

Моделирование увеоретинита и ретинопатии как инструмент изучения их иммунопатогенеза

З.Х. Дикинов¹, И.В. Евсегнеева², О.В. Калюжин^{2,3}

¹ – Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

² – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

³ – Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, Москва

Контактная информация: Калюжин Олег Витальевич, kalyuzhin@list.ru

Моделирование увеоретинита и ретинопатии на животных и клеточных культурах явилось важнейшим шагом на пути не только к раскрытию иммунных механизмов интраокулярного воспаления, но и к разработке методов биотерапии заболеваний сосудистого тракта и сетчатки. В обзоре проанализированы преимущества и недостатки основных экспериментальных моделей увеоретинита и ретинопатии с позиций адекватности воспроизведения заболеваний глаз у человека.

Ключевые слова: увеоретинит, ретинопатия, экспериментальные модели, иммунопатогенез.

Введение

Среди заболеваний, ведущих к потере зрения, увеоретиниты занимают одно из ведущих мест [21]. Развитие интраокулярного воспаления при этих заболеваниях имеет ряд особенностей, которые в первую очередь связаны с тем, что передняя камера глаза, субретинальное пространство, стекловидное тело и некоторые другие отделы глаза представляют собой иммунологически привилегированные зоны организма [20]. Первичные и вторичные нарушения гематофтальмического барьера ведут к срыву иммунной толерантности к антигенам глаза, главным образом сетчатки, и интраокулярному воспалению, в котором принимают участие компоненты как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Выявление эффекторных и регуляторных механизмов воспаления «забарьерных» тканей глаза стало возможным, во многом благодаря экспериментальным исследованиям на моделях

in vitro и *in vivo*, и создало предпосылки для разработки методов биотерапии увеоретинита и ретинопатии [3, 23]. Разнообразие клинических вариантов и патогенетических механизмов поражения сосудистой оболочки глаза и сетчатки, а также методологических подходов к исследованиям предопределили множественность предлагаемых экспериментальных моделей.

В обзоре проанализированы основные подходы и наиболее известные способы моделирования интраокулярного воспаления в свете адекватности воспроизведения конкретных клинических состояний у человека, связанных с аутоиммунным поражением сосудистого тракта и сетчатки.

Методологические подходы к моделированию интраокулярного воспаления

Целью разработчиков экспериментальных моделей увеоретинита и рети-

нопатии является максимально точное воссоздание либо определенной клинической формы заболевания с ее важнейшими патогенетическими чертами, либо ключевого и/или наиболее универсального звена развития интраокулярного воспаления, сопровождающее гетерогенные заболевания.

Наиболее распространенным подходом к моделированию воспалительных заболеваний глаза является введение в организм экспериментальных животных аутоантигенов и/или стимуляторов врожденного иммунитета. В зависимости от интраокулярного или системного введения триггерных агентов все модели увеоретинитов *in vivo* можно разделить на локально- и системно-индуцированные. В качестве индукторов воспаления обычно используются ретинальные антигены в комбинации с бактериальными адъювантами [9] или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, такие как липополисахарид (ЛПС) [16], пептидогликан и мурамилпептиды [25]. Выделение как самостоятельной группы моделей аутоиммунного увеоретинита, на наш взгляд, весьма условно, так как иммунная аутоагрессия в той или иной степени имеет место при любом варианте индукции интраокулярного воспаления, ведущего к нарушению гематоофтальмического барьера. Тем не менее, термин «экспериментальный аутоиммунный увеит (или увеоретинит)» нашел широкое применение в литературе для обозначения аутоантиген-индуцированных моделей [8].

Другой методологический подход к воспроизведению воспаления сосудистого тракта базируется на введении в организм лабораторных животных сингенных клеточных культур: дендритных

клеток, нагруженных ретинальными антигенами, или аутоантиген-специфических Т-лимфоцитов. В первом случае моделируется заболевание, начиная с индуктивной фазы аутоиммунного воспаления, во втором – завершающая, эффекторная фаза этого заболевания.

Отдельным подходом является использование генетически модифицированных линий экспериментальных животных, у которых спонтанно развивается интраокулярное воспаление.

Промежуточное положение между индуцированными и спонтанными моделями занимает экспериментальный увеоретинит, индуцированный введением сингенных гибридом, продуцирующих антитела к антигенам сетчатки.

Одним из современных методологических приемов для выяснения роли отдельных молекул в патогенезе увеоретинита является воспроизведение интраокулярного воспаления на нокаутных по генам этих молекул животных.

