

Научная статья

УДК 616.361–053.9

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-1-50-57

3.3.2 – патологическая анатомия



## Морфологические особенности синовиальной оболочки и суставного хряща крыс после моделирования адъювантного артрита и применения аллогенного биоматериала

Л. А. Мусина<sup>1✉</sup>, О. Р. Шангина<sup>1</sup>, Б. Р. Назмутдинов<sup>1, 2</sup>, Е. М. Гареев<sup>1</sup>,  
Е. П. Соловьева<sup>1</sup>, И. Ф. Мусин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup>Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

**Аннотация.** Цель – изучить морфологические особенности синовиальной оболочки и суставного хряща крыс после моделирования адъювантного артрита и применения аллогенного биоматериала. **Материал и методы.** Для моделирования ревматоидного артрита 12 белым беспородным крысам-самкам в плантарную поверхность задней лапы был введен полный адъювант Фрейнда в объеме 100 мкл. На 7-е сутки крысам основной опытной группы (n=6) в околосуставную сумку правого коленного сустава и окружающие ткани инъецировали 5 мг растворенного в физиологическом растворе аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации». Особям основной контрольной группы (n=6) вводили физиологический раствор. Интактные крысы (n=6) составляли группу интактного контроля. Животных выводили из опыта на 37-е сутки после начала эксперимента. Коленный сустав крыс исследовали стандартными гистологическими, морфометрическими и статистическими методами. **Результаты.** У животных основной контрольной группы обнаружены выраженные в различной степени признаки дегенеративных изменений суставного аппарата. В синовиальной оболочке выявлена пролиферация синовиальных клеток и гиперплазия тканей, приводящая к образованию паннусов. Наблюдалась дезорганизация соединительной ткани в виде истончения, разволокнения фиброзного слоя, деструкции хряща и даже костной ткани. У животных опытной группы после введения аллогенного биоматериала в синовиальной оболочке отсутствовали признаки гиперплазии тканей и отека, выраженные паннусы не выявлялись. У 2 крыс обнаруживались слабо выраженные признаки развития артрита в виде незначительного усиления процессов пролиферации синовиальных клеток, умеренной периваскулярной инфильтрации клеточными элементами. Изменения структуры хряща и кости в коленном суставе отсутствовали. **Заключение.** Внутрисуставное введение аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации» крысам с моделированным аутоиммунным ревматоидным артритом сопровождается уменьшением проявлений внешних признаков генерализованного воспалительного процесса в коленных суставах, а на тканевом уровне – уменьшением степени выраженности воспаления и дистрофических изменений суставного аппарата. При этом наблюдается сохранность структур синовиальной оболочки, суставного хряща коленного сустава и подлежащей субхондральной кости по сравнению с животными контрольной группы.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, суставной хрящ, паннус

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00124-21-00, утвержденного 23.12.2020 г.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Мусина Л.А., Шангина О.Р., Назмутдинов Б.Р., Гареев Е.М., Соловьева Е.П., Мусин И.Ф. Морфологические особенности синовиальной оболочки и суставного хряща крыс после моделирования адъювантного артрита и применения аллогенного биоматериала // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №1. С. 50–57. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-50-57>

### ORIGINAL ARTICLES

Original article

## Morphological Features of the Synovial Membrane and Articular Cartilage in Rats under Simulated Adjuvant Arthritis and Application of Allogeneic Biomaterial

L. A. Musina<sup>1✉</sup>, O. R. Shangina<sup>1</sup>, B. R. Nazmutdinov<sup>1,2</sup>, E. M. Gareev<sup>1</sup>,  
E. P. Solov'eva<sup>1</sup>, I. F. Musin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

