

UOT 612.822.1:577.17

A.İ.Fərəcova

*Akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu
aysel.faradzova@gmail.com*

OSTEOARTRIT PROSESİNİN EKSPERİMENTAL MODEL ÜZƏRİNDƏ YARADILMASI

<https://doi.org/10.30546/2520-2049.73.2.2025.232>

Açar sözlər: Osteoartrit (OA), kollagen, Freyndin məhlulu, revmatoid artrit, TNF- α , IL-1 β

Osteoartrit (OA) dünya üzrə ən geniş yayılmış oynaq xəstəliklərindən biri olub, əsasən qığırdaq degenerasiyası, sinovial iltihab və sümük dəyişiklikləri ilə xarakterizə olunur. Bu xəstəliyin patofiziologiyasını daha dərinlən öyrənmək və yeni terapevtik yanaşmaları sınaqdan keçirmək məqsədilə müxtəlif eksperimental model sistemlərindən istifadə olunur. Bu məqalədə osteoartrit prosesinin eksperimental model üzərində yaradılması üsulları, tətbiq edilən heyvan modeli və patoloji dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi metodları nəzərdən keçirilmişdir. Müxtəlif induksiya metodlarının üstünlükləri və məhdudiyyətləri müqayisə olunaraq, onların osteoartritin klinik formalarına uyğunluğu müzakirə edilmişdir. Araşdırma nəticələri osteoartritin patogenezi və müalicəsi üçün daha effektiv preklinik yanaşmaların inkişaf etdirilməsinə töhfə verə bilər. Kollagenlə induksiya olunmuş artrit modeli autoimmun artritnin eksperimental modeli olub, insanlarda artritnin patogenezi öyrənmək üçün geniş istifadə olunur. Bu model əsasən xəstəliyin inkişaf mexanizmlərini, immun cavabın rolunu, eləcə də yeni terapevtik yanaşmaların effektivliyini tədqiq etmək üçün istifadə edilir.

А.И.Фараджова

СОЗДАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПРОЦЕССА ОСТЕОАРТРИТА

Ключевые слова: Остеоартрит (OA), коллаген, раствор Фрейнда, ревматоидный артрит, TNF- α , IL-1 β

Остеоартрит (OA) является одним из наиболее распространенных заболеваний суставов в мире, характеризующимся дегенерацией хряща, синовиальным воспалением и изменениями в костной ткани. Для более глубокого изучения патофизиологии данного заболевания и тестирования новых терапевтических подходов используются различные экспериментальные модели. В данной статье рассматриваются методы воспроизведения процесса

остеоартрита в экспериментальных моделях, используемые животные модели и методы оценки патологических изменений. Проведен сравнительный анализ различных методов индукции (хирургических, химических и механических), их преимуществ и ограничений, а также соответствия клиническим формам остеоартрита. Полученные результаты могут способствовать разработке более эффективных доклинических подходов к изучению патогенеза и терапии остеоартрита. Артрит, индуцированный коллагеном, является экспериментальной моделью аутоиммунного артрита, широко используемой для изучения патогенеза ревматоидного артрита у людей. Эта модель применяется в основном для исследования механизмов развития заболевания, роли иммунного ответа и эффективности новых терапевтических подходов.

A.I.Farajova

INDUCTION OF OSTEOARTHRITIS ON AN EXPERIMENTAL MODEL

Keywords: *Osteoarthritis (OA), collagen, Freund's solution, rheumatoid arthritis, TNF- α , IL-1 β*

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent joint diseases worldwide, characterized by cartilage degeneration, synovial inflammation, and bone alterations. Various experimental model systems are utilized to gain a deeper understanding of its pathophysiology and to test new therapeutic approaches. This article examines the methods for inducing osteoarthritis in experimental models, the animal models used, and the techniques for assessing pathological changes. A comparative analysis of different induction methods (surgical, chemical, and mechanical) is provided, highlighting their advantages, limitations, and relevance to clinical forms of osteoarthritis. The findings may contribute to the development of more effective preclinical approaches for studying OA pathogenesis and treatment. Collagen-induced arthritis is an experimental model of autoimmune arthritis widely used to study the pathogenesis of arthritis in humans. This model is primarily applied investigate disease development mechanisms, the role of immune responses, and the effectiveness of new therapeutic approaches.