Несколько реже, чем модели *in vivo*, используют клеточные культуры, при этом клетки-мишени – как правило, ретиноциты, – инкубируют с эффекторными молекулами, в частности – аутоантителами.

Модели *in vitro* в изучении аутоиммунной патологии сетчатки и сосудистого тракта, а также механизмов иммунной привилегированности глаза

Модели *in vitro* нашли применение при изучении клеточных и молекулярных механизмов повреждения клеток сетчатки при ретинопатиях. Так, добавление антител против реовериона к культуре ретинальных клеток вызывает их апоптоз по митохондриальному

пути, включающему последовательную активацию каспаз 9 и 3 [5, 29]. Сходные цитотоксические эффекты в культуре ретиноцитов вызываются антителами к α -энолазе [6]. Эти антитела выявлены в сыворотке крови больных канцер-ассоциированной ретинопатией, а также аутоиммунной ретинопатией [4], и могут играть заметную патогенетическую роль при поражении сетчатки у человека. Легкость воспроизводства и дешевизна говорят о целесообразности применения указанных моделей *in vitro* для изучения молекулярных механизмов апоптоза клеток сетчатки, индуцированного аутоантителами, и разработки биотерапевтических подходов к лечению канцер-ассоциированной и аутоиммунной ретинопатии человека.

На моделях *in vitro* исследуются не только патогенетические события, но и физиологические механизмы, лежащие в основе поддержания иммунной привилегированности глаза. Так, установлено, что пигментные эпителиальные клетки, выделенные из глаза, обладают способностью подавлять рецептор-зависимую активацию Т-клеток и индуцировать регуляторные Т-лимфоциты *in vitro* [31]. Эту способность связывают с продукцией мембранных и растворимых ингибиторных молекул, таких как CD86 (B7-2), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоспондин-1, лиганд-1 молекулы программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1/B7-H1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 2 α . Интересно, что пигментные эпителиальные клетки разных локализаций (радужка, ресничное тело, сетчатка) подавляют активацию Т-лимфоцитов по механизмам, которые лишь частично перекрываются. В частности, пигментные

клетки радужки регулируют функцию посттимических Т-предшественников, в основном, при непосредственном контакте с ними за счет мембранных молекул TGF- β и B7. Другие пигментные эпителиальные клетки ингибируют активацию Т-лимфоцитов преимущественно за счет растворимых медиаторов, включая TGF- β 1 и TGF- β 2 [32].

Таким образом, в условиях моделей *in vitro* изучаются как эфферентные звенья поражения клеток сетчатки, сходные с таковыми при ретинопатиях человека, так и регуляторные факторы микроокружения глаза.

Модели увеита *in vivo* с системным введением патоген/комменсал-ассоциированных молекулярных паттернов

Некоторые высококонсервативные структурные фрагменты бактерий (как правило, их клеточных стенок), активирующие дендритные клетки, моноциты/макрофаги и другие клетки-эффекторы врожденного иммунитета, при парентеральных инъекциях индуцируют у экспериментальных животных воспаление сосудистого тракта глаза. Так, системно введенный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий – липополисахарид (ЛПС), или эндотоксин, – вызывает быструю и стойкую воспалительную реакцию в передних отделах сосудистой оболочки глаза [28]. Иридоциклит может быть вызван и структурной субъединицей ЛПС, которая обуславливает большую часть его биологических эффектов, – липидом А. Интересно, что введение последнего в дозе 0,1 мг/кг в подушечку задней конечности крыс инбредной линии Lewis вызывало существенно большую ней-

трофильную инфильтрацию ресничного тела и передней камеры глаза, чем аналогичная инъекция самого ЛПС в эквивалентной дозе (1 мг/кг) А [15]. Вероятно, это связано с более высокой способностью липида А проникать через гематотканевые, в частности гематофтальмический, барьеры, которая обусловлена более низким молекулярным весом и большей липофильностью в сравнении с целой молекулой эндотоксина. ЛПС и липид А являются лигандами паттерн-распознающих рецепторов: TLR-4, CD14 и MD-2. Связываясь с указанными корецепторами на поверхности моноклеарных и полиморфноядерных фагоцитов, эндотоксин и его структурный компонент стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, а также активных форм кислорода и азота клетками-мишенями. Если механизмы, за счет которых указанные стимуляторы врожденного иммунитета индуцируют локальное воспаление при интравитреальной или интракorneальной инъекции [13, 17] вполне понятны, то биологические пути, по которым эндотоксин или его биологически активные субъединицы при подкожном, внутривенном или внутрибрюшинном введении индуцируют интраокулярное воспаление, до сих пор не раскрыты. Некоторые авторы, опираясь на косвенные свидетельства участия ЛПС в патогенезе воспалительных заболеваний глаза, выдвигают эндотоксиновую теорию патогенеза переднего увеита и эндогенного эндофтальмита у человека [1]. В качестве аргументов, подтверждающих ключевую роль ЛПС при развитии интраокулярного воспаления, они приводят, в частности, факт прямой взаимосвязи между стрессом, перенесен-

