

Н. М. Серединська, Л. П. Бабенко, О. С. Суворова, О. М. Величко

Невідомі властивості відомих ліків: вплив монтелукасту на процеси перекисного окиснення ліпідів і структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів за ад'ювантного артриту

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

*Ключові слова: експериментальний
ревматоїдний артрит, монтелукаст,
перекисне окиснення ліпідів,
мікрів'язкість мембран еритроцитів*

Монтелукаст – антилейкотрієновий препарат, селективний блокатор лейкотрієнових рецепторів. З цими рецепторами взаємодіють, зокрема, цистеїніллейкотрієни (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), що є потужними ейкозаноїдами запалення. Їх називають проастигматичними медіаторами через здатність спричинювати такі реакції, як бронхоспазм, виділення мокротиння, підвищення проникності судинної стінки й збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст вибірково з високою хімічною спорідненістю зв'язується саме з $CysLT_1$ -рецепторами дихальних шляхів, усуваючи можливість взаємодії з ними цислейкотрієнів, завдяки чому проявляється його ефективність у пацієнтів з бронхіальною астмою. Крім того, доведено його ефективність за сезонного й алергічного риніту [1].

Наукові дослідження свідчать, що монтелукаст знижує секрецію $IL-6$, $IL-8$, металопротеїназ ММР-3 і ММР-13 у фібробластоподібних синовіоцитах, яка індукована $IL-1\beta$, що призводить до зниження активності запального

процесу [2–5]. Механізм протизапальної дії монтелукасту пов'язаний з послабленням фосфорилування $IkBa$, деградації $IkBa$, ядерної транслокації $p65$ і активності $NF-\kappa B$ для експресії репортерного гена люцифери у фібробластоподібних синовіоцитах [6].

Зважаючи на виявлені властивості монтелукасту, були обґрунтовані стратегічні підходи до лікування ревматоїдного артриту (РА) як аутоімунного хронічного запального процесу, що супроводжується потужною секрецією прозапальних цитокінів. Нині проводиться низка клінічних досліджень для накопичення відомостей щодо ефективності та безпечності монтелукасту за самостійного та комбінованого застосування (зокрема, з хворобомодифікуючими та нестероїдними протизапальними препаратами) у пацієнтів з РА, з остеоартритом тощо. Повідомляється, що на тлі застосування монтелукасту значно знижується активність РА за покращання якості життя, що характеризується зменшенням больового відчуття, тривалості ранкової скрутості [7]. Ефективність монтелукасту як протиревматичного засобу досліджується на тваринах, різних тканинах та органах [8].

Проте механізми дії монтелукасту за РА, що не пов'язані з безпосереднім

впливом на ліпоксигеназний цикл перетворення арахідонової кислоти, не з'ясовані. Монтелукаст, крім протизапальної активності, проявляв антиоксидантну дію в дослідях на тканинах та органах [2].

Продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є повноправними медіаторами запалення. Вони ушкоджують мембрани клітин, спричиняють структурні зміни білкових і ліпідних компонентів, що призводить до порушень трансмембранного перенесення іонів, електролітного балансу клітин, втрати мембранних рецепторів і, нарешті, до деструктивних змін тканин через порушення низки ланок метаболізму та функції органів. Тому вільнорадикальна дестабілізація біосистем корелює з тяжкістю клінічних проявів патології. За розвитку патологічного процесу активація ПОЛ виснажує антиоксидантні ресурси клітин й організму в цілому. Саме інтенсивність ПОЛ може значною мірою відображати й характеризувати гостроту, тяжкість, особливості перебігу захворювань у тварин і людини, а також ефективність лікувальних заходів.

Активація ПОЛ є ланкою патогенезу, зокрема імунних запальних процесів, таких як РА [9, 10]. Це робить доцільним і патогенетично обґрунтованим вивчення стану ПОЛ і антиоксидантного захисту за РА та пошуку антиоксидантних властивостей у лікарських засобів, що застосовують у терапії інших патологій.

Мета дослідження – вивчити вплив монтелукасту на процеси ПОЛ і структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів за експериментального РА.

