

Обзор
УДК 577.25; 577.29; 615.322; 616.002; 616.5

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОДУКТОВ *TRIPTERYGIUM WILFORDII* HOOK F В СОВРЕМЕННОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ

В.В. Гладко¹, И.А. Волчек^{1,3}, А.С. Теряев³, В.Г. Новоженнов², Ю.В. Овчинников², О.В. Гладко¹

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», г. Москва, Россия

² Филиал Военно-медицинской академии, г. Москва, Россия

³ ООО «Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии», г. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Исследование продуктов восточной, в основном, китайской традиционной медицины на современном уровне приобрело особую актуальность. Среди средств древней китайской медицины выделяется *Tripterygium Wilfordii* Hook F, который используется более 2000 лет, в том числе для лечения болезней кожи. В настоящее время проводятся интенсивные исследования механизмов действия различных продуктов этого растения. Особое значение имеют данные относительно молекулярных и клеточных механизмов противовоспалительного и иммуномодулирующего действия этих веществ. Полученные данные имеют непосредственное значение применительно к современной дерматологической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Tripterygium Wilfordii* Hook F, целастрол, триптолид, триптонид, вилфорлид А, цитокины, аутоиммунитет

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Волчек Игорь Анатольевич, e-mail: igor.volchek@gmail.com

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гладко В.В., Волчек И.А., Теряев А.С., Новоженнов В.Г., Овчинников Ю.В., Гладко О.В. Перспективы использования продуктов *Tripterygium Wilfordii* Hook F в современной дерматологии // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4. — № 4. — С. 42–48. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-42-48.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

PROSPECTS FOR USING *TRIPTERYGIUM WILFORDII* HOOK F PRODUCTS IN MODERN DERMATOLOGY

V.V. Gladko¹, I.A. Volchek^{1,3}, A.S. Teryaev³, V.G. Novozhenov², Yu.V. Ovchinnikov², O.V. Gladko¹

¹ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

² Branch of the Military Medical Academy, Moscow, Russia

³ Research Center for Immunology and Allergology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The study of products from oriental, mainly Chinese, traditional medicine has become particularly important in modern times. *Tripterygium Wilfordii* Hook F, which has been used for more than 2000 years to treat skin diseases, stands out among the remedies of ancient Chinese medicine. Intensive research is currently being carried out onto the mechanisms of action of various products of this plant. The data on the molecular and cellular mechanisms of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of these substances are especially important. The data obtained are of direct relevance to modern dermatological practice.

KEYWORDS: *Tripterygium Wilfordii* Hook F, celastrol, triptolide, tryptonide, wilforlide A, cytokines, autoimmunity

CORRESPONDENCE: Igor A. Volchek, e-mail: igor.volchek@gmail.com

FOR CITATIONS: Gladko V.V., Volchek I.A., Teryaev A.S., Novozhenov V.G., Ovchinnikov Yu.V., Gladko O.V. Prospects for Using *Tripterygium Wilfordii* Hook F Products in Modern Dermatology // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2024. — V. 4. — №4. — P. 42–48. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-42-48.

FUNDING SOURCE: The authors declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available upon reasonable request from the corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие современной фармакологии показало целесообразность исследования средств традиционной восточной медицины с позиций современных научных взглядов и с использованием современных аналитических методов. Одним таких средств является «лоза бога грома» или *léi gōng téng* (кит.: 雷公藤, яп: raikōtō), рас-

тение *Tripterygium wilfordii* Hook F (TWHF). В восточной медицине это древнее средство (более 2500 тысяч лет истории применения) считается важным и используется для лечения болезней подагры, отеков, лихорадки, ревматических заболеваний и улучшения кровообращения. [1]

Применение его разрешено в практике традиционной медицины в Китае, Южной Корее и Японии для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний (болезнь Крона и язвенный колит, ревматоидный артрит) и некоторых опухолей [2–4].

Основным эффектом TWHF и его продуктов является модуляция воспаления, в первую очередь, продукции провоспалительных цитокинов.

При тестировании экстракта TWHF *in vitro* в культуре мононуклеаров человека установлена активность в отношении ингибции синтеза цитокинов. При этом в наибольшей степени подавлялась продукция TNF α — 35–40% по сравнению с контролем, IFN α — 38–39%, IL 2 — до 60%, IL 6 — 29–38% [5]. Экстракт *Tripterygium wilfordii* оказывает дозозависимый ингибирующий эффект в отношении синтеза мононуклеарными клетками человека янус киназы 1 *in vitro*, что коррелирует с торможением продукции JAK1/JAK2-зависимого интерлейкина 6 [6].

При изучении состава TWHF, который, как и у всех продуктов природного происхождения, крайне сложен, выявлено несколько наиболее активных веществ с относительно изученным механизмом действия.

Целастрол

Целастрол (рис.1) был впервые извлечен из корней TWHF в 1936 году [7].