Giriş

Osteoartrit (OA) xroniki sistemin autoimmun iltihabi xəstəliyidir. Bu xəstəlik müəyyən ölçülü oynaqların simmetrik zədələnməsi, qığırdaqların tədricən məhv edilməsi ilə, eyni zamanda oynaqlarda iltihablı bir proses kimi xarakterizə olunur. Osteoartrit piylənmə və artıq çəki ilə əlaqədar sivilizasiyalı insan cəmiyyətinin ən böyük problemlərindən birinə çevrilmişdir. Bu, əsasən yaş artdıqca meydana çıxan və xüsusəndə yaşlı əhali arasında rast gəlinən oynaq xəstəliklərindən biridir. Osteoartrit zamanı qığırdaq toxuması nazıqləşir, elastikliyi və funksionallığını itirir, nəticədə oynaq ağrısı və sərtliyinə səbəb olur.

Osteoartrit adətən sistemli iltihab ilə xarakterizə olunur, sinovial toxumaların hiperplaziyası, qığırdaqların, sümüklərin və bağların məhv edilməsi ilə müşayiət olunur. Bu proseslər sitokin şəbəkəsindəki balanssızlıqdan və eləcə də, prostanoidlər, proteolitik fermentlərdən qaynaqlanır [7]. Osteoartrit prosesinin əsas mediatorları proinflatuar sitokinlər – İL-1 və TNF -dir. Hələ ki, bu xəstəliyin tam şəkildə etiologiyası və patogenezi haqqında məlumat yoxdur və effektiv terapevtik preparatlar əldə olunmayıb [5].

Osteoartritin yaranmasında katabolik proseslər üstünlük təşkil edir. Bu zaman iltihabəleyhinə sitokinlər əhəmiyyətli rol oynayır. Sərbəst radikalların və TNF- α , IL-1 β və s. kimi sitokinlərin xəstəliyin yaranmasında zədələyici rolunu təsdiq edilib. Bu səbəbdən xəstəliyin müalicəsi və profilaktikası üçün düzgün və adekvat yanaşma olduqca vacib məsələdir. Adətən, dərman vasitələri ilə müalicə zamanı istifadə olunan dərmanlar sintetik mənşəli olur və orqanizmin müxtəlif orqanlarında fəsadların yaranmasına səbəb olurlar. Ona görə də , uzun müddət istifadə üçün az fəsadlar törədən terapevtik maddələrin axtarışı hələ də aktualdır. Bu baxımdan effektiv nəticələr almaq üçün eksperimental modellərdən istifadə olunur. Osteoartrit modeli adətən siçanlar üzərində aparılır bu da, yeni müalicə üsullarının inkişafı üçün əvəzsiz vasitədir. Kollagenazla induksiya olunmuş osteoartrit (OA) modeli laboratoriya heyvanlarında, xüsusilə də siçan və siçovullarda, osteoartritin süni şəkildə yaradılması və onun patofiziologiyasının öyrənilməsi üçün istifadə olunan eksperimental modellərdən biridir [1]. Eksperimental modellər içərisində ən effektivlisi kollagenlə induksiya olunmuş artritis modelidir (KİA). Bu model siçanların təxminən 80%-də remissiyalı göstəricilərlə inkişaf edir [2]. Həmçinin, insanlarda osteoartritin bəzi əsas xüsusiyyətlərini təqlid edir və xəstəliyin inkişaf mexanizmlərini, həmçinin yeni terapevtik yanaşmaların effektivliyini isbat edir. Bu model, immun sistemi tərəfindən başlanan və oynaq iltihabına səbəb olan patoloji prosesi simulyasiya edir. KİA modeli, həmçinin osteoartritin və digər artritis növlərinin patofiziologiyasını öyrənmək üçün tətbiq olunur [6]. Bu modelin ən çox istifadə edilən üsullarından biri, müəyyən bir növ kollagenin (məsələn, tip II kollagen) siçanların orqanizmində immun cavab yaratmaq məqsədilə istifadə edilməsidir. KİA modelinin əsas prinsipi, heyvanlara tip II kollagen (CII) tətbiq etməklə, immun cavabını stimullaşdırmaqdır [3]. Kollagen, əsasən, oynaq qığırdaq toxumasında mövcud olan bir protein olduğu üçün, onun immunogenliyi artritisə səbəb ola bilər. Heyvanlarda oynaqalarda şişkinlik, ağrı, qığırdaq eroziyası kimi patoloji hallarla müşahidə olunur ki, bu da artritin inkişafını və onun patogenezi anlamağa kömək edir [4]. Oynaq qığırdağında geniş yayılmış bu kollagen növü, immun sistemə qarşı xarici bir antigen kimi tanındıaraq immun cavab yaradır. Bu modelin əsas üstünlüklərindən biri, autoimmun xüsusiyyətlərə sahib iltihabi reaksiyanın təkrarlana bilməsi və bu reaksiyanın müalicə metodlarının təsirini