**Abstract.** The aim of research was to study morphological features of the synovial membrane and articular cartilage of rats under simulated adjuvant arthritis and application of allogeneic biomaterial. **Material and methods.** To simulate rheumatoid arthritis, 12 white outbred female rats were injected 100 µl of complete Freund's adjuvant into the plantar surface of the hind paw. In 7 days, 5 mg of the allogeneic biomaterial "Regeneration stimulator" dissolved in physiological solution was injected into the periarticular bursae of the right knee joint and surrounding tissues in the rats of the main experimental group (n=6). Saline solution was injected into animals of the main control group (n=6). Intact rats (n=6) were included in the intact control group. All the animals were withdrawn from the experiment in 37 days after the onset of the experiment. The knee joints of rats were examined using standard histological, morphometric and statistical methods. **Results.** Animals of the main control group manifested signs of degenerative changes of varying degrees in the articular apparatus. Proliferation of the synovial cells and tissue hyperplasia were detected in the synovial membrane, these leading to the formation of pannus. There was disorganization of the connective tissue: they were thinned, the fibrous layer was separated, the cartilage and bone tissue were destructed. In animals of the experimental group, there were no signs of tissue hyperplasia and edema, pronounced pannus were not detected after the introduction of the allogeneic biomaterial in the synovial membrane. Mild signs of arthritis manifested as slightly increased processes of the synovial cell proliferation and moderate perivascular infiltration with cellular elements were detected in 2 rats. There were no changes in the structure of the cartilage and bone in the knee joint. **Conclusion.** Intra-articular injection of the allogeneic biomaterial "Regeneration Stimulator" in rats with simulated autoimmune rheumatoid arthritis is accompanied by a decreased external manifestations of a generalized inflammatory process in the knee joints, and by a decreased inflammation and degenerative changes in the articular apparatus at the tissue level. Notably, the structures of the synovial membrane, the articular cartilage of the knee joint and the underlying subchondral bone are preserved compared with animals of the control group.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, synovial membrane, articular cartilage, pannus

**Funding:** the study was carried out within the framework of the state task No. 056-00124-21-00, approved on December 23, 2020.

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Musina L.A., Shangina O.R., Nazmutdinov B.R., Gareev E.M., Solov'eva E.P., Musin I.F. Morphological features of the synovial membrane and articular cartilage in rats under simulated adjuvant arthritis and application of allogeneic biomaterial. Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №1. P. 50–57. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-50-57>

## Введение

Несмотря на успехи современной медицины лекарственных средств, полностью излечивающих ревматоидный артрит (РА), в настоящее время не существует. Лечение заболевания в основном базируется на использовании нестероидных противовоспалительных препаратов, а при неэффективности методов терапии – на применении метотрексата [5, 8, 9, 20]. Известны также методы лечения РА, которые заключаются в использовании физиотерапии, лазерной фототерапии, любрикантов, хондропротекторов и препаратов, усиливающих метаболизм в тканях [5, 13, 16, 17, 22]. Хорошие результаты лечения показал инъекционный способ воздействия диспергированным биоматериалом Аллоплант®, разведенным в физиологическом растворе и введенным параартикулярно в больной сустав [4]. Данный способ был разработан для лечения воспалительно-деструктивных и дегенеративных заболеваний суставов. При этом дополнительно осуществляют введение аллогенного биоматериала и в полость пораженного сустава. Положительный эффект процедуры подтвердили результаты исследований, проведенных на кроликах [4]. Также в клинических исследованиях на 285 пациентах был получен положительный эффект. У всех больных отмечался положительный результат лечения в виде исчезновения болей и улучше-

ния рентгенологических показателей суставов.

Цель исследования – изучить морфологические особенности синовиальной оболочки и суставного хряща крыс после моделирования адьювантного артрита и применения аллогенного биоматериала.

## Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на самках белых беспородных крыс массой 200–220 г. Животных содержали в стандартных условиях, согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях и в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (СП 2.2.1.3218-17; утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 41 от 29 августа 2014 г.). Исследование одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета. Для моделирования ревматоидного артрита 12 крысам в плантарную поверхность задней лапы вводили полный адьювант Фрейнда (ПАФ) – complete Freund adjuvant производства Sigma-Aldrich в объеме 100 мкл [3]. На 7-е сутки 6 крысам в околосуставную сумку правого коленного сустава и окружающие ее ткани

