

**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОВОЇ
(*TANACETUM PARTHENIUM* L.) НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ,
МОДЕЛЬОВАНОГО АД'ЮВАНТОМ ФРЕЙНДА У ЩУРІВ****Ключові слова:** хронічне запалення, експериментальний ад'ювантний артрит, протизапальна дія, густий екстракт маруни дівової (*Tanacetum parthenium* L.)I. V. KYRYCHENKO (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),O. Ya. MISCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)*National Pharmaceutical University, Kharkiv***ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE EXTRACT OF MARUNA VIRGIN
(*TANACETUM PARTHENIUM* L.) ON THE MODEL OF CHRONIC INFLAMMATION
MODELED BY THE FREUND' ADJUVANT IN RATS****Key words:** chronic inflammation, experimental adjuvant arthritis, anti-inflammatory action, thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb

Ревматоїдний артрит (РА) є глобальною хворобою, поширеною в усьому світі, незалежно від раси, статі, етнічної приналежності, національності, віку [1]. Поширеність РА становить 460 випадків на 100 тис. населення [2]. Актуальність проблеми РА зумовлена й соціальним аспектом, а саме високою частотою поширеності цієї хвороби у популяції з типовим розвитком у хворих тимчасової та стійкої непрацездатності [3, 4]. РА характеризується запаленням та набряком синовіальної оболонки суглоба з подальшим руйнуванням суглобових структур. Пацієнти з активним РА також мають системне запалення, яке пов'язане з різними супутніми захворюваннями, перш за все серцево-судинними, які сприяють підвищенню захворюваності та смертності в цій групі порівняно зі загальною популяцією. Механізми, що лежать в їх основі, залежать від цитокінів та інших циркулюючих імунних компонентів [5, 6]. РА асоціюється також із метаболічним синдромом, психосоціальним дефіцитом, включаючи психіатричні захворювання, остеопорозом і збільшенням захворюваності на рак. Біль, втома та інвалідність, пов'язані з РА, призводять до значного зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [7, 8].

Системне запалення та аутоімунні реакції за РА починаються задовго до початку виявленого запалення суглобів. Запалення у разі РА також пов'язане з характерними змінами мезенхімальної тканини. Фібробластоподібні синовіоцити, які зазвичай знаходяться в синовіальній кістці, проліферують і змінюють свій фенотип. У запаленій синовіальній клітині контакт між ними і Т-клітинами призводить до індукції різноманітних медіаторів запалення і молекул адгезії, включаючи IL-6, TNF, інтерферон- γ , молекули внутрішньоклітинної адгезії-1 та судинні молекули клітинної адгезії-1. Змінені фібробластоподібні синовіоцити проникають у хрящі суглоба і виробляють різноманітні протеази, які сприяють руйнуванню суглоба [7].

Фармакотерапія РА включає симптоматичне лікування зі застосуванням НПЗП, глюкокортикостероїдів та лікування, що модифікує захворювання [7, 8]. Незамінними засобами симптоматичного лікування РА залишаються НПЗП. Це зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо знеболювання та зниження запальних процесів. Однак, систематичний і, нерідко, безконтрольний прийом препаратів цієї групи спричиняє розвиток важких ускладнень, що суттєво підвищує летальність пацієнтів із РА. Вибір НПЗП для лікування захворювань суглобів також обмежується їх хондротоксичністю [7].

Незважаючи на значні досягнення та наявність широкого асортименту протизапальних засобів, вдосконалення фармакотерапії захворювань опорно-рухового апарату залишається актуальним завданням фармакології. Одним із напрямів вирішення цієї задачі є пошук та розроблення засобів із протизапальними та хондропротекторними властивостями на основі рослинної сировини [9]. З цієї точки зору привертає увагу маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), родини Айстрові (*Asteraceae*). Основними показаннями до застосування трави маруни дівочої у народній медицині є мігрень, гінекологічні захворювання та запальні захворювання сполучної тканини [10]. Хімічний склад маруни дівочої представлений фенольними сполуками – гідроксикоричними кислотами (хлорогенова, дикафеоліхінна, цикорієва та ін.), флавоноїдами, сесквітерпеновими лактонами (партенолід, артеканін, хризантемін та ін.), ефірними оліями (камфора, камфен, р-цимен, борніл ацетат та ін.) – біологічно активними сполуками з потенційними протизапальними та аналгетичними властивостями [10].

Визначені у попередніх дослідженнях (неопубліковані дані) виразні протизапальні та аналгетичні властивості маруни дівочої екстракту густого (ЕМД), що був отриманий науковцями Національного фармацевтичного університету, стали підґрунтям для дослідження його ефективності за умови експериментального ад'ювантного артрити у щурів.

