

І.С. Нікольський
В.В. Нікольська
Г.О. Проценко
Я.-М.О. Семенова

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Ключові слова: системне запалення, експериментальні моделі, ендотоксемія, сепсис, цитокіни, ревматичні захворювання, серонегативні спондилоартрити.

Анотація. Мета: проаналізувати сучасні експериментальні моделі системного запалення, їх патофізіологічні особливості, переваги та обмеження, а також оцінити їх значення для вивчення імунопатогенезу ревматичних захворювань і розробки патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів. **Матеріали та методи.** Проведено систематизацію та узагальнення даних сучасної наукової літератури з використанням інформаційного пошуку в базах PubMed, Medline та Google Scholar. Проаналізовано експериментальні роботи та оглядові публікації, присвячені моделям системного запалення (ендотоксемія, полімікробний сепсис, стерильне запалення, вірусоподібна імунна активація, моделі на великих тваринах) та їх використанню у біомедичних дослідженнях. **Результати і обговорення.** Встановлено, що експериментальні моделі системного запалення відтворюють ключові ланки генералізованої імунної відповіді, зокрема активацію рецепторів розпізнавання патернів (TLR, NOD, Dectin-1), індукцію сигнальних шляхів NF- κ B та мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK), розвиток цитокінового каскаду з підвищенням рівнів фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкіну (IL)-1 β , IL-6 та інших медіаторів, а також формування ендотеліальної дисфункції і порушень мікроциркуляції. Показано, що моделі ендотоксемії (ліпополісахариди) характеризуються високою відтворюваністю, але обмеженою клінічною релевантністю, тоді як моделі полімікробного сепсису (перев'язка та пункція сліпої кишки (CLP), суспенз сліпої кишки (CS), перитоніт висхідної кишки (CASP)) більш адекватно відображають перебіг інфекційного процесу у людини. Моделі стерильного системного запалення (зимозан, ліпополісахариди) дозволяють досліджувати механізми активації імунної системи за відсутності патогенів. Окрему цінність мають моделі на великих тваринах, які забезпечують високий рівень трансляційної відповідності клінічним умовам. Підкреслено, що такі моделі є ефективним інструментом для дослідження імунопатогенезу ревматичних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту і серонегативних спондилоартритів, для яких характерні системна активація імунної відповіді та дисбаланс цитокінових мереж. **Висновки.** Експериментальні моделі системного запалення є важливим інструментом для дослідження механізмів генералізованої імунної відповіді та поліорганних ушкоджень. Їх використання дозволяє поглибити розуміння патогенезу ревматичних хвороб і створює підґрунтя для розробки нових патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

Системне запалення є патологічним процесом, що лежить в основі патогенезу широкого спектра інфекційних, автоімунних та імунноопосередкованих захворювань, основою розвитку яких є імунопатологія. На відміну від локальної запальної реакції, системне запалення характеризується генералізованою активацією вродженого та адаптивного імунітету, масивною продукцією прозапальних цитокінів, порушенням імунонейроендокринної регуляції, ендотеліальною дисфункцією, розладами

мікроциркуляції та ризиком розвитку поліорганного ушкодження [14, 19, 27]. Системний запальний процес може формуватися як у відповідь на інфекційні агенти, так і за умов стерильного ушкодження тканин, тяжкої травми, геморагічного шоку або надмірної активації вроджених рецепторів розпізнавання, індукованої патернами патогенів [3, 5].

Наразі у сучасній медицині системне запалення розглядають не лише як складову сепсису чи ендотоксемії, але й як загальний механізм, здатний ви-

значати характер і тяжкість перебігу багатьох захворювань, включаючи, безумовно, ревматичну патологію. Для ревматичних хвороб, зокрема ревматоїдного артриту, серонегативних спондилоартритів, системних варіантів автоімунного ураження сполучної тканини та асоційованих із ними коморбідних станів, характерні хронічна активація імунної системи, дисбаланс цитокинових мереж і залучення в процес не лише суглобів, а й багатьох органів і систем [26, 29]. У цьому контексті системне запалення можна розглядати як важливу сферу патогенетичного поєднання локального тканинного ушкодження з генералізованими імунзапальними механізмами та метаболічними порушеннями [31].

Особливий інтерес ця проблема, як вважається, становить для серонегативних спондилоартритів, патогенез яких тісно пов'язаний з активацією осі інтерлейкін (IL)-23 / IL-17, продукцією фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , дисрегуляцією Т-клітинної відповіді та формуванням системного прозапального стану. Відомо, що при спондилоартритах запальний процес не обмежується опорно-руховою системою, а супроводжується ураженням ентезів, кишечнику, шкіри, судинної стінки, очей та інших органів, що підтверджує системний характер цих захворювань [9, 15, 32]. Крім того, в цілому показники системного імунного запалення корелюють з активністю анкілозивного спондиліту, що підкреслює клінічну значущість загальної запальної реакції поза межами суглобового синдрому [28].