Матеріали та методи. Тест-система: білі нелінійні щури. Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною

масою ($165,27 \pm 3,58$) г, яких утримували на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води. Після акліматизації тварин (14 діб) методом випадкової вибірки відібрано 30 щурів (група інтактних тварин – позитивний контроль), яких утримували в лабораторному приміщенні в клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води впродовж того самого терміну, що й тварин інших груп. Експериментальний РА (ад'ювантний артрит; АА) у тварин дослідних груп моделювали за підшкірного введення повного ад'юванту Фрейнда в підшовну частину задньої кінцівки (лівої) щура, що, за даними літератури, є одним із найадекватніших агентів для відтворення згаданого патологічного стану [11–13].

Одна з дослідних груп – це група негативного контролю, до якої входили неліковані щури з АА. Щурам іншої дослідної групи на тлі АА щоденно, 1 раз на добу внутрішньошлунково вводили монтелукаст через спеціальний металевий зонд у 1 % крохмальному зависі в дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварини (терапевтична доза, що визначена для щурів з урахуванням видової чутливості) упродовж 59 діб. Уведення препарату розпочинали за три доби до індукції запального процесу. Тривалість спостереження за введенням препарату – 59 діб – зумовлена тривалістю різних фаз запального процесу. Після цього методом цервікальної дислокації хребців проводили знеживлення тварин і найшвидшу декапітацію, за якої забирали кров для отримання еритроцитів. Правила евтаназії й утилізації загинблих тварин відповідали вимогам умов доклінічної практики, а всі експериментальні процедури проводили

відповідно до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях [14]. Комітет з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» затвердив експериментальні процедури за темою (протокол від 27.12.2022 № 01/12/22).

Інтенсивність процесів ПОЛ у мембранах еритроцитів щурів оцінювали за кількістю накопичених вторинних молекулярних продуктів, що утворюються внаслідок руйнування гідропероксидів поліненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду (МДА) та інших низькомолекулярних діальдегідів за умов індукованого аскорбатом (АЗП) ПОЛ за 2 год інкубації по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і представлена значенням вмісту ТБК-активних продуктів у нмоль на 1 мг протеїну за 2 год інкубації [15].

Активність каталази (КФ 1.11.1.6), одного з центральних ферментів антиоксидантного захисту, визначали за методом, що базується на вимірюванні концентрації H_2O_2 , який не розщепився після його інкубації з гемолізатом еритроцитів, забарвленого в результаті реакції з молібдатом амонію за довжини хвилі 410 нм [16, 17]. Вона визначена в ммоль H_2O_2 /хв на 1 мг протеїну.

Відомо, що за дефіциту глутатіону порушується баланс окисних і відновних реакцій у клітинах у бік надлишкового утворення вільних радикалів, що призводить до ушкодження життєво важливих молекул – білків, фосфоліпідів мембран, нуклеїнових кислот і, як наслідок, підвищення ризику розвитку онкологічних захворювань, патологій, пов'язаних із запаленням, порушень метаболізму

тощо. Саме глутатіон має потужний відновлювальний і детоксикаційний потенціал. Система глутатіону зв'язує вільні радикали, відновлює перекиси, а також продукти перекисного окиснення макромолекул, запобігаючи тим самим їхньому подальшому ушкодженню.

Визначення кількості відновленого глутатіону в гемолізаті еритроцитів відбувалося за реакцією взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5'-дитіобіс-(2-нітробензойною кислотою за pH 8,0, у результаті якої утворюється тіонітрофенільний аніон, що поглинає за довжини хвилі 412 нм [17, 18]. Кількість відновленого глутатіону наведено в мкмоль GSH/г протеїну.

Структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів визначали (після триразового їхнього відмивання від плазми та білих клітин крові центрифугуванням у десятиразовому об'ємі фізіологічного розчину) методом флуоресцентного зондування за наступними показниками:

- коефіцієнт ексімеризації F_e/F_m (у. о.) зонда пірен у мембранах еритроцитів всередині значення по всій мембрані ($\lambda_z = 334$ нм, де (λ_z – довжина хвилі, на якій збуджується флуоресценція) на різних фазах лікування;

- полярність оточення зонда пірен у мембранах еритроцитів.