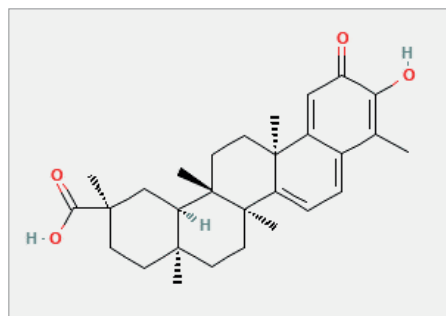


Рис. 1. Целастрол [8]

По номенклатуре IUPAC — это 3-Гидроксидека-2-оксо-24,25,26-триноролеана-1(10), 3,5,7-тетраеновая кислота.

В экспериментах на животных *in vitro* и *in vivo* целастрол проявляет антибактериальную, антиоксидантную, противовоспалительную, противораковую, инсектицидную активность, оказывает влияние на ожирение у мышей, подавляя негативные регуляторы лептина, обладает противодиабетическим действием при диабетической нефропатии и улучшает инсулинорезистентность всего организма [9]. В культуре клеток моноцитов человека линии THP-1 после обработки PMA, АТФ или LPS целастрол блокировал сигнальный путь ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и подавлял активацию инфламмосомы NLRP3 и выработку активных форм кислорода и, таким образом, блокировал ось ROS-NF- κ B-NLRP3 [10]. Подобные данные получены и в культуре мышиных макрофагов J774A.1, обработанных ЛПС и АТФ, когда целастрол ослаблял экспрессию NLRP3, тем самым уменьшая расщепление каспазы-1 и секрецию IL-1 β и IL-18 и подавляя выработку активных форм кислорода и сигналь-

ный путь NF- κ B [11]. Целастрол снижал уровень (IL)-1 β и IL-18 в сыворотке крови крыс с артритом, индуцированным полным адьювантом Фрейнда [12]. В аналогичной модели показано подавление сигнального пути HMGB1/NF- κ B и, как следствие, снижение уровней IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , MCP-1 и COX-2 в дорсальных ганглиях крыс, что вело к подавлению болевых реакций [13]. Как известно, стресс эндоплазматического ретикулума (Endoplasmic reticulum stress — ERS) является важным фактором воспаления и апоптоза и рассматривается как общее звено многих заболеваний человека, среди них — онкопатология, нейродегенеративные и вирусные заболевания, аутоиммунитет. Показано, что целастрол снижал активность ферментов и экспрессию белков апоптоза каспазы-3, каспазы-6 и каспазы-9, а также маркеров ERS (Bip, Atf6, Chop и Xbp-1), ингибируя ERS-опосредованный апоптоз через сигнальный путь Atf6/Chop в хондроцитах, подвергшихся воздействию туникамицина в стандартной модели остеоартрита *in vitro*. Это установлено как на уровне белков, так и на уровне мРНК. Таким образом, целастрол значительно повышал жизнеспособность клеток и снижал скорость апоптоза [14]. IRF3 является членом семейства регуляторных факторов транскрипции (IRF) интерферонов. Установлено, что целастрол ингибирует активацию IRF3 в мышиных макрофагах RAW264.7, человеческих фибробластах HEK293T и BJ и трех основных экзонуклеаз репарации (Trex1)^{-/-} мышиных моделях аутоиммунных заболеваний. Отсюда он тормозит активацию Т-клеток и самоопосредованные ДНК-иммунные реакции у мышей Trex1^{-/-}, следовательно, снижает уровень системного воспаления, ингибирует выработку аутоантител, и является эффективным средством лечения аутоиммунных заболеваний, зависящих от интерфероновой реакции [15]. Кроме того, целастрол был идентифицирован как природный ингибитор протеасом, активность которого, соответственно, приводит к накоплению убиквитинированных белков и субстратов протеасом, таких как NF- κ B (I κ B α), Bax и p27, а также вызывает убиквитинирование ядерного рецептора NR4A1 (Nur77) через его связь с Lys63 [16]. В условиях воспаления убиквитинированный Nur77 накапливается в митохондриях, тем самым делая эти органеллы чувствительными к аутофагии. Это событие включает в себя взаимодействие между Nur77 и p62/SQSTM1, что способствует уменьшению воспаления [17]. Также было показано, что целастрол воздействует на несколько сигнальных путей, включая NF- κ B, Ca²⁺-АТФазу эндоплазматического ретикулума, фактор миелоидной дифференцировки 2, TLR4, провоспалительные хемокины, повреждение ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз [18].

Триптолид

Известен с 1972 года, когда Kurchan с соавт. [19] впервые выделили триптолид и обнаружили его значительное противовоспалительное действие.

Триптолид является активным соединением эпоксида дитерпен-лактона в TWHF и действует как активный, так и токсичный ингредиент. По номенклатуре IUPAC триптолид — это (3bS,4aS,5aS,6R,6aR,7aS,7bS,8aS,9bS)-6-Hydroxy-8b-methyl-6a-(propan-2-yl)-3b,4,4a,5a,6,6a,7a,7b,8a,8b,9,10 dodecahydrotris(oxireno)[2',3':4b,5;2'',3'':6,7;2''',3''':8a,9]phenanthro[1,2-c]фуран-1(3H) — OH.