ным пациентом, и развитием эндогенного иридоциклита «неясной этиологии», который часто трансформируется в эндофтальмит. Стресс, шунтируя портальный кровоток в обход печени, обуславливает вброс в общую гемокциркуляцию дополнительного количества кишечного эндотоксина, способствует развитию эндотоксиновой агрессии. Тем не менее, до сих пор точно не установлено, имеется ли человеческий эквивалент локального воспалительного ответа в передней камере глаза на системную циркуляцию ЛПС. Также нет единого мнения, какую именно форму увеита у человека воспроизводит эта модель. Однако, индуцированный эндотоксином экспериментальный увеит широко используется для изучения воспалительного процесса в глазу, в частности для исследования патогенетической роли компонентов врожденного иммунитета. Для этих же целей с могут применяться липид А, его синтетические аналоги и, возможно, некоторые другие лиганды паттерн-распознающих рецепторов. Несомненными преимуществами данных моделей является быстрота и относительная простота индукции, а также хорошая воспроизводимость на инбредных и беспородных мышках и крысах.

Модели аутоиммунного увеита *in vivo* с системным введением аутоантигенов

Считается, что модели аутоиммунного увеита гораздо ближе к неинфекционным воспалительным заболеваниям сосудистой оболочки глаза человека как по клиническим проявлениям, так и по раскрытым механизмам развития [8].

Типичным методом индукции экспериментального аутоиммунного увеита

является иммунизация чувствительных животных, обычно мышей или крыс, одним из ретинальных антигенов, чаще всего аррестином (S-антигеном) или межфоторецепторным ретинол-связывающим белком (IRBP) совместно с бактериальными адьювантами, такими как токсин *Bordetella pertussis* или полный адьювант Фрейнда, содержащий убитые нагреванием клетки *Mycobacterium bovis*. Эти адьюванты, стимулируя образраспознающие рецепторы, активируют клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки, NK- и NKT-клетки, $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты) и, тем самым, в присутствии аутоантигенов направляют адаптивный иммунный ответ по аутореактивному пути. В действительности, стимуляция врожденного иммунного ответа сама по себе вызывает воспаление сосудистой оболочки глаза на моделях *in vivo* (что происходит, например, при переднем увеите, индуцированном эндотоксином [16]) и, возможно, у человека. Тем не менее, именно аррестин и IRBP индуцируют аутоиммунное воспаление с преимущественно лимфоидной инфильтрацией, локализованное в задних отделах сосудистой оболочки глаза. Ключевыми медиаторами при этом являются IFN- γ и интерлейкин-17 (IL-17), что может быть использовано исследователями для разработки биотерапевтических подходов, основанных на блокировке функции этих провоспалительных цитокинов.

В качестве модели для доклинических исследований иногда используют модель индуцированного аррестином воспаления увеального тракта на обезьянах. При этом клинические и гистологические проявления увеита наибо-

лее адекватно воспроизводят таковые у человека [14]. В отличие от мышиных и крысиных моделей, увеит у приматов характеризуется, помимо привлечения в очаг воспаления Т-клеток, притоком В-лимфоцитов и субретинальным фиброзом. Эти особенности сближают указанную модель с синдромом Фогта-Коянаги-Харады, а также с субретинальным фиброзом и увеальным синдромом у человека.