Мета цієї роботи – дослідити ефективність густого екстракту з трави маруни дівочої за умови хронічного запалення (ад'ювантного артрити) у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Для планування досліджень було використано основні принципи концепції Quality by design [11]. Модель ад'ювантного артрити є найпоширенішою в експериментальній фармакології моделлю системного запалення, яке супроводжується ураженням тканин суглобів, і найбільш близько відтворює патогенез і морфофункціональні зміни у разі колагенових захворювань у людей [12, 13]. Враховуючи це, у дослідженні було використано саме цю експериментальну модель.

Маруни дівочої екстракт густий (ЕМД) було отримано та стандартизовано науковцями НФаУ в умовах фітохімічної лабораторії під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Гонтової Т. М. з трави маруни дівочої [14, 15, 16].

Досліди здійснено на білих нелінійних щурах-самцях, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції зі захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.). Проект плану дослідження було схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 25.06.2021 р.).

Тварин утримували відповідно до діючих правил по пристроях, обладнанню та віварію за температури повітря в приміщенні 21–24 °С, вологості не більше 60–65%, на стандартному харчуванні та воді – *ad libitum*. Перед початком експерименту щури проходили акліматизацію упродовж 7 діб в умовах кімнати для проведення випробувань.

Протизапальні властивості ЕМД досліджували на моделі ад'ювантного артрити (АДА). Як препарат порівняння (ПП) використовували відомий НПЗЗ «Диклофенак натрію» (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», серія EG30919), який виявляє виразну протизапальну і аналгетичну дію та є найбільш вживаним неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

Ад'ювантний артрит спричинювали 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 підшову правої задньої кінцівки щурів введення ПАФ повторювали [8].

Тварин було розподілено на 4 групи по 9 щурів у кожній, в інтактній групі було 6 тварин: 1 група – інтактні тварини, фізіологічний контроль (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК) – тварини, яким на тлі патології вводили дистильовану воду в дозі 1 мл/100 г; 3 група – тварини, яким на тлі патології вводили тест-зразок ЕМД у дозі 50 мг/кг; 4 група – тварини, яким на тлі патології вводили ПП «Диклофенак натрію» у середньоефективній дозі 8 мг/кг [17]. Враховуючи тяжкість патології, досліджувані екстракт дослідним тваринам вводили у максимально ефективній дозі 50 мг/кг, яку визначено у результаті скринінгу на моделі гострого карагенінового запалення. Досліджувані засоби вводили з 1-го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу: ЕМД у вигляді водного розчину, препарат порівняння – у вигляді 1%-ї суспензії крохмалю.

Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометра LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) та виражали у мл витисненої рідини під час занурення пошкодженої лапи тварини у колбу пристрою. Про ефективність досліджуваних тест-зразків (ТЗ) судили за здатністю зменшувати набряк ураженої лапи порівняно з тваринами із групи ПК у динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення другої дози ПАФ у праву лапу. Антиексудативну активність (АЕА) досліджуваних засобів оцінювали за здатністю зменшувати набряк ураженої стопи, виражали у відсотках (%) зниження набряку порівняно з тваринами із групи позитивного контролю. Розрахунки АЕА здійснювали за формулою:

$$АЕА = 100 - (\Delta V_d / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де ΔV_d – приріст об'єму лапи у дослідній групі після введення флогогена;

ΔV_k – приріст об'єму лапи в контрольній групі після введення флогогена.

Інтенсивність запального процесу у щурів оцінювали за показниками периферичної крові – кількістю лейкоцитів, швидкістю зсідання еритроцитів (ШЗЕ) [18], біохімічними показниками сироватки крові – рівнем сіалових кислот і активністю лужної фосфатази (ЛФ) [19]. Рівень сіалових кислот визначали за методом Гесса, який полягає у тому, що в результаті гідролізу безбілкового фільтрату сироватки крові зі складу сіалоглікопротеїнів виділяються сіалові кислоти, які з розчином сульфатної кислоти в льодяній оцтовій кислоті у киплячій водянній бані дають кольорову реакцію. Активність лужної фосфатази визначали в реакції з п-нітрофенілфосфатом [19].

Визначення біохімічних та гематологічних показників здійснювали у два етапи: визначення профілактичної дії ТЗ – на 14-ту добу експерименту (момент генералізованого артрити і власно лікувальна дія – на 28-му (показники периферичної крові) та 30-ту добу (біохімічні показники сироватки крові) експерименту. Вміст С-реактивного білка (СРБ) досліджували відповідно до інструкцій до наборів реактивів виробника (НПЛ «Гранум», м. Харків, Україна).

