

Литература/References

1. Chukir T., Liu Y., Farooki A. Antiresorptive Agents' Bone-protective and Adjuvant Effects in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. <https://doi.org/10.11/bcp.13834>
2. McGowan K., McGowan T., Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*. 2018;24(4):527-536. <https://doi.org/10.11/odi.12708>
3. Stavropoulos A., Bertl K., Pietschmann P., Pandis N., Schiødt M. [et al.]. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29(Suppl 18):54-92. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.007>
4. Sirak S. V., Shchetin E. V. Prevention of complications in patients suffering from pathological mandibular fractures due to bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Research Journal Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*. 2015;6(5):1678-1684
5. Favia G., Tempesta A., Limongelli L., Crincoli V., Piattelli A. [et al.]. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *American Journal of Case Reports*. 2015;16:621-6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.894162>
6. Sanchis J. M., Bagán J. V., Murillo J., Díaz J. M., Asensio L. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence International*. 2014;45(9):769-77. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a32243>
7. Giovannacci I., Meleti M., Manfredi M., Mortellaro C., Greco Lucchina A. [et al.]. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(3):697-701. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002564>
8. Rao N. J., Wang J. Y., Yu R. Q., Leung Y. Y., Zheng L. W. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *BioMed Research International*. 2017;2017:1560175. <https://doi.org/10.1155/2017/1560175>
9. Hoff A. O., Toth B., Hu M., Hortobagyi G. N., Gagel R. F. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1218:47-54. <https://doi.org/10.11/j.1749-6632.2010.05771.x>

Сведения об авторах:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пародонтологии; тел.: 84999730241; e-mail: atrushkevichv@mail.ru

Берченко Геннадий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением; тел.: 84999409443; e-mail: gn_berchenko@mail.ru

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии; тел.: 88123386407; e-mail: prof_orekhova@mail.ru

Лобода Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии; тел.: 88123386407; e-mail: ekaterina.loboda@gmail.com

© Коллектив авторов, 2019

УДК 576:615.8:616-091:616-092

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14003>

ISSN – 2073-8137

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЛОВО-СУЛЬФИДНЫХ ПЕЛОИДОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

К. Е. Бадмаева¹, Н. Н. Абушинова¹, Д. Л. Теплый²

¹ Калмыцкий государственный университет им. Б. Б. Городовикова, Элиста, Россия

² Астраханский государственный университет, Россия

ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF SILT-SULPHIDE PELOIDS ON THE EXPERIMENTAL MODEL «ADJUVANT ARTHRITIS» IN RATS

Badmaeva K. E.¹, Abushinova N. N.¹, Teply D. L.²

¹ Kalmyk State University named after B. B. Gorodovikov, Elista, Russia

² Astrakhan State University, Russia

На экспериментальной модели ревматоидного артрита, вызванного у белых беспородных крыс субплантарным введением неполного адьюванта Фрейнда, показаны протекторный и лечебный противовоспалительный эффекты илово-сульфидных пелоидов озера Большое Яшалтинское. Анализ первичной реакции на введение адьюванта и гистологический контроль сустава выявили достоверное снижение степени гиперемии и отека конечности, а также значительную стабилизацию состояния соединительной ткани в области надкостницы у опытных животных, получавших пелоидотерапию, в сравнении с животными контрольной группы.

Ключевые слова: модель ревматоидного артрита, илово-сульфидные пелоиды

On the experimental model of rheumatoid arthritis caused in albino rats by the subplantar administration of incomplete Freund's adjuvant, proved protective and therapeutic anti-inflammatory effects of silt-sulphide peloids of the Lake «Large Yashaltinskoe». Analysis of the primary reaction to the administration of adjuvant and histological control of the joint revealed a significant decrease in the degree of hyperemia and edema of the limb, as well as a significant stabilization of the connective tissue in the periosteum in the experimental animals receiving peloidotherapy, in comparison with the animals of the control group.