qiymətləndirməkdə faydalı olmasıdır. Bu modelin tətbiqi həmçinin, patoloji və biokimyəvi qiymətləndirmələr aparmağa imkan verir. Eyni zamanda, yeni terapeutik yanaşmaların sınaqdan keçirilməsi və daha yaxşı müalicə metodlarının tapılması üçün mühüm töhfələr verir.

Material və metodlar

Bütün təcrübələr Avropa Birliyinin Beynəlxalq Bəyannaməsinin eksperiment və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan heyvanların qorunması prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır. KİA modeli üçün ən çox istifadə edilən heyvanlar Balb/c və ya C57BL/6 cinsinə aid siçanlardır. Bu cinslər immun cavablarının yaxşı idarə olunduqları üçün populyardır. Heyvanlar 2 qrupa bölünmüşdür: kontrol və təcrübə. Hər iki qrupdakı heyvanlarda kollagenaza induksiya olunmuş (KIA) eksperimental osteoartrit yaradılmışdır.

Tədqiqatda 2-6 aylıq 60 erkək BALB/c siçandan istifadə edilib. Bu heyvanlar immun sistemlərin reaktivliyi və artritə qarşı göstərilən cavab reaksiyaları baxımından çox effektivdir. Siçanlar vivariumda təbii işıq, qida və suya məhdudiyyətsiz çıxış şəraitində saxlanılıb. Ketamin (50 mg/kq) və xilazin (5-10 mg/kq) intraperitoneal yolla vurulub. Heyvanın tam sedasiya vəziyyətində olması yoxlanılıb. Heyvanın diz oynaqının altından intraartikulyar şəkildə 10 µL - 50 µL kollagenaz məhlulu inyeksiya edilib. İnyeksiya bir dəfə və ya 3 gün aralığıyla iki dəfə tətbiq edilə bilər. Kollagenin yeridilməsindən dərhal sonra heyvanın kürək nahiyəsinin dərisi altına 100 mkl dozada Freyndin natamam köməkçi məhlulu yeridildi. Freyndin natamam köməkçi məhlulu kollagenin immunogen xüsusiyyətini artırmaq və daha güclü immun cavab almaq üçün istifadə olunur. İkinci doza, kollagenin immun cavabını daha da gücləndirir və artritin inkişafına səbəb olur. İnyeksiyadan sonra hərəkət məhdudiyyəti, oynaq şişkinliyi və ağrı davranışları qeyd olunur. Heyvanlarda artritin inkişafını ştangen pərgarından istifadə edərək heyvanların ayağının orta qalınlığını, enini və uzunluğunu ölçməklə qiymətləndirildi. Alınan nəticələr statistik araşdırılmışdır. Kollagenlə induksiya olunmuş artrit prosesinin şiddəti 14-28 gün arasında inkişaf edir. Siçanlarda artritin klinik əlamətləri, şişkinlik, ağrı, hərəkət çətinlikləri və oynaqda deformasiyalar şəklində müşahidə olunur.