Статистичний аналіз одержаних даних виконували за допомогою стандартного пакета програм «Statistica v. 6.0» із використанням параметричних (критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних методів (критерії Крускала–Уолліса і Манна–Уїтні). Перевірку на нормальність розподілу даних робили за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Відмінності між групами вважали статистично значущими за рівня $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Незважаючи на відносну умовність патогенезу, морфо-функціональних змін і клінічних проявів, наближених до тих, що спостерігаються у разі колагенових захворювань у людей, модель ад'ювантного артриту є найбільш зручною як для вивчення патогенезу запального ревматоїдного процесу, так і для оцінки дії протизапальних і протиревматичних препаратів за тривалого перебігу патології [12, 13].

Найвиразнішою ознакою початку розвитку АДА, індукованого введенням ПАФ, у гризунів є набряк ураженої кінцівки, що зумовлено запаленням синовіальної оболонки і збільшенням кількості синовіальної рідини [12, 13]. Субплантарне введення ПАФ щурам дослідних груп призводило до розвитку місцевої запальної реакції, яка клінічно виявлялася у вигляді еритематозного набряку ураженої лапи. Як свідчать дані, наведені у табл. 1, розвиток АДА (з 1 по 30 добу спостереження), мав характерну для цієї модельної патології динаміку. Первинну ексудативну реакцію на введення ПАФ відмічали вже у першу добу – з другої години після введення флогогенного агента об'єм стопи щурів з групи позитивного контролю (ПК) перевищував такий у інтактних щурів у 1,7 раза. На 5 добу об'єм стопи щурів збільшився майже у 2 рази відносно цього показника в інтактних тварин. Максимальний набряк лапи тварин із групи ПК реєстрували на 10–15 добу після введення ПАФ. Із 20 доби експерименту виразність набряку дещо знижувалася, але залишалася суттєвою впродовж усього експерименту. Слід зазначити, що у період спонтанного згасання патологічного процесу (20–30 доба) об'єм лапи щурів залишався у 2 рази більшим, ніж у інтактних щурів. Деякі автори зазначають певну стадійність у динаміці розвитку АДА: перший, найбільш високий пік збільшення об'єму лапи реєструється на 6–9 добу, що відповідає гострому періоду перебігу АДА (стадія доклінічних проявів патології), і другий, більш виражений, пік набряку – на 12–14 добу [12, 13]. Проте, у нашому експерименті ми спостерігали поступове наростання набряку, виразність якого досягала плато на 10–15 добу і потім поступово знижувалась. Можливо, обрані нами строки реєстрації (кожна 5-та, а не 3-тя доба, як у інших дослідників) не дали змоги виявити перший пік розвитку набряку.

Під дією досліджуваних засобів виразність набряку значно знижувалася. Проте співставлення одержаних даних у дослідних групах дало змогу встановити деякі відмінності у динаміці терапевтичної дії ЕМД та препарату порівняння. Так, диклофенак натрію як потужний протизапальний засіб чинив виразну антиексудативну дію вже на першу добу спостереження. Під дією препарату об'єм лапи щурів статистично значуще знижувався у 1,3 раза порівняно з ПК (рис. 1). У подальшому виразність антиексудативної дії ПП поступово наростала і з 10–15 доби залишалася достатньо високою до кінця експерименту (рис. 2). Ефективність диклофенаку натрію протягом експерименту у середньому була на рівні 33%.

На відміну від ПП за застосування ЕМД у перші 4 доби статистично значущого зниження виразності набряку не реєстрували, але у чисельному вираженні об'єм лапи у щурів цієї групи був дещо нижчим за значення у тварин з групи ПК. Проте, починаючи з 10 доби (рис. 2) ефективність ЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на стабільно високому рівні – 32%.

