

ВЛИЯНИЕ ВЬЮНКА ПОЛЕВОГО – CONVULVULUS ARVENSIS L НА ТЕЧЕНИЕ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ НАРУЖНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Кадир Шукурлаевич Шукурлаев

Заведующий кафедрой физиологии и патологической физиологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии,
доктор медицинских наук

Умида Бахтияровна Якубова

Старший преподаватель кафедры физиологии и патологической физиологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

shukurlayev@mail.ru

АННОТАЦИЯ

В настоящей работе изучали влияние гели содержащий экстракт растения *Convolvulus arvensis* на течение адьювантного артрита у белых крыс индуцированного адьювантом Фрейнда. Установлено, что гель содержащий *Convolvulus arvensis* при наружном применении выражено подавляет развитие иммунологического воспаления. По этим показателям он превосходит ибупрофен.

Ключевые слова: Хроническое воспаление, *Convolvulus arvensis*, ибупрофен, адьювант Фрейнда.

ABSTRACT

In this work, we studied the effect of a gel containing an extract of the plant *Convolvulus arvensis* on the course of adjuvant arthritis in white rats induced by Freund's adjuvant. It has been established that the gel containing *Convolvulus arvensis*, when applied externally, significantly suppresses the development of immunological inflammation. According to these indicators, it surpasses ibuprofen.

Keywords: Chronic inflammation, *Convolvulus arvensis*, ibuprofen, Freund's adjuvant.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность болезней суставов непреклонно увеличивается. Среди артритов чаще всего выявляют

ревматические процессы, в патогенеза которых лежит аутоиммунное воспаление соединительной ткани оболочки суставов, приводящее к стойкой деструкции суставов, нарушению их функции, и, как правило, трудно поддается терапии [1]. Для ревматоидного артрита характерно хроническое персистирующее течение, системные проявления, преждевременная инвалидизация пациентов и высокий процент летальности [2, 1033; 3, 520; 4, 290.]. При ревматоидном артрите системное воспаление сопровождается гиперплазией синовиальных тканей (пролиферацией и фиброзом синовиальных клеток), структурное разрушение хряща, костей и связок. До сих пор нет абсолютной ясности в вопросах этиологии и патогенеза болезни, не определены действенные терапевтические вещества [5, 203].

Цель настоящей работы – изучение влияния геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* (Вьюнок полевой) на течение адьювантного артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гель, содержащий экстракт растения *Convolvulus arvensis*, получен на кафедре химии полимеров Национального Университета Узбекистана под руководством д.х.н., профессор У.Н.Мусаева. Сухой экстракт, выделенный из растения *Convolvulus arvensis* L, представляет собой порошок темного цвета со специфическим запахом, хорошо растворимый в воде.

Исследования проведены на половозрелых лабораторных животных. Перед началом опыта все животные были осмотрены, взвешены, учитывались возраст, пол, двигательная активность и состояние кожных покровов. Животные были разделены на опытные и контрольную группы по 6 особей в каждой. До начала и во время экспериментов лабораторные животные находились в виварии в пластмассовых клетках объемом 55x45x15 см, подстилкой из древесных опилок при температуре 20-25°C, влажности не менее 50%, в отлично проветриваемом помещении и световом режиме день/ночь. Суточная потребность в кормах рассчитывалась в соответствии с возрастом животных.

Исследования проводили на 36 белых крысах самцах смешанной популяции массой 170-185 г.

В качестве препарата сравнения был использован классический нестероидный противовоспалительный препарат-ибупрофен гель для наружного применения 5%-50г. В 100г. Геля содержится: ибупрофен 5,0г., вспомогательные вещества: изопропанол, гиэтеллоза, натрия гидроксид, бензиловый спирт, вода.

Производитель: ООО "Озон", Россия. Выбор обусловлен результатами предварительных исследований и многочисленным и литературными данными, где указанные средства проявляют высокую противовоспалительную активность [6, 2].

Адьювант индуцированный артрит (АИА) - один из первых опытных моделей, которая применяется для испытания фармацевтических веществ, специализированных для исцеления ревматоидного артрита (РА). Продолжительность изучения - 30 дней на белых беспородных белых крысах. Сходство АИА с РА человека заключается в наличии отека конечностей, деградации хрящей, лимфоцитарной инфильтрации воспаленной ткани суставов, утрате их функции, резорбции кости и надкостницы [7, 498].