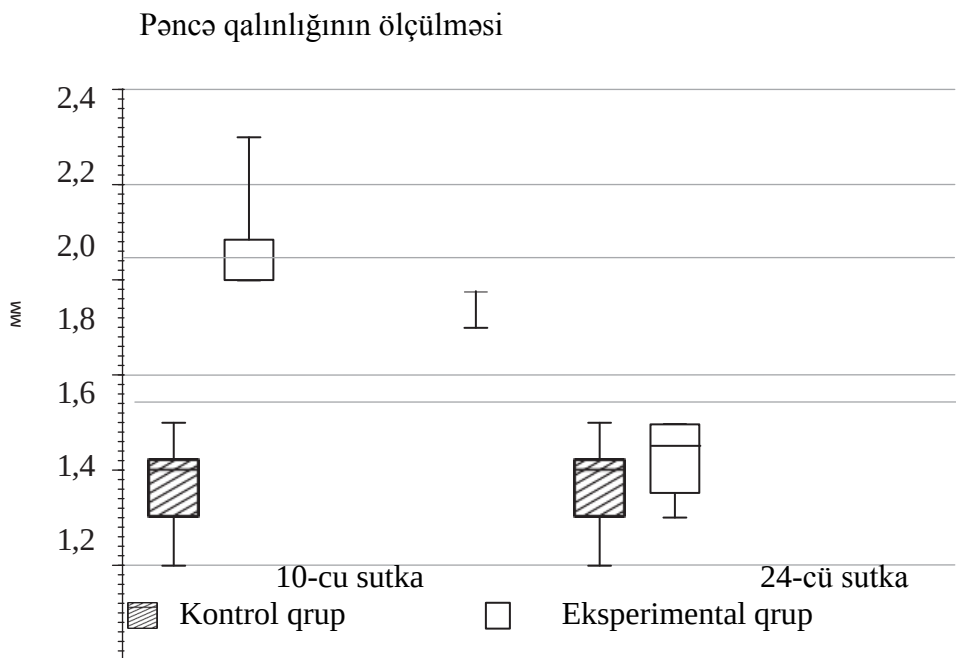
Nəticələr və onların müzakirəsi

Kollagenlə induksiya olunmuş artrit modelində aparılan eksperimentlərdən alınan nəticələr, artritin patogenezi, müalicə metodlarının sınaqdan keçirilməsi və yeni terapiyaların inkişafı sahəsində əhəmiyyətli məlumatlar verir. İlk olaraq, təcrübə nəticəsində heyvanların inyeksiya olunan sahələrində oynaq şişkinliyi və qızartı müşahidə edilmişdir. Təcrübənin 14-cü günündə isə şişkinlik daha da genişlənir və 21-ci günündə isə maksimal

səviyyəyə çatır. Bu artıq artritin klinik inkişafını göstərir.

Təcrübə heyvanlarının pəncələrinin qalınlığını təhlil edərkən, aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir (şəkil 1). İlk olaraq, eksperimental qrupda olan heyvanlarda 10-cu sutkada pəncənin qalınlığı 2,05 mm-dir. 23-cü sutkada isə özünü 1,70 mm ölçüdə göstərdi. Kontrol qruplar üçün orta dəyər 10-cu sutkada 1.50mm əldə edilmişdir.