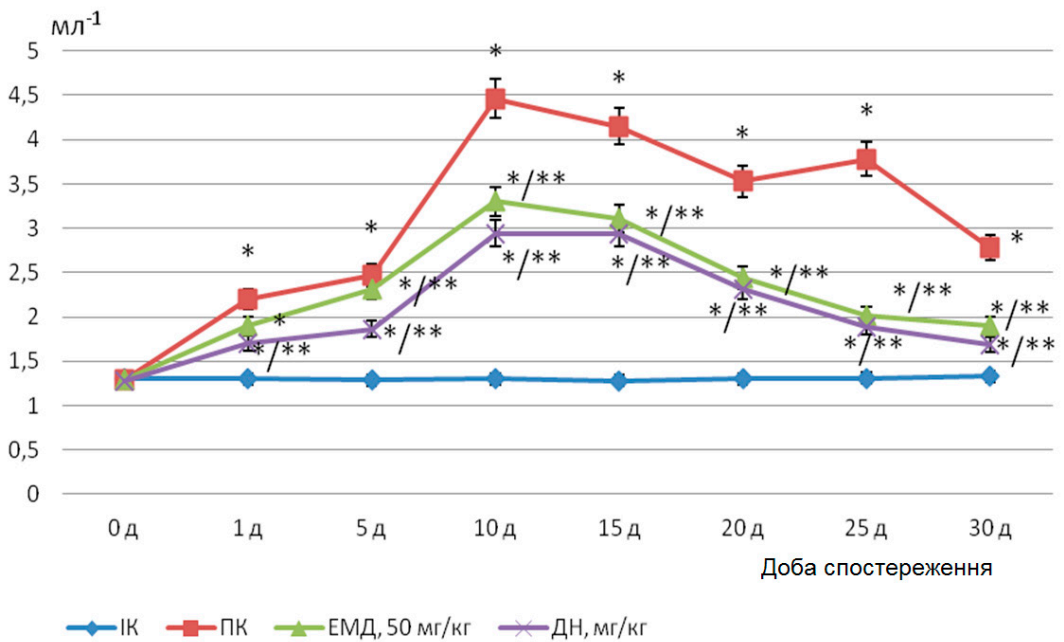


Рис. 1. Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенаку натрію на динаміку розвитку набряку лапи щурів на моделі ад'ювантного артриту:

* – відмінності статистично значущі щодо групи ІК (критерій Манна–Уїтні);
 ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК (критерій Манна–Уїтні)

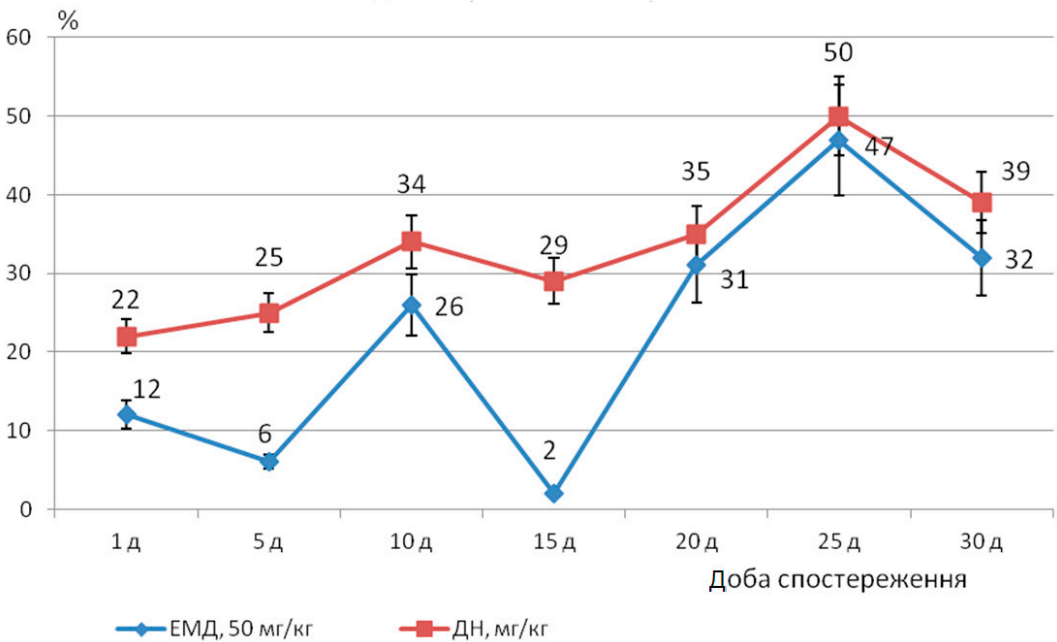


Рис. 2. Динаміка антиексудативної дії маруни дівочої екстракту густого порівняно з диклофенаком натрію на моделі ад'ювантного артриту у щурів:

% – відсоток зниження набряку під дією досліджуваних агентів щодо позитивного контролю

Розвиток патології характеризувався відповідними змінами маркерів запалення (табл. 1). У гострий період АДА (14 доба) порівняно з ІК кількість лейкоцитів збільшувалася у 1,6 раза, швидкість зсідання еритроцитів та вміст СРБ підвищувалися у 2,7 та у 6,5 раза відповідно.

Т а б л и ц я 1

Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенак натрію на показники периферичної крові у щурів на тлі експериментального ад'ювантного артриту, $M \pm m$

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль (ІК), $n=6$	позитивний контроль (ПК), $n=9$	ЕМД, 50 мг/кг, $n=9$	ДН, 8 мг/кг, $n=9$
<i>14 доба</i>				
ШЗЕ, мм/годину	1,58 ± 0,5	4,28 ± 0,32	2,44 ± 0,18*/**	2,50 ± 0,22*/**
СРБ, г/л	5,33 ± 0,42	34,67 ± 3,71*	17,33 ± 2,11*/**	22,00 ± 5,72*/**
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,74 ± 0,15	5,49 ± 0,07	5,48 ± 0,11	5,73 ± 0,14
Лейкоцити, $10^9/л$	10,18 ± 0,52	16,73 ± 0,58*	13,66 ± 0,50**	13,45 ± 0,27**
<i>28 доба</i>				
ШЗЕ, мм/годину	1,50 ± 0,26	3,06 ± 0,21*	1,72 ± 0,16**	1,83 ± 0,28**
СРБ, г/л	5,33 ± 0,42	32,0 ± 4,00*	14,67 ± 2,47*/**	12,00 ± 3,79*/**
Еритроцити, $10^{12}/л$	6,57 ± 0,19	6,72 ± 0,15	6,82 ± 0,11	6,50 ± 0,16
Лейкоцити, $10^9/л$	8,98 ± 1,22	13,56 ± 0,63*	9,87 ± 0,74**	8,58 ± 0,41**

