

УДК 616.72-002-002.77-092.9:599.323.4.089.843.47]-085.217.34+591.5

ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН І ФЛУОКСЕТИНУ НА ГРУМІНГОВУ ТА РУХОВУ АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ З МОДЕЛЛЮ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Кустов Д.Ю.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Резюме. Статтю присвячено дослідженню поведінки у щурів з моделлю ревматоїдного артриту при його корекції флуоксетином й ембріональними стовбуровими клітинами. Усі застосовані варіанти корекції підвищували поведінкову активність, що була зниженою при ревматоїдному артриті. Ефективнішим виявилось сумісне застосування флуоксетину і стовбурових клітин.

Ключові слова: *грумінг, ревматоїдний артрит, флуоксетин, стовбурові клітини*

Системні аутоімунні захворювання (САЗ) або захворювання дифузної сполучної тканини, до яких відноситься й ревматоїдний артрит (РА), зачіпають багато органів і є, в основному, ураженням сполучної тканини з фібріноїдним некрозом. Аутоантитіла, що утворюються при цьому, реагують з ДНК та іншими ядерними компонентами всіх клітин організму.

Існують клінічні спостереження за хворими на РА та інші САЗ, яким з приводу апластичної анемії або лейкозу виконували трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (СК), що призводило до стійкої ремісії тяжких САЗ, і це обумовило зростання інтересу до вивчення трансплантаційних методів як можливого варіанту базисної терапії САЗ [1].

Останнім часом все більшу увагу науковців привертає протизапальний ефект селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС), який робить перспективними подальші дослідження препаратів цієї групи для застосування у якості засобів базисної терапії РА.

Одним з наслідків розвитку РА є погіршення психічного стану, пов'язане як з больовим синдромом, який спричиняє загальний дискомфорт, так і з токсичним впливом продуктів імунної відповіді на центральну нервову систему (ЦНС). Грумінг, який у тварин належить до поведінки комфорту і має важливе зоосоціальне значення, є чутливим маркером оцінки загального стану ЦНС.

Метою роботи було дослідження можливості корекції грумінгової та рухової активності за допомогою флуоксетину та стовбурових клітин.

Матеріал і методи

Експерименти проводили в лабораторії клінічної і прикладної нейрофізіології ДонНМУ на 50 самцях безпорідних білих щурів, масою від 180 до 300 грамів, які випадково розподілялись на 5 рівноцінних групи (табл. 1.). Для реєстрації показників грумінгу щурів поміщали до біоритмокамери розробки лабораторії клінічної і прикладної нейрофізіології ДонНМУ сумісно з ТОВ „Медтехприбор”. Реєстрацію проводили за власною методикою [2]. Фіксувалась також загальна рухова активність (ЗРА), тобто час переміщення по клітці, виражений у процентному відношенні до загального часу спостереження. Аналіз результатів спостережень проводили з застосуванням програми статистичного аналізу MedStat.

Таблиця 1. Експериментальні групи щурів і умови тестування

Експериментальні групи (стан тварин)	Кількість особин	Умови тестування		
		Терміни тестування, діб	Доза введення	Тип введення
Інтактні	10	1 – 30	—	—
РА-модель	10	15 – 30	1 мг КП, 0,4 мг/кг БСА, 0,1 мл ПАФ	підшкірно, одноразово до різних ділянок тіла
РА+флуоксетин	10	7 – 30	3,2 мг/кг	перорально
РА+СК	10	5 – 30	0,2 мл	внутрішньовенно
РА+СК+флуоксетин	10	5 – 30	0,2 мл+3,2 мг/кг	внутрішньовенно+перорально

Результати та їх обговорення

Застосування усіх варіантів корекції призводило до відновлення рівня значень елементів грумінгової активності, які було знижено у щурів з моделлю РА. Але сумісна медикаментозно-трансплантаційна корекція мала тенденцію відновлювати грумінгову активність, особливо час грумінгу, більш відповідно до норми. Ця ж тенденція наглядно демонструється на прикладі підрахунку загальної кількості грумінгових актів (рис.1).