Keywords: adjuvant arthritis, silt-sulphide peloids

Для цитирования: Бадмаева К. Е., Абушинова Н. Н., Теплый Д. Л. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЛО-СУЛЬФИДНЫХ ПЕЛОИДОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):152-155. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14003>

For citation: Badmaeva K. E., Abushinova N. N., Teply D. L. ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF SILT-SULPHIDE PELOIDS ON THE EXPERIMENTAL MODEL «ADJUVANT ARTHRITIS» IN RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):152-155. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14003> (In Russ.)

РА – ревматоидный артрит

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием, приводящим к деформации пораженных суставов и выраженному болевому синдрому, значительно ухудшающему качество жизни больных [1, 2]. Заболевание характеризуется интенсивным инфильтративным процессом в синовиальную мембрану сустава иммунных клеток с образованием паннуса – очага гиперплазии соединительной ткани [3, 4, 5]. Синовиальная жидкость пораженного ревматоидным артритом сустава богата нейтрофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами и дендритными клетками, которые, длительно находясь в паннусах и секретируя аутоантитела, протеазы и другие воспалительные медиаторы, приводят к разрушению хрящевой и костной тканей [6, 7, 8].

Фармакотерапия РА направлена на устранение симптоматики: уменьшение боли, активизацию движения в пораженных суставах и продление ремиссии [9, 10]. Препараты первого выбора при РА – иммунодепрессанты и НПВС – оказывают токсическое действие на организм (например, Метатрексат).

Илово-сульфидные пелоиды давно с успехом используются для лечения болезней опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматоидного артрита [9, 11, 12, 13]. Однако их лечебные эффекты часто не оцениваются в чистом виде, так как применяются комплексно вместе с НПВС и иммунодепрессантами [14].

Целью данной работы было изучение влияния илово-сульфидных пелоидов исследуемого озера на выраженность патологической симптоматики при моделировании ревматоидного артрита у крыс с использованием адьюванта Фрейнда.

Материал и методы. Опыты были проведены на белых беспородных крысах-самцах весом 200–250 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Животные были разделены на 5 групп по 10 животных в каждой: интактная, 2 контрольные (профилактический и терапевтический эффекты) и 2 опытные (профилактический и терапевтический эффекты).

Хроническое иммунное воспаление у крыс контрольной и опытной групп моделировали субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл адьюванта Фрейнда (взвесь БЦЖ 2,5 мг/мл в вазелиновом масле). Оценку профилактического дей-

ствия пелоидов проводили на 14-й день, а терапевтического – на 24-й день после введения адьюванта. При изучении первой аппликации теплых пелоидов (опытная группа) или ватного тампона, смоченного в теплом физиологическом растворе (контрольная группа), начинали за 1 день до введения адьюванта и продолжали в течение 14 дней; при изучении второго аналогичные аппликации в контрольной и опытной группах производили начиная с 14-го дня после инъекции адьюванта в течение 11 дней. Первичная реакция – отек конечности, степень эритемы – оценивалась на 3-и сутки после введения адьюванта. Об уменьшении степени воспалительного процесса в пораженной артритом конечности судили по уменьшению ее объема, который измерялся онкометрическим методом на 14-е и 24-е сутки, и данным гистологического контроля – на 24-е сутки после введения адьюванта.

Статистическую обработку данных проводили при помощи LSD-теста сравнения средних величин (модифицированный t-критерий Стьюдента) и U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У животных как контрольной, так и опытной групп на 3-и сутки после моделирования артрита в пораженной конечности отмечались периферическая эдема, покраснение конечности и повышение ее температуры как после укуса пчелы.