Модель АИА в опытах включала введение в заднюю правую лапку крыс 0,1 мл АФ с погибшими микобактериями, суспензированными в масле, [8, 33; 9, 23].

Адьювант вводили в хвост и в 1 из подушечек лап [10, 208], что позволило вызывать острую воспалительную реакцию в точке введения и иммунологическую реакцию, которая развивается через 9 дней в контралатеральной лапке и др. органах. Отек задней лапки контролировали с самого первого дня (9 сутки от начало болезни до 15 и более в зависимости от длительности опыта).

В первой серии эксперимента, с целью изучения профилактического действия препаратов после введение полного АФ животные были распределены на несколько групп, которым на поверхность задней правой лапки одной группы наносили гель, содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* L, а другой-гель ибупрофена один раз в день в течение 14 дней. Измерение объёма лапок крыс проводились с помощью водяного плетизмометра. О противовоспалительной активности препаратов судили по разности объёма лапок до начала опытов и в момент максимального развития отека. Во второй серии эксперимента для изучения лечебного действия препаратов были проведены аналогичные исследования. Лечение выше указанными препаратами проводились 15 по 28 день.

Аналогичной хроническому аутоиммунному воспалению суставов человека по клиническому течению является экспериментальная модель ревматоидного артрита у крыс [8, 33; 9, 23; 11, 115]. Экспериментальная модель на крысах отличается достоверностью, скоростью развития начальных симптомов артрита и прогрессированием проявлений полиартрита, резорбции кости и усилением

процесса пролиферации зоны поражения. Однако, эффективность геля, содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* при ревматоидном артрите оставалась не изученной, что послужило основанием для проведения отдельной серии экспериментальных исследований.

Исследования были проведены в два этапа, в первом этапе было изучено особенности течения адьювантного артрита у крыс при превентивном использовании препаратов, а во втором-лечебном.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ BIOSTAT 2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Анализ результатов экспериментальных исследований показали, что после инъекции полного адьюванта Фрейнда отмечалась увеличение объема лапок животных, которым субплантарно был введен адьювант: через три дня на 277,0%, через семь - 284,2%, через десять - 295,0 и через 14 дней - 309,2%. При этом отмечалась развитие воспалительного процесса и в других суставах. Так, увеличения объема левой задней лапки которому не был введен адьювант Фрейнда, в указанных сроках увеличивалась на 22,0; 27,0; 34,0 и 40,5% соответственно.

Следовательно, введение адьюванта Фрейнда половозрелым крысам самцам провоцировало развитие прогрессирующего хронического воспалительного процесса-асептического артрита. На 3-й день иммунизации крысы становились вялыми, малоподвижными, шерсть взъерошенная и тусклая, потребление корма снижено. К 14-м суткам иммунизации адьювантом Фрейнда развивался отёк мягких тканей стопы и припухлость в области пораженных межфаланговых, плюснефаланговых, голеностопного и коленного суставов, локально повышалась температура. Опытные животные пассивны, малоподвижны. Пальпация коленных суставов болезненная (животное проявляло враждебность и отдёргивало лапу).

У животных, которым задние правые лапки ежедневно обрабатывали гелем ибупрофен выявлено более слабое развитие артрита. Так, через 3, 7, 10 и 14 сутки после инъекции адьюванта Фрейнда увеличение лапок животных составило 235,7; 230,0; 230,0 и 234,3% соответственно. По сравнению с контрольной группой у опытных крыс увеличение объема лапок было на 42,0-65,0% меньше, то есть отмечалась задержка развития хронического воспалительного процесса в суставах. Как видно из данных **таблица 1**. аналогичный по характеру и

направленности изменения выявлены у животных данной группы при измерении объема задней левой лапки. Однако степень развития отека была отчетливо меньше, чем у контрольных животных. На основании этих результатов можно полагать, что превентивное местное применение ибупрофена в виде гели задерживает развитие хронического артрита индуцированного адьювантам Фрейнда.