П р и м і т к и: * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК (критерій Ньюмена–Кеулса); ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК (критерій Ньюмена–Кеулса); # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, таблетки Диклофенак натрію; $p < 0,05$.

Поряд із цим спостерігали підвищення маркерів розпаду сполучної тканини – сіалових кислот та лужної фосфатази в 4 і 1,5 раза відповідно (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенак натрію на біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі експериментального ад'ювантного артриту, $M \pm m$

Групи тварин	Показники	
	сіалові кислоти, ммоль /л	лужна фосфатаза, мккат/л
Інтактний контроль (ІК), $n=6$	1,01 ± 0,034	3,66 ± 0,35
Позитивний контроль (ПК), $n=9$	4,05 ± 0,15*	5,63 ± 0,21*
ЕМД, 50 мг/кг, $n=9$	2,18 ± 0,064*/**/#	3,04 ± 0,17**/#
ДН, 8 мг/кг, $n=9$	3,20 ± 0,11*/**	4,11 ± 0,19**

П р и м і т к и: (критерій Ньюмена–Кеулса) * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК; ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК; # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, Диклофенак натрію (ДН); $p < 0,05$.

Аналіз одержаних даних показав, що серед досліджених показників найбільш активно змінюється вміст СРБ. Одержані нами результати узгоджуються з літературними даними, які доводять, що під час розвитку запальних процесів різної природи і локалізації, зокрема РА, у крові швидко та виразно збільшується вміст СРБ та сіалових кислот. Окрім того, відзначається висока кореляція ступеня змін цих показників із клінічною маніфестацією захворювання і стадією його розвитку [18].

На 28 добу експерименту вміст ШЗЕ, СРБ, лейкоцитів, сіалових кислот та лужної фосфатази залишалися високими, водночас інші показники поверталися до норми. Отже, динаміка досліджених показників свідчить про розвиток запальних процесів внаслідок розпаду сполучної тканини, індукованого АДА (табл. 1–2).

Відповідно до одержаних даних, введення ЕМД у дозі 50 мг/кг та ДН у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню не тільки проявів місцевого запалення, а й системного тощо. За застосування досліджуваних засобів вміст лейкоцитів, ШЗЕ та СРБ на 14 добу статистичне значуще знижувався порівняно зі значеннями ПК, але залишався підвищеним щодо значень інтактних тварин. На 28 добу значення досліджуваних показників у групі тварин, яким вводили ЕМД та препарат порівняння, дорівнювали фізіологічним величинам (табл. 1).

Під час дослідження маркерів запалення сполучної тканини було встановлено, що вміст сіалових кислот та лужної фосфатази за застосування ЕМД знижувався до рівня інтактних тварин, що вказувало на уповільнення розпаду сполучної тканини, проте у групі тварин, яким вводили ДН вміст цих показників хоча й був статистично значуще нижчим за такий у групі тварин ПК, але залишався достатньо високим (табл. 2). Одержані результати, ймовірно, пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію, про що свідчить достатньо високий вміст сіалових кислот [7]. Слід зазначити, що ЕМД більш ефективно, ніж ПП впливав на вміст сіалових кислот – за застосування досліджуваного екстракту рівень сіалових кислот був статистично значуще нижчим, ніж у групі тварин, яким вводили ПП Диклофенак натрію.

Таким чином, застосування досліджуваних речовин – ЕМД у дозі 50 мг/кг та ПП диклофенаку натрію сприяло нормалізації всіх гематологічних та біохімічних показників до рівня інтактного контролю, що свідчить про позитивний вплив досліджуваних засобів на місцеві і системні прояви запальної реакції в умовах АДА. За ефективністю ЕМД у дозі 50 мг/кг не поступався ПП Диклофенаку натрію.

Аналіз джерел літератури щодо фармакодинаміки маруни дівочої свідчить, що механізм протизапальної дії ЕМД базується на здатності біологічно-активних сполук, що входять до складу лікарської рослини, блокувати синтез ПГ. Так, партенолід, речовина, виділена з маруни дівочої, здатний специфічно зв'язуватися з інгібуючим ІкВ-кіназним комплексом (ІКК) β , який відіграє важливу роль у цитокін-опосередкованій передачі сигналів у разі запалення [20]. Для партеноліду також було задокументовано інгібування простагландин-синтетази, що свідчить про втручання у кінцеві фази синтезу ПГ [21].

У дослідженні під дією екстракту статистично значуще зниження виразності набряку лапи ми спостерігали лише на 4–5 добу, що вказує на менш виразний вплив ЕМД порівняно з диклофенаком натрію, на утворення простагландинів. Проте у подальшому вираженість ефекту ЕМД досягала рівня диклофенаку натрію – потужного неселективного інгібітора ЦОГ. З нашої точки зору, найбільш ймовірно, що механізм протизапальної дії досліджуваного ЕМД окрім пригнічення синтезу ПГ включає вплив на прозапальні цитокіни та здатність відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи, що потребує додаткових досліджень. Окрім того, не виключено й імуносупресивний ефект ЕМД щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку автоімунних захворювань, яким є АДА, за рахунок продукції ІЛ-10 та, ймовірно, інших цитокінів.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що досліджуваний ЕМД у дозі 50 мг/кг на моделі АДА у щурів виявляє виразну протизапальну дію (пригнічує рівень основного показника запалення – СРБ у 2 рази, знижує вміст маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та ЛФ у 1,9

раза відносно тварин ПК) та за ефективністю не поступається ПП Диклофенаку натрію, що зумовлює його перспективність для подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Висновки

1. Досліджуваний густий екстракт із трави маруни дівочої на моделі ад'ювантного артриту у щурів виявляє виразну протизапальну дію, про що свідчить зниження величини набряку, рівня основного показника запалення – С-реактивного білка, а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та лужної фосфатази.

2. За ефективністю густий екстракт з трави маруни дівочої не поступається препарату порівняння Диклофенаку натрію, що зумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Список використаної літератури

1. *Safiri S., Kolahi A. A., Hoy D. et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – V. 78. – P. 1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
2. *Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al.* The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatol. Int.* – 2021. – V. 41, N 5. – P. 863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>
3. *Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B.* Rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 2016. – V. 388. – P. 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
4. *Zou S. R.* Five Balances in the Management of Rheumatoid Arthritis // *J. Biosci. Med.* – 2017. – V. 5. – P. 10–21. <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.59002>
5. *Catrina A. I., Svensson C. I., Malmstrom V. et al.* Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis // *Nature Rev. Rheumatol.* – 2017. – V. 13. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>
6. *Firestein G. S., McInnes I. B.* Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity.* – 2017. – V. 46, N 2. – P. 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
7. *Radu A.-F., Bungau S. G.* Management of rheumatoid arthritis: An overview // *Cells.* – 2021. – V. 10. – P. 28–57. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
8. *Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – V. 79. – P. 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
9. *Hajja G., Bahlouli A.* Medicinal plants in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis // *MOJ Bioequiv. Availab.* – 2018. – V. 5, N 1. – P. 60–64. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2018.05.00084>
10. *Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V.* Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Rev.* – 2011. – V. 5, N 9. – P. 103–110. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79105>
11. *Ляпунов М., Безугла О., Підпружников Ю. та ін.* СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.0: 2011. «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8)» / Видання офіційне. – Київ: МОЗ України, 2011. – 42 с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
12. *Serra C. I., Soler C.* Animal models of osteoarthritis in small mammals // *Vet. Clin. Exot. Anim.* – 2019. – V. 22. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.004>
13. *Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S.* Experimental animal models for rheumatoid arthritis // *Immunopharmacology and immunotoxicology.* – 2018. – V. 40, N 3. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>
14. *Гонтова Т. М., Котова Е. Е., Кириченко І. В. та ін.* Перспективи комплексного використання трави маруни дівочої для створення екстрактів з анальгетичною та протизапальною дією. Сучасна фармація: історія, реальність та перспективи розвитку: Мат. науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 вересня 2019 р., у 2 т. / Ред. А. А. Котвіцька та ін. – Харків: НФАУ, 2019. – Т. 1. – С. 279–280.
15. *Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я. та ін.* Засіб з протизапальною дією: Пат. 140385 України № u 2019 07427; Заявл. 04.07.2019; Опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4.
16. *Hordiei K., Gontova T., Kotova E. et al.* Research on the chemical composition and standardisation of the feverfew thick extract. «Sciences and Practice», 10th International Pharmaceutical Conference November 15, 2019 – Kaunas, Lithuania, 2019. – P. 32. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21548>
17. *Міщенко О. Я., Котвіцька А. А.* Фармакологічна ефективність емульсії анальбену на моделі ад'ювантного артриту у щурів // *Вісн. фармації.* – 2001. – Т. 3. – С. 124–125.
18. *Зупанець І. А., Москаленко В. Ф., Місюрьова С. В. та ін.* Клінічні лабораторні методи дослідження: навч. посіб. – Харків: Вид-во НФАУ Золоті сторінки, 2001. – 178 с.

19. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Ч. 1. – 495 с.

20. Nasuti C., Fedeli D., Bordoni L. Anti-inflammatory, anti-arthritis and anti-nociceptive activities of nigella sativa oil in a rat model of arthritis // *Antioxidants*. – 2019. – V. 8. – P. 342. <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>

21. Kwok B. H., Koh B., Ndubuisi M. I. et al. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase // *Chem. Biol.* – 2001. – V. 8. – P. 759–766. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(01\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(01)00049-7)

References

1. Safiri S., Kolahi A. A., Hoy D. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – V. 78. – P. 1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>

2. Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatol. Int.* – 2021. – V. 41, N 5. – P. 863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>

3. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – V. 388. – P. 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

4. Zou S. R. Five Balances in the Management of Rheumatoid Arthritis // *J. Biosci. Med.* – 2017. – V. 5. – P. 10–21. <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.59002>

5. Catrina A. I., Svensson C. I., Malmstrom V. et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis // *Nature Rev. Rheumatol.* – 2017. – V. 13. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>

6. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity*. – 2017. – V. 46, N 2. – P. 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>

7. Radu A.-F., Bungau S. G. Management of rheumatoid arthritis: An overview // *Cells*. – 2021. – V. 10. – P. 28–57. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>

8. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – V. 79. – P. 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

9. Hajja G., Bahloul A. Medicinal plants in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis // *MOJ Bioequiv. Availab.* – 2018. – V. 5, N 1. – P. 60–64. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2018.05.00084>

10. Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Rev.* – 2011. – V. 5, N 9. – P. 103–110. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79105>

11. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. ta in. ST-N MOZU Nastanova 42-3.0: 2011. «Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICHQ8)» / Vydannia ofitsiine. – Kyiv: MOZ Ukrainy, 2011. – 42 s. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

12. Serra C. I., Soler C. Animal models of osteoarthritis in small mammals // *Vet. Clin. Exot. Anim.* – 2019. – V. 22. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.004>

13. Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S. Experimental animal models for rheumatoid arthritis // *Immunopharmacology and immunotoxicology*. – 2018. – V. 40, N 3. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>

14. Gontova T. M., Kotova E. E., Kyrychenko I. V. ta in. Perspektyvy kompleksnoho vykorystannia travy maruny divochoi dlia stvorennia ekstraktiv z analhetichnoiu ta protyzapalnoiu diieiu. Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku: Mat. naukovo-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoj 20-y richnytsi zasnuvannia Dnia farmatsevtichnoho pratsivnyka Ukrainy, m. Kharkiv, 19–20 veresnia 2019 r., u 2 t. / Red. A. A. Kotvitska ta in. – Kharkiv: NFaU, 2019. – T. 1. – S. 279–280.

15. Gontova T. M., Hordiei K. R., Mishchenko O. Ya. ta in. Zasib z protyzapalnoiu diieiu: Pat. 140385 Ukrainy № u 2019 07427; Zaiavl. 04. 07. 2019; Opubl. 25. 02. 2020, Biul. № 4.

16. Hordiei K., Gontova T., Kotova E. et al. Research on the chemical composition and standartisation of the feverfew thick extract. «Sciences and Practice», 10th International Pharmaceutical Conference November 15, 2019 – Kaunas, Lithuania, 2019. – P. 32. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21548>

17. Mishchenko O. Ya., Kotvitska A. A. Farmakolohichna efektyvnist emulsii analbenu na modeli adiuvantnoho artrytu u shchuriv // *Visn. farmatsii*. – 2001. – T. 3. – S. 124–125.

18. Zupanets I. A., Moskalenko V. F., Misiurova S. V. ta in. Klinichni laboratorni metody doslidzhennia: navch. posib. – Kharkiv: Vyd-vo NFAU Zoloti storinky, 2001. – 178 s.

19. Kamishnykov V. S. Spravochnik po klynyko-byokhymycheskoi laboratornoi dyahnostyke. – Mynsk: Belarus, 2000. – Ch. 1. – 495 s.

20. Nasuti C., Fedeli D., Bordoni L. Anti-inflammatory, anti-arthritis and anti-nociceptive activities of nigella sativa oil in a rat model of arthritis // *Antioxidants*. – 2019. – V. 8. – P. 342. <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>

21. Kwok B. H., Koh B., Ndubuisi M. I. et al. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase // *Chem. Biol.* – 2001. – V. 8. – P. 759–766. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(01\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(01)00049-7)

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

I. В. Кириченко (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),

О. Я. Міщенко (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОВОЇ (*TANACETUM PARTHENIUM L.*) НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, МОДЕЛЮВАНОВОГО АД'ЮВАНТОМ ФРЕЙНДА У ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: хронічне запалення, експериментальний ад'ювантний артрит, протизапальна дія, густий екстракт маруни дівової (*Tanacetum parthenium L.*)

А Н О Т А Ц І Я

Метою роботи було дослідження ефективності густого екстракту з трави маруни дівової за умови хронічного запалення (ад'ювантного артриту) у щурів.