При ревматоїдному артриті системне запалення також має фундаментальне значення, оскільки визначається стійкою продукцією ФНП- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 та інших прозапальних медіаторів, здатних підтримувати хронічне ушкодження тканин, перебудову клітинної відповіді та розвиток позасуглобових проявів [2, 10], що справедливо й особливо важливо для серцевої патології [31]. Саме тому вивчення механізмів системної запальної відповіді має не лише теоретичне, але й безпосереднє практичне значення для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до терапії імуніопосередкованих захворювань.

Попри значний прогрес у розумінні молекулярних механізмів системного запалення, жодна окрема експериментальна модель не відтворює повною мірою всю складність клінічних запальних синдромів у людини. Саме тому для фундаментальних і прикладних досліджень використовують широкий спектр експериментальних підходів, серед яких найбільш поширеними є моделі ендотоксемії, полімікробного сепсису, стерильного системного запалення, вірусоподібної активації вродженого імунітету, а також моделі на великих тваринах [5, 14, 18, 24]. Важливе місце посідає також вивчення радіаційного імунонейроендокринного синдрому, що на початку теж розвивається без мікробної участі [33].

До найбільш вживаних моделей належать введення ліпополісахариду (ЛПС) [34], модель полімікробного сепсису — перев'язка та пункція сліпої кишки (cecal ligation and puncture — CLP), модель введення суспензії сліпої кишки (cecal slurry — CS), модель перитоніту,

зумовленого наявністю стенту у висхідній кишці (colon ascendens stent peritonitis — CASP), зимозан-індуковане запалення та poly(I:C)-опосередкована активація противірусних сигнальних шляхів [1, 6, 17, 22, 25].

Кожна з цих моделей має власні переваги та обмеження. Так, ЛПС-індукована ендотоксемія відзначається високою відтворюваністю і добре підходить для дослідження ранньої цитокинової відповіді, проте не відтворює реальної динаміки інфекційного процесу [4, 13]. Полімікробні моделі сепсису, зокрема CLP, CS і CASP, вважаються більш фізіологічними, оскільки моделюють інфекційне джерело, перитоніт, бактерійне навантаження та подальше формування поліорганної дисфункції, однак характеризуються вищою варіабельністю й суттєвою залежністю результату від технічних деталей експерименту [1, 3, 11]. Моделі стерильного системного запалення, зокрема зимозан-індуковане запалення, дозволяють вивчати роль рецепторів вродженого імунітету, гемодинамічних змін та цитокинового дисбалансу без участі прямого інфекційного чинника [12, 17]. Poly(I:C)-моделі, своєю чергою, є корисним інструментом для відтворення противірусної сигнальної відповіді та нейроімунних ефектів системного запалення [6, 16].

Окремого значення набувають моделі на великих тваринах, насамперед на свинях та вівцях, оскільки вони забезпечують вищу цінність щодо реєстрації гемодинамічних, кардіореспіраторних та поліорганних проявів системного запалення, а також дають можливість стандартизованого моніторингу ефектів терапевтичних втручань [20, 21, 23, 30]. Важливим містком між доклінічними дослідженнями та клінікою залишається й експериментальна ендотоксемія у людини, яка дає змогу досліджувати контрольовану системну запальну відповідь, нейроімунні взаємодії та потенційні терапевтичні мішені в умовах максимальної клінічної коректності [8, 13].

Для сучасної ревматології такі моделі становлять особливий інтерес у зв'язку з необхідністю пошуку нових патогенетично обґрунтованих засобів корекції системного запалення. Це стосується не лише фармакологічних агентів, а й клітинної терапії, зокрема застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин, які здатні модулювати активність макрофагів, Т-лімфоцитів, продукцію про- і протизапальних цитокинів та впливати на перебіг системної імунної відповіді. У цьому аспекті адекватний вибір експериментальної моделі є визначальним для правильної інтерпретації результатів і подальшого впровадження отриманих даних у клінічну практику [5, 18, 19].

Отже, експериментальні моделі системного запалення є необхідним інструментом для аналізу патогенезу генералізованої імунзапальної відповіді, оцінки органних ушкоджень, вивчення механізмів імунорегуляції та апробації нових підходів до терапії. Їх порівняльний аналіз є особливо актуальним у контексті ревматологічних захворювань, для яких системне запалення має важливе патогенетичне та клінічне значення. Доречним у цьому сенсі є огляд узагальнених сучасних даних щодо основних екс-

периментальних моделей системного запалення, їхніх можливостей, обмежень, потенціалу впровадження та перспектив використання у ревматологічних дослідженнях.

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Системне запалення є складною багатокомпонентною реакцією організму, що формується у відповідь на інфекційні або неінфекційні ушкоджувальні чинники і характеризується генералізованою активацією клітин вродженого та адаптивного імунітету, масивним вивільненням цитокінів і хемокінів, порушенням судинної регуляції та розвитком метаболічних змін. Центральним елементом цього процесу є активація сигнальних шляхів розпізнавання патоген- та ушкодженняасоційованих молекулярних патернів (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs і Damage-associated molecular patterns — DAMPs), що призводить до запуску каскаду запальної відповіді [14, 19].

