

**Имуномодулаторни ефекти оралне и трансдермалне терапије варфарином**

Ивана Мирков<sup>1</sup>, Александра Попов Александров<sup>1</sup>, Јелена Деменеску<sup>1</sup>, Марина Нинков<sup>1</sup>, Дина Милеуснић<sup>1</sup>, Лидија Золотаревски<sup>2</sup>, Весна Субота<sup>2</sup>, Драган Катарановски<sup>1,3</sup>, Милена Катарановски<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, Београд, Србија

<sup>2</sup> Војно-медицинска академија, Београд, Србија

<sup>3</sup> Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Варфарин је антикоагулант који је у широкој употреби у превенцији и лечењу тромбоемболијских поремећаја код људи. Познати су бројни непожељни ефекти оралне терапије овим агенсом, што је довело до препоруке за трансдермалну примену овог агенса. У овој студији испитиван је ефекат оралног конзумирања варфарина (0.35 mg/l и 3.5 mg/l у води за пиће, 30 дана) на имунски систем црева код пацова, као и системски ефекат (на леукоците периферне крви) епикутане апликације овог агенса (10 µg или 100 µg, једном дневно, три дана). Антикоагулантни ефекат, утврђен на основу повећања протромбинског времена, запажен је након оралног конзумирања обе дозе, као и након епикутане апликације. Орално примењен варфарин доводи до хистолошки евидентног оштећења ткива црева и инфламације (ћелијске инфилтрације, активности мијелопероксидазе, садржаја малодиалдехида и активности супероксид дисмутазе и каталазе), као и повећања концентрације проинфламаторних цитокина (IFN-γ, IL-17) у хомогенату црева. У мезентеричним лимфним чворовима је, међутим, запажена супресија имунског одговора (смањена способност ћелија да пролиферишу и продукују IFN-γ и IL-17 у одговору на стимулацију канкавалином А). Смањена продукција и IL-10 од стране ћелија мезентеричних лимфних чворова указује на формирање микросредине која не дозвољава активацију потенцијално штетног имунског одговора у овом ткиву. Епикутана примена веће дозе варфарина доводи до повећања броја неутрофилних леукоцита и активности унутарћелијске мијелопероксидазе, као и повећања грануларних CD11b<sup>+</sup> ћелија. Насупрот овом повећању, запажено је смањење продукције TNF и IL-6 као и нивоа иРНК за ове цитокине. Након примене више дозе варфарина, долази до смањења броја моноклеарних ћелија уз повећање заступљености CD11b<sup>+</sup> у овој популацији, али без ефекта на продукцију цитокина, што указује на диференцијалне ефекте трансдермалне примене варфарина. Узети заједно, добијени резултати указују на потребу праћења (неповољних) ефеката терапије варфарином.

Овај рад је финансиран од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (пројекат бр. 173039).