У животных контрольной группы, которые не получали аппликации пелоидов, на 14-й день после субплантарного введения адьюванта Фрейнда выявлялся значительный периферический отек – объем пораженной конечности превышал объем конечности интактного животного более чем в 2 раза и составил $3,8 \pm 0,36 \text{ см}^3$ (рис. 1). У животных опытной группы, получавших аппликации пелоидов, наблюдалась аналогичная динамика, однако объем пораженной конечности был несколько меньше, чем в контроле – $2,8 \pm 0,18 \text{ см}^3$ ($p = 0,09$).

На 24-й день у животных контрольной группы происходило некоторое уменьшение гиперемии конечности, однако не сопровождалось уменьшением отека лапы. Кроме того, на поврежденной конечности обнаруживались гнойные изъязвления, болезненная пальпация суставов сохранялась. У животных опытной группы в эти же сроки наблюдалось

значительное уменьшение гиперемии пораженной артритом конечности, гнойные изъязвления были либо незначительными, либо отсутствовали, уменьшался объем конечности (на 45 % меньше, чем в контроле, $p < 0,05$).

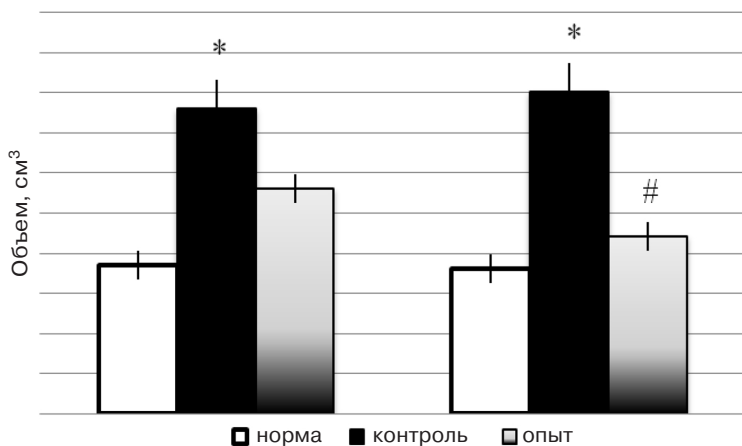
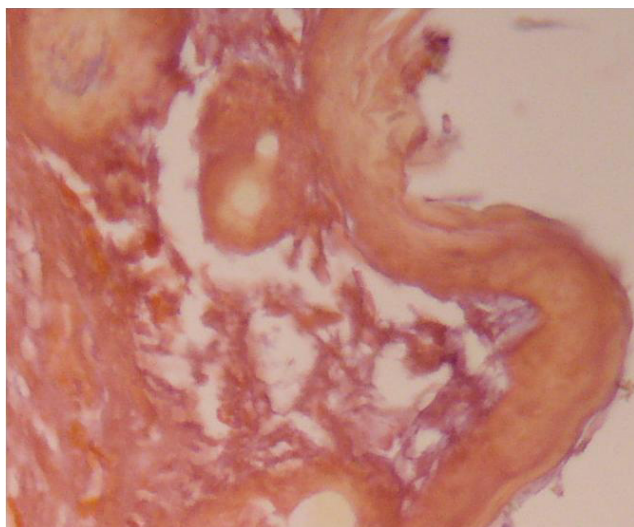


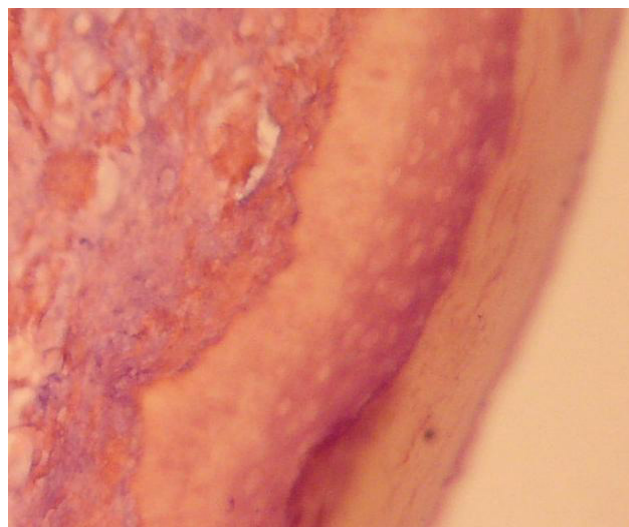
Рис. 1. Изменение объема пораженной артритом конечности при моделировании адьювантного артрита на фоне пелоидотерапии (профилактический и лечебный эффект) на 14-й и 24-й дни моделирования.