Достаточно хорошо охарактеризована модель переднего аутоиммунного увеита, в которой как триггер интраокулярного воспаления применяют увеальный меланин [7]. Инъекция бычьего увеального меланина некоторым инbredным и беспородным крысам вызывает воспаление, главным образом, в передней камере глаза и инфильтрацию лимфоцитами радужки и цилиарного тела, что в значительной степени имитирует события, разворачивающиеся при остром переднем увеите (иридоциклите) у человека [30]. В этой связи, многие исследовательские группы используют меланин-индуцированный аутоиммунный увеит для изучения различных аспектов патогенеза острого переднего увеального воспаления, в том числе роли разных субпопуляций лейкоцитов, молекул адгезии, цитокинов, хемокинов, оксида азота, системы комплемента и апоптоза.

Отдельно следует выделить «гуманизированную» модель индуцированного аутоиммунного увеита, которая воспроизводится у мышей, трансфицированных одним из аллелей генов HLA II класса, включая HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ6 и HLA-DR8. Такие трансгенные животные, в отличие от мышей дикого типа, отвечают интраокулярной

воспалительной реакцией на введение ретинальных антигенов, в частности аррестина [22]. «Гуманизированный» экспериментальный аутоиммунный увеит представляется адекватной моделью для выявления антигенных участков, функционально вовлеченных в патологический процесс, и разработки методов антиген-специфической иммунотерапии воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза у человека.

Модели увеоретинита *in vivo* с локальным введением патоген/комменсал-ассоциированных молекулярных паттернов

Среди моделей с интраокулярным введением триггерных агентов, пожалуй, наиболее хорошо охарактеризован экспериментальный увеит, вызванный мурамилпептидами (МП) – минимальными биологически активными структурными субъединицами пептидогликана клеточной стенки бактерий [2]. В качестве локальных индукторов увеита чаще всего используют N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (мурамилдипептид, МДП), реже – N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамил-L-лизин (мурамилтрипептид, МТП) [25]. Через несколько часов после интравитреальной инъекции 100 мкг МДП у мышей наблюдают инфильтрацию лейкоцитами, преимущественно гранулоцитами, радужки и глазной жидкости передней камеры глаза, при этом задние отделы глаза остаются практически интактными. Установлено, что ключевым сенсором МП-индуцированного увеита является цитозольный рецептор NOD-2, так как *Nod2*-нокаутные мыши не отвечают интраокулярным воспалением на локальное введение

МП. Важнейшим иммунным медиатором воспаления в этой модели является интерферон- γ (IFN- γ). Генетическая недостаточность этого цитокина существенно снижает выраженность двух важнейших проявлений клеточного воспалительного ответа на интравитреальное введение МП – роллинга и адгезии лейкоцитов [26]. Модель МП-индуцированного увеита вызывает интерес в свете установленной взаимосвязи мутаций NOD-2 и развитием синдрома Блау – аутосомно-доминантного заболевания, характеризующегося мультиорганным гранулематозным воспалением, преимущественно локализованным в глазах, коже и суставах [35]. Исследования интраокулярных функций NOD-2 в условиях вышеописанной модели может пролить свет на механизмы развития поражения тканей глаза не только при синдроме Блау, но и при более распространенных формах увеоретинита.

Увеоретинит также развивается в ответ на интравитреальное введение другого патоген-ассоциированного молекулярного паттерна – пептидогликана, в частности – выделенного из клеточной стенки *Staphylococcus aureus* [25]. Основным сенсором пептидогликана в условиях этой модели, также как и в других ситуациях [33], является образ-распознающий рецептор TLR-4, через который запускается MyD88-зависимый путь активации NF κ B [24]. Интересно, что в этом случае NOD-2-рецепция МП, возникающих при биodeградации пептидогликана, играет двойственную роль при развитии интраокулярного воспаления. Обнаружено, что у *Nod2*-нокаутных мышей в сравнении с нормальными животными практически не изменена пептидогликан-стимулированная адге-

зия лейкоцитов и лишь незначительно снижен их роллинг [25]. В другой работе той же научной группы продемонстрировано, что Nod2-нокаутные мыши даже более чувствительны к интравитреальному введению пептидогликана, чем животные дикого типа, что связано с повышенной продукцией IL-12p40, IL-17 and IL-23 [24]. Вероятно, при увеоретините NOD-2-опосредованные сигналы в определенных условиях играют не только патогенетическую, но и защитную роль. Сходная ситуация описана при болезни Крона и воспроизводящих ее экспериментальных моделях [27], когда мутации Nod2 срывают контроль над TLR-опосредованным воспалением.

Как упоминалось выше, экспериментальный увеит также воспроизводится при интравитреальном или интравитреальном введении ЛПС грызунам [13, 17], что может быть использовано как модель острого переднего увеита у человека, связанного с граммотрицательной бактериальной инфекцией.