Таблиця. 2. Основні грумінгові показники у щурів різних експериментальних груп

Групи	Показники грумінгу (М±ДІ)				
	Умивання, е.г.а.	Лизання, е.г.а.	Чухання, е.г.а.	Обтрушування, е.г.а.	Час, с
Інтактні	9,20± 2,34 ¹	7,50± 1,58 ¹	6,80± 1,51	5,00± 1,15 ¹	160,27± 23,86 ¹
модель РА	4,50± 1,18 ²	3,77± 0,96 ²	5,80± 0,98	2,30± 0,85 ²	76,33± 11,10 ²
РА+флуоксетин	9,47± 1,52 ¹	6,23± 1,23 ¹²	7,27± 1,43 ¹	4,10± 1,35 ¹	139,47± 19,24 ¹²
РА+ЕСК	11,00± 2,18 ¹²	8,63± 2,03 ¹²	6,87± 1,44 ¹	5,23± 1,55 ¹	140,60± 21,54 ¹²
РА+флуоксетин+СК	10,30± 1,71 ¹²	7,47± 1,49 ¹	8,03± 1,97 ¹²	4,70± 1,50 ¹	155,63± 18,49 ¹

Примітка: ¹ – $p \leq 0,05$ при порівнянні з щурами зі змодельованим РА, ² – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами, ДІ – довірчий інтервал.

Інтенсивність грумінгу у щурів з РА дещо підвищувалась (рис. 2). Застосування флуоксетину майже не впливало на цей показник, в той час як введення СК навпаки ще більш його підвищувало. Цікавим виявляється те, що сумісне застосування флуоксетину і СК відновлювало початковий рівень інтенсивності грумінгу.

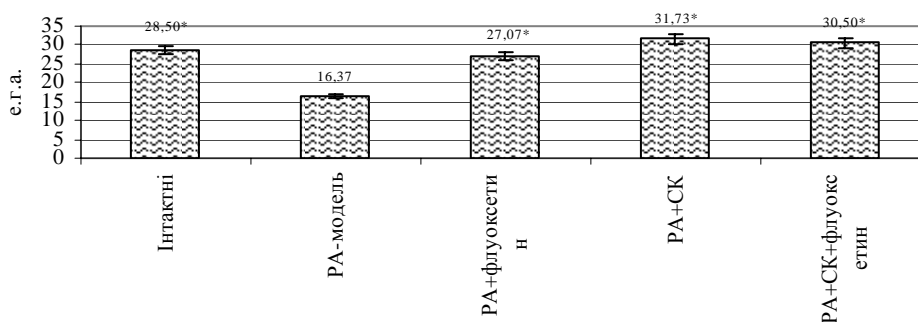


Рис. 1. Зміна загальної кількості грумінгових актів у щурів різних експериментальних груп, * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з тваринами зі змодельованим ревматоїдним артритом

Стосовно відсотка часу грумінгу, усі варіанти корекції підвищували цей показник, але й у даному випадку сумісне використання флуоксетину і СК мало кращий ефект. Рухова активність щурів також більш повноцінно відновлювалась при застосуванні

флуоксетину як окремо, так і з СК. Причому в останньому випадку можна припустити, що дія СК і флуоксетину потенціювалась.