* – статистически значимые различия по отношению к норме
– статистически значимые различия по отношению к контролю

Морфологический анализ пораженного артритом коленного сустава проводили на 24-е сутки после введения адьюванта. У животных контрольной группы в суставах и параартикулярных тканях преобладали пролиферативные и фибропластические явления, обнаруживалось воспаление параартикулярных тканей, в которых отмечались признаки васкуляризации, а также диффузной и периваскулярной инфильтрации плазмócитами, лимфоцитами и макрофагами. Фиксировались признаки фокальной резорбции коллагеновых волокон. Это связано с накоплением в синовиальной области тучных клеток, продуцирующих гистамин и другие провоспалительные факторы. Синовиальная оболочка на всем протяжении отличалась неровной поверхностью по типу небольших выступов, была утолщена, что объясняется гиперплазией фибробластоподобных синовиоцитов, повышенной васкуляризацией и инфильтрацией воспалительными клетками. Суставной гиалиновый хрящ, покрывающий поверхность сустава, имел тусклую окраску, его края были узурированы. У 5 животных из 10 отмечались признаки потери хрящевой ткани (уменьшение числа хондроцитов) вследствие ее замещения собственно рыхлой волокнистой соединительной тканью. По краям суставных мышечков большеберцовой кости отмечались единичные остеофиты (рис. 2А).



А



Б

Рис. 2. Гистологический контроль изменения состояния сустава на модели «Адьювантный артрит» при пелоидотерапии (24-й день): А – контроль; Б – опыт (окраска гематоксилин-эозином, $\times 600$). Пояснения в тексте

У животных опытной группы, которые получали пелоидотерапию, при проведении морфологического анализа также отмечались признаки воспалительного процесса, меньшей интенсивности по сравнению с контролем. Так, в параартикулярных тканях не обнаруживалось признаков значительной васкуляризации, фиксировалась меньшая инфильтрация иммунными клетками, что внешне выражалось в меньшем отеке лапы животного. Синовиальная оболочка у большинства животных не имела признаков воспаления, хотя в двух случаях фиксировался мелкоочаговый фиброз стромы. По поверхности хряща не наблюдалась потеря хондроцитов, на всем протяжении хрящ был гладким, лишь по краям имелись шерохо-

ватости. Признаков узурации хряща и кости не наблюдалось. Коллагеновые волокна не обнаруживали повышенной эозинофилии, признаки разволокнения не наблюдались (рис. 2Б).