(после введения адьюванта Фрейнда воспаление в коленном суставе развивается контралатерально) вводили по 5 мг растворенного в физиологическом растворе «Стимулятор регенерации» [2]. Диспергированный аллогенный биоматериал «Стимулятор регенерации» серии Аллоплант® разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфы. Биоматериал изготавливается из обработанных кадаверных соединительнотканых структур согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению приказом МЗ СССР №87 901-87 от 22.07.1987 года. Так как обычно в медицинской практике используется аллогенный биоматериал для проведения эксперимента «Стимулятор регенерации» был изготовлен заранее из сухожилий крыс по технологии Аллоплант®. В основной контрольной группе (n=6) был введен физиологический раствор. Интактную контрольную группу составили 6 интактных крыс. Через 37 суток после начала эксперимента животных выводили из опыта передозировкой эфирного наркоза и забирали правый коленный сустав с окружающими тканями на исследование. Образцы тканей фиксировали в течение 24 ч в растворе 10% забуференного формалина по Лилли, переносили в 10% раствор муравьиной кислоты в 10% забуференном формалине для декальцинации (2–3 недели), после которой обезживали в батарее спиртов (этанол) восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на микротоме LEICA 4RM 2145 (LEICA, Германия). После депарафинирования срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Исследование и фотографирование препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения. На препаратах измеряли ширину гиалинового хряща коленного сустава у крыс всех групп. Для каждого животного осуществлялось несколько (до 8) измерений с расчетом среднего значения, всего было сделано по 50 измерений в каждой группе. Оценка межгрупповых различий этого параметра осуществлялась при помощи однофакторного дисперсионного анализа по Фишеру [6]. Подсчет лимфоцитов в синовиальной оболочке суставов проводили в 20 полях зрения каждого образца (n=6) при увеличении ×400. Данные об их численности анализировались при помощи непараметрических критериев Краскела–Уоллеса и Манна–Уитни [6]. Все расчеты осуществлялись с применением программного пакета Statistica 10 [1].

### Результаты и их обсуждение

Внешне развитие РА у животных после введения ПАФ проявлялось в виде выражен-



Рис. 1. Фотография задних лап крыс опытной (сверху) и основной контрольной (снизу) групп на конечном этапе эксперимента после моделирования ревматоидного артрита.

Fig. 1. Photograph of the hind legs of rats of the experimental (top) and main control (bottom) groups at the final stage of the experiment after modeling rheumatoid arthritis.

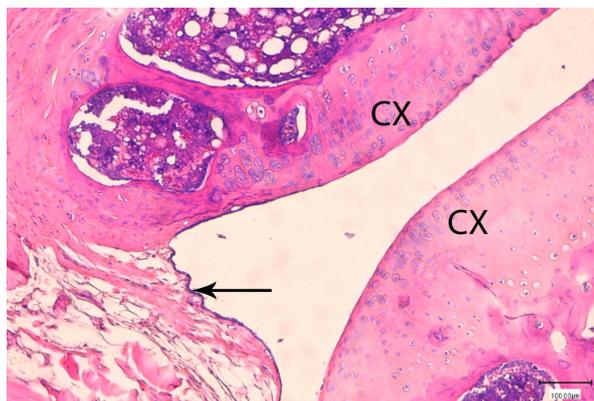


Рис. 2. Структура коленного сустава интактной крысы. Синовиальная оболочка указана стрелкой (↑); CX – суставные хрящи. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 2. The structure of the knee joint in intact rats. The synovial membrane is arrowed (↑); CX – articular cartilage. Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100 μm.

ного отека лапок и коленного сустава. При проведении экспериментальных работ оценка степени проявления отека используется как один из диагностических маркеров развития заболевания [2, 8, 9, 12]. На рис. 1 представлена фотография задних конечностей крыс опытной и основной контрольной групп на 37-е сутки после введения ПАФ. Видно, что итогом системного воспалительного процесса, вызванного введением ПАФ, является выраженная отечность конечности (плюсны) у крысы основной контрольной группы. У крысы опытной группы лапы были без патологических признаков. Следует полагать, что введение аллогенного биоматериала заметно купирует проявление одного из основных клинических признаков РА, проявляющегося местным отеком тканей.

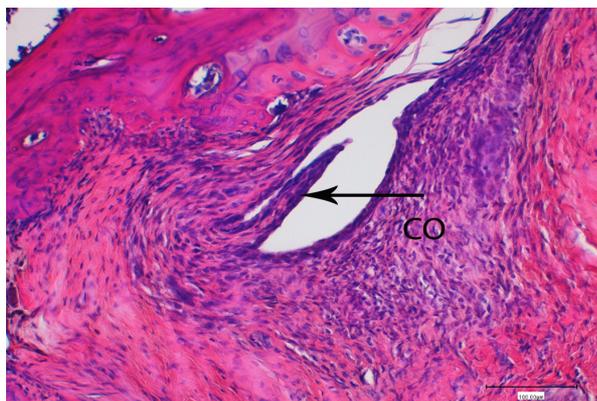


Рис. 3. Структура коленного сустава крысы основной контрольной группы на 37-е сутки эксперимента. Гиперплазия инфильтрированной воспалительными клетками синовиальной оболочки (СО), врастание формирующегося паннуса (↑) в суставную полость. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 3. The structure of the knee joint in rats of the main control group in 37 days of the experiment. Hyperplasia of the synovial membrane (CO) infiltrated with inflammatory cells, ingrowth of the forming pannus (↑) into the articular cavity. Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100  $\mu$ m.