Коефіцієнт ексімеризації (F_e/F_m , де F_e – інтенсивність флуоресценції ексімерів пірену ($\lambda_z = 475$ нм), а F_m – інтенсивність флуоресценції мономерів пірену ($\lambda_z = 392$ нм), монотонно пов'язаний з плинністю мембран. За $\lambda_z = 334$ нм можна визначити середнє значення по мембрані еритроцита. За значенням коефіцієнта ексімеризації визначалася мікрів'язкість мембрани еритроцита. Підвищення коефіцієнта ексімеризації

було свідченням зниження мікрров'язкості мембрани та навпаки.

Стан глибинних ланок мембрани досліджували за допомогою флуоресцентного зондування глибинним гідрофобним зондом піреном ($C_p = 5 \cdot 10^{-6}$ М) [19]. Полярність мембрани еритроцитів визначали за показником F_{372}/F_{392} , де F_{372} – інтенсивність флуоресценції мономерів пірену за $\lambda = 372$ нм, а F_{392} – інтенсивність флуоресценції мономерів пірену за $\lambda = 392$ нм.

Дані наведено у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки репрезентативності середнього значення ($M \pm m$), отриманих за допомогою пакета програм «Statistica for Windows 6.0». За нормального розподілу достовірність міжгрупових відмінностей визначали за параметричним критерієм t-Стюдента, а в разі невідповідності нормальному розподілу – за непараметричним критерієм Мана-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Середні значення в еритроцитах білих щурів вмісту ТБК-активних продуктів, активності каталази та вмісту відновленого глутатіону становили ($158,83 \pm 10,96$) нмоль/мг протеїну за 2 год інкубації, ($118,89 \pm 3,96$) ммоль H_2O_2 /хв на 1 мг протеїну та ($21,43 \pm 0,76$) мкмоль GSH/г протеїну відповідно (табл. 1).

Монтелукаст у щурів без патологічного процесу призводив до зростання вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах у щурів через 14 діб і через 59 діб за його щоденного застосування на 7,5 % та 16,2 % відповідно. Водночас через 28 діб від початку його застосування відзначалося різке зниження вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах. Тобто, зміни цього показника були незакономірними. Вірогідно, підвищення рівня

ТБК-активних продуктів в еритроцитах через 14 діб можна пояснити гострою реакцією організму щурів на введення препарату, а зниження вмісту вторинних молекулярних продуктів через 28 діб на понад 30 % – компенсаторними реакціями, інтенсивність яких значно знижувалася за подальшого застосування монтелукасту.

На підтвердження такого припущення – суттєве зростання каталазної активності на 27–24% тільки упродовж 28 діб. За збільшення тривалості застосування монтелукасту рівень відновленого глутатіону прогресивно знижувався на 6–31 % у різні терміни спостереження.

Отримані результати свідчать про поступове виснаження антиоксидантних механізмів регуляції ПОЛ. Таким чином, необхідно засвідчити прояв прооксидантних властивостей у монтелукасту в щурів без патології за його тривалого щоденного введення в дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварини, що характеризуються зростанням вмісту ТБК-активних продуктів через 59 діб від початку застосування препарату та суттєвим зниженням вмісту відновленого глутатіону.

За розвитку АА в еритроцитах тварин спостерігалось значне зростання вмісту ТБК-активних продуктів у всі фази розвитку патологічного процесу. Через 14 діб вміст ТБК-активних продуктів в еритроцитах щурів зростав на 28,5 %, а особливо виразні значення цього показника реєструвалися через 28 діб та через 59 діб експерименту, коли інтенсивність ПОЛ зростала на 140,8 % та на 78 % відповідно відносно цього показника в тварин групи позитивного контролю (табл. 1).

