериментальная модель АД человека, в 1997 г. [6]. Данная линия была выведена с целью получения экспериментальной модели аутоиммунных заболеваний. Наблюдаемые гистологические изменения кожи сходны с таковыми у пациентов с данным заболеванием, также отмечено повышение концентрации Ig-E в плазме. Однако, есть данные, свидетельствующие о том, что АД в данной модели может быть вызван клещами *Myobia musculi* или *Myocoptes musculinus* [1, 7]. Flaky tail (FLGft) – линия мышей, полученная в результате спонтанной мутации гена филаггрина, и, как следствие – нарушения формирования эпителия и реализации барьерной функции кожи. Мутации в данном гене приводят как к высокому риску развития ихтиоза, так и к возникновению атопического поражения и воспаления кожи. Для данной линии также характерна вовлеченность в воспаление Т-хелперов типа 17 [8], согласно многим данным, принимающим непосредственное участие в противоопухолевом иммунитете и развитии аутоиммунной патологии.

В отношении таких трансгенных линий, как, например, C57BL/6 и BALB/c, некоторые исследователи отмечают отсутствие возникновения АД в свободных от патогенов условиях [2]. Имеются также данные об отсутствии признаков АД при стимуляции антигенами пылевого клеща при использовании линии мышей BALB/c, в связи с чем был сделан вывод о предрасположенности к развитию АД лишь у NC/Nga линии (развитие заболевания в ответ на стимуляцию гаптенами или аллергенами). Известно также, что В-лимфоциты NC/Nga линии мышей являются более чувствительными в ответ на стимуляцию (например, введение ИЛ-4) чем линия мышей BALB/c [10]. Также, В-лимфоциты, полученные от NC/Nga, сохраняют способность к продукции иммуноглобулина Е (Ig-E) даже при воздействии высоких доз ИФН-γ при совместном культивировании *in vitro* [10]. Таким образом, в отношении трансгенных линий также существуют значительные отличия в предрасположенности к атопии. Наиболее чувствительными в этом отношении, как и наиболее широко применимыми с целью разработки экспериментальных моделей, являются NC/Nga мыши.

ИЛ-4 -трансгенные мыши, наоборот, демонстрируют высокую экспрессию ИЛ-4, что приводит к высокому содержанию Ig-E и Ig-G1 в сыворотке крови, повышенному риску возникновения воспаления в коже, высокому риску возникновения инфекций (высокая обсемененность *St. aureus*), при этом воспалительные изменения в коже данных животных характеризуются инфильтрацией Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами [10].

Гаптен-индуцированная модель (также используется NC/Nga линия мышей) была получена с помощью 9–10 кратных аппликаций низкомолекулярно-го гаптена, например, оксазолон, 1-флуоро-2,4-динитробензен (DNFB), 2,4,6-тринитрохлоробензена (TNCB) [5]. При этом наблюдаются повреждение кожного барьера, клеточная инфильтрация, увеличение сывороточного содержания Ig-E. На настоящий момент данную модель довольно часто используют для исследований АД, а также аллергического контактного дерматита [4].

Известна экспериментальная модель, в основе которой лежит диета с низким содержанием магния и цинка у мышей линии HR-1. Показаны изменения кожных покровов: сухость поверхности кожи, истончение кожных покровов, зуд, инфильтрация иммунокомпетентными клетками, увеличение продукции Ig-E, ИЛ-4, ИЛ-5 [3].

Витамин D3-индуцированная модель (с использованием аппликаций витамина D3 или его аналога кальцитриола – MC903) вызывает множество вопросов и может быть применима с целью изучения механизмов патогенеза, однако, большинство авторов относят ее к воспалительной модели, и, как следствие, более подходящей для разработки экспериментальных моделей псориаза или других иммуновоспалительных кожных заболеваний [5].

Аллергические модели могут быть разработаны с применением инъекций ИЛ-23, а также аппликаций овальбумина или аллергенов пылевых клещей. Введение ИЛ-23 в подобной модели способно вызывать значительный воспалительный ответ, а также высокую экспрессию генов, ассоциированных с аллергическим процессом, в связи с чем ее применение более целесообразно для моделирования кожного воспаления [5]. Овальбумин-индуцированная модель сочетает повреждение кожных покровов с применением аппликаций овальбумина. Однако, она менее схожа с человеческим АД, чем модель, разработанная Yamamoto M. и соавторами.