Заключение. Таким образом, пелоидотерапия устраняла (лечебный эффект) признаки острого крупноочагового воспаления в коленном суставе животного, потерю хрящевой и костной ткани суставом и васкуляризацию параартикулярных тканей и синовия, что особенно важно при лечении ревматоидного артрита [15, 16]. Вопрос о механизмах противовоспалительного эффекта илово-сульфидных пелоидов озера Большое Яшалтинское остается открытым.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в соответствии с требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Курбанов В. А. Влияние преформированного препарата из желтой глины в сравнении с лечебной грязью озера «Тамбукан» на течение адьювантного артрита. *Курортная медицина*. 2014;(4):31-36. [Kurbanov V. A. Vlijanie preformirovannogo preparata iz zheltoj gliny v sravnenii s lechebno jgrjaz'ju ozera «Tambukan» na techenie ad'juvantnogo artrita. *Kurortnaja medicina*. – *SPA Medicine*. 2014;(4):31-36. (In Russ.)].
2. Боголюбов В. М., Сидоров В. Д. Физиотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(2):3-11. [Bogolyubov V. M., Sidorov V. D. Fizioterapija v reabilitacii bol'nyh revmatoidnym artritom. *Fizioterapija, balneologija i reabilitacija*. – *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2012;(2):3-11. (In Russ.)].
3. Barnes D. Polyclonal antibody directed against human RANTES ameliorates disease in the Lewis rat adjuvant-induced arthritis model. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(12):2910–2919. <https://doi.org/10.1172/JCI2172>
4. Cozzi F. Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(6):763-766.
5. Gálvez I., Torres-Piles S., Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1687. <https://doi.org/10.3390/ijms19061687>
6. Шевелева Н. И., Минбаева Л. С. Современный взгляд на проблему реабилитации патологии суставов. *Клиническая медицина Казахстана*. 2016;40(2):117-120. [Sheveleva N. I., Minbaeva L. S. Sovremennyy vzglyad na problem reabilitacii patologii sustavov. *Klinicheskaja medicina Kazakhstana*. – *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016;40(2):117-120. (In Russ.)].
7. Karagülle M. Effect of spa therapy with saline balneotherapy on oxidant/antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis: a single-blind randomized controlled trial. *International Journal of Biometeorology*. 2017;61(1):169-180. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1201-4>
8. Wells G. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):954-960. <http://doi.org/10.1136/ard.2007.084459>

9. Ефименко Н. В., Абрамцова А. В., Кайсинова А. С. Изучение иммунологических эффектов нового бальнеологического средства глинофир при адьювантном артрите. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016;93(4):56-59. [Efimenko N. V., Abramcova A. V., Kajsinova A. S. Izuchenie immunologicheskikh effektov novogo balneologicheskogo sredstva glinofir pri ad'juvantnom artrite. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kultury*. – *Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture*. 2016;93(4):56-59. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/kurort2016456-59>
10. Бадалов Н. Г. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы). *Современная ревматология*. 2016;10(3):62-68. [Badalov N. G. Rol nemedikamentoznyh metodov v komplekse meroprijatij po profilaktike i lecheniju osteoporoz (obzor literatury). *Sovremennaja revmatologija*. – *Modern rheumatology*. 2016;10(3):62-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-62-68>
11. Britschka Z. M. N. The efficacy of Brazilian black mud treatment in chronic experimental arthritis. *Rheumatology International*. 2007;28(1):39-45. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0371-0>
12. Chen H. Tibetan medicated-bath therapy may improve adjuvant arthritis in rat. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2009;6(2):211-217. <http://doi.org/10.1093/ecam/nem083>
13. Spilioti E., Vargiami M., Letsiou S., Gardikis K., Sygouni V. [et al.]. Biological properties of mud extracts derived from various spa resorts. *Environmental Geochemistry and Health*. 2017;39(4):821-833. <https://doi.org/10.1007/s10653-016-9852-y>
14. Santos I., Cantista P., Vasconcelos C. Balneotherapy in rheumatoid arthritis – a systematic review. *International Journal of Biometeorology*. 2016;60(8):1287-1301. <https://doi.org/10.1007/s00484-015-1108-5>
15. McInnes I. B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(6):429-432. <https://doi.org/10.1038/nri2094>
16. Paleolog E. M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(3):81-84. <https://doi.org/10.1186/ar575>

Сведения об авторах:

Бадмаева Кермен Евгеньевна, кандидат биологических наук, доцент, проректор по науке и стратегическому развитию; тел.: 88472237142; e-mail: kema.badmaeva@gmail.com

Абушинова Надежда Норминовна, доктор биологических наук, профессор кафедры общей биологии и физиологии; тел.: 88472239002; e-mail: gela55@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3699-4217>

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины; тел.: 88512524995 (доб. 111); e-mail: physiology-agu@mail.ru