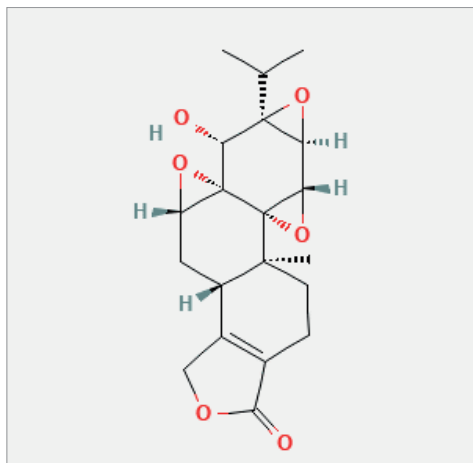


Рис. 2. Триптолид [8]

Триптолид обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Известно, что выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек — NET (neutrophil extracellular traps), представляющих из себя модифицированный хроматин, «декорированный» бактерицидными белками гранул, ядра и цитоплазмы является важным компонентом естественного иммунитета. Однако неконтролируемое образование NET провоцирует развитие многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний, например, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз и васкулиты. Показано [20], что триптолид может ингибировать выработку NET в нейтрофилах периферической крови, выделенных у здоровых добровольцев. При исследовании влияния триптолида на индуцированную LPS продукцию и экспрессию молекул воспаления, адгезию моноцитов и активацию пути ядерного фактора (NF)-κB в культивируемых эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) выявлено снижение выработки цитокинов и хемокинов, экспрессию молекул адгезии (TNF-α, IL-6, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1); дозозависимое подавление индуцированных LPS увеличения ДНК-связывающей активности NF-κB p65, связанное с ослаблением фосфорилирования IκBα и его деградации, и активации транскрипции NF-κB. [21; 22]. Триптолид подавлял экспрессию IL-1β при экспериментальном язвенном колите у мышей [23].

В эксперименте на крысах установлено, что триптолид снижает выраженность артрита, вызванного коллагеном, тормозит развитие воспалительного процесса и уменьшает экспрессию TNF-альфа, IL-6, NF-κappaB и COX-2 в ткани хрящей лап [24]. Триптолид облегчал течение ревматоидного артрита, индуцированного адъювантом, у мышей снижая приток нейтрофилов и подавляя экспрессию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α *in vivo*. Триптолид также подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов в нейтрофилах, способствовал апоптозу нейтрофилов и ингибировал миграцию, NET-окисление и аутофагию нейтрофилов *in vitro* [25]. При экспериментальном остеоартрите у крыс, вызванном введением IL-1β в оба колена, триптолид ингибировал экспрессию белков IL-6 и COX2, а также MMP-3 и MMP-13, что способствовало торможению вос-

паления и повреждения тканей. Аналогичные данные получены и в культуре остеобластов линии MC3T3-E1 *in vitro*. При этом, кроме провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, триптолид значительно тормозил экспрессию белка рецептора-активатора NF-κB (RANK), рецептора-активатора лиганда NF-κB (RANKL) и остеопротегерина, тем самым подавляя активацию передачи сигналов NF-κB [26]. Триптолид также может способствовать предотвращению разрушения костной ткани, уменьшая количество остеокластов в воспаленных суставах, снижая экспрессию рецептора активатора NF-κB (RANK) и его лиганда RANKL, повышая экспрессию остеопротегерина (OPG) на уровне мРНК и белка и снижая соотношение RANKL к OPG в сыворотке крови и воспаленных суставах мышей с артритом, вызванным коллагеном [27]. При экспериментальном панкреатите у мышей, а также в культуре клеток 266-2, стимулированных церулеином, триптолид снижал экспрессию TNF-α и IL-6 путем ингибирования NF-κB и защищал от окислительного стресса путем активации сигнального пути фактора, связанного с ядерным транскрипционным фактором E2 (Nrf2), снижая уровни активных форм кислорода (АФК) и повышая уровни СОД и GSH. [28]. У крыс с коллаген индуцированным артритом, получавших первичные фибробластоподобные синовиальные клетки человека, триптолид может снижать экспрессию MMP-3, MMP-9 и MMP-13 в синовиальных тканях, а также IL-6 и IL-1β в сыворотке, подавляя экспрессию EZH2, тем самым влияя на метилирование H3K27 и, в конечном итоге, оказывая защитное действие против разрушения хряща [29].

В мышинных моделях аутоиммунного гепатита, индуцированного конканавалином А, триптолид может ингибировать экспрессию воспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 (Th1), Th2 и Th17 клетками, подавляя рекрутирование CD4+Т-клеток в печень [30].