Показники антиоксидантного захисту в еритроцитах щурів знижувалися в гострий період АА, але значно

Таблиця 1

Стан перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в еритроцитах білих щурів за ад'ювантного артриту та застосування монтелукасту ($M \pm m$)

Показник	Термін спостереження, доба		
	14	28	59
Позитивний контроль, n = 30			
ТБК-активні продукти, нмоль/мг протеїну за 2 год інкубації	158,83 ± 3,26		
Активність каталази, ммоль H ₂ O ₂ /хв на мг протеїну	118,89 ± 3,96		
Уміст відновленого глутатіону, мкмоль GSH/г протеїну	21,43 ± 0,76		
Монтелукаст, 1,5 мг/кг, n = 15			
ТБК-активні продукти, нмоль/мг протеїну за 2 год інкубації	170,71 ± 6,94	110,44 ± 9,07*	184,59 ± 6,67*
Відсоток змін до позитивного контролю	+ 7,5	– 30,5	+ 16,2
Активність каталази, ммоль H ₂ O ₂ /хв на 1 мг протеїну	151, 0 ± 5,16*	146,53 ± 5,16*	117,5 ± 6,58
Відсоток змін до позитивного контролю	+ 27,0	+ 24,0	– 4,0
Уміст відновленого глутатіону, мкмоль GSH/г протеїну	20,10 ± 0,50	17,70 ± 0,68*	14,76 ± 1,68*
Відсоток змін до позитивного контролю	– 6,2	– 17,0	– 31,0
Ад'ювантний артрит, n = 15			
ТБК-активні продукти, нмоль/мг протеїну за 2 год інкубації	204,10 ± 10,08*	382,77 ± 9,41*	282,97 ± 9,03*
Відсоток змін до позитивного контролю	+ 28,5	+ 140,9	+ 78,0
Активність каталази, ммоль H ₂ O ₂ /хв на 1 мг протеїну	88,40 ± 9,29*	138,0 ± 7,26*	112,0 ± 7,47
Відсоток змін до позитивного контролю	– 25,0	+ 16,0	– 5,8
Уміст відновленого глутатіону, мкмоль GSH/г протеїну	12,10 ± 3,29*	24,8 ± 0,45*	21,0 ± 1,31
Відсоток змін до позитивного контролю	– 34,0	+ 15,7	– 2,0
Ад'ювантний артрит + Монтелукаст, 1,5 мг/кг, n = 15			
ТБК-активні продукти, нмоль/мг протеїну за 2 год інкубації	124,85 ± 9,34 [#]	114,83 ± 8,22 [#]	116,16 ± 8,03 [#]
Відсоток змін до негативного контролю	– 38,8	– 70,0	– 59,0

Примітка. Тут і в табл. 2: * $p \leq 0,05$ відносно значення у тварин групи позитивного контролю, [#] $p \leq 0,05$ відносно значення у тварин групи негативного контролю (неліковані тварини з АА).

Показник	Термін спостереження, доба		
	14	28	59
Активність каталази, ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{хв}$ на 1 мг протеїну	122,75 ± 9,54*	125,02 ± 8,85	126,63 ± 7,58
Відсоток змін до негативного контролю	+ 38,9	– 9,4	+ 13,0
Уміст відновленого глутатіону, ммоль GSH/г протеїну	13,20 ± 0,81	25,60 ± 1,09	18,47 ± 1,63
Відсоток змін до негативного контролю	+ 9,0	+ 3,2	– 12,0

Примітка. Тут і в табл. 2: * $p \leq 0,05$ відносно значення у тварин групи позитивного контролю, # $p \leq 0,05$ відносно значення у тварин групи негативного контролю (неліковані тварини з АА).

зростали від початку періоду маніфестації запалення (28 доба). Однак за подальшого розвитку АА і активність каталази, і вміст відновленого глутатіону зменшувалися (табл. 1). Зазначені результати можуть бути свідченням активації антиоксидантної системи як компенсаторного механізму захисту організму від активації ПОЛ (так само, як і в разі застосування монтелукасту упродовж 28 діб) та подальшого виснаження компенсаторних можливостей організму щурів на тлі АА. Таким чином, на тлі АА, індукованого повним ад'ювантом Фрейнда, у щурів відзначався розвиток оксидативного стресу.

Монтелукаст призводив до суттєвого ($p \leq 0,05$) зниження вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах щурів за АА на 38,8–70 % у різні терміни спостереження (різні фази розвитку АА), а також активізував систему антиоксидантного захисту, про що свідчило суттєве зростання активності каталази через 14 діб (майже на 39 %) від початку застосування препарату та тенденційне підвищення вмісту відновленого глутатіону (табл. 1).