Ключову роль у початкових етапах системної запальної реакції відіграють клітини вродженого імунітету, насамперед макрофаги, моноцити, нейтрофіли та дендритні клітини. Ці клітини експресують рецептори розпізнавання патернів, зокрема Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори та рецептори С-типу лектинів, які забезпечують розпізнавання мікробних компонентів або сигналів тканинного ушкодження. Активація цих рецепторів призводить до запуску внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у тому числі ядерного фактора каппа В (NF- κ B) та мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK), що стимулюють транскрипцію генів прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [3, 5].

Одним із найбільш важливих механізмів системного запалення є формування так званого цитокінового каскаду. Після активації клітин вродженого імунітету відбувається швидке вивільнення ранніх прозапальних медіаторів, серед яких особливе значення мають ФНП- α , IL-1 β та IL-6. Ці цитокіни запускають подальшу активацію імунних клітин, стимулюють експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, посилюють міграцію лейкоцитів у тканини та сприяють розвитку системних проявів запалення [5, 27]. Паралельно відбувається активація системи комплементу, коагуляційного каскаду та механізмів оксидативного стресу, що додатково посилює запальну реакцію.

Важливим компонентом патогенезу системного запалення є також порушення функції судинного ендотелію. Під впливом прозапальних медіаторів відбуваються підвищення проникності судинної стінки, зміна тону судин та порушення мікроциркуляції, що може призводити до розвитку тканинної гіпоксії та органної дисфункції. Крім того, активація ендотеліальних клітин супроводжується експресією молекул адгезії, зокрема ICAM-1 та VCAM-1, які забезпечують адгезію та міграцію лейкоцитів у тканини [3, 5].

Поряд із прозапальною фазою системної імунної відповіді розвивається і компенсаторна проти-запальна реакція. Вона характеризується підвищен-

ням продукції протизапальних цитокінів, таких як IL-10 та трансформувальний фактор росту (TGF)- β , а також активацією регуляторних Т-клітин і альтернативною поляризацією макрофагів. Ці механізми спрямовані на обмеження надмірної запальної відповіді та відновлення імунного гомеостазу, однак їх надмірна активація може призводити до розвитку імунної дисфункції або так званого імунопалічу [5, 19].

Системне запалення супроводжується також значними змінами клітинного складу периферичної крові та імунних органів. Типовими проявами є нейтрофілія, лімфопенія та перебудова популяцій Т-лімфоцитів і макрофагів у селезінці, тимусі та кістковому мозку. У ряді експериментальних моделей описано атрофію тимуса, апоптоз тимоцитів та порушення диференціювання Т-клітин, що свідчить про глибокі зміни адаптивного імунітету в умовах генералізованої запальної реакції [14, 27].

Окрім імунологічних змін, системне запалення характеризується залученням численних органів-мішеней, включаючи легені, печінку, нирки, серце та центральну нервову систему. Ушкодження цих органів зумовлене як прямою дією запальних медіаторів, так і порушенням мікроциркуляції, оксидативним стресом і метаболічними розладами. У тяжких випадках ці процеси можуть призводити до розвитку поліорганної недостатності [3, 5].

Таким чином, системне запалення є багатофакторним процесом, що включає складні взаємодії між клітинами імунної системи, цитокіновими мережами, судинними та метаболічними механізмами. Розуміння цих механізмів має важливе значення для інтерпретації результатів експериментальних досліджень і розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до терапії захворювань, у патогенезі яких системна запальна реакція відіграє ключову роль.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Ендотоксин-індукована модель системного запалення

Однією з найбільш поширених експериментальних моделей системного запалення є модель ендотоксемії, що базується на введенні ЛПС — компонента зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. ЛПС є потужним активатором вродженого імунітету, взаємодіє з Toll-подібним рецептором 4 (TLR4), що призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, включаючи NF- κ B та MAPK, і подальшого вивільнення прозапальних цитокінів [14, 24].

У результаті введення ЛПС формується системна запальна реакція, що характеризується швидким підвищенням рівнів ФНП- α , IL-1 β , IL-6 та інших медіаторів запалення, активацією нейтрофілів, змінами судинної проникності, мобілізацією із кісткового мозку CD34+—гемопоетичних стовбурових клітин [34] та розвитком системних метаболічних порушень. Ця модель особливо широко використовується для дослідження ранніх механізмів за-

пальної відповіді, взаємодії імунних клітин та сигнальних шляхів, залучених до регуляції цитокінового каскаду [5].

Ендотоксин-індукована модель характеризується високою відтворюваністю та технічною простотою, що робить її зручною для фундаментальних досліджень і тестування потенційних протизапальних або імунomodуювальних препаратів. Разом із тим вона має певні обмеження, оскільки не відтворює повною мірою складної динаміки інфекційного процесу та взаємодії між патогеном і організмом хазяїна [4, 13].

