

Архаг чонон хөрвөсийн хулганы загварт лютеолин-гадолиний нэгдлийн үрэвслийн фенотип ба эдэд үзүүлэх нөлөө

А Сүрүй^{1,2}, Я.Энхтөр¹, Ши Жихай², Ө.Дугармаа¹

¹АШУУИС, Анагаах Ухааны Сургууль, Арьс судлалын тэнхим

²БНХАУ-ын Бугатын Анагаах Ухааны Их Сургуулийн Нэгдүгээр Хараат Эмнэлэг

Цахим иуудан: dugarmaa@mnumns.edu.mn, Утас: 99105763

Түлхүүр үг:

Лютеолин-гадолиний
Архаг чонон хөрвөс
Маажих зан үйл
Гистопатологи

Товч утга:

Үндэслэл: Архаг чонон хөрвөс (АЧХ) нь арьсны хүчтэй загатнаа, бэлцрүү болон судасны хавангаар илэрдэг. Лютеолин (Luteolin, Lut) нь үрэвслийн болон харшлын эсрэг идэвхтэй байгалийн флавоноид боловч био хүртээмжийн хувьд хязгаарлагдмал байдаг. Зарим судалгаанд флавоноидыг металлын ионтой комплекс үүсгэх нь тэдгээрийн физик-хими болон биологийн шинж чанарыг сайжруулж, синергит үйлдлээр эмчилгээний үр нөлөөг нэмэгдүүлж буй нь тогтоогдсон. Иймд лютеолин-гадолиний (Lut-Gd) нэгдэл нь дан Lut-тай харьцуулахад илүү хүчтэй үрэвслийн эсрэг үйлдэл үзүүлэх нь онолын хувьд бүрэн судлах үндэслэл болж байна. **Зорилго:** АЧХ-ийн хулганы загварт Lut-Gd нэгдлийн үрэвслийн эсрэг үйлдэл болон аюулгүй байдлыг Lut-тай харьцуулан үнэлэх. **Арга, аргачлал:** C57BL/6 омгийн хулганад овальбумин, хөнгөн цагааны гидроксидоор АЧХ-ийн загвар үүсгэн 14 хоног Lut болон Lut-Gd эмчилгээ хийж, маажих зан үйл болон гистопатологийн өөрчлөлтийг үнэлэв. **Үр дүн:** Загварын бүлэгт маажих зан үйл мэдэгдэхүйц нэмэгдэж, арьсны эдэд дермийн хаван, коллаген ширхэгийн бүтцийн алдагдал, үрэвслийн эсийн нэвчдэс илэрхий ажиглагдсан. Lut болон Lut-Gd эмчилгээний дараа эдгээр өөрчлөлтүүд буурсан ба Lut-Gd бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай сайжрал илэрсэн. Lut-Gd нь маажих давтамжийг 45-50%-иар бууруулсан нь Lut бүлгээс 20%-иар өндөр байв. Түүнчлэн уушги, элэг, бөөр болон тунгалгийн зангилаанд эмгэг морфологийн өөрчлөлт илрээгүй. **Дүгнэлт:** Lut-Gd нэгдэл нь маажих зан үйл болон арьсны эмгэг эдийн өөрчлөлтийг бууруулах үйлдлээрээ дан Lut-аас илүү үр нөлөөтэй бөгөөд чухал эрхтнүүдэд эмгэг өөрчлөлт үүсгээгүй нь аюулгүй байдлыг баталж байна.

Үндэслэл: Архаг чонон хөрвөс (АЧХ) нь 6 долоо хоноогоос дээш үргэлжилдэг ба арьсны загатнаа, бэлцрүү болон судасны хавангаар илэрдэг.¹ Эмгэг жамын хувьд шигүү мөхлөгт эсүүдийн идэвхжил ба мөхлөггүйжилттэй холбоотой бөгөөд үрэвслийн медиаторуудын ялгарал нь үрэвслийн урвалыг өдөөдөг.² Уг өвчний үеийн эмчилгээний үр нөлөө хангалттай бус хэвээр байна.^{1,3} Лютеолин (Luteolin, Lut) нь үрэвслийн болон харшлын эсрэг идэвхтэй байгалийн флавоноид боловч био хүртээмжийн хувьд хязгаарлагдмалтай.⁴⁻⁷ Зарим судалгаанд флавоноидыг металлын ионтой комплекс үүсгэх нь тэдгээрийн физик-хими болон биологийн шинж чанарыг сайжруулж, синергит үйлдлээр эмчилгээний үр нөлөөг нэмэгдүүлж буй нь тогтоогдсон.⁸⁻¹⁰ Иймд лютеолин-гадолиний (Lut-Gd) нэгдэл¹¹ нь дан Lut-

тай харьцуулахад илүү хүчтэй үрэвслийн эсрэг үйлдэл үзүүлэх нь онолын хувьд энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болж байна.