Последующие исследования в группе животных превентивно обработанных гелем, содержащим экстракт *Convolvulus arvensis* показали, что по своей противовоспалительной активности данный лекарственный препарат существенно не уступает гелю ибупрофен. Так, объем задней правой лапки, в которую был введен адьювант Фрейнда через 3 дня увеличивался на 230,0%, а через 7,10 и 14 дней соответственно на 225,0; 222,0 и 225,0%. Видно, что по сравнению с контролем задержка процесса экссудации составляла от 40,0 до 85,0%. Как и в других группах животных задержка развития воспаления проявлялась и в других суставах, в частности левой конечности на 13,0-18,0% соответственно срокам наблюдения. Данный факт подтверждает высокую противовоспалительную активность исследуемых препаратов в условиях хронического воспалительного процесса. Необходимо отметить, что если противовоспалительная активность геля ибупрофена составляла 22,0; 25,0; 28,0 и 32,2%, то у геля, содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* показатель составил 25,0; 28,0; 32,0 34,0% соответственно на 3, 7, 10 и 14 дни исследования.

Таким образом, по своей противовоспалительной активности гель, содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* несколько превосходит гель ибупрофена. Превентивное использование гели, содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* и ибупрофен приводит к отчетливой задержке развития индуцированного адьювантом Фрейнда хронического воспалительного процесса в суставах.

Результаты отдельной серии экспериментальных исследований по изучению влияния исследуемых препаратов на течение адьювантного артрита при лечебном применении показало, что у крыс объем правой задней лапки (опытная) на 14-й день эксперимента увеличивалась почти в 3,5 раза, а на 21-й день эксперимента на 3,4 раза, которая к концу эксперимента (28-й день) оставалась увеличенной в 3,3 раза по сравнению с исходным объемом лапок. При этом наблюдалась увеличение объема задней левой лапки на 50,6; 67,0 и 87,1% соответственно срокам наблюдения.

Следовательно, артрит индуцированный адьювантом Фрейнда довольно выражено проявляется в течение 28 дней и не имеет характер угасания. В отличие от этого у крыс леченных местным применением ибупрофена в виде геля отмечалась отчетливое подавления воспалительного процесса. Так, в указанных сроках наблюдения нарастания объема задней правой лапки составляла 3,1; 2,4 и 2,2 раза соответственно. Практически в одинаковой степени изменения нами установлены в группе животных, обработанных гелю содержащей экстракт *Convolvulus arvensis*.

Таблица 1
Изучение влияния профилактического действия геля содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* и ибупрофена на течение адьювантного артрита у белых крыс

Группы	Объем лапки, см ³									
	Исходный		3 день		7 день		10 день		14 день	
	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка
Контроль	0,76±0,02	0,74±0,02	2,87±0,15	0,90±0,06	2,92±0,13	0,94±0,05	3,00±0,14	0,99±0,05	3,11±0,17	1,04±0,03
			2,11±0,13	0,16±0,04	2,16±0,12	0,20±0,04	2,24±0,12	0,25±0,03	2,35±0,15	0,30±0,03
P			<0,001	<0,05	<0,001	<0,02	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
Convolvulus arvensis - 5%	0,69±0,03	0,71±0,02	2,28±0,15	0,77±0,03	2,24±0,15	0,82±0,03	2,22±0,17	0,83±0,03	2,24±0,17	0,87±0,03
			1,59±0,15	0,06±0,01	1,55±0,15	0,11±0,01	1,53±0,17	0,12±0,02	1,55±0,17	0,16±0,02
P			<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,02
P₁			<0,001	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02	<0,05	<0,001	<0,02
Ибупрофен - 5%	0,70±0,03	0,71±0,02	2,35±0,15	0,78±0,02	2,31±0,16	0,85±0,02	2,31±0,14	0,88±0,02	2,34±0,14	0,94±0,03
			1,65±0,14	0,07±0,01	1,61±0,14	0,14±0,01	1,61±0,13	0,17±0,01	1,64±0,13	0,23±0,02
P			<0,001	>0,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
P₁			>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02	<0,05	<0,02	>0,05

Примечательно, что под влиянием препаратов отмечалась довольно отчетливое подавление воспалительного процесса и в других суставах, в частности в левой задней лапки.

Данное утверждение находит свое яркую подтверждение в показателях противовоспалительной активности препаратов. Так, после 7 дневного лечения гелю ибупрофена его противовоспалительная активность составляла 24,1%, то у животных леченных гелю содержащей экстракт *Convolvulus arvensis* она составляло 26,3%. Увеличения срока лечения в 2 раза приводила к нарастанию противовоспалительной активности препаратов. Так, у животных обработанных гелю ибупрофена она составляла 28,6%, а гелю содержащей экстракт *Convolvulus arvensis* 31,0%. Как видно из данных **таблицы 2**, что по своей противовоспалительной активностью гель содержащей экстракт *Convolvulus arvensis* не уступает ибупрофену.