Модель полімікробного сепсису CLP

Модель **CLP** є однією з найбільш широко використовуваних експериментальних моделей сепсису і вважається найбільш фізіологічною серед моделей системного інфекційного запалення. У цій моделі перев'язують сліпу кишку з подальшою її перфорацією, що призводить до виходу кишкової мікрофлори в черевну порожнину та розвитку полімікробного перитоніту [14, 25].

Розвиток перитоніту супроводжується бактеріальною інфекцією, активацією вродженого імунітету, продукцією цитокінів та поступовим формуванням системної запальної реакції, яка може призводити до поліорганного ушкодження. У цій моделі відзначаються активація макрофагів і нейтрофілів, підвищення рівнів прозапальних цитокінів, зміни клітинного складу імунних органів та порушення функції життєво важливих органів [11, 27].

Важливою особливістю моделі CLP є можливість модулювання тяжкості запальної реакції шляхом зміни довжини перев'язаної ділянки кишки або кількості перфорацій, що дозволяє отримувати різні ступені тяжкості септичного процесу. Це робить модель CLP цінним інструментом для дослідження патогенезу сепсису, а також для оцінки ефективності експериментальних терапевтичних втручань [25].

Модель CS

Модель **CS** є ще одним варіантом полімікробної септичної моделі, у якій системне запалення індукується введенням суспензії вмісту сліпої кишки. Такий підхід дозволяє стандартизувати бактеріальне навантаження та уникнути складних хірургічних маніпуляцій, характерних для моделі CLP [22].

Після введення суспензії кишкового вмісту розвивається системна бактеріальна інфекція, що супроводжується активацією вродженого імунітету, продукцією цитокінів і розвитком органних ушкоджень. У низці досліджень показано, що ця модель відтворює ключові риси системного запалення, включаючи цитокінемію, метаболічні порушення та ураження центральної нервової системи [7].

Перевагами моделі CS є її відносна простота, можливість контролю бактеріального навантаження та висока відтворюваність експериментальних результатів. У зв'язку з цим вона широко використовується у дослідженнях патогенезу сепсису, а також для оцінки нових терапевтичних підходів [22].

Модель CASP

Однією з альтернативних експериментальних моделей полімікробного сепсису є модель перитоніту висхідної кишки. У цій моделі системне запалення індукується шляхом встановлення стента у висхідну частину товстої кишки, що призводить до постійного надходження кишкового вмісту у черевну порожнину та розвитку перитоніту [1].

На відміну від моделі CLP, в якій інфекційний процес має обмежений характер, модель CASP забезпечує **безперервне джерело бактеріального контамінаційного навантаження**, що дозволяє більш стабільно відтворювати тяжкий септичний процес. Це супроводжується активацією клітин вродженого імунітету, масивним вивільненням прозапальних цитокінів, порушенням мікроциркуляції та розвитком поліорганного ушкодження [1].

У цій моделі відзначають підвищення рівнів ФНП- α , IL-1 β , IL-6, активацію нейтрофілів та макрофагів, а також виражені зміни у селезінці та інших імунних органах. Завдяки стабільності інфекційного процесу модель CASP дозволяє детально досліджувати системні імунні сигнальні шляхи, залучені у патогенез сепсису, а також оцінювати ефективність експериментальних терапевтичних втручань [1].

Попри високу інформативність, модель CASP використовується рідше, ніж CLP, що пов'язано зі складністю хірургічного втручання та технічними вимогами до проведення експерименту. Проте вона залишається цінним інструментом для дослідження системних механізмів інфекційного запалення.

Модель зимозан-індукованого системного запалення

Модель системного запалення, індукованого **зимозаном**, широко застосовується для дослідження стерильних механізмів активації вродженого імунітету. Зимозан є компонентом клітинної стінки дріжджів, що містить β -глюкани та інші полісахариди, які розпізнаються рецепторами вродженого імунітету, зокрема TLR2 та Dectin-1 [12, 17].

Введення *зимозану* призводить до активації макрофагів, нейтрофілів і дендритних клітин, що супроводжується продукцією прозапальних цитокінів, хемокинів та інших медіаторів запалення. У результаті формується системна запальна реакція, яка може виявлятися гемодинамічними порушеннями, змінами температурної регуляції, ушкодженням органів та розвитком цитокінового дисбалансу [17].

У дослідженнях на великих тваринах показано, що введення зимозану може викликати виражену системну імунну відповідь, включаючи підвищення рівнів прозапальних цитокінів, активацію лейкоцитів та зміни гемодинаміки, що робить цю модель корисною для вивчення механізмів так званого **цитокінового шторму** [12].

Перевагою цієї моделі є можливість дослідження системної запальної реакції без участі живих патогенів, що дозволяє більш точно аналізувати роль рецепторів вродженого імунітету та сигнальних шляхів запалення. Разом із тим відсутність інфекційного

компонента обмежує її використання для моделювання класичного сепсису.