Протизапальні властивості водно-спиртового густого екстракту з трави маруни дівової (ЕМД) досліджували на моделі ад'ювантного артриту (АДА) (0,1 мл ад'юванта Фрейнда (ПАФ) одноразово підшкірно в основу хвоста білим нелінійним шурам-самцям масою 200–220 г). Введення ПАФ повторювали через 7 днів (субплантарно у праву задню кінцівку щурів). Тварин розподілили на 4 групи по 9 щурів у кожній, в інтактній – 6 тварин. Тваринам позитивного контролю (ПК) на тлі патології вводили дистильовану воду (1 мл/100 г). ЕМД (водний розчин, 50 мг/кг) та ДН (1% суспензія крохмалю, 8 мг/кг) вводили з 1-го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу. Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометра LE7500 (PANLAB, Італія) в динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення останньої дози ПАФ. Інтенсивність запалення у щурів оцінювали за показниками периферичної крові, біохімічними показниками – маркерами запального процесу. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою стандартного пакета програм «Statistica v. 6.0». Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Перебіг АДА характеризувався розвитком системного запалення, про що свідчило збільшення кількості лейкоцитів, підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) та вмісту С-реактивного білку. Статистично значуще підвищення рівня ЛФ і сіалових кислот вказують на мембранодеструктивні процеси сполучної тканини. За застосування ЕМД рівень основного показника запалення СРБ суттєво знижувався у 2 рази, вміст маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та ЛФ знижувався у 1,9 раза відносно тварин ПК, що свідчить про позитивний вплив засобу на місцеві і системні прояви запалення за АДА. За ефективністю ЕМД не поступався диклофенаку натрію.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що досліджуваний ЕМД у дозі 50 мг/кг на моделі АДА у щурів виявляє виразну протизапальну дію та за ефективністю не поступається ПП Диклофенаку натрію, що зумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

I. V. Kyrychenko (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),

O. Ya. Mischenko (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)

National Pharmaceutical University, Kharkiv

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE EXTRACT OF MARUNA VIRGIN (*TANACETUM PARTHENIUM L.*) ON THE MODEL OF CHRONIC INFLAMMATION MODELED BY THE FREUND' ADJUVANT IN RATS

Key words: chronic inflammation, experimental adjuvant arthritis, anti-inflammatory action, thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb

А Б С Т Р А К Т

The aim of the study was to investigate the effectiveness of a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb in chronic inflammation (adjuvant arthritis) in rats.

The anti-inflammatory properties of the water-alcohol thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb (ETP) were studied in the model of adjuvant arthritis (ADA) (0.1 ml of Freund's adjuvant (PAF), once subcutaneously at the base of the tail of white nonlinear male rats (body weight 200–220 g). After 7 days, the introduction of PAF was repeated (subcutaneously in the right hind paw of rats). The animals were divided into 4 groups of 9 rats each, in the intact group – 6 animals. Distilled water (1 ml/100 g) was administered to positive control animals (PCs) on the background of pathology. An aqueous solution of ETP (50 mg/kg) and diclofenac sodium (1% starch suspension, 8 mg/kg) were administered from day 1 of the experiment and for four weeks daily intragastrically once daily. The volume of the affected foot (V) was measured using a LE7500 plethysmometer (PANLAB, Italy) in dynamics – at 1, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 days after administration of a permissive dose of PAF. The intensity of inflammation in rats was assessed by peripheral blood parameters, biochemical indicators - markers of the inflammatory process. Statistical analysis of data was performed using the standard software package «Statistica v. 6.0». Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The course of ADA was characterized by the development of systemic inflammation, as evidenced by an increase in the number of leukocytes, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the content of C-reactive protein (CRP). A statistically significant increase in the level of LF and sialic acids indicates membrane-destructive processes in connective tissue. Against the background of ETP significantly decreased the level of the main indicator of inflammation CRP 2 times, the content of markers of destruction of joint tissue – sialic acid and LF decreased by 1.9 times relative to PC animals, indicating a positive effect on local and systemic manifestations of inflammation in ADA. The effectiveness of ETP was not inferior to diclofenac sodium (DS).

Based on the data obtained, it can be concluded that the studied ETP at a dose of 50 mg/kg in the ADA model in rats has a pronounced anti-inflammatory effect and is not inferior to diclofenac sodium, which makes it promising further research as an effective anti-inflammatory agent.

Електронна адреса для листування з авторами: mishchoksana@gmail.com

(Міщенко О. Я.).