Результати проведеного дослідження свідчать про різноспрямовану дію монтелукасту на процеси ПОЛ у тварин без патології та в щурів з АА.

Препарат проявляв прооксидантні властивості за тривалого застосування в щурів без патології. На тлі АА монтелукаст виявив антиоксидантну дію.

Зважаючи на те, що пріоритетною мішенню для дії шкідливих факторів внутрішнього та зовнішнього середовища організму є клітинні мембрани, зрозуміло, що їхня зміна може бути раннім сигналом порушення гомеостазу та/або розвитку патологічного процесу. Тому дослідження впливу блокатора лейкотрієнових рецепторів монтелукасту на структурно-динамічні параметри мембран еритроцитів на моделі патології, яка спричинена загальним запальним процесом, зокрема РА, є актуальним щодо визначення можливості коригування зазначених змін цим препаратом.

На тлі АА мікрров'язкість гідрофобних ланок фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів мала тенденцію до збільшення, свідченням чого було зниження коефіцієнта ексімеризації пірену на 13–15 %. Через 28 діб лікування монтелукастом достовірно знижувалася мікрров'язкість гідрофобних ланок фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів, на що вказувало достовірне збільшення коефіцієнта ексімеризації пірену (табл. 2). Саме

Таблиця 2

Усереднені значення коефіцієнта ексимеризації (F_e/F_m) зонда пірен по всій мембрані еритроцита ($\lambda_z = 334$ нм) за ад'ювантного артриту та застосування монтелукасту, у. о. ($n = 8$)

Група тварин	Термін спостереження, доба		
	14	28	59
Позитивний контроль	$0,529 \pm 0,062$	$0,518 \pm 0,087$	$0,540 \pm 0,098$
Ад'ювантний артрит	$0,448 \pm 0,037$	$0,449 \pm 0,091$	$0,469 \pm 0,058$
Ад'ювантний артрит + Монтелукаст	$0,465 \pm 0,040$	$0,516 \pm 0,015^{\#}$	$0,501 \pm 0,056$

цей період характеризується найвищим рівнем оксидативного стресу за АА (збільшення вмісту ТБК-активних продуктів на 140,9 %) і найвищою активністю монтелукасту щодо впливу на цей показник – 70 % порівняно з АА на тлі патології (табл. 1). Даний ефект спостерігався впродовж фази маніфестації АА та в період згасання активності патологічного процесу. Отже, отриманий результат може бути свідченням терапевтичного впливу монтелукасту, що характеризувався зниженням рівня оксидативного стресу за АА.

За умов застосування монтелукасту на тлі АА встановлено, що полярність оточення зонда пірен не змінювалася (табл. 3).

Таким чином, не зафіксовано суттєвих змін рівня гідрофобності в глибинних ланках фосфоліпідного бішару ні на тлі патологічного стану (АА),

ні за умов терапії монтелукастом. Результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок про незначні структурні зміни в мембранах еритроцитів у зонах локалізації зонда пірен (як правило, у зонах жирнокислотних залишків ліпідів).

Таким чином, встановлено антиоксидантну дію монтелукасту за оксидативного стресу на тлі АА. Вірогідно, механізм протизапальної дії монтелукасту за умов цієї патології частково опосередковується шляхом коригування процесів ПОЛ. Результати дослідження щодо антиоксидантної дії монтелукасту як антилейкотрієнового препарату на тлі АА дозволяють передбачити перспективність пошуку нових засобів терапії автоімунних запальних процесів, механізм дії яких опосередкований впливом на цислейкотрієнові рецептори.