Poly(I:C)-індукована модель вірусоподібного запалення

Ще одним підходом до моделювання системного запалення є використання поліінозин-поліцитидилової кислоти (**polyinosinic-polycytidylic acid — poly(I:C)**), синтетичного аналога дволанцюгової РНК вірусів. Poly(I:C) активує Toll-подібний рецептор 3 (TLR3) і запускає сигнальні каскади, що призводять до продукції інтерферонів та інших медіаторів протівірусної відповіді [6].

У результаті введення poly(I:C) формується системна імунна реакція, яка характеризується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, активацією клітин вродженого імунітету та розвитком нейроімунних змін. У деяких дослідженнях показано, що системна імунна стимуляція poly(I:C) може посилювати нейрозапальні процеси та впливати на функціональний стан центральної нервової системи [16].

Модель poly(I:C) широко використовується для дослідження вірусоподібної імунної активації, нейроімунних взаємодій та механізмів системної цитокінової відповіді. Вона є важливим інструментом для вивчення ролі інтерферонзалежних сигнальних шляхів у розвитку системного запалення.

Моделі системного запалення на великих тваринах

Попри значну інформативність експериментальних моделей на гризунах, їх результати не завжди можуть бути безпосередньо екстрапольовані на клінічну практику. Це пов'язано з відмінностями у фізіології, імунній відповіді, метаболізмі та розмірах організму між гризунами та людиною. У зв'язку з цим важливе значення мають моделі системного запалення на великих тваринах, які забезпечують більш високу відповідність експериментальних досліджень клінічним потребам [19].

Найчастіше для моделювання системного запалення використовують свиней та овець, оскільки їхня анатомія, фізіологія та гемодинамічні параметри значною мірою подібні до відповідних показників у людини. Це дозволяє проводити комплексний моніторинг кардіореспіраторних функцій, метаболічних показників і мікроциркуляції, а також оцінювати розвиток поліорганної дисфункції [23, 30].

У моделях на великих тваринах системне запалення може індукуватися різними методами, включаючи введення бактеріальних культур, ЛПС або використання комбінованих моделей септичного шоку. Такі підходи дозволяють досліджувати гемодинамічні зміни, порушення функції легень, серця, нирок і печінки, а також оцінювати ефективність терапевтичних втручань в умовах, максимально наближених до клінічних [20, 21].

Зокрема, у дослідженнях на свинях показано, що полімікробні моделі септичного шоку супроводжуються розвитком системної цитокінової відповіді, змінами судинного тону, порушенням мікроциркуляції та метаболічними розладами, що відтво-

рює ключові риси тяжкого системного запалення у людини [30]. Аналогічно, у моделях на вівцях описано виражені кардіореспіраторні зміни та розвиток системної запальної реакції після введення бактеріальних агентів або ЛПС [20, 21].

Використання моделей на великих тваринах має особливе значення, оскільки дозволяє оцінювати ефективність нових фармакологічних і біологічних терапевтичних підходів в умовах, дещо наближених до клінічної практики. Це стосується, зокрема, досліджень імунomodуювальних препаратів, біологічних агентів та клітинних терапевтичних стратегій.

Таким чином, моделі системного запалення на великих тваринах є важливим етапом між фундаментальними експериментами на гризунах і клінічними дослідженнями у людини, забезпечуючи можливість більш точного прогнозування ефективності нових терапевтичних підходів.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальні моделі системного запалення відіграють ключову роль у сучасних біомедичних дослідженнях, оскільки дозволяють відтворити окремі патогенетичні ланки генералізованої імунної відповіді, дослідити механізми взаємодії між клітинами імунної системи та оцінити наслідки запального процесу для різних органів і тканин. Разом із тим жодна з існуючих моделей не здатна повною мірою відтворити складність клінічного перебігу системних запальних синдромів у людини, що зумовлює необхідність їх порівняльного аналізу та раціонального вибору залежно від завдань дослідження [14, 19].

Серед найбільш широко використовуваних експериментальних підходів особливе місце посідають моделі ендотоксемії, полімікробного сепсису та стерильного системного запалення. Модель ЛПС-індукованої ендотоксемії характеризується високою відтворюваністю та технічною простотою, що робить її зручним інструментом для дослідження ранніх фаз системної запальної відповіді, зокрема активації Toll-подібних рецепторів, цитокінового каскаду та сигнальних шляхів NF- κ B [5, 24]. Водночас ця модель має певні обмеження, оскільки не відтворює складної динаміки інфекційного процесу та взаємодії між патогеном і організмом хазяїна [13].

Більш фізіологічними вважаються полімікробні моделі сепсису, зокрема CLP, CS та CASP, які дозволяють моделювати розвиток інфекційного перитоніту, бактеріального навантаження та подальшої системної запальної відповіді. У цих моделях відзначаються активація клітин вродженого імунітету, підвищення рівнів прозапальних цитокінів, порушення функції ендотелію та розвиток поліорганного ушкодження, що наближає їх до клінічної картини сепсису [1, 3, 11]. Однак результати таких експериментів можуть значною мірою залежати від технічних параметрів моделі, включаючи методику хірургічного

втручання, бактеріальне навантаження та фізіологічний стан тварин.