Зорилго: АЧХ-ийн хулганы загварт Lut-Gd нэгдлийн үрэвслийн эсрэг үйлдэл болон аюулгүй байдлыг Lut-тай харьцуулан үнэлэх

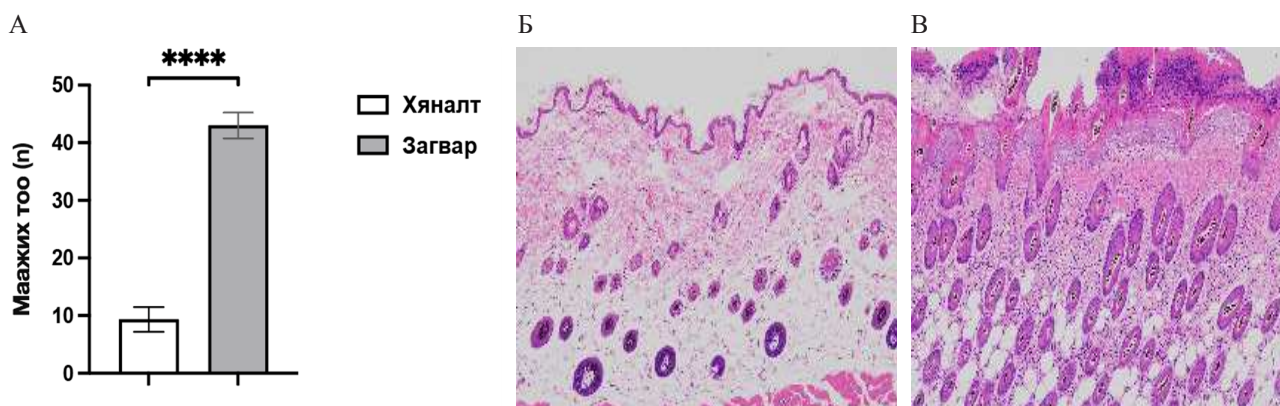
Зорилт:

1. OVA болон хөнгөн цагааны гидроксидын (Al(OH)₃) холимгоор өдөөгдсөн АЧХ-ийн хулганы загвар үүсгэх
2. АЧХ-ийн хулганы загварт маажих давтамж ба арьсны эдэд Lut болон Lut-Gd нэгдлийн үзүүлэх нөлөөг харьцуулан үнэлэх
3. Lut-Gd нэгдлийн элэг, бөөр, уушиг болон тунгалгийн зангилаанд үзүүлэх нөлөөг үнэлэх

Арга, аргачлал: Судалгаанд C57BL/6 омгийн 8 долоо хоногтой, 22-25 гр жинтэй 24 эм хулганыг ашиглаж, стандарт нөхцөлд (22–25°C, 12 цагийн гэрэл-харанхуй горим) тэжээв. АШУУИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны зөвшөөрөл авч судалгааг гүйцэтгэсэн (No.25-26/04-01). Судалгаанд хулганыг санамсаргүйгээр хяналтын, загварын, туршилт I (Lut, 25 мг/кг) ба туршилт II (Lut-Gd, 25 мг/кг) гэсэн бүлгүүдэд тус бүр 6 хулгана хуваарилав. АЧХ-ийн загварыг үүсгэхдээ 0 ба 7 дахь өдрүүдэд OVA (100 µg) болон Al(OH)₃ (1 мг) хэвлийн хөндийд тарьж мэдрэгшил үүсгэн, 14 дэх өдөр OVA (1 мг/кг) сүүлний венийн судсаар тарьж өдөөлт хийсэн.¹² Дараа нь хяналтын ба загварын бүлгүүдэд физиологийн уусмал (25 мг/кг), туршилтын I бүлэгт Lut (25 мг/кг), туршилтын II бүлэгт Lut-Gd (25 мг/кг),⁵