Вышеуказанные модели локально индуцированного увеоретинита могут оказаться весьма полезными для выяснения роли бактериальных молекулярных паттернов и их рецепторов как в развитии интраокулярного воспаления, так и в поддержании иммунной привилегированности глаза.

Клеточно-индуцированные модели аутоиммунного увеоретинита *in vivo*

Экспериментальный аутоиммунный увеоретинит также вызывается adoptивным переносом Т-клеток от иммунизированного животного в интактный организм, генетически совместимый с донорским [10]. Перед переносом ре-

ципиенту Т-клетки культивируются *ex vivo* в присутствии ретинальных антигенов. Этот метод позволяет избежать использования адъювантов и представляет собой модель эфферентной стадии заболевания. При этом воспроизводится клиническая ситуация, когда пациент уже имеет циркулирующие Т-лимфоциты, которые уже контактировали с целевым антигеном.

Недавно описана возможность использования в качестве индукторов аутоиммунного интраокулярного воспаления зрелых дендритных клеток, нагруженных ретинальными антигенами [34]. В этом случае развитие экспериментального увеоретинита сопровождается преимущественно гранулоцитарной инфильтрацией и связано с Th1- и Th2-типами иммунного ответа в противоположность традиционным аутоантиген-индуцированным моделям, в которых патогенетические события в тканях глаза ассоциированы с лимфоидной инфильтрацией и продуктами Th1- и Th17-клеток.

Модели спонтанно развивающегося аутоиммунного увеита у трансгенных животных

Кроме того, существует ряд моделей спонтанно возникающего аутоиммунного увеита у генетически модифицированных мышей. Например, у мышей, трансфицированных геном HLA-A29, в возрасте 8-12 мес. спонтанно развивается увеит [11]. У человека указанный ген ассоциирован с развитием ретинохориоидопатии Бердшота, механизмы которой полностью не раскрыты. Моделирование спонтанного увеита на HLA-A29-трансфицированных мышах поможет пролить свет на неизученные

аспекты этиологии и патогенеза этого достаточно редкого заболевания человека.

Другой пример спонтанного экспериментального заболевания – это модель аутоиммунного увеита у мышей, лишенных гена аутоиммунного регулятора AIRE [12]. Дефицит *Aire* приводит к нарушению экспрессии собственных антигенов, в частности IRBP, в тимусе и, как следствие, блокирует ключевой центральный механизм толерантности – удаление аутореактивных, в данном случае IRBP-специфических, клонов Т-клеток в процессе негативной селекции. В результате у этих мышей развивается антительный и Т-клеточный иммунный ответ на IRBP, что приводит к аутоиммунному воспалению сосудистой оболочки глаза.

Остается спорным вопрос о том, имеют ли преимущества модели спонтанного аутоиммунного увеита над моделями индуцированного заболевания в плане более точного воспроизведения патогенеза аутоиммунного воспаления увеального тракта и сетчатки у человека [8]. Веским аргументом исследователей, приверженных аутоантиген-индуцированным моделям, является то, что спонтанный экспериментальный увеит возникает в генетически измененном организме, который иммунологически существенно отличается от нормального.

Модели *in vivo* с введением аутоантиген-продуцирующих гибридных клеток

Рациональным и перспективным методом моделирования аутоиммунного интраокулярного воспаления представляется введение эксперименталь-

ным животным не самих ретинальных антигенов, а аутоантиген-продуцирующих гибридных клеток. Такой способ занимает промежуточное положение между моделями индуцированного и спонтанного аутоиммунного воспаления. Примером использования гибридной технологии может служить недавно описанная модель рековерин-ассоциированной аутоиммунной ретинопатии [18]. Са²⁺-связывающий протеин рековерин, обнаруживаемый в фоторецепторах и ретинальных биполярных клетках, ингибирует родопсинкиназу и тем самым регулирует фототрансдукцию. Антирековеринозные иммуноглобулины обнаруживаются в сыворотке крови больных канцер-ассоциированной ретинопатией [4] и меланома-ассоциированной ретинопатией [19]. Кроме того, интравитреальное введение этих антител обезьянам, крысам и кроликам вызывает повреждение сетчатки в результате апоптоза ретинальных клеток. Внутривитреальное введение антирековерин-продуцирующих гибридных клеток мышам вызывало у последних выраженный глиоз и инфильтрацию лейкоцитами сетчатки без значимых проявлений увеита, что воспроизводит патоморфологическую картину при аутоиммунной ретинопатии у человека [18].