Гистологические исследования синовиальной оболочки и поверхности коленного сустава крыс интактной контрольной группы показали, что их строение соответствует норме (рис. 2). Синовиальную оболочку формирует пласт соединительной ткани, которая у некоторых крыс представлена плотным волокнистым или рыхлым, а иногда жировым типом. Тонкий покровный слой содержит поверхностно расположенные клетки – синовиоциты, погруженные в основное вещество, а также мелкие кровеносные капилляры и нервные волокна. Вертикальные ряды округлых хондроцитов в суставном хряще базальной и промежуточной зон формировали изогенные группы. В отличие от них хондроциты поверхностной зоны не образовывали таких групп. Определялся ровный контур внешних слоев суставного хряща.

У большинства животных основной контрольной группы в коленных суставах выявлялись различные по степени выраженности признаки дегенеративных изменений. У 2 крыс выявлялись слабо выраженные признаки развития артрита лишь в виде слабого усиления пролиферации синовиальных клеток, небольшой периваскулярной инфильтрации клеточными элементами, а изменения структуры хряща и кости в коленном суставе отсутствовали. У остальных крыс в синовиальной оболочке определялась пролиферация синовиальных клеток, выраженная гиперплазия тканей, их отечность, увеличивалось количество лимфоцитов, плазматических клеток. Гипертрофированная синовиальная оболочка формировала так называемые паннусы, которые проникали глубоко в суставную полость (рис. 3). На поверхности хряща суставов

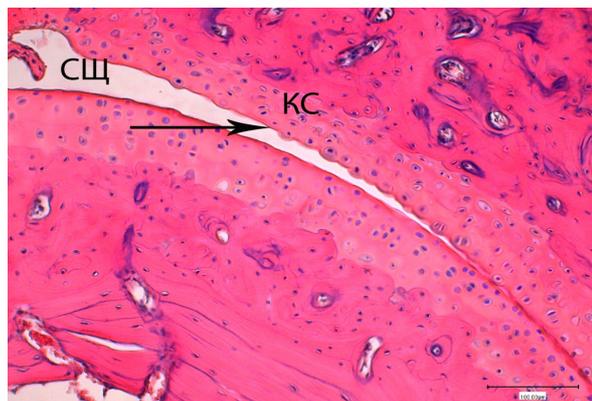


Рис. 4. Структура коленного сустава крысы основной контрольной группы на 37-е сутки эксперимента. Сужение суставной щели (СЩ), истончение фиброзного слоя (↑), уменьшение камбиального слоя хондроцитов (КС). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 4. The structure of the knee joint in rats of the main control group in 37 days of the experiment. Narrowing of the joint space (СЩ), thinning of the fibrous layer (↑), reduction of the cambial layer of chondrocytes (КС). Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100  $\mu$ m.

местами определялась дезорганизация соединительной ткани в виде истончения и разволокнения фиброзного слоя. Относительно уменьшался камбиальный слой хондроцитов, а суставная полость суживалась, в сравнении с таковыми у интактных крыс (рис. 4). Местами поверхностный слой суставного хряща подвергался полной деструкции (рис. 5). У животных опытной группы на 30-е сутки после введения аллогенного биоматериала морфологическая картина была иной. Выраженных признаков гиперплазии тканей и отечности синовиальных оболочек, больших по размерам паннусов, свойственных для ревматоидного артрита, у большинства крыс не выявлялось (рис. 6).

Структура синовиальной оболочки была достаточно близка к норме, хотя наблюдалась выраженная складчатость. Синовиоциты в поверхностном слое располагались в 1–2 ряда, признаков выраженной пролиферации клеток не наблюдалось (рис. 7). Суставные хрящи также не имели каких-либо признаков патологических изменений (рис. 8). Изогенные группы округлых хрящевых клеток составляли вертикальные ряды. Признаков разволокнения, истончения и разрушения перихондрия не обнаруживалось. У 2 крыс выявлялись слабо выраженные признаки развития ревматоидного артрита в виде умеренного усиления пролиферации синовиальных клеток и слабой периваскулярной инфильтрации клеточными элементами. Патологические изменения структуры хряща в коленном суставе отсутствовали.