У мышей db/db с ожирением и мышей с дефицитом метионина/холина, вызванных диетой, с неалкогольным стеатогепатитом триптолид может уменьшать уровень маркеров фиброза (фибронектин, α-SMA, коллагены и TGF-β) и воспаления (IL, TNF-α и MCP-1) путем активации 5'-AMP-активируемая протеинкиназа (AMPK) [31]. Активированные триптолидом (TPL) мезенхимальные стволовые клетки из пуповинной крови (UC-MSC) оказывали более сильное антипролиферативное действие на активированные CD4+ и CD8+ Т-клетки в тесте аллогенной смешанной лимфоцитарной реакции, чем UC-MSC, не активированные TPL. UC-MSC, активированные TPL, стимулировали экспрессию IDO-1 (индоламин-2,3-диоксигеназу-1) в присутствии IFN-γ. Кроме того, UC-MSC, обработанные TPL, показали повышенную экспрессию PD-L1. Таким образом, повышение уровня IDO-1 в присутствии IFN-γ и индукция PD-L1 усиливают иммуносупрессивное действие UC-MSC, обработанных TPL, на пролиферацию активированных Т-клеток, что весьма перспективно для купирования гипериммунной реакции по Т-клеточному типу [32]. МикроРНК-125 участвуют в регуляции кроветворения, воспаления и многих функций иммунных клеток. Ключевым патогенетическим механизмом системной красной волчанки является дисфункция Т- и В-клеток,

а miR-125a-5p (микро РНК 125a-5p) играет ключевую роль в регуляции функции Т-клеток [33]. Триптолид может индуцировать продукцию Трег-клеток и экспрессию miR-125a-5p как *in vivo* (мыши с волчанкой MRL/lpr), так и *in vitro* (мышинные спленоциты), оказывая тем самым терапевтический эффект против СКВ [34; 35]. Триптолид тормозит воспалительные реакции, ингибируя сигнальный путь JAK/STAT, снижает экспрессию IL-6, TNF- α , IFN- γ и IL-10 и увеличивает количество CD4 + CD25 + Foxp3 + Т-клеток периферической крови у мышей MRL/lpr (линия мышей со спонтанно развивающимся аутоиммунитетом) [36]. Триптолид ингибирует пролиферацию и способствует дифференцировке IL22-стимулированных кератиноцитов HaCaT посредством активации miR-181b-5p. Следовательно, триптолид может быть потенциальным средством для лечения псориаза [37]. Триптолид снижает выработку триацилглицерола путем подавления активности ацил-коэнзима А/диацилглицерин-ацилтрансферазы в индуцированном ультрафиолетом В липогенезе сальных желез у хомяков как *in vivo*, так и *in vitro*. Таким образом, триптолид может быть применим для профилактики акне. [38]. В механизмах противовоспалительного эффекта триптолида выделяют подавление активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) и снижение экспрессии толл-подобного рецептора 4 (TLR4) [39].

Триптенид

Триптенид представляет собой дитерпеноид, структурно сходный с триптолидом.

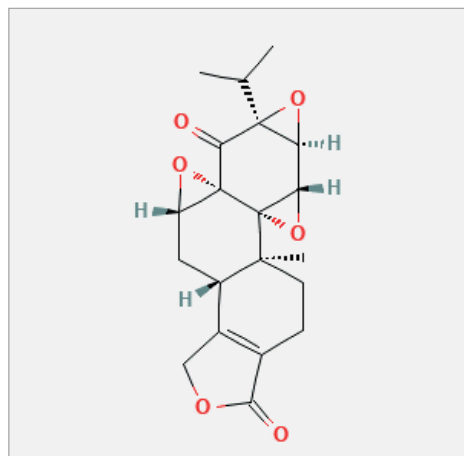


Рис. 3. Триптенид [8].

Триптенид (рис. 3) структурно очень похож на триптолид, отличаясь только заместителем С-14. Однако с точки зрения фармакологической активности и токсичности триптенид не только обладает хорошей фармакологической активностью, такой как противоопухолевая и противовоспалительная, но и его токсичность значительно слабее, чем триптолида. Воспалительная боль у мышей была вызвана внутриплантарным введением полного адьюванта Фрейнда (CFA). Внутреннее введение триптенида (TPN) ослабляло вызванный CFA отек лап, механическую аллодинию и термическую гипералгезию. Результаты вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного анализа показали, что CFA

вызывал активацию АКТ (серин/треонин-киназа Akt) в нейронах дорсальных корешков (DRG). Однако эти эффекты подавлялись при введении TPN. Кроме того, лечение TPN подавляло вызванное CFA повышение уровня провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β и IL-6. В соответствии с данными *in vivo* TPN подавлял вызванное LPS фосфорилирование Akt и выработку воспалительных медиаторов в клетках ND7/23. Таким образом, TPN ослабляет боль, вызванную CFA, потенциально за счет ингибирования опосредованной АКТ выработки провоспалительных цитокинов в DRG. TPN можно использовать для лечения хронической воспалительной боли [40].

Вильфорлид А

Вильфорлид А — это очищенное тритерпеновое соединение, выделенное из TWHF и используемое в качестве стандарта контроля качества гликозидов TWHF. Этот стандарт официально включен в список лекарственных средств Министерства здравоохранения Китайской Народной Республики [41]. В эксперименте на мышях вильфорлид А значительно ослаблял отек ушной раковины мышей, вызванный диметилбензолом [42]. В экспериментальной модели с коллаген-индуцированным артритом у мышей вильфорлид А подавлял секрецию провоспалительных факторов (MCP1, GM-CSF и M-CSF) и биомаркера M1 iNOS в синовиальной оболочке. Вильфорлид А также блокировал поляризацию макрофагов в сторону подмножеств M1. Результаты исследований *in vitro* показали, что вильфорлид А подавляет вызванную LPS/IFN- γ активацию TLR4, деградацию I κ B α и активацию NF- κ B p65. Таким образом, вильфорлид А улучшает поляризацию макрофагов M1 при РА, которая частично опосредована инактивацией сигнального пути TLR4/NF- κ B, что сопровождается положительной клинической и гистологической динамикой. [43]. Вильфорлид А также обладает мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием.

Полисахариды

Полисахарид GTW, выделенный из TWHF китайской фирмой DND Pharmaceutical Co., Ltd. (Zhejiang, China), показал ингибирующий эффект в отношении Th17 иммунного ответа. В эксперименте на мышях установлено, что GTW защищает мышей от развития псориазоподобных поражений, вызванных местным применением имиквимода (IMQ). Эта защита была связана со значительным снижением уровня мРНК цитокинов Th17, таких как интерлейкин (IL)-17A, IL-17F и IL-22, в образцах кожи мышей, а также с меньшим количеством CD4+ лимфоцитов в селезенке мышей, подвергшихся воздействию IMQ, которые секретируют IL-17. Не было выявлено значительного влияния на долю CD4+ Т-клеток, секретирующих интерферон (IFN)- γ +, CD4+ Т-клеток, секретирующих IL-4+, и CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток в селезенке. Уровни мРНК цитокинов Th1 IFN- γ , Th2 IL-4 и Treg IL-10 в коже мышей, подвергшихся воздействию IMQ, после введения GTW не изменялись. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что иммуносупрессивное действие GTW при псориазе направлено в основном на клетки Th17, а не на клетки Th1, Th2 или Treg. Кроме того, показано, что

GTW подавляет функцию Th17 посредством ингибирования фосфорилирования STAT3 [44].

Таким образом, при рассмотрении нескольких, наиболее изученных соединений TWHF установлены выраженные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, различающиеся для каждого соединения.

Суммируя, общие эффекты продуктов TWHF выражаются в ингибировании выработки провоспалительных цитокинов таких как TNF- α , IL-6, COX2, IL-17, IL-18, IL-22, снижении активности матриксных металлопротеиназ (ММП), окислительного стресса, подавлении сигнальных путей NF- κ B, NLRP3, HMGB1, Atf6/Chop, RANK/RANK/OPG, Nrf2, STAT-3, IFN-SOCS1, NF- κ B и IL-36 α . Кроме того, эти соединения могут оказывать противовоспалительное действие за счет уменьшения адгезии клеток и апоптоза.

Как и у любого растения, состав *Tripterygium wilfordii* Hook F, разумеется, не ограничен вышеописанными веществами. Важными химическими компонентами экстрактов TWHF являются терпеноиды, в том числе сесквитерпеновые алкалоиды и дитерпеноиды, обладающие уникальной и разнообразной структурой и выдающейся биологической активностью. Так, при разделении и идентификации соединений с помощью хроматографии в обращенной фазе/сверхкритической флюидной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (RP $\times$ SFC-Q-TOF-MS/MS) и глобальной сети по изучению натуральных продуктов (GNPS), было идентифицировано и количественно определено 324 соединения, в том числе 284 алкалоида, 22 дитерпеноида и 18 тритерпеноидов, что означает, что существует множество потенциальных новых соединений с новыми структурами, которые требуют дальнейшего изучения [45].

Несмотря на значительный объем экспериментальных исследований, указывающих на выраженный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект TWHF и его продуктов и свойств, востребованных в дерматологической практике, сведения о клиническом применении данного растения для лечения болезней кожи немногочисленны.

Проведено изучение влияния экстракта *Tripterygium Wilfordii* на продукцию цитокинов *in vitro* в норме и у больных atopическим дерматитом. Установлено, что в условиях *in vitro* культивируемые мононуклеарные клетки больных atopическим дерматитом продуцируют большее количество IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF α , IFN γ , что указывает на активацию цитокиновой функции. Экстракт *Tripterygium Wilfordii* обладает выраженным ингибирующим эффектом, особенно проявляющимся в отношении активированных клеток. Авторы считают, что использование препаратов *Tripterygium Wilfordii* представляется целесообразным для перспективных фармацевтических субстанций [46]. В клинических исследованиях TWHF и его продукты значительно снижали индекс PASI (индекс площади и тяжести псориаза). Их клинический эффект проявлялся в уменьшении зуда, сухости, улучшении качества жизни. Патологические механизмы включали в себя противовоспалительное действие, иммуномодуляцию и потенциальную модуляцию сигнальных путей, которые достигались за счет воздействия на воспалительные цитокины 3-го типа, включая IL-22, IL-23 и IL-17, а также на иммунные

клетки, такие как лимфоциты Th17, $\gamma\delta$ T-клетки, и на сигнальные пути IFN-SOCS1, NF- κ B и IL-36 α . Авторы считают, что хотя TWHF и его экстракты могут вызывать различные побочные реакции, такие как желудочно-кишечные расстройства, аномалии в гепатоцитах, проблемы с репродуктивной функцией и нарушение работы печени, но в адекватных дозах они могут выступать альтернативной терапией для лечения псориаза [47]. Весьма интересен анализ данных о сравнительной эффективности и безопасности TWHF у пациентов с хронической крапивницей. Авторами проведен систематический поиск в нескольких базах данных, включая PubMed, Embase, Кокрейновский центральный реестр контролируемых исследований, китайскую сетевую инфраструктуру знаний, базу данных китайских научных журналов, базу данных Wan Fang и китайскую биомедицинскую базу данных. Были включены рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивался эффект TWHF, антигистаминных препаратов и их сочетания. Для расчета коэффициентов риска (RR) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ) использовалась программа Revman 5.3. Это исследование было зарегистрировано в PROSPERO под номером CRD42018091595. В анализ было включено 21 исследование с участием 2565 человек. Мета-анализ показал, что при сочетании антигистаминных препаратов с TWHF лечебный эффект при хронической крапивнице был выше, чем при использовании только антигистаминных препаратов (ОР: 1,40; 95% ДИ: 1,33-1,46). Частота желудочно-кишечных расстройств (ОР: 2,91; 95% ДИ: 1,70-4,99) и нарушений менструального цикла (ОР: 6,00; 95% ДИ: 1,79-20,13) в группах, принимавших комбинированные препараты, была выше, чем в контрольной группе, в то время как частота других побочных эффектов в обеих группах была одинаковой. После лечения улучшились показатели дерматологического индекса качества жизни (ОР: 1,23; 95% ДИ: 1,09-1,40), качества сна (ОР: 1,50; 95% ДИ: 1,07-2,12) и повседневной активности (ОР: 1,49; 95% ДИ: 1,25-1,78). Кроме того, в группах, принимавших комбинированные препараты, наблюдалось меньше рецидивов (ОР: 0,34; 95% ДИ: 0,25-0,45). Сделан вывод, что препараты TWHF в сочетании с антигистаминными препаратами оказались более эффективными, чем только антигистаминные препараты [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования литературы подтверждают высокую биологическую активность продуктов *Tripterygium wilfordii* Hook F в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих средств, что особенно важно при аутоиммунных заболеваниях и патологии с аутоиммунным компонентом. Внутриклеточные и внеклеточные механизмы и точки приложения данных соединений разнообразны, но в целом направлены на критические точки патогенеза многих дерматологических заболеваний. Тем не менее, нельзя игнорировать побочные эффекты. Для подтверждения эффективности и безопасности препаратов TWHF в дерматологической практике необходимы крупномасштабные многоцентровые клинические исследования высокого качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chinese Traditional Med. College Jiangsu A Comprehensive Dictionary for Chinese Traditional Med. Jiangsu People's Publishing House, Nanjing. — 1977. — P. 2469–2470
2. Xue M. et al. Comparison of toxicokinetic and tissue distribution of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles vs free triptolide in rats // European journal of pharmaceutical sciences. — 2012. — T. 47. — №. 4. — С. 713–717. doi:10.1016/j.ejps.2012.05.012
3. Cheng Y., Zhao Y., Zheng Y. Therapeutic potential of triptolide in autoimmune diseases and strategies to reduce its toxicity // Chinese medicine. — 2021. — T. 16. — №. 1. — С. 114. doi:10.1186/s13020-021-00525-z
4. Wang Q. et al. The pharmacological effects and mechanism of Tripterygium wilfordii Hook F in central nervous system autoimmunity // The Journal of Alternative and Complementary Medicine. — 2016. — T. 22. — №. 7. — С. 496–502. doi:10.1089/acm.2016.0004
5. Артамонова К. В., Волчек И. А., Теряев А. С. Ингибирование синтеза цитокинов экстрактами Centipedia minima и Tripterygium Wilfordii / Первый всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения. Сборник тезисов // Москва. РМАНПО. 1–4 декабря 2022 года
6. Волчек И. А., Теряев А. С., Гладыш О. В., Новоженков В. Г. Исследование влияния экстракта Tripterygium wilfordii на уровень экспрессии янус киназы 1 в культуре мононуклеарных клеток человека // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4. — №. 3. — С. 122–125. DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-3-122-125
7. Chou T., Mei P. Study on Chinese herb Lei Gong Teng, Tripterygium wilfordii Hook f. I. The coloring substance and the sugars // Chin. J. Physiol. — 1936. — T. 10. — С. 529–534. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
8. Song J., He G. N., Dai L. A comprehensive review on celastrol, triptolide and triptonide: Insights on their pharmacological activity, toxicity, combination therapy, new dosage form and novel drug delivery routes // Biomedicine & Pharmacotherapy. — 2023. — T. 162. — С. 114705. doi:10.1016/j.biopha.2023.114705. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37062220
9. Jing M. et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis through the ROS-NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis // International Immunopharmacology. — 2021. — T. 98. — С. 107879.
10. Xin W. et al. A new mechanism of inhibition of IL-1 β secretion by celastrol through the NLRP3 inflammasome pathway // European journal of pharmacology. — 2017. — T. 814. — С. 240–247.
11. Jing M. et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis through the ROS-NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis // International Immunopharmacology. — 2021. — T. 98. — С. 107879.
12. Zhang X. et al. Celastrol ameliorates inflammatory pain and modulates HMGB1/NF- κ B signaling pathway in dorsal root ganglion // Neuroscience letters. — 2019. — T. 692. — С. 83–89.
13. Liu D. et al. Celastrol ameliorates endoplasmic stress-mediated apoptosis of osteoarthritis via regulating ATF-6/CHOP signalling pathway // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2020. — T. 72. — №. 6. — С. 826–835.
14. Liu Y. et al. Celastrol ameliorates autoimmune disorders in Trex1-deficient mice // Biochemical Pharmacology. — 2020. — T. 178. — С. 114090.
15. Hernandez C., Maria Soares Pereira A., Severino P. Compounds from Celastraceae targeting cancer pathways and their potential application in head and neck squamous cell carcinoma: a review // Current Genomics. — 2017. — T. 18. — №. 1. — С. 60–74. doi:10.2174/1389202917666160803160934
16. Liu D. et al. Neuroprotective effects of celastrol in neurodegenerative diseases-unscrew its major mechanisms of action and targets // Aging and Disease. — 2022. — T. 13. — №. 3. — С. 815–836. doi:10.14336/ad.2021.1115
17. Song C., Xu Y., Lu Y. Use of Tripterygium wilfordii Hook F for immune-mediated inflammatory diseases: progress and future prospects // Journal of Zhejiang University-Science B. — 2020. — T. 21. — №. 4. — С. 280–290. doi:10.1631/jzus.B1900607
18. SM K. Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from Tripterygium wilfordii // J Am Chem Soc. — 1972. — T. 94. — №. 20 — С. 7194–7195.
19. Guan H. et al. Triptolide inhibits neutrophil extracellular trap formation // Annals of Translational Medicine. — 2021. — T. 9. — №. 17.
20. F.N. Yan, Effects of triptolide on inflammatory response of endothelial cells // Henan University of Chinese Medicine. — 2018
21. Song C. et al. Triptolide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in human endothelial cells: involvement of NF- κ B pathway // BMC complementary and alternative medicine. — 2019. — T. 19. — С. 1–9.
22. H.F. Zhang, Inhibition effects of IL-1 β , IL-6, TNF- α expression by Triptolide on experimental ulcerative colitis in mice // Soochow University. — 2017
23. Xiao C. et al. Effects of triptolide from Radix Tripterygium wilfordii (Leigongteng) on cartilage cytokines and transcription factor NF- κ B: a study on induced arthritis in rats // Chinese Medicine. — 2009. — T. 4. — С. 1–7.
24. Huang G. et al. Triptolide inhibits the inflammatory activities of neutrophils to ameliorate chronic arthritis // Molecular immunology. — 2018. — T. 101. — С. 210–220.
25. Li E., Zhang J. Therapeutic effects of triptolide from Tripterygium wilfordii Hook. f. on interleukin-1-beta-induced osteoarthritis in rats // European journal of pharmacology. — 2020. — T. 883. — С. 173341.
26. Liu Y. et al. Extracts of Tripterygium wilfordii Hook F in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. — 2013. — T. 2013. — №. 1. — С. 410793. doi:10.1155/2013/410793
27. Yang J. et al. Triptolide suppresses NF- κ B-mediated inflammatory responses and activates expression of Nrf2-mediated antioxidant genes to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis // International journal of molecular sciences. — 2022. — T. 23. — №. 3. — С. 1252.
28. Y. Huang, Effects and Possible Mechanisms of Triptolide on Cartilage Destruction through Histone Methylation // Huazhong University of Science and Technology. — 2019
29. B.W. Wei, Effect and mechanism of triptolide on autoimmune hepatitis induced by ConA in mice, Beijing University of Chinese Medicine, 2021
30. Huang R. et al. Activation of AMPK by triptolide alleviates nonalcoholic fatty liver disease by improving hepatic lipid metabolism, inflammation and fibrosis // Phytomedicine. — 2021. — T. 92. — С. 153739.
31. He H. et al. The immunomodulatory effect of triptolide on mesenchymal stromal cells // Frontiers in immunology. — 2021. — T. 12. — С. 686356.
32. Lim H. W. et al. Regulatory T cells can migrate to follicles upon T cell activation and suppress GC-Th cells and GC-Th cell-driven B cell responses // The Journal of clinical investigation. — 2004. — T. 114. — №. 11. — С. 1640–1649.
33. X. Zhao, Therapeutic effect and mechanism of triptolide in MRL/lpr lupus mice // Nanjing Medical University. — 2019.
34. Zhao X. et al. Triptolide ameliorates lupus via the induction of miR-125a-5p mediating Treg upregulation // International immunopharmacology. — 2019. — T. 71. — С. 14–21.

35. Y.H. Tang, L. Liu, J. Liu, M. Jiang, L. Yu, Regulation of JAK/STAT signaling pathway by triptolide on inflammatory immunity in mice with systemic lupus erythematosus, *J. Chin // Med. Mater.* — 2021. — Т. 08. — С. 1986–1990
36. He Q. et al. Triptolide inhibits the proliferation of HaCaT cells induced by IL22 via upregulating miR-181b-5p // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2020. — С. 2927–2935.
37. Sato T. et al. Triptolide suppresses ultraviolet B enhanced sebum production by inhibiting the biosynthesis of triacylglycerol in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro // *Experimental and therapeutic medicine.* — 2017. — Т. 14. — №. 1. — С. 361–366.
38. Wen C. C., Chen H. M., Yang N. S. Developing phytochemicals from medicinal plants as immunomodulators // *Advances in botanical research.* — 2012. — Т. 62. — С. 197–272. doi:10.1016/b978-0-12-394591-4.00004-0
39. Ling Y. J. et al. Intravenous administration of triptonide attenuates CFA-induced pain hypersensitivity by inhibiting DRG AKT signaling pathway in mice // *Journal of Pain Research.* — 2020. — С. 3195–3206.
40. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. ISBN 978-7-5067-8929-5. 《中华人民共和国药典》 (简称《中国药典》) — 2020
41. Xue M. et al. Comparative study on the anti-inflammatory and immune suppressive effect of Wilforlide A // *Fitoterapia.* — 2010. — Т. 81. — №. 8. — С. 1109–1112. doi:10.1016/j.fitote.2010.07.007
42. Cao Y. et al. Wilforlide A ameliorates the progression of rheumatoid arthritis by inhibiting M1 macrophage polarization // *Journal of pharmacological sciences.* — 2022. — Т. 148. — №. 1. — С. 116–124. doi:10.1016/j.jphs.2021.10.005
43. Zhao J. et al. Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates imiquimod-induced skin lesions through a STAT3-dependent mechanism involving the inhibition of Th17-mediated inflammatory responses // *International Journal of Molecular Medicine.* — 2016. — Т. 38. — №. 3. — С. 747–757.
44. Qu B. et al. Combining multidimensional chromatography-mass spectrometry and feature-based molecular networking methods for the systematic characterization of compounds in the supercritical fluid extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F // *Analyst.* — 2023. — Т. 148. — №. 1. — С. 61–73. doi:10.1039/d2an01471h
45. Волчек И.А., Теряев А.С., Гладько О.В., Реброва О.М., Мичурина А.П., Макарова А.Г. Экстракт *Tripterygium Wilfordii* как регулятор спонтанной и стимулированной in vitro продукции цитокинов при atopическом дерматите // *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* — 2023. — Т. 3. — № 3. — С. 8–13. DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-3-8-13
46. Wang Y. et al. *Tripterygium wilfordii* Hook. F and Its Extracts for Psoriasis: Efficacy and Mechanism // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2023. — С. 3767–3781.
47. Liu L. et al. Efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* hook F for chronic urticaria: a systematic review and meta-analysis // *BMC complementary and alternative medicine.* — 2018. — Т. 18. — С. 1–12. DOI:10.1186/s12906-018-2305-7