В целом, модели аутоиммунного увеоретинита в сравнении с эндотоксин-индуцированными моделями более дорогие, многие из них требуют больше времени и предварительных процедур для воспроизводства, однако они незаменимы для изучения фундаментальных аспектов аутоиммунного воспаления в тканях глаза, а также разработки новых терапевтических подходов.

Заключение

Полученные в условиях экспериментального увеоретинита и ретинопатии данные позволили существенно приблизиться к пониманию не только сути инфекционного и аутоиммунного интраокулярного воспаления, но и механизмов поддержания иммунной привилегированности глаза и толерантности к аутоантигенам в целом. Кроме того, вышеописанные экспериментальные модели служат незаменимым инструментом для создания новых методов лечения различных форм увеоретинита. С использованием этих моделей разрабатываются различные биотерапевтические подходы, в частности, основанные на специфическом и неспецифическом подавлении активности аутоантиген-специфических клонов Т-лимфоцитов, индукции толерантности к антигенам сетчатки, нейтрализации TNF- α и IL-17, блокировке молекул адгезии, хемокинов и хемокиновых рецепторов [8]. Таким образом, перед учеными, вовлеченными в прикладные фармакологические и фундаментальные исследования в области офтальмологии и иммунологии глаза, открыт широкий арсенал методологических подходов и модельных систем *in vitro* и *in vivo*, рациональный выбор которых позволяет решать самый широкий круг научных задач.

Список литературы

1. **Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю.** Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза эндогенных иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. М.: Московские учебники СиДиПресс. 2006.
2. **Калюжсин О.В.** Производные мурамилдипептида в эксперименте и клинике // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1998. № 1. С. 104-108.
3. **Калюжсин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В.** Иммунные механизмы экспериментальных увеоретинитов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 1. С. 153-159.
4. **Adamus G., Ren G., Weleber R.G.** Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy // BMC Ophthalmol. 2004. Vol. 4. P/record No. 5. <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/4/5>.
5. **Adamus G., Webb S., Shiraga S., Duvoisin R.M.** Anti-recoverin antibodies induce an increase in intracellular calcium, leading to apoptosis in retinal cells // J. Autoimmunity. 2006. Vol. 26 (2). P. 146-153.
6. **Anekonda T.S., Adamus G.** Resveratrol prevents antibody-induced apoptotic death of retinal cells through up-regulation of Sirt1 and Ku70 // BMC Research Notes. 2008. Vol. 1. P/record No. 122. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/1/122>.
7. **Broekhuysen R.M., Kuhlmann E.D., Winkens H.J.** Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). III. Induction by immunization with purified uveal and skin melanins // Exp. Eye Res. 1993. Vol. 56. P. 575-583.
8. **Caspi R.R.** A look at autoimmunity and inflammation in the eye // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120 (9). P. 3073-3083.
9. **Caspi R.R.** Animal models of autoimmune and immune-mediated uveitis // Drug discovery today: disease models. 2006. Vol. 3 (1). P. 3-9.