Подсчет числа лимфоцитов (в поле зрения) в синовиальной оболочке суставов показал, что их содержание зависела от групповой

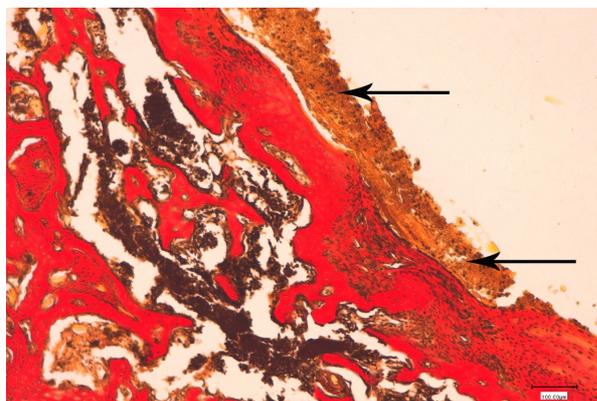


Рис. 5. Структура коленного сустава крысы основной контрольной группы на 37-е сутки эксперимента. Разрушение поверхностного слоя суставного хряща (↑). Окраска по Ван-Гизону. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 5. The structure of the knee joint in rats of the main control group in 37 days of the experiment. Destruction of the surface layer of the articular cartilage (↑). Van Gieson staining. Scale bar – 100  $\mu\text{m}$ .

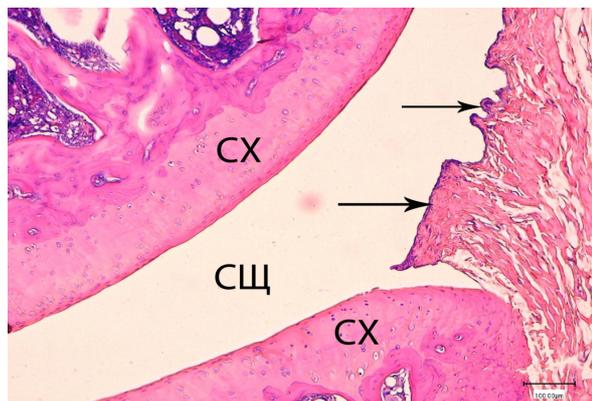


Рис. 6. Структура коленного сустава крысы опытной группы на 37-е сутки эксперимента. Синовиальная оболочка указана стрелкой (↑); СХ – суставные хрящи; СЦ – суставная щель. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 6. The structure of the knee joint in rats of the experimental group in 37 days of the experiment. The synovial membrane is arrowed (↑); СХ – articular cartilage; СЦ – joint space. Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100  $\mu\text{m}$ .

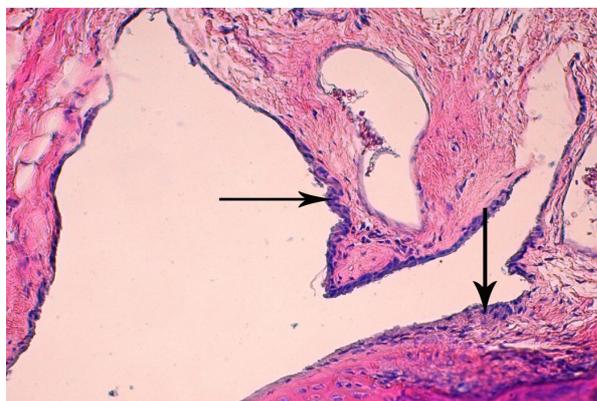


Рис. 7. Структура синовиальной оболочки коленного сустава крысы опытной группы на 37-е сутки эксперимента. Признаки слабо выраженной пролиферации синовиоцитов (↑), отсутствие выраженной клеточной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

Fig. 7. The structure of the synovial membrane of the knee joint in rats of the experimental group in 37 days of the experiment. Signs of mild synoviocyte proliferation (↑), absence of pronounced cellular infiltration. Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100  $\mu\text{m}$ .



Рис. 8. Структура суставного хряща крысы опытной группы на 37-е сутки эксперимента. Изогенные группы хондроцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм.

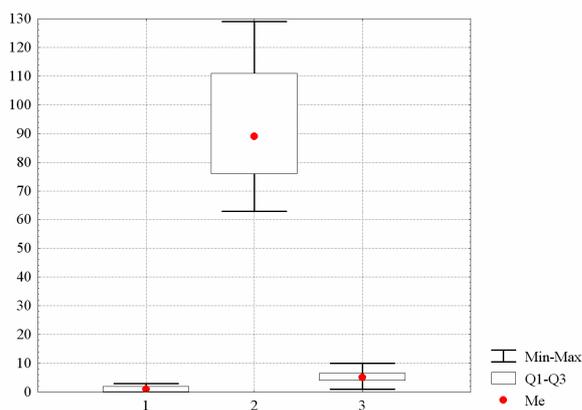
Fig. 8. The structure of the articular cartilage in rats of the experimental group in 37 days of the experiment. Isogenic groups of chondrocytes (↑). Hematoxylin & eosin staining. Scale bar – 100  $\mu\text{m}$ .