ходоодны зондоор өдөрт нэг удаа, 14 хоног дараалан өгсөн. Эмчилгээний дараа хулганыг ажиглалтын торонд байрлуулж, маажих зан үйлийг 30 минутын турш бүртгэн үнэлсэн ба түүнчлэн арьс, уушги, тунгалгийн зангилаа, элэг, бөөрний эдэд эмгэг эдийн өөрчлөлтийг үнэлэв. Судалгааны үр дүнг GraphPad Prism 10.0 программ ашиглан боловсруулж, (one-way ANOVA)-аар харьцуулан $P < 0.05$ үед статистикийн ач холбогдолтой гэж үзэв.

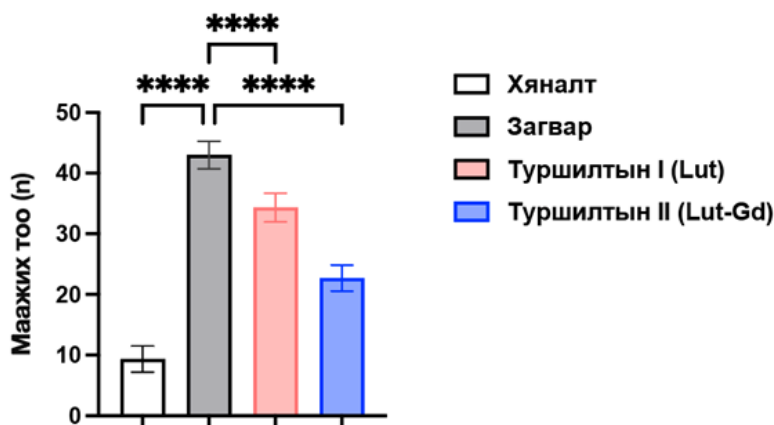
Үр дүн: Загварын бүлгийн хулганыг хяналтын бүлгийн хулганатай харьцуулахад маажих зан үйл мэдэгдэхүйц нэмэгдэж ($P < 0.0001$), арьсны эдэд дермийн хаван, collagen ширхгийн бүтцийн алдагдал, үрэвслийн эсийн нэвчдэс илэрхий ажиглагдсан (Зураг 1).



Зураг 1. Архаг чонон хөрвөсний хулганы загвар дахь үнэлгээ. Тайлбар: А. Маажих зан үйлийн давтамж (30 мин); Б, В. Арьсны эмгэг эдийн өөрчлөлт (H&E будаг, өсгөлт x100); (Б) хяналтын бүлэг (В) загварын бүлэг.

Эмчилгээний нөлөөг үнэлэхэд, загварын бүлэгтэй харьцуулахад Lut-Gd нь маажих давтамжийг 45-50%-иар бууруулсан нь Lut бүлгээс 20%-иар өндөр байв. (Зураг 2). Эдийн шинжилгээнд арьсны эд дэх дермийн хаван, collagen ширхэгийн бүтцийн

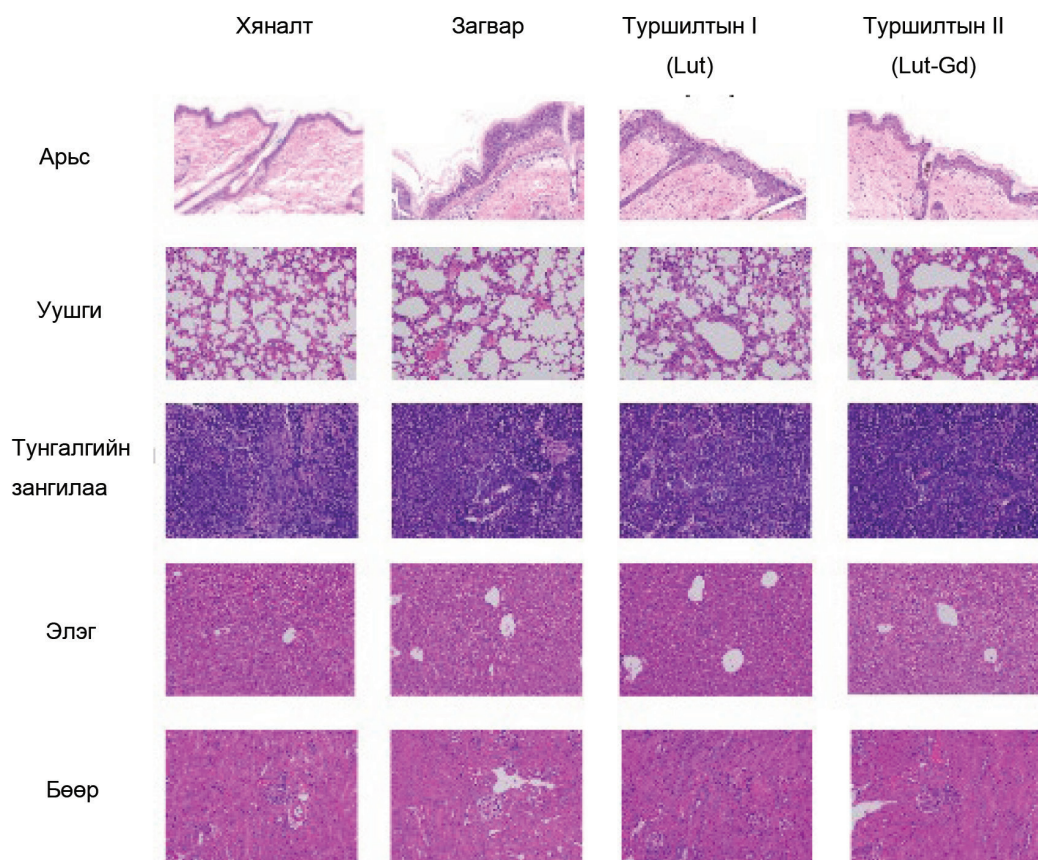
алдагдал, үрэвслийн эсийн нэвчдэс нь Lut болон Lut-Gd эмчилгээний дараа сайжирсан бол Lut-Gd нэгдэл нь өөрчлөлтийг илүү тод бууруулж, эдийн бүтцийн сэргэлт илүү сайн ажиглагдсан (Зураг 2).



Зураг 2. Архаг чонон хөрвөсний хулганы загварт лютеолин (Lut) болон Лютеолин-гадолиниум нэгдлийн (Lut-Gd) маажих зан үйлд үзүүлэх нөлөө.

Харин чухал эрхтнүүдийн түвшинд, загварын бүлэгт уушгины цулцангийн таславчийн өргөсөл, тунгалгийн зангилааны томрол ажиглагдсан нь системийн үрэвслийн хариу урвал идэвхжсэнийг

илтгэв. Эмчилгээний бүлгүүдэд элэг, бөөр болон тунгалгийн зангилаанд эмгэг морфологи өөрчлөлт илрээгүй (Зураг 3).



Зураг 3. Архаг чонон хөрвөсний хулганы загвар дах эмгэг эд судлалын шинжилгээний өөрчлөлт (H&E будаг, өсгөлт x200).

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар OVA болон $Al(OH)_3$ -аар өдөөгдсөн АЧХ-ийн хулганы загварт Lut-Gd нэгдэл нь үрэвслийн эсрэг болон загатнаа намдаах үйлдэл үзүүлж, арьсны эдийн гэмтлийг бууруулах нөлөөтэй болохыг *in vivo* түвшинд харууллаа. Бидний үр дүнгээр дан Lut нь маажих зан үйл болон арьсны үрэвслийг тодорхой хэмжээгээр бууруулсан бол Lut-Gd нэгдэл нь илүү өндөр эмчилгээний идэвх үзүүлж, маажих давтамжийг 45–50%-иар бууруулан, дермийн хаван болон үрэвслийн эсийн нэвчдэсийг мэдэгдэхүйц багасгасан. Энэ нь лютеолиныг металлын ионтой комплексжуулснаар түүний биологийн идэвхийг нэмэгдүүлж байгааг харуулж байна. Үүнийг дараах хэдэн боломжит механизмаар тайлбарлаж болно. Флавоноидыг металлын ионтой комплексжуулах нь липофиль шинж чанарыг нэмэгдүүлж, эсийн мембранаар нэвтрэх чадварыг сайжруулснаар бай эсэд, тухайлбал шигүү мөхлөгт эсэд хуримтлагдах хэмжээг нэмэгдүүлэх боломжтой. Үүнтэй холбоотойгоор гадолинийм ба Lut-ийн хооронд үүсэх координацийн холбоо нь анхдагч метаболизмыг удаашруулж, био хүртээмж болон үйлчлэлийн үргэлжлэх хугацааг уртасгах нөлөө үзүүлж болзошгүй. Мөн гадолинийм агуулсан зарим нэгдлүүд дархлаа зохицуулах идэвхтэй болох нь өмнөх судалгаанд дурдагдсан ба энэ нь Lut-ийн үрэвслийн эсрэг үйлдэлтэй синергист байдлаар нөлөөлсөн байх боломжтой.¹³ Мөн био-аюулгүй байдлын үнэлгээ нь металл-органик нэгдлийн судалгаанд чухал үзүүлэлт