Таблиця 3

Усереднені значення полярності оточення зонда пірен (F_{372}/F_{392}) по всій мембрані еритроцита ($\lambda_z = 334$ нм) за ад'ювантного артриту та застосування монтелукасту, у. о. ($n = 8$)

Група тварин	Термін спостереження, доба		
	14	28	59
Позитивний контроль	$1,692 \pm 0,044$	$1,6126 \pm 0,013$	$1,642 \pm 0,036$
Ад'ювантний артрит	$1,647 \pm 0,058$	$1,613 \pm 0,039$	$1,551 \pm 0,039$
Ад'ювантний артрит + Монтелукаст	$1,573 \pm 0,012$	$1,659 \pm 0,062$	$1,626 \pm 0,084$

Висновки

1. Монтелукаст за тривалого щоденного введення в шлунок у дозі 1,5 мг/кг маси тіла щура проявляє помірні прооксидантні властивості в тварин без патології, що характеризується зростанням вмісту ТБК-активних продуктів через 59 діб від початку застосування препарату та суттєвим зниженням вмісту відновленого глутатіону.
2. Монтелукаст проявляє антиоксидантну дію за оксидативного стресу на тлі АА, що характеризується зниженням вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах щурів на 38,8–70 % у різні фази розвитку патологічного процесу й активізацією системи антиоксидантного захисту, а саме – підвищенням вмісту відновленого глутатіону та зростанням активності каталази на 39 % і 13 % через 14 діб і через 59 діб відповідно від початку застосування препарату.
3. На тлі АА зростає мікрів'язкість гідрофобних ланок фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів, про що свідчить зниження коефіцієнта ексімеризації пірену на 13–15 %. Монтелукаст призводить до зниження мікрів'язкості гідрофобних ланок фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів, на що вказує збільшення коефіцієнта ексімеризації пірену впродовж фази маніфестації АА та в період згасання активності патологічного процесу. Не зафіксовано суттєвих змін рівня гідрофобності в глибинних ланках фосфоліпідного бішару ні на тлі патологічного стану, ні за умов терапії монтелукастом.

1. Антилейкотрієнові препарати: розширені можливості лікування алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. Т. 115, № 2. URL: <https://health-ua.com/article/42212-antileikotrienov-preparati-rozshiren-mozhlivost-lkuvannya-alergichnih-zahvoryuv>.
2. Montelukast inhibits inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. Hongyu Dong, Feng Liu, Fengyun Ma et al. *Int. Immunopharmacol.* 2018. V. 61. P. 215–221.
3. A review on rheumatoid arthritis and its medication. Amol V. Supekar, Vikram S. Sarukh, Anil B. Badnale et al. *International Journal of creative research thoughts (IJCRT)*. 2022. V. 10. Iss. 5. ISSN: 2320-2882.
4. Zhu X., Lv Q. Association and mechanism of montelukast on sleep disorders: insights from NHANES 2005–2018 data analysis and a network pharmacology study. *Journal of Asthma*. 2025. P. 1–10. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2449231>.
5. Montelukast for the treatment of erosive hand osteoarthritis. J. Monfort Faure, J. Verges Milano, F. Garcia Alonso et al. Applicants MMC INTELLECTUAL PROPERTY INSTITUTE, S.L. [ES]/[ES]. Spaine, Publication Number WO/2020/109230. Publication Date 04.06.2020; International Application No. PCT/EP2019/082425. International Filing Date 25.11.2019.
6. A comprehensive overview of PPM1B: from biological functions to diseases. Zhongyao Li, Ruoyu Chen, Yanxia Li et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2023. V. 947. P. 175633. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175633>.
7. Efficacy of montelukast as an adjuvant therapy in rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. M. A. Basma, O. M. Noha, A. S. Rehab, M. S. Moetaza. *Int. Immunopharmacol.* 2023. V. 124. P. 110959. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110959>.
8. The effect of montelukast in a model of gouty arthritis induced by sodium monourate crystals. L. L. Ponce, M. Arjona, G. G. Blanco et al. *J. Invest Clin.* 2011. V. 52 (1). P. 15–22.
9. Риндіна Н. Г. Особливості перебігу та корекція процесів оксидативного стресу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 2. Т. 1 (150). С. 181–186. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-181-186>.
10. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations. H. B. Ferreira, T. Melo, A. Paiva, M. D. R. Domingues. *Antioxidants (Basel)*. 2021. V. 10 (1). P. 45. <http://doi.org/10.3390/antiox10010045>.
11. Animal models of rheumatoid arthritis. L. A. Darren, M. M. Ashley, B. Mc. Iain, Y. L. Foo. *Eur. J. Immunol.* 2013. V. 39 (8). P. 2040–2044.
12. Bevaart L., Vervoordeldonk M. J., Tak P. P. Evaluation of therapeutic targets in animal model of arthritis. How does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism*. 2010. V. 62 (8). P. 2192–2205.
13. Tanushree R., Saikat G. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis. *Am. J. Pharm. Res.* 2013. V. 3 (8). P. 6131–6142.