Считается, что модель АД, полученная Yamamoto M. и соавторами, наиболее оптимальна для экспериментальных исследований на животных, так как сочетает в себе наличие генетической предрасположенности и провоцирующего фактора (аллергена) в сочетании с поврежденным кожным барьером [11]. В качестве последнего служили аллергены наиболее распространенного пылевого клеща *Dermatophagoides farinae* (Df). В соответствии с протоколами, после экстракции аллергенов и их лиофильной сушки готовили раствор на гидрофильном вазелине. За 3 часа до сенсibilизации аллергеном, индуцировали нарушение кожных покровов с помощью раствора додецилсульфата натрия. Далее на поврежденную поверхность наносили раствор аллергенов клеща на вазелине. Первые проявления дерматита регистрировали спустя 2 недели от начала аппликаций. Установлено, что повторная и достаточная длительная сенсibilизация аллергеном Df, а так-

же поврежденный кожный барьер в совокупности, позволили создать наиболее приближенную к данному дерматиту модель: кожные проявления (сухость кожи, за которой последовали эритема, геморрагии и отек, впоследствии – гиперкератоз, геморрагические изменения), гистологические (связанные с инфильтрацией тучными клетками и эозинофилами), повышенное содержание общего Ig-E и Ig-E специфичного к Df, а также повышенную продукцию ИЛ-5, ИЛ-13 и ИФН-γ клетками лимфатических узлов [11].

Также имеются данные о совместном применении аллергена Df и суперантигена (например, стафилококкового энтеротоксина В – SEB в экспериментальной модели NC/Nga). Суперантиген в данном случае является не только индуктором иммунного ответа, но и аллергеном, так как приводит к продукции специфических Ig-E. Преимущество использования аллергенов Df для индукции АД связано с наличием специфических иммуноглобулинов Ig-E к Df у 95 % пациентов с АД [9].

На данный момент в клинических исследованиях с применением мезенхимальных стволовых клеток для клеточной терапии используется модель, разработанная Yamamoto M. с соавторами [11], как не только одна из наиболее приближенных к человеческому АД, но и одна из наиболее воспроизводимых и наименее затратных.

Таким образом, рассмотренные экспериментальные модели значительно отличаются по многим показателям, однако, наиболее близкими к человеческому АД являются модели, сочетающие как генетическую предрасположенность, так и наличие провоспалительного фактора аллергической природы.

При планировании исследования ключевую роль в выборе экспериментальной модели АД играют непосредственно поставленные цели и задачи, так как каждая из предложенных моделей может быть применена с учетом определенных требований и задач, которые она позволит решить.

Литература

1. Iijima O. T. Atopic Dermatitis in NC/Jic mice associated with Myobia musculi infestation / O. T. Iijima [et al.] // *Comp. Med.* – 2000. – Vol. 50, № 2. – P. 225–229.
2. Kawasaki H. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice / H. Kawasaki [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 1538–1546
3. Makiura M. Atopic dermatitis-like symptoms in HR-1 hairless mice fed a diet low in magnesium and zinc / M. Makiura [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2004. – Vol. 32. – P. 392–399.
4. Man M. Q. Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges / M. Q. Man [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128, № 1. – P. 79–86.
5. Martel C. B. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies / C. B. Martel // *Yale J. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 90, №3. – P: 389–402.
6. Matsuda H. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice / H. Matsuda [et al.] // *Immunol. Int.* – 1997. – Vol. 9, № 3. – P. 461–466.
7. Morita E. Fur mites induce dermatitis associated with IgE hyperproduction in an inbred strain of mice, NC/Kuj / E. Morita [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 1999. – Vol. 19, № 1. – P. 37–43.
8. Oyoshi M. K. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen / M. K. Oyoshi [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 485–493.
9. Shin T. H. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis via regulation of B-lymphocyte maturation / T. H. Shin [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 512–522.
10. Tanaka A., Matsuda H. Animal models of atopic eczema / A. Tanaka, H. Matsuda // *Handbook of atopic eczema.* – Springer Science and Business Media. – 2006. – P. 410–416.
11. Yamamoto M. A novel atopic dermatitis model induced by topical application with dermatophagoides farinae extract in NC/Nga mice / M. Yamamoto [et al.] // *Allergol. Int.* – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 139–148.