Стерильні моделі системного запалення, зокрема зимозан-індуковане запалення або poly(I:C)-опосередкована активація протівірусних сигнальних шляхів дозволяють досліджувати роль рецепторів вродженого імунітету та сигнальних каскадів, що беруть участь у формуванні генералізованої запальної реакції. Такі моделі є особливо корисними для аналізу молекулярних механізмів активації імунної системи та регуляції цитокінової відповіді [6, 16, 17]. Водночас відсутність інфекційного чинника обмежує можливості їх використання для дослідження повного спектра патофізіологічних змін, характерних для септичних станів.

Важливим етапом у трансляції результатів доклінічних досліджень є використання моделей системного запалення на великих тваринах. Використання свиней та овець дозволяє відтворити гемодинамічні, метаболічні та кардіореспіраторні зміни, подібні до тих, що відмічаються у людини, а також проводити детальний моніторинг функціонального стану органів у динаміці експерименту [21, 23, 30]. Завдяки цьому такі моделі відіграють важливу роль у дослідженнях, спрямованих на оцінку ефективності нових терапевтичних стратегій.

З позицій сучасної ревматології системне запалення розглядають як один із ключових механізмів розвитку і прогресування багатьох імуноопосередкованих захворювань. Зокрема, при ревматоїдному артриті та серонегативних спондилоартритах відзначається хронічна активація імунної системи, що супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, включаючи ФНП- α , IL-1 β , IL-6 та IL-17, а також порушенням регуляції клітинного імунітету [2, 10]. Крім того, у пацієнтів із цими захворюваннями системне запалення може проявлятися позасуглобовими ураженнями, включаючи патологію серцево-судинної системи, кишечнику, очей та інших органів [9, 31].

Особливий інтерес у цьому контексті становлять дослідження системних індексів запалення, які відображають взаємодію між клітинами імунної системи та цитокіновими мережами. Показано, що інтегральні показники системного імунного запалення можуть корелювати з активністю захворювання при анкілозивному спондиліті, що підтверджує важливу роль генералізованої запальної реакції у патогенезі серонегативних спондилоартритів [28, 29].

Експериментальні моделі системного запалення створюють важливу платформу для дослідження механізмів імунної дисрегуляції, характерної для ревматичних захворювань, а також для тестування нових підходів до патогенетичної терапії. Це стосується як фармакологічних препаратів, спрямованих на блокування прозапальних цитокінів, так і сучасних біологічних і клітинних терапевтичних стратегій.

Останніми роками особливу увагу приділяють дослідженням імуномодулювальних властивостей мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин, які здатні впливати на функціональний стан макрофагів, дендритних клітин, Т-лімфоцитів та інших

компонентів імунної системи. Показано, що ці клітини можуть пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів, стимулювати утворення протизапальних медіаторів та сприяти відновленню імунного гомеостазу [5, 19]. У зв'язку з цим експериментальні моделі системного запалення широко використовуються для дослідження потенційної ефективності клітинної терапії та інших інноваційних лікувальних підходів [35].

Таким чином, різноманіття експериментальних моделей системного запалення відображає складність цього патологічного процесу. Кожна модель має власні переваги та обмеження, а їх раціональне використання залежить від конкретних завдань дослідження. Комплексне використання різних експериментальних підходів дозволяє більш повно вивчати механізми генералізованої імунної відповіді та сприяє розробці нових ефективних методів терапії захворювань, у патогенезі яких системне запалення відіграє провідну роль.

ВИСНОВКИ

Системне запалення є складним багатокомпонентним процесом, що відіграє ключову роль у патогенезі широкого спектра інфекційних, автоімунних та імуноопосередкованих захворювань. Генералізована активація клітин вродженого та адаптивного імунітету, порушення цитокінового балансу, дисфункція ендотелію та розвиток поліорганних змін формують складну мережу взаємопов'язаних патофізіологічних механізмів, що визначають перебіг системної запальної відповіді.

Експериментальні моделі системного запалення є важливим інструментом для дослідження цих механізмів. Найбільш широко використовуються моделі ендотоксемії, полімікробного сепсису, стерильного системного запалення та вірусоподібної активації вродженого імунітету. Кожна з них має власні переваги й обмеження та дозволяє відтворювати окремі патогенетичні ланки генералізованої імунної відповіді. Використання моделей на великих тваринах сприяє підвищенню практичної значущості доклінічних досліджень.

У сучасній ревматології системне запалення розглядають як один із ключових механізмів розвитку та прогресування імуноопосередкованих захворювань, включаючи ревматоїдний артрит і серонегативні спондилоартрити. У зв'язку з цим експериментальні моделі системного запалення створюють важливу платформу для дослідження імунопатогенезу цих захворювань та оцінки ефективності нових патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів, зокрема імуномодулювальних і клітинних стратегій лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ai H., Li B., Meng F., Ai Y. (2022) CASP-model sepsis triggers systemic innate immune responses revealed by the systems-level signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, 13: 907646.
2. Anandan M., Narayanan J. (2025) Role of T cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biochemical and Biophysical Reports*, 44: 102278.