14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe. European Treaty Series No. 123. Strasbourg, 1986. 52 p.
15. Del Rio D. Rapid fluorimetric method to detect total plasma malondialdehyde with mild derivation conditions. *Clin. Chem.* 2003. V. 49. P. 690–692.
16. Beutler E. Catalase: In: Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York, 1982. P. 105–106.
17. Беленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Коваленко С. І. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації. *Современные проблемы токсикологии*. 2002. № 4. С. 9–18.
18. Салига Н. О. Активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту в щурів за дії L-глутамінової кислоти. *Український біохімічний журнал*. 2013. Т. 85. № 4. С. 40–47. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/BioChem_2013_85_4_7.
19. Використання флуоресцентних зондів для оцінки розмірів апікальної мембрани еритроцитів після дії іонізуючої радіації. С. В. Хижняк, Л. І. Степанова, І. І. Ромась та ін. *Укр. радіол. журнал*. 1999. Т. 6, № 2. С. 209–211.

Н. М. Серединська, Л. П. Бабенко, О. С. Суворова, О. М. Величко
Невідомі властивості відомих ліків: вплив монтелукасту на процеси
перекисного окиснення ліпідів і структурно-динамічні особливості мембран
еритроцитів за ад'ювантного артриту

Пошук нових фармакологічних властивостей у відомих ліків є однією з найактуальніших задач фармакології. Монтелукаст як селективний блокатор лейкотрієнових рецепторів перешкоджає взаємодії прозапальних цислейкотрієнів (LTC₄, LTD₄, LTE₄) з цими рецепторами, завдяки чому забезпечується його ефективність за бронхіальної астми та алергічного риніту. Здатність монтелукасту знижувати секрецію IL-6, IL-8, металопротеїназ MMP-3 і MMP-13 у фібробластоподібних синовіоцитах, індуковану IL-1β, передбачає можливість його застосування за ревматоїдного артриту. Тому дослідження ефективності монтелукасту за тривалого застосування на тлі ревматичних хвороб дозволить встановити невідомі властивості відомого препарату та вивчити один з можливих механізмів реалізації протизапальної дії препарату на тлі експериментального ревматоїдного артриту. Це може сприяти визначенню мішеней для його дії та окреслити шляхи пошуку нових засобів, здатних впливати на різні ланки патогенезу запальних процесів, що й обґрунтовує актуальність дослідження.

Мета дослідження – вивчити вплив монтелукасту на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів за експериментального ревматоїдного артриту.

Дослідження проводили на чотирьох групах статевозрілих нелінійних білих щурів обох статей: 1 – інтактні; 2 – щури без патології, які отримували монтелукаст; 3 – щури з ад'ювантним артритом (АА) без лікування; 4 – щури з АА, які отримували лікування монтелукастом. АА моделювали підшкірним введенням повного ад'юванту Фрейнда. Монтелукаст вводили внутрішньошлунково в дозі 1,5 мг/кг щоденно протягом 14, 28 та 59 днів. Процеси ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, активністю каталази та рівнем відновленого глутатіону. Структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів визначали методом флуоресцентного зондування піреном.

Отримані результати свідчать про помірну прооксидантну дію монтелукасту за тривалого застосування в тварин без патології. На тлі АА монтелукаст проявив антиоксидантну дію, знижуючи інтенсивність ПОЛ та активізуючи систему антиоксидантного захисту. Монтелукаст знижував мікрров'язкість гідрофобних ланок фосфоліпідного бішару мембран еритроцитів, але не викликав суттєвих структурних змін в мембранах еритроцитів у зонах локалізації зонду пірен за АА.

