

UDK 37

ISSN 2545 – 4439
ISSN 1857 - 923X

INTERNATIONAL JOURNAL

Institute of Knowledge Management

KNOWLEDGE

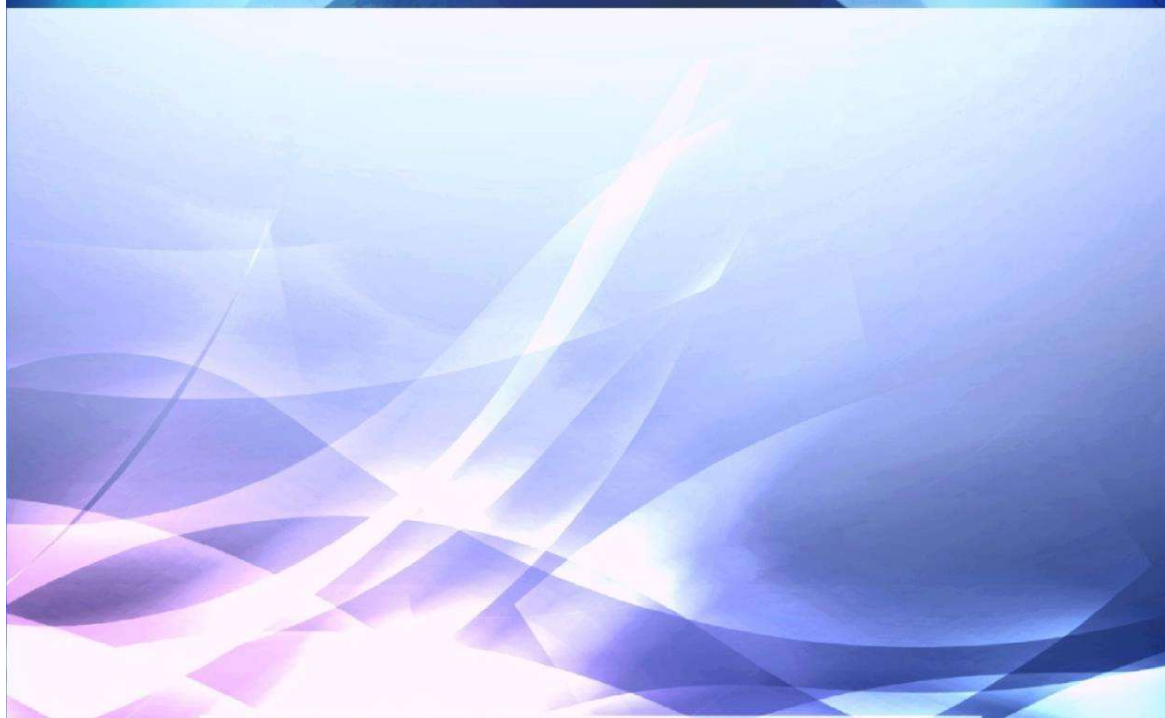


Vol. 47. 4.

Scientific Papers

MEDICAL SCIENCES AND HEALTH

KNOWLEDGE - CAPITAL OF THE FUTURE



KIJ

Vol. 47

No. 4

pp. 491 - 808

Skopje 2021

SPECIFIC CARE OF WOMEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DURING PREGNANCY ...	579
Lilia Koleva	579
Anatoli Kolev	579
Nadia Manolova	579
Kristin Nacheva	579
TREND OF ROBOTIC SURGERY IN GYNECOLOGY IN BULGARIA - CAUSES.....	585
Darina Mineva	585
INTENSIVE CARE MANAGEMENT IN TREATING PATIENTS IN COVID-19 CONDITIONS.....	589
Anushka Dimitrova.....	589
PATIENT SAFETY DURING HARMTANN REVERSAL PROCEDURES.....	595
Boyko Atanasov	595
CAN OBESITY AND OXIDATIVE STRESS LEAD TO ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY?	599
Kamen Stanev.....	599
Asen Ivanov.....	599
Todor Gonovski.....	599
PATIENT SAFETY IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE SIGMOID VOLVULUS	603
Boyko Atanasov	603
ANATOMICAL VARIATIONS OF THE DARWIN'S TUBERCLES OF THE HUMAN EAR IN YOUNG POPULATION	607
Svetlana Jovevska.....	607
CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING ENZYMES IN PATIENTS WITH COVID-19.....	611
Ankica Pop-Kostova.....	611
Tatjana Ruskovska.....	611
CONCENTRATION OF TOTAL IMMUNOGLOBULIN-E LEVEL IN SERUM OF PATIENTS WITH SARS COV-2 VