

Влияние амитриптилина на развитие хронического аутоиммунного воспаления, вызванного адьювантом Фрейнда.

Научный руководитель – Хазиахметова Вероника Николаевна

Муравьева О.В.¹, Мирякупова С.Н.¹, Джамалбеков А.Р.²

1 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии, Казань, Россия; 2 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Введение

Ревматоидный артрит представляет собой системное воспалительное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением суставов, что приводит к разрушению сустава, хроническим болям, потере функции и инвалидности [4, 5]. Это заболевание поражает примерно 1% население во всем мире [6].

Модель адьювантного артрита используют для оценки противовоспалительной активности потенциальных новых лекарственных средств необходимых для лечения ревматоидного артрита и других хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата [3].

Известно, что некоторые психотропные лекарственные средства проявляют противовоспалительное действие, обусловленное не центральной психотропной активностью, а периферическими компонентами [7]. В связи с этим целью нашего исследования стало изучение противовоспалительной активности антидепрессанта амитриптилина (производное дибензоциклопептадина) на модели хронического аутоиммунного воспаления (адьювантный артрит), вызванного субплантарным введением адьюванта Фрейнда.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 20 беспородных крысах обоего пола массой $220 \pm 10,3$ г. Подопытных животных содержали в условиях вивария (с естественным режимом освещения; при температуре 22-24°С; относительной влажности воздуха 40-50%) с использованием стандартной диеты (ГОСТ Р 50258-92) [1]. Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в РФ [2], а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986) [9]. Исследование было одобрено локальным Этическим Комитетом.

Отек вызывали субплантарной инъекцией (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу крысы 0,1 мл полной суспензии адьюванта Фрейнда (Freund's Adjuvant, complete - cell suspension, Sigma-aldrich). Выраженность отека оценивали путем измерения объема лап животных с помощью плетизмометра 37140 (UgoBasile, Италия) [8]. Измерения задней правой лапы производили до индукции отека (исходный объем), через 2, 5, 8, 11, 15, 18, 20 дней после субплантарного введения адьюванта Фрейнда. Интенсивность вторичного артрита оценивали по изменению объема контралатеральной (задней левой) лапы крыс до индукции отека (исходный объем) и через 2, 5, 8, 11, 15, 18, 20 дней после субплантарного введения адьюванта Фрейнда. Интенсивность отека оценивали по проценту прироста объема лапы. Объем лапы животного до введения адьюванта Фрейнда, считали исходным и принимали за 100%. % прироста объема лапы = [(объем после введения адьюванта Фрейнда в соответствующий момент времени - исходный объем) / исходный объем] * 100.

Амитриптилин (Россия) исследовали при длительном лечебно-профилактическом введении: лекарственное средство вводили внутривентрикулярно один раз в день с помощью спе-

циального зонда в течение 23 дней (три дня до моделирования отека и 20 дней после введения адьюванта Фрейнда), в дозе 1 мг/кг.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением средней арифметической M , ее стандартного отклонения, результаты представлены как $M \pm \delta$. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t -критерий Стьюдента. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95 % и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждения

Первичный артрит (задняя правая лапа крыс): на 2-й день после субплантарного введения адьюванта Фрейнда, у всех животных на месте инъекции (правая лапа) развилась местная воспалительная реакция, проявляющаяся гиперемией и отеком. Объем задней правой лапы крыс увеличился на 45%, 53%, 53%, 51%, 50%, 50% и 50% соответственно на сроках 2, 5, 8, 11, 15, 18, 20 сутки после введения адьюванта Фрейнда. Максимальное развитие адьювантного артрита у крыс наблюдалось на 5-е и 8-е сутки после индукции отека. Воспалительный процесс сохранялся до 20-го дня исследования и составлял в среднем 50% прироста от исходного объема.

Вторичный реактивный артрит (задняя левая лапа крыс):

Субплантарное введение адьюванта Фрейнда под подошвенный апоневроз задней правой лапы, на 5-й день эксперимента вызывало возникновение у животных воспалительной реакции в виде гиперемии и отека контралатеральной - левой лапы. Объем задней левой лапы крыс увеличивался на 13%, 15%, 20%, 21%, 21% и 15% соответственно на сроках 5-е, 8, 11, 15, 18, 20-е сутки после введения адьюванта Фрейнда. Таким образом, максимальное развитие вторичного адьювантного артрита у крыс наблюдалось на 11-е, 15-е, 18-е сутки после индукции отека.

Амитриптилин при лечебно-профилактическом введении внутрь у крыс усиливал развитие первичного артрита - увеличивал величину отека, вызванного субплантарным введением адьюванта Фрейнда в правую лапу крыс. При наблюдении за интенсивностью первичной воспалительной реакции установлено, что амитриптилин достоверно способствовал увеличению развития артрита на 33%, 33%, 14%, 19%, 20%, 28% на 2-е, 5, 8, 11, 15, 20 сутки соответственно по сравнению с контролем.

Однако, введение амитриптилина способствовало снижению интенсивности развития вторичного артрита. Так, на 11-е сутки после введения адьюванта Фрейнда величина отека на левой лапе крыс из группы амитриптилина была на 54% меньше ($8,6 \pm 5,71$), чем в группе контроля ($18,67 \pm 5,64$, $p < 0,05$). На других сроках амитриптилин достоверно не влиял на интенсивность развития вторичного артрита.

Выводы

Таким образом, амитриптилин в дозе 1 мг/кг при лечебно-профилактическом введении внутрь на модели хронического аутоиммунного воспаления лап крыс, вызванного адьювантом Фрейнда, способствовал усилению интенсивности первичной воспалительной реакции и подавлял развитие вторичного артрита.

Источники и литература

- 1) ГОСТ Р 50258 – 92 Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.
- 2) Об утверждении правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. N 708н: зарегистр. в Минюсте Рос. Федерации 13 октября 2010 г. N 18713 // Рос.газ. – 2010. – 22 октября.

- 3) А. Н. Миронов, Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М: 2012. Т.1. 940 с.
- 4) Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2006. V. 36. P.182–188.
- 5) Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2010. V. 376. P.1094–1108.
- 6) Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis// Nature. 2003. V. 423. P. 356–361.
- 7) J.Sawynok, M.J. Esser, A.R. Reid, Pain (Netherlands), 82(2), 149-158 (1999)
- 8) Ialenti A. , Ianaro A. , Monaco S. , DiRosa M.,Eur. J. Pharmacol.,211(4), 177-182 (1992)
- 9) Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». – 1986 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.lawmix.ru/abro.php?id=11036> (дата обращения: 29.04.2014).