3. **Aydin P., Bekmez H.** (2023) Experimental sepsis models: advantages and limitations. *Eurasian Journal of Medicine*, 55(1): 120–124.
4. **Benson S., Karshikoff B.** (2023) How can experimental endotoxemia contribute to our understanding of pain? A narrative review. *Neuroimmunomodulation*, 30(1): 250–267.
5. **Cai L., Rodgers E., Schoenmann N., Raju R.P.** (2023) Advances in rodent experimental models of sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24: 9578.
6. **Choi M.-J., Park J.S., Park J.E. et al.** (2017) Galangin suppresses pro-inflammatory gene expression in polyinosinic-polycytidylic acid-stimulated microglial cells. *Biomolecules & Therapeutics*, 25(6): 641–647.
7. **Consoli D.C., Jesse J.J., Klimo K.R. et al.** (2020) A cecal slurry mouse model of sepsis leads to acute consumption of vitamin C in the brain. *Nutrients*, 12: 911.
8. **Engler H., Brinkhoff A., Wilde B. et al.** (2023) Endotoxin-induced physiological and psychological sickness responses in healthy humans: insights into the post-acute phase. *Neuroimmunomodulation*, 30(1): 268–276.
9. **Felice C., Dal Buono A., Gabbiadini R. et al.** (2023) Cytokines in spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24: 3957.
10. **Fujimoto S., Niiro H.** (2025) Pathogenic role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 14: 6409.
11. **Garcia L.F., Singh V., Mireles B. et al.** (2023) Common variables that influence sepsis mortality in mice. *Journal of Inflammation Research*, 16: 1121–1134.
12. **Kökény G., Bakos T., Barta B.A. et al.** (2023) Zymosan particle-induced hemodynamic, cytokine and blood cell changes in pigs: an innate immune stimulation model with relevance to cytokine storm syndrome and severe COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 24: 1138.
13. **Lasselin J., Lekander M., Benson S. et al.** (2021) Sick for science: experimental endotoxemia as a translational tool to develop and test new therapies for inflammation-associated depression. *Molecular Psychiatry*, 26: 3672–3683.
14. **Lewis A.J., Seymour C.W., Rosengart M.R.** (2016) Current murine models of sepsis. *Surgical Infections*, 17: 385–393.
15. **Liao H.T., Tsai C.Y.** (2023) Cytokines and regulatory T cells in ankylosing spondylitis. *Bone & Joint Research*, 12: 133–137.
16. **Mandolfo O., Parker H., Aguado E. et al.** (2024) Systemic immune challenge exacerbates neurodegeneration in a model of neurological lysosomal disease. *EMBO Molecular Medicine*, 16: e1579.
17. **Monroe L.L., Armstrong M.G., Zhang X. et al.** (2016) Zymosan-induced peritonitis: effects on cardiac function, temperature regulation, translocation of bacteria, and role of dectin-1. *Shock*, 46: 723–730.
18. **Nallajennugari S., Li X., Fu M.** (2026) New and emerging research models for sepsis. *Cells*, 15: 312.
19. **Nandi M., Jackson S.K., Macrae D. et al.** (2020) Rethinking animal models of sepsis – working towards improved clinical translation whilst integrating the 3Rs. *Clinical Science*, 134: 1715–1734.
20. **Nault S., Creuze V., Al-Omar S. et al.** (2020) Cardiorespiratory alterations in a newborn ovine model of systemic inflammation induced by lipopolysaccharide injection. *Frontiers in Physiology*, 11: 585.
21. **Obonyo N.G., Raman S., Suen J.Y. et al.** (2024) An ovine septic shock model of live bacterial infusion. *Intensive Care Medicine Experimental*, 12: 94.
22. **Rincon J.C., Efron P.A., Moldawer L.L., Larson S.D.** (2021) Cecal slurry injection in neonatal and adult mice. *Methods in Molecular Biology*, 2321: 27–41.
23. **Rutai A., Zsikai B., Tallósy S.P. et al.** (2022) A porcine sepsis model with numerical scoring for early prediction of severity. *Frontiers in Medicine*, 9: 867796.
24. **Seemann S., Zohles F., Lupp A.** (2017) Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *Journal of Biomedical Science*, 24: 60.
25. **Sjaastad F.V., Jensen I.J., Berton R.R. et al.** (2020) Inducing experimental polymicrobial sepsis by cecal ligation and puncture. *Current Protocols in Immunology*, 131: e110.