болдог.¹⁴ Манай судалгаанд загварын бүлэгт уушги болон тунгалгийн зангилаанд системийн үрэвслийн хариу урвалтай холбоотой өөрчлөлт ажиглагдсан бол Lut-Gd нэгдлийн эмчилгээний дараа элэг, бөөр, уушиг болон тунгалгийн зангилаанд илэрхий морфологийн эмгэг өөрчлөлт ажиглагдаагүй. Энэ нь тухайн тун болон хугацааны нөхцөлд Lut-Gd нэгдэл харьцангуй сайн био-нийцтэй байж болохыг харуулж байна. Чөлөөт гадолинийм ионыг органик лигандтай координацийн холбоогоор тогтвортой холбосон нь боломжит хоруу чанарыг бууруулахад нөлөөлсөн байх магадлалтай. Гэсэн хэдий ч энэхүү судалгаанд дараах хязгаарлагдмал талууд байна. Нэгдүгээрт, үр нөлөөг маажих зан үйл болон эд судлалын түвшинд үнэлсэн боловч шигүү мөхлөгт эсийн мөхлөггүйжих үйл явц, ийлдэс дэх IgE, гистамин болон үрэвслийн цитокинуудын өөрчлөлтийг молекул түвшинд системтэйгээр тодорхойлоогүй. Хоёрдугаарт, Lut-Gd нэгдлийн *in vivo* фармакокинетик болон эд эрхтэн дэх тархалтын онцлог тодорхойгүй хэвээр байна.

Иймд цаашдын судалгаанд Lut-Gd нэгдлийн үрэвслийг дарангуйлах дохио дамжуулах замуудыг нарийвчлан судалж, фармакокинетик шинж чанарыг тодорхойлох нь уг нэгдлийг АЧХ-ийн эмчилгээний боломжит бэлдмэл болгон хөгжүүлэхэд чухал ач холбогдолтой.

Дүгнэлт: Lut-Gd нэгдэл нь АЧХ-ийн хулганы загварт маажих зан үйл болон арьсны эмгэг эдийн

өөрчлөлтийг бууруулах үйлдлээрээ Lut-аас илүү үр нөлөөтэй бөгөөд чухал эрхтнүүдэд эмгэг өөрчлөлт үүсгээгүй нь аюулгүйг баталлаа. Иймд флавоноидыг металлын ионтой комплекс үүсгэснээр үрэвслийн эсрэг үйлдлийн идэвхийг илүү нэмэгдүүлж байгаа нь шинэ эмчилгээний арга боловсруулах боломжтойг харуулж байна.

Ном зүй

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090
2. Asero R, Calzari P, Vaienti S, Cugno M. Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: Present and Future Developments. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11):1499. doi:10.3390/ph17111499
3. Xiang YK, Fok JS, Podder I, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024;25(5):551-569. doi:10.1080/14656566.2024.2345731
4. Rakha A, Umar N, Rabail R, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;156:113945. doi:10.1016/j.biopha.2022.113945
5. Hao Y, Che D, Yu Y, et al. Luteolin inhibits FcεRI - and MRGPRX2-mediated mast cell activation by regulating calcium signaling pathways. *Phytotherapy Research*. 2022;36(5):2197-2206. doi:10.1002/ptr.7447
6. Taheri Y, Sharifi-Rad J, Antika G, et al. Paving Luteolin Therapeutic Potentialities and Agro-Food-Pharma Applications: Emphasis on In Vivo Pharmacological Effects and Bioavailability Traits. Ciobica A, ed. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):1987588. doi:10.1155/2021/1987588
7. Lo S, Leung E, Fedrizzi B, Barker D. Syntheses of mono-acylated luteolin derivatives, evaluation of their antiproliferative and radical scavenging activities and implications on their oral bioavailability. *Sci Rep*. 2021;11(1):12595. doi:10.1038/s41598-021-92135-w
8. Kim WK, An JM, Lim YJ, Kim K, Kim YH, Kim D. Recent advances in metallodrug: Coordination-induced synergy between clinically approved drugs and metal ions. *Materials Today Advances*. 2025;25:100569. doi:10.1016/j.mtadv.2025.100569
9. Khafaga DSR, El-Morsy MT, Faried H, et al. Metal-organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications. *RSC Adv*. 2024;14(41):30201-30229. doi:10.1039/D4RA04441J
10. Zhuo Y, Zhao YG, Zhang Y. Enhancing Drug Solubility, Bioavailability, and Targeted Therapeutic Applications through Magnetic Nanoparticles. *Molecules*. 2024;29(20):4854. doi:10.3390/molecules29204854
11. Zhang H, Tian H, Yu Y, et al. Differential expression of lysine-acetylated proteins in the anti-inflammatory effects of luteolin-gadolinium on macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2025;773:152072. doi:10.1016/j.bbrc.2025.152072
12. Yang S, Chen L, Zhang H, et al. Beyond the itch: the complex interplay of immune, neurological, and psychological factors in chronic urticaria. *J Neuroinflammation*. 2025;22(1):75. doi:10.1186/s12974-025-03397-4
13. Yang BW, Yang S, Kim S, et al. Flavonoid-Conjugated Gadolinium Complexes as Anti-Inflammatory Theranostic Agents. *Antioxidants*. 2022;11(12):2470. doi:10.3390/antiox11122470
14. Coimbra S, Rocha S, Sousa NR, et al. Toxicity Mechanisms of Gadolinium and Gadolinium-Based Contrast Agents—A Review. *IJMS*. 2024;25(7):4071. doi:10.3390/ijms25074071

Effects of the luteolin-gadolinium complex on the inflammatory phenotype and tissue pathology in a mouse model of chronic urticaria

Surui A^{1,2}, Enkhtur Ya¹, Jihai Shi², Dugarmaa U¹

¹Department of Dermatology, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences

²Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology

E-mail: dugarmaa@mnums.edu.mn Tel: +976-99105763

Abstract

Background: Chronic urticaria (CU) is characterized by intense pruritus, wheals, and angioedema. Luteolin (Lut) is a natural flavonoid with anti-inflammatory and anti-allergic activities, however, its bioavailability is limited. Previous studies have shown that forming complexes between flavonoids and metal ions can improve their physicochemical and biological properties and enhance therapeutic efficacy through synergistic effects. Therefore, the luteolin-gadolinium (Lut-Gd) complex provides a theoretical basis for further investigation as a potentially more potent anti-inflammatory agent compared with Lut.

Aim: To evaluate the anti-inflammatory effects and safety of the Lut-Gd complex in a mouse model of CU in comparison with Lut.

Materials and Methods: A chronic urticaria model was established in C57BL/6 mice using ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide, followed by treatment with Lut or Lut-Gd for 14 days. Scratching behavior and histopathological changes were evaluated.

Results: In the model group, scratching behavior was significantly increased, and dermal edema, disruption of collagen structure, and inflammatory cell infiltration were observed in skin tissue. These changes were attenuated after Lut and Lut-Gd treatment, with a statistically significant improvement in the Lut-Gd group. Lut-Gd reduced scratching frequency by 45–50%, which was 20% greater than that in the Lut group. No pathological morphological changes were observed in the lungs, liver, kidneys, or lymph nodes.

Conclusion: The Lut-Gd complex demonstrated superior efficacy compared with Lut in reducing scratching behavior and cutaneous pathological changes, while showing no adverse effects on major vital organs, indicating a favorable safety profile.

Keywords: Luteolin-gadolinium, Chronic urticaria, Scratching behavior, Histopathology