

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОЧОЇ НА РІВЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Кафедра клінічної фармакології

clinpharmacol2019@gmail.com

Вступ. Незважаючи на те, що за останні десятиліття було досягнуто значного прогресу в лікуванні ревматоїдного артриту (РА), фармакотерапія цього захворювання залишається найактуальнішою проблемою клінічної медицини та фармакології. Одним з напрямків вирішення цієї задачі є пошук та розробка засобів з протизапальними та хондропротекторними властивостями на основі рослинної сировини. Перспективним джерелом біологічно активних речовин (БАР) з потенційними протизапальними та анагетичними властивостями є маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), родини Айстрові (*Asteraceae*) з якої був отриманий стандартизований екстракт. Хімічний склад маруни дівочої представлений фенольними сполуками, флавоноїдами, сесквітерпеновими лактонами, ефірними оліями тощо. У попередніх дослідженнях встановлені виразні протизапальні та анагетичні властивості екстракту з трави маруни дівочої (ЕМД) на моделях гострого запалення.

Мета – дослідження впливу ЕМД на рівень цитокінів на моделі хронічного запалення у щурів.

Матеріали та методи: Вплив ЕМД на рівень цитокінів досліджували на моделі ад'ювантного артриту (АДА). Як препарат порівняння використовували відомий НПЗЗ диклофенак натрію (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця» (с. EG30919)). Хронічне запалення викликали одноразовим підшкірним введенням в основу хвоста щурів-самців з масою тіла 200-220 г 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ). Через 7 діб у підшву правої задньої кінцівки щурів введення ПАФ повторювали.

Імунологічний статус тварин оцінювали за вмістом гострофазових білків – фібриногену (у плазмі крові), С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів (набори реактивів виробництва НПЛ «Гранум», м. Харків, Україна) [13], та вмістом цитокінів – інтерлейкінів IL1 β , IL10 та фактору некрозу пухлин (ФНО α), згідно з інструкціями до наборів виробника (ЗАТ «Вектор-Бест», м. Новосибірськ (Росія) – у зразках сироватки крові, отриманих від дослідних тварин загальноприйнятим методом.

Результати та їх обговорення: При дослідженні цитокінового профілю щурів з групи контрольної патології встановлено статистично значуще підвищення ФНО- α у 4 рази та IL-1 β у 1,6 разу. Порушення балансу про/протизапальних цитокінів у бік підвищення прозапальних вказує на розвиток не тільки місцевого запалення, а й генералізацію запального процесу, що підтверджується утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середньої маси – комплексів, що складаються з антигену, антитіл, які продукуються В-лімфоцитами, та пов'язаних з ними компонентів ком-

плементу C1q, C3, C4. За умов РА ЦІК відкладаються в основних органах-мішенях – суглобовому хрящі та є маркерами розвитку автоімунних процесів.

Доведено взаємозв'язок між рівнем ЦІК, тяжкістю позасуглобових проявів і ступенем активності захворювання. Як показали наші дослідження, у синовіальній оболонці, рідше – у внутрішніх органах, вміст ЦІК за умови АДА у крові тварин контрольної патології підвищується у 1,8 разу в порівнянні з показниками групи інтактного контролю.

Відповідно до отриманих даних, введення ЕМД у дозі 50 мг/кг сприяло нормалізації цитокінового профілю: вміст ІЛ-1 β знижувався у 1,8 разу, а ФНО- α – у 2,2 разу щодо значень інтактного контролю. Одночасно з цим, рівень ІЛ-10 підвищувався до значень інтактних тварин. Як наслідок зазначених змін, знижувався вміст ЦІК та синтез фібриногену і С- реактивного білку (СРБ). Позитивна динаміка вивчених показників за застосування ЕМД свідчить про зменшення виразності патологічного процесу.

За застосування ПП, диклофенаку натрію, спостерігали аналогічну динаміку досліджуваних показників. Відмічали статистично значуще зниження рівня прозапальних цитокінів та підвищення ІЛ-10. Вміст фібриногену знижувався до рівня інтактних тварин, СРБ також статистично значуще знижувався, але фізіологічних значень не досягав. Проте вміст ЦІК залишався на рівні позитивного контролю. Отримані результати ймовірно пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію, про що свідчить достатньо високий вміст ЦІК, які утворюються в наслідок накопичення продуктів розпаду тканин суглобового хряща та синовіальної оболонки.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна припустити, що у механізмі протизапальної дії ЕМД важлива роль належить імунокорегувальним властивостям. Аналіз літературних джерел щодо фармакодинаміки маруни дівочої показує, що механізм протизапальної дії ЕМД базується на здатності БАР, що входять до складу лікарської рослини, блокувати синтез ПГ, ймовірно за рахунок інгібування простагландин-синтетази, що свідчить про втручання у кінцеві фази синтезу ПГ. Так, партенолід, основний сесквітерпеновий лактон і основний біологічно активний компонент *Tanacetum parthenium*, здатний специфічно зв'язуватися з інгібуючим ІкВ кінзним комплексом (ІКК) β , який відіграє важливу роль у цитокін-опосередкованій передачі сигналів при запаленні.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про те, що в основі протизапальної дії досліджуваного ЕМД лежать виражені імуномодельовальні властивості. За застосування ЕМД у дозі 50 мг/кг знижується рівень основних показників системного запалення: СРБ та фібриногену – у 2 та 1,8 разу, ІЛ-1 β – у 1,8, ФНО- α – 2,2 разу, підвищується вміст ІЛ-10 у 1,8 разу, знижується рівень ЦІК – у 1,6 разу відносно тварин контрольної патології. За ефективністю ЕМД у дозі 50 мг/кг не поступається ПП диклофенаку натрію, що обумовлює перспективність подальших досліджень екстракту маруни дівочої як ефективного протизапального засобу.