26. **Simula E.R., Jasemi S., Cossu D. et al.** (2024) The genetic landscape of systemic rheumatic diseases: a comprehensive multigene-panel study identifying key gene polymorphisms. *Pharmaceuticals*, 17: 438.
27. **Stortz J.A., Raymond S.L., Mira J.C. et al.** (2017) Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? *ILAR Journal*, 58: 90–105.
28. **Wu J., Yan L., Chai K.** (2021) Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35: e23964.
29. **Wu Y., Huang Y., Wu Y. et al.** (2025) Systemic immune-inflammation index as a versatile biomarker in autoimmune disorders. *Frontiers in Immunology*, 16: 1621209.
30. **Zurek-Leffers F.M., Lehmann F., Brabenec L. et al.** (2023) A model of porcine polymicrobial septic shock. *Intensive Care Medicine Experimental*, 11: 31.
31. **Гринь В.К., Гнилорыбов А.М., Сняченко А.М. и др.** (2005) Новые методы базисной терапии ревматоидного артрита в эксперименте. Донецк: Каштан.
32. **Гринь В.К.** (1999) Патологія серця при запальних захворюваннях суглобів (поширеність, діагностика, патогенез, лікування). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків.
33. **Нікольський І.С., Нікольська В.В., Бондаренко С.Г. та ін.** (2007) Чорнобиль-асоційований імунейроендокринний синдром. Київ: ДІА, pp. 764–777.
34. **Нікольський І.С., Нікольська В.В., Тарануха Л.І., Семенова Я.-М.О.** (2020) Вивчення впливу ліпополісахариду пірогеналу на імунну систему і кістково-мозкову мобілізацію CD34+–гемопоетичних стовбурових клітин. In: *The World of Science and Innovation*. London: Cognium Publishing House, pp. 620–625.
35. **Нікольський І.С., Бутенко Г.М.** (2021) Клітинна терапія в ревматології: можливі напрямки. Український ревматологічний журнал, 4(86): 8–17.

EXPERIMENTAL MODELS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND THEIR TRANSLATIONAL POTENTIAL IN RHEUMATOLOGY RESEARCH

I.S. Nikolskyi, V.V. Nikolska, G.O. Protsenko, Ya.-M.O. Semenova

State Institution «National Scientific Center “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

Abstract. Systemic inflammation is a complex pathophysiological process characterized by generalized activation of the immune system, excessive cytokine release, endothelial dysfunction, and the development of multi-organ alterations. It plays a pivotal role in the pathogenesis of infectious, autoimmune, and immune-mediated disorders, including rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Understanding the mechanisms of systemic inflammation is essential for the development of effective therapeutic strategies. **Objective:** to analyze current experimental models of systemic inflammation, their pathophysiological features, advantages and limitations, and to evaluate their relevance for studying immune mechanisms and developing pathogenetically based therapies in rheumatology. **Materials and methods.** A comprehensive literature review was conducted using PubMed, Medline, and Google Scholar databases. Experimental and review studies focused on major models of system-

ic inflammation—including endotoxin-induced endotoxemia, polymicrobial sepsis models (cecal ligation and puncture, cecal slurry, colon ascendens stent peritonitis), sterile inflammation models (zymosan, LPS), virus-like immune activation (polyinosinic-polycytidylic acid), and large animal models—were analyzed and systematized. **Results and discussion.** Experimental models of systemic inflammation reproduce key mechanisms of the generalized immune response, including activation of pattern recognition receptors (TLRs, NOD-like receptors, Dectin-1), induction of intracellular signaling pathways (NF- κ B, MAPK), and the development of a cytokine cascade with increased levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and other mediators. Endotoxemia models (LPS) are highly reproducible but limited in clinical relevance, whereas polymicrobial sepsis models (CLP, cecal slurry, CASP) more accurately reflect human infectious conditions. Ster-

ile inflammation models enable investigation of immune activation in the absence of pathogens. Large animal models provide high translational value due to their physiological similarity to humans. These models are widely used to study systemic immune dysregulation underlying rheumatic diseases and to evaluate novel therapeutic approaches, including immunomodulatory and cell-based therapies. **Conclusions.** Experimental models of systemic inflammation are essential tools for investigating the mechanisms of systemic immune responses and multi-organ dysfunction. Their application contributes to a deeper understanding of the immunopathogenesis of rheumatic diseases and provides a basis for the development of novel pathogenetically targeted therapeutic strategies.

Keywords: systemic inflammation, experimental models, endotoxemia, sepsis, cytokines, rheumatic diseases, spondyloarthritis.

Відомості про авторів

Нікольський Ігор Сергійович — доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії експериментальної імунології відділу імунології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.
ORCID: 0009-0007-4165-5088

Нікольська Валентина Василівна — кандидатка біологічних наук, старша наукова співробітниця, провідна наукова співробітниця лабораторії експериментальної імунології відділу імунології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.
E-mail: nikolskaya.kiev@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0412-1366

Проценко Галина Олександрівна — докторка медичних наук, професорка, провідна наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.
ORCID: 0000-0001-9328-4839

Семенова Яніна-Марія Олексіївна — кандидатка біологічних наук, старша наукова співробітниця лабораторії експериментальної імунології відділу імунології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.
ORCID: 0009-0000-9093-5085

Надійшла до редакції/Received: 26.03.2026

Прийнято до друку/Accepted: 1.04.2026