принадлежности крыс –  $\chi^2=40,7$ ,  $p<0,0001$ . Как видно на рис. 9 наибольшая численность лимфоцитов (89 [76; 111]) в синовиальной оболочке коленного сустава выявлялась у крыс основной контрольной группы, что многократно превышало значения в опытной и интактной контрольной группах (1 [0; 2] и 5 [4; 6,5]) соответственно. В интактной контрольной и опытной группах численность лимфоцитов была многократно ниже, однако в опытной группе она была значимо ( $Z=4,5$ ,  $p<0,0001$ ) больше, чем в интактной.

Средний уровень толщины суставных хрящей у крыс зависел от их групповой принадлежности –  $\eta^2=0,89$ ,  $F=610$ ,  $p<0,0001$ .

Как видно на рис. 10 наибольшая толщина хряща ( $194,3\pm 11,9 \mu\text{m}$ ) регистрировалась в интактной контрольной группе. В опытной группе через 30 дней после введения аллогенного биоматериала толщина суставного хряща крыс была близка к показателю интактной контрольной группы ( $169,8\pm 19,6 \mu\text{m}$ ), однако значимо меньше ( $p<0,0001$ ). Наименьшая толщина хряща соответствовала основной контрольной группе –  $88,1\pm 15,2 \mu\text{m}$ .

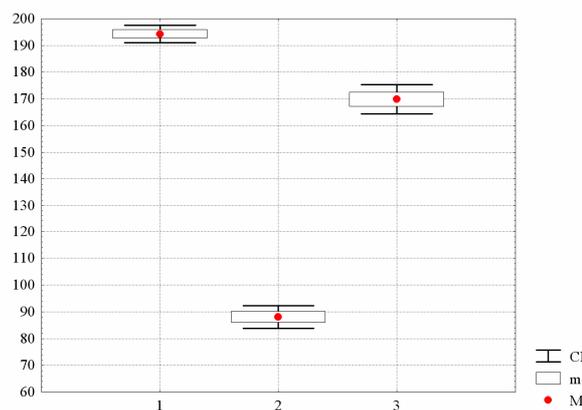
Ревматоидный артрит является аутоиммунным заболеванием [10, 11, 14, 15, 19, 21]. Установлено, что при использовании ПАФ у крыс в крови определяется довольно высокий уровень антиген-специфических антител,



**Рис. 9.** Количество лимфоцитов (в поле зрения) в синовиальной оболочке коленного сустава крыс. По оси абсцисс – номера групп: 1 – интактная контрольная группа, 2 – основная контрольная группа, 3 – опытная группа (пояснения в тексте). По оси ординат – количество лимфоцитов.

**Fig. 9.** The number of lymphocytes (in the field of view) in the synovial membrane of the knee joint in rats. X-axis indicates the number of the group: 1 – the intact control group, 2 – the main control group, 3 – the experimental group (more details in the text). Y-axis indicates the number of lymphocytes.

которые активируют Т-лимфоциты с развитием гиперчувствительности замедленного типа [3, 10, 11, 18]. Сбой иммунной толерантности сопровождается выраженным воспалительным процессом, приводящий к развитию аутоиммунного артрита. Последствия таких процессов мы и наблюдали у большинства крыс основной контрольной группы. В опытной группе на фоне индуцированной патологии внутрисуставное введение аллогенного биоматериала явно нивелировало развитие заболевания. Результаты нашего исследования свидетельствуют о симптом- и структурномодифицирующем действии аллогенного биоматериала относительно наиболее характерных признаков заболевания. Можно предположить что, ослабление степени воспалительного процесса после применения аллогенного биоматериала, проявляющееся морфологически в отсутствии гиперплазии синовиальной оболочки в виде паннусов, в уменьшении в них количества лимфоцитов и сохранении основной структуры хрящевой и костной ткани коленного сустава может быть обусловлено как биохимическим составом аллогенного биоматериала, так и сменой спектра цитокинов, определяющихся клеточным микроокружением после введения биоматериала [7]. Поэтому, помимо хондропротекторного, не исключается и иммуномодулирующий эффект аллогенного биоматериала. Известно также, что аллогенный биоматериал в своем составе содержит коллаген, протеогликаны и значительное количество гликозаминогликанов, в том числе гиалуроновую кислоту, которая является неотъемлемой частью суставной жидкости и необходима для формирования протеогликанов суставного хряща [7]. Кроме



**Рис. 10.** Толщина гиалинового хряща коленного сустава крыс. По оси абсцисс – номера групп: 1 – интактная контрольная группа, 2 – основная контрольная группа, 3 – опытная группа (пояснения в тексте). По оси ординат – толщина суставного хряща в мкм.