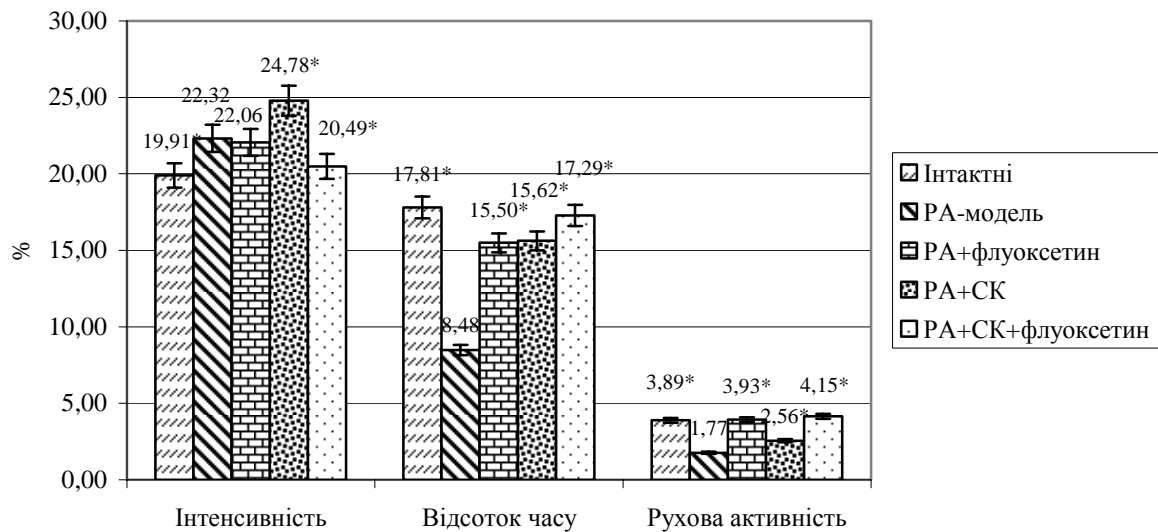


Рис. 2. Зміна інтегративних показників грумінга (інтенсивності та відсотка часу грумінгу), а також показника загальної рухової активності у щурів різних експериментальних груп, * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з тваринами зі змодельованим ревматоїдним артритом

Вищенаведені результати доводять суттєвий вплив моделі РА та використаних варіантів його корекції на поведінку. Наші дані підтверджують результати клінічних спостережень та експериментальних досліджень, які показують, що СІЗЗС притаманна здатність до селективної інгібіції сигналювання toll-like рецепторів (TLR), значного пригнічення продукції прозапальних цитокінів і поліпшення стану хворих з РА [3]. Італійськими дослідниками [4] було показано, що аlogenні мезенхімальні СК після трансплантації проявляють здатність регулювати імунні реакції в організмі тварин з моделями аутоімунних захворювань, пригнічуючи проліферацію Т- та В-лімфоцитів, що дозволяє зробити висновок про можливість успішного використання трансплантації СК в терапії РА.

Висновки

1. Моделювання ревматоїдного артриту призводило до зниження грумінгової і рухової активності.
2. Корекція ревматоїдного артриту флуоксетином і стовбуровими клітинами кордової крові значною мірою відновлювала фізіологічний рівень грумінгу і рухової активності, причому ефективнішим виявилось їх сумісне застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tyndall A. Bone marrow transplantation / A. Tyndall, S. Millikan // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 1999. – 13(4). – P. 719–735.
2. Патент №16150, UA. МКВ: А61В5/00. Спосіб оцінки стану організму тварини. Кустов Д.Ю., Ракша-Слюсарєва О.А., Слюсарєв О.А., Друпп Ю.Г. Заява №u200602422 від 06.03.2006. Друк. 17.07.2006. Бюл. №7.
3. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors / S. Sacre, M. Medghalchi, B. Gregory [et al.] // Arthritis and Rheumatism. –2010. – Vol. 62, Issue 3. – P. 683–693.
4. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis / A. Augello, R. Tasso, S.M. Negrini [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56(4). – P. 1175–1186.

ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ФЛУОКСЕТИНА НА ГРУМИНГОВУЮ И ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС С МОДЕЛЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Кустов Д.Ю.

Резюме. Стаття посвящена дослідженню поведінки крыс з моделлю ревматоїдного артриту при його корекції флуоксетином і ембріональними стволовими клітками. Все примененные варианты корекції підвищали поведінкову активність, знижену ревматоїдним артритом. Найбільше ефективним оказалось совместное применение флуоксетина и стволовых клеток.

Ключевые слова: груминг, ревматоїдний артрит, флуоксетин, стволові клітки

STEM CELL TRANSPLANTATION AND FLUOXETINE INFLUENCE ON THE GROOMING AND MOTOR ACTIVITY OF RATS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL

Kustov D.Yu.

Summary. The article describes behaviour research of rats with rheumatoid arthritis model at its correction with fluoxetine and stem cells. All used variants of correction increase the behavioural activity lowered by rheumatoid arthritis. The combined application of fluoxetine and stem cells appeared to be the most effective intervention.

Key words: grooming, rheumatoid arthritis, fluoxetine, stem cells

Отримано до редакції 12.02.13