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гладько Виктор Владимирович — д.м.н., профессор, директор Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», заведующий кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии. ORCID:0009-2280-1355, eLIBRARY AuthorID: 330961

Волчек Игорь Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)». Главный научный сотрудник ООО «Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии». ORCID 0009-0000-1451-6145, SPIN-код: 6743-2105, eLIBRARY AuthorID: 740245

Теряев Андрей Сергеевич — генеральный директор ООО «Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии». ORCID 0009-0005-8393-2093, SPIN-код: 6743-2105, eLIBRARY AuthorID: 740245

Новоженков Владислав Григорьевич — д.м.н., профессор. Преподаватель кафедры терапии неотложных состояний Филиала федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России. ORCID 0009-0002-8037-3263, SPIN-код 5724-678, eLIBRARY AuthorID 193286

Овчинников Юрий Викторович — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии неотложных состояний Филиала федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России. ORCID 0000-0003-1843-087X

Гладько Олег Викторович — к.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID 0009-0001-1798-7919.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Гладько В. В. — утверждение рукописи для публикации; обзор и редактирование, проверка критически важного содержания.

Волчек И. А. — обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи, обзор и редактирование.

Теряев А. С. — работа с базами данных, сбор теоретического материала по вопросам химии и молекулярной биологии.

Новоженков В. Г. — обзор клинических публикаций по теме статьи; написание текста рукописи, обзор и редактирование.

Овчинников Ю. В. — анализ клинического материала по теме статьи; написание рукописи, обзор и редактирование.

Гладько О. В. — обзор публикаций по теме статьи; написание текста рукописи, обзор и редактирование.

ПОСТУПИЛА: 30.10.2024

ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 30.11.2024

ОПУБЛИКОВАНА: 17.12.2024