10. **Caspi R.R.** Th1 and Th2 responses in pathogenesis and regulation of experimental autoimmune uveoretinitis // *Int. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 21 (2-3). P. 197-208.
11. **De Kozak Y., Camelo S., Pla M.** Pathological aspects of spontaneous uveitis and retinopathy in HLA-A29 transgenic mice and in animal models of retinal autoimmunity: relevance to human pathologies // *Ophthalmic Res.* 2008. Vol. 40 (3-4). P. 175-180.
12. **DeVoss J., Hou Y., Johannes K., et al.** Spontaneous autoimmunity prevented by thymic expression of a single self-antigen // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203 (12). P. 2727-2735.
13. **Forrester J.V., Worgul B.V., Merriam G.R.** Jr. Endotoxin-induced uveitis in the rat // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1980. Vol. 213. P. 221-233.
14. **Fujino Y., Li Q., Chung H., et al.** Immunopathology of experimental autoimmune uveoretinitis in primates // *Autoimmunity.* 1992. Vol. 13 (4). P. 303-309.
15. **Hanashiro R., Fujino K., Gugunfu Y., et al.** Synthetic lipid A-induced uveitis and endotoxin-induced uveitis – comparative study // *Jpn. J. Ophthalmol.* 1997. Vol. 41 (6). P. 355-361.
16. **Li Q., Peng B., Whitcup S.M., et al.** Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control // *Exp. Eye Res.* 1995. Vol. 61 (5). P. 629-632.
17. **Lin N., Bazan H.E.P., Bazan N.G., et al.** Prolonged effect of a new platelet-activating factor antagonist on vascular permeability in an endotoxin model of uveitis // *Curr. Eye Res.* 1991. Vol. 10. P. 19-24
18. **Lu Y., He S., Jia L., et al.** Two mouse models for recoverin-associated autoimmune retinopathy // *Mol. Vis.* 2010. Vol. 16. P. 1936-1948.
19. **Lu Y., Jia L., He S., Hurley M.C., et al.** Melanoma-associated retinopathy: a paraneoplastic autoimmune complication // *Arch. Ophthalmol.* 2009. Vol. 127. P. 1572-1580.
20. **Masli S., Vega J.L.** Ocular Immune Privilege Sites // In: *Suppression and Regulation of Immune Responses: Methods and Protocols* (Ed. Cuturi MC and Anegon I). Series: *Methods in Molecular Biology*. 2011. Vol. 677 (Part 3). P. 449-458.
21. **Nussenblatt R.B., Whitcup S.M.** Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. 4th ed. Mosby. 2010.
22. **Pennesi G., Mattapallil M.J., Sun S.-H.** A humanized model of experimental autoimmune uveitis in HLA class II transgenic mice // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111 (8). P. 1171-1180.
23. **Rosenbaum J.T.** Future for biological therapy for uveitis // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2010. Vol. 21 (6). P. 473-437.
24. **Rosenzweig H.L., Galster K., Vance E.E., et al.** NOD2 deficiency results in increased susceptibility to peptidoglycan-induced uveitis in mice // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. doi: 10.1167/iovs.10-6263.
25. **Rosenzweig H.L., Martin T.M., Jann M.M., et al.** NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49 (4): 1518-1524
26. **Rosenzweig H.L., Kawaguchi T., Martin T.M. et al.** Nucleotide oligomerization domain-2 (NOD2)-induced

- uveitis: dependence on IFN- γ // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. Vol. 50 (4). P. 1739-1745.
27. **Scharl M., Rogler G.** Microbial sensing by the intestinal epithelium in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Int. J. Inflam. 2010. Article ID 671258. doi: 10.4061/2010/671258.
28. **Smith J.R., Hart P.H., Williams K.A.** Basic pathogenic mechanisms operating in experimental models of acute anterior uveitis // Immunol. Cell Biol. 1998. Vol. 76. P. 497-512.
29. **Shiraga S., Adamus G.** Mechanism of CAR syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway // J. Neuroimmunol. 2002. Vol. 132 (1-2). P. 72-82.
30. **Smith J.R., Rosenbaum J.T., Williams K.A.** Experimental melanin-induced uveitis: experimental model of human acute anterior uveitis // Ophthalmic Res. 2008. Vol. 40. P. 136-140.
31. **Sugita S.** Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2009. Vol. 57 (4). P. 263-268.
32. **Sugita S., Futagami Y., Smith S.B., Naggar H., Mochizuki M.** Retinal and ciliary body pigment epithelium suppress activation of T lymphocytes via transforming growth factor beta // Exp. Eye Res. 2006. Vol. 83 (6). P. 1459-1471.
33. **Takeda K., Kaisho T., Akira S.** Toll-like receptors // Annu. Rev. Immunol. 2003. Vol. 21. P. 335-376.
34. **Tang J., Zhu W., Silver P.B., et al.** Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms: initial encounter with autoantigen defines disease phenotype // J. Immunol. 2007. Vol. 178 (9). P. 5578-5587.
35. **Van Duist M.M., Albrecht M., Podsiadek M., et al.** A new CARD15 mutation in Blau syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 13. P. 742-747.

Modelling of uveoretinitis and retinopathy as a tool for study of their immunopathogenesis

Z.H. Dikinov, I.V. Evsegneeva, O.V. Kalyuzhin

Modelling of uveoretinitis and retinopathy in animals and cell cultures was a key step to discovery of immune mechanisms of intraocular inflammation and development of methods for biotherapy of uveal and retinal diseases. In this review, the advantages and shortcomings of uveoretinitis and retinopathy models have been analyzed in terms of adequacy of human disease reproduction.

Key words: uveoretinitis, retinopathy, experimental models, immunopathogenesis.