Таким образом, в лечебной серии экспериментов местное применение ибупрофена и содержащей экстракт *Convolvulus arvensis* в виде гели оказывают отчетливое

противовоспалительное действие при хроническом артрите, индуцированного адьювантом Фрейнда.

Таблица 2

Изучение лечебного действия геля содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* и ибупрофена на течение адьювантного артрита у белых крыс

Группы	Объем лапки, см ³							
	Исходный		14 день		21 день		28 день	
	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка	правая лапка	левая лапка
Контроль	0,69±0,02	0,70±0,02	<u>3,09±0,11</u> 2,40±0,10	<u>1,05±0,07</u> 0,35±0,05	<u>3,01±0,12</u> 2,32±0,11	<u>1,17±0,08</u> 0,47±0,06	<u>2,96±0,15</u> 2,27±0,14	<u>1,31±0,08</u> 0,61±0,06
P			<0,001	<0,01	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001
Convolvulus arvensis - 5%	0,71±0,03	0,69±0,03	<u>3,05±0,14</u> 2,34±0,13	<u>1,09±0,09</u> 0,40±0,08	<u>2,42±0,15</u> 1,715±0,13	<u>1,11±0,07</u> 0,42±0,06	<u>2,28±0,17</u> 1,57±0,16	<u>1,15±0,06</u> 0,46±0,06
P			<0,001	<0,01	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001
P₁			>0,05	>0,05	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05
Ибупрофен - 5%	0,73±0,03	0,71±0,04	<u>3,00±0,16</u> 2,27±0,14	<u>1,12±0,10</u> 0,41±0,08	<u>2,49±0,15</u> 1,76±0,13	<u>1,15±0,10</u> 0,44±0,08	<u>2,35±0,14</u> 1,62±0,12	<u>1,19±0,07</u> 0,48±0,05
P			<0,001	<0,02	<0,001	<0,02	<0,001	<0,002
P₁			>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02	>0,05

ВЫВОДЫ

1. Гель, содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* при профилактическом применении по своей противовоспалительной активности несколько превосходит гель ибупрофена при хроническом артрите, индуцированном адьювантом Фрейнда.

2. Гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* при лечебном использовании оказывает отчетливое противовоспалительное действие и в этом отношении не уступает ибупрофену.

REFERENCES

1. Ульянина Л.Р., Залялютдинова Л.Н, Гайнетдинова А.Н. Сравнительная оценка эффективности экспериментальной терапии адьювантного артрита у крыс новым аминокислотным комплексом лития и метотрексатом. //Современные проблемы науки и образования. -2015. -№4. <https://science-education.ru/ru>).
2. Лиля А.М. Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней //Русский медицинский журнал.-2006.-№5.-С.1033-1039.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: руководство для врачей.-2-е изд., перераб.и доп.-СПб.:ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2005. - С. 520.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - гл.12. – С. 290.
5. Орловская И.А., Цырендоржиев Д.Д., Щелкунов С.Н.

Ревматоидный артрит: лабораторные модели заболевания // Медицинская иммунология. -2015, -Т.17, №3, - С. 203.

6. Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты-собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога // Российский медицинский журнал.-2020. -№6. - С. 2.

7. Bendele ,A. Sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of ar thritis. /A.Bendele // ArthritisRheum. -1999.—Vol.42. -P. 498.

8. Волеева И.Х., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. Антиоксидантная активность ксимедона на модели хронического аутоиммунного воспаления // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2016. –Том 79, №1. - С. 33.

9. Иванова Е.А. Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние гемантана в лекарственной форме для наружного применения на вызванный полным адьювантом Фрейнда воспалительный процесс у крыс //Экспериментальная и клиническая фармакология. -2019. –Том 82, №4. - С. 23.

10. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М.: Медицина, 1980. – С. 208.

11. Громыко М.В., Грицук А.И. Экспериментальные модели ревматоидного артрита. // Проблемы здоровья и экологии (ГомМУ). - 2012. - №2 (32). - С. 115.