Heyvanlar üzərində aparılan təcrübədə müşahidə olundu ki, 10-cu gündə ($p < 0.0001$) eksperimental qrupun pəncələrinin qalınlılığı kontrol qrupdan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir. 23-cü gündə isə, pəncələrin qalınlığını təhlil edərkən, statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmədi. Aparılan araşdırmadan belə bir nəticəyə gəlinir ki, kollagenlə induksiya olunmuş artritis modeli osteoartrit prosesinin adekvat eksperimental modelidir. Belə hesab edə bilərik ki, kollagenlə induksiya olunmuş artritis modeli bəzi heyvanlarda baş verir, hansı ki, bu heyvanlarda autoantitel daha güclü şəkildə özünü göstərir.



Şəkil 1. Balb/c xəttinə aid siçan qruplarında arxa pəncələrin qalınlığının müqayisəsi

Kollagenlə induksiya olunmuş artritis modelində aparılan eksperimentlər osteoartritin patogenezi, yeni terapiya metodlarının sınaqdan keçirilməsi və onun müalicə strategiyalarının inkişafına dəyərli töhfələr verir. İlk nəticələr göstərdi ki, inyeksiya olunan sahələrdə oynaqda şişkinlik, qızartı və iltihabi reaksiyalar meydana gəlir. Xüsusilə, 14-cü gündə şişkinlik daha da güclənmiş

və 21-ci gündə isə maksimal səviyyəyə çatmışdır. Bu, artritin kliniki təzahürlərinin üstünlüyü təşkil etdiyini göstərir.

Aparılan araşdırmalar osteoartritin inkişafında autoimmun mexanizmlərin vacib rol oynadığını bir daha təsdiqləyir. Kollagen tip II-nin immunogenliyi artrit prosesini başlanan əsas amillərdən biri olduğu qeyd edilmişdir. İmmun sistemin həddən artıq aktivliyi və sitokin balansının pozulması oynaq toxumalarının degenerasiyasına gətirib çıxarır [8].

Beləliklə, təcrübə nəticələri osteoartritin patofiziologiyasının daha dərin təşkilini anlamaq, immun cavabı öyrənmək və yeni terapeutik yanaşmalara yol açmaq baxımından əhəmiyyətli hesab edilə bilər. Osteoartritin daha effektiv müalicə metodlarının tapılmasında bu tip eksperimental modellərin istifadəsi dərman təbiiqlərinin öyrənilməsi baxımından çox vacibdir. Gələcək araşdırmalar bu modelin daha da optimallaşdırılması və iosteoartritin müalicəsində yeni perspektivlər açmaq potensialına malik ola bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Brand, D.D., Latham, K.A., & Rosloniec, E.F. (2007). Collagen-induced arthritis. *Nature Protocols*, 2(5), 1269-1275. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.173>
2. Wooley, P.H. (2003). Collagen-induced arthritis in the mouse. *Methods in Molecular Medicine*, 98, 207-216. <https://doi.org/10.1385/1-59259-669-9:207>
3. Bendele, A.M. (2001). Animal models of osteoarthritis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 1(4), 363-376.
4. Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
5. Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 46(2), 183-196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
6. Inglis, J.J., Criado, G., Medghalchi, M., Andrews, M., Sandison, A., & Williams, R.O. (2008). Collagen-induced arthritis in C57BL/6 mice is associated with a robust and sustained T-cell response to type II collagen. *Arthritis Research & Therapy*, 10(4), R81. <https://doi.org/10.1186/ar2460>
7. Malfait, A.M., Little, C.B. (2015). On the predictive utility of animal models of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 17, 225. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0721-2>
8. Varela, A., & Mogas, X. (2015). Animal models of osteoarthritis in small rodents: Progress and perspectives. *Veterinary Pathology*, 52(5), 803-818. <https://doi.org/10.1177/0300985815588611>

Redaksiyaya daxil olub 12.05.2025