Встановлена властивість монтелукасту впливати на процеси ПОЛ обумовлює можливість його використання в клінічній практиці за підтвердження його ефективності в пацієнтів на тлі загальних запальних процесів. Вірогідно, механізм протизапальної дії монтелукасту на тлі, зокрема, АА, частково опосередковується шляхом коригування процесів ПОЛ. Результати дослідження щодо антиоксидантної дії монтелукасту як антилейкотрієнового препарату на тлі АА дозволяють передбачити перспективність пошуку нових засобів терапії автоімунних запальних процесів, механізм дії яких опосередкований впливом на цислейкотрієнові рецептори.

Ключові слова: експериментальний ревматоїдний артрит, монтелукаст, перекисне окиснення ліпідів, мікрров'язкість мембран еритроцитів

N. M. Seredynska, L. P. Babenko, O. S. Suvorova, O. M. Velychko
Unknown properties of known drugs: influence of montelukast on the lipid
peroxidation processes and structural-dynamic specifics of erythrocyte
membranes under adjuvant arthritis

Search for new pharmacological properties in known drugs is one of the most relevant tasks of pharmacology. Montelukast as selective blocker of leukotriene receptors, prevents interactions of proinflammatory cis leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) with these receptors, which ensures its

effectiveness against bronchial asthma and allergic rhinitis. An ability of montelukast to decrease secretion of IL-6, IL-8, MMP-3 and MMP-13 in fibroblast-like synoviocytes, induced by IL-1B, allows the possibility of its use for treatment of rheumatoid arthritis. This is why studies of efficiency of montelukast during prolonged use for rheumatic diseases may help to establish unknown properties of this drug, and understand one of the possible mechanisms of realization of anti-inflammatory action of drug in experimental rheumatoid arthritis. This can contribute to identification of targets for its action and outline the paths for the search of new compounds, capable of influencing different links of pathogenesis of inflammatory processes, which gives basis for relevance of research.

The aim of the study – to research an influence of montelukast on processes of lipids peroxidation and structure-dynamic specifics of erythrocyte membranes in experimental rheumatoid arthritis.

The experiments were conducted on four groups of non-linear white rats of both sexes: 1 – intact rats; 2 – rats without pathology, which received montelukast; 3 – rats under experimental rheumatoid arthritis (modeling by subcutaneous injection of Freund's adjuvant); 4 – rats with adjuvant arthritis and montelukast treatment (intragastric administration once for 14, 28 and 59 days at a dose 1,5 mg/kg). Lipids peroxidation processes were evaluated by TBA content, catalase activity and reduced glutathione level; structure-dynamic specifics of erythrocyte membranes – by fluorescent probing with pyrene.

The results obtained indicate moderate prooxidant activity of montelukast in prolonged use on animals without pathology. On the background of adjuvant arthritis, montelukast showed antioxidant action, decreasing lipid peroxidation and activating the system of antioxidant protection. Under adjuvant arthritis montelukast decreased microviscosity of hydrophobic links of phospholipid bilayer of erythrocyte membranes, but didn't cause significant structural changes in erythrocyte membranes in zones of pyrene probe localization in condition of adjuvant arthritis.

An activity of montelukast in influencing the lipids peroxidation processes determines the possibility of its use in clinical practice after confirmation of its effectiveness in patients with general inflammatory processes.

Probably, the mechanism of anti-inflammatory action of montelukast in adjuvant arthritis is partially mediated by correction of lipids peroxidation processes.

The results of the research regarding antioxidant action of montelukast as antileukotriene drug on adjuvant arthritis allow to predict prospect of searching for new drugs for therapy of autoimmune general processes, mechanisms of which are mediated by influence on cisleukotriene receptors.

Key words: *experimental rheumatoid arthritis, montelukast, lipids peroxidation, microviscosity of erythrocyte membranes*

Надійшла: 14 лютого 2025 р.

Прийнята до друку: 24 квітня 2025 р.

Контактна особа: Серединська Наталя Миколаївна, доктор медичних наук, відділ фармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Тел.: + 38 0 44 456 84 72