**Fig. 10.** The thickness of the hyaline cartilage of the knee joint in rats. X-axis indicates the number of the group: 1 – the intact control group, 2 – the main control group, 3 – the experimental group (more details in the text). Y-axis indicates the thickness of the articular cartilage, in  $\mu\text{m}$ .

того, на культуре эмбриональных фибробластов было установлено, что экстракт из аллогенного биоматериала снижает пролиферативный индекс культивируемых клеток до 70%, таким образом аллогенный биоматериал ингибирует их выраженную пролиферативную активность [7]. Для раскрытия полного механизма влияния аллогенного биоматериала на развитие ревматоидного артрита требуется проведение дальнейших исследований, включающих иммуногистохимическое изучение цитокинового спектра, в очаге введения биоматериала, в синовиальной оболочке и суставном хряще.

## Заключение

Внутрисуставное введение аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации» крысам с моделированной патологией аутоиммунного ревматоидного артрита сопровождается ослаблением степени проявления внешних признаков генерализованного воспалительного процесса в коленных суставах, а на тканевом уровне – уменьшением степени выраженности воспалительных процессов и дистрофических изменений суставного аппарата. При этом наблюдается сохранность основной гистоархитектоники синовиальной оболочки, суставного хряща колена и подлежащей субхондральной кости по сравнению с животными контрольной группы.

## Список источников/ References

1. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением

- программы Statistica 10. Оренбург: ИПК «Южный Урал»; 2014.  
Bov VV, Borchuk EL, Ekimov AK, Begun DN. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya medikobioologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2014*] (In Russ.).
2. Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адъювант-индуцированного артрита у крыс. *Международный вестник ветеринарии. 2015;1:92-103.*  
Kashkin VA, Shekunova EV, Muzikjan AA, Makarova MN, Makarov VG. *Estimation of disease severity in the model of adjuvant-induced arthritis. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2015;1:92-103.* (In Russ.).
  3. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К;2012.*  
Mironov AN, Bunatyan ND, Vasilyev HD, et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Vol. 1. Moscow: Grif i K;2012.* (In Russ.).
  4. Мулдашев Э.Р., Мусин У.К., Галиахметов Р.Ф. *Способ лечения дегенеративных и воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов. Патент на изобретение RU 2519119 С1, 10.06.2014.*  
Muldashev ER, Musin UK, Galiachmetov RF. *Sposob lechenia degenerativnykh i vospalitelno-degenerativnykh zabolevaniy sustavov. Patent for an invention RU 2519119 C1, 10.06.2014.* (In Russ.).
  5. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):84–93.*  
Nikishina IP, Kaleda MI. *Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015 Mar 12;53(1):84–93.* (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93
  6. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002.*  
Rebrova OU. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002.* (In Russ.).
  7. *Регенеративная медицина. Биоматериалы Аллоплант в офтальмохирургии / под ред. Э.Р. Мулдашева. Уфа: Башкортостан; 2014.*  
*Regenerativnaya medicina. Biomaterialy Alloplant v oftal'mokhirurgii / Pod red. ER Muldacheva. Ufa: Bashkortostan; 2014.* (In Russ.).
  8. Скупневский С.В. Модифицирующий эффект природной минеральной воды "ТИБ-1" в условиях индуцированного аутоиммунного ревматоидного артрита у крыс. *Современные проблемы науки и образования. 2021;6:175.*  
Skupnevskiy SV. *Modifying effect of natural mineral water "TIB-1" by induced autoimmune rheumatoid arthritis in rats. Modern Problems of Science and Education. 2021;6:175.* (In Russ.). doi: 10.17513/spno.31393
  9. Ульянина Л.Р., Залялютдинова Л.Н., Гайнетдинова А.Н. Сравнительная оценка эффективности экспериментальной терапии адъювантного артрита у крыс новым аминокислотным комплексом лития и метотрексатом. *Современные проблемы науки и образования. 2015;4:469.*  
Ulianina LR, Zalyalyutdinova LN, Gainetdinova AN. *Comparative estimation of efficiency of experimental therapy of adjuvant arthritis in rats by a new amino acid lithium complex and methotrexate. Modern problems of science and education. 2015;4:469.* (In Russ.).
  10. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. *Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2018 Oct 19;15(1):9–17.* doi: 10.1038/s41584-018-0109-2
  11. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. *The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Seminars in Immunopathology. 2017 Apr 27;39(4):437–46.* doi: 10.1007/s00281-017-0627-z
  12. Hegen M, Keith JC, Collins M, Nickerson-Nutter CL. *Utility of animal models for identification of potential therapeutics for rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007 Nov 29;67(11):1505–15.* doi: 10.1136/ard.2007.076430
  13. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. *Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. Frontiers in Immunology. 2021 Jul 9;12:686155.* doi: 10.3389/fimmu.2021.686155
  14. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. *Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. Frontiers in Immunology. 2021 Apr 1;12:626193.* doi: 10.3389/fimmu.2021.626193
  15. Kolarz B, Podgorska D, Podgorski R. *Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. Biomarkers. 2021; May;26(3):185-195.* doi: 10.1080/1354750X.2020.1794043
  16. Küçükdeveci AA. *Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2020 Jan;33(5):101482.* doi: 10.1016/j.berh.2019.101482
  17. Ng JY, Azizudin AM. *Rheumatoid arthritis and osteoarthritis clinical practice guidelines provide few complementary and alternative medicine therapy recommendations: a systematic review. Clin Rheumatol. 2020;Oct;39(10):2861–73.* doi: 10.1007/s10067-020-05054-y
  18. Šenolt L. *Rheumatoid arthritis. Vnitr Lek. 2018;64(2):98–106.*
  19. Smolen JS, Aletaha D, McInnes I B. *Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016; Oct 22;388(10055):2023–38.* Wang W, Zhou H, Liu L. *Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Oct 5;158:502–16.* doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027
  20. Weyand CM, Goronzy JJ. *Immunometabolism in the development of rheumatoid arthritis. Immunological Reviews. 2020 Jan 27;294(1):177–87.* doi: 10.1111/imr.12838
  21. Yamanaka H. *Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis:toward the best practice. How to use the guideline in the management of rheumatoid arthritis. Clin Calcium. 2018;28(5):607–10.*

### Информация об авторах

✉ Мусина Ляля Ахияровна – д-р. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела морфологии Башкирского государственного медицинского университета; ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Россия; morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>

Шангина Ольга Ратмировна – д-р. биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией консервации тканей Башкирского государственного медицинского университета; alloolga@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1686-1254>

Назмутдинов Булат Ринатович – медицинский лабораторный техник клинико-диагностической лаборатории Башкирского государственного медицинского университета, аспирант Уфимского университета науки и технологий; morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1913-2874>

Гареев Евгений Мусинович – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Башкирского государственного медицинского университета; morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>

Соловьева Екатерина Павловна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом Башкирского государственного медицинского университета; morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6599-3651>

Мусин Ильгиз Фанилевич – магистр кафедры физиологии и общей биологии Уфимского университета науки и технологий; morphoplant@mail.ru

### Information about the authors

✉ Lyalya A. Musina – Doct. Sci. (Biol.), leading researcher of the Department of Morphology; Bashkir State Medical University; ul. Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia;

morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1237-9284>

Olga R. Shangina – Doct. Sci. (Biol.), Prof., leading researcher, head of the laboratory of tissue conservation of Bashkir State Medical University;

alloolga@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1686-1254>

Bulat R. Nazmutdinov – laboratory technician of the clinical diagnostic laboratory of Bashkir State Medical University, postgraduate student of Ufa University of Science and Technology;

morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1913-2874>

Evgenii M. Gareev – Cand. Sci. (Bio.), associate professor, leading researcher of the laboratory of neurophysiology of Bashkir State Medical University;

morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>

Ekaterina P. Solov'eva – Cand. Sci. (Med.), pathologist of Bashkir State Medical University;

morphoplant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6599-3651>

Il'giz F. Musin – magister of the Department of physiology and general biology of Ufa University of Science and Technology; morphoplant@mail.ru

Статья поступила в редакцию 6.12.2022; одобрена после рецензирования 28.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

Submitted 6.12.2022; Revised 28.02.2023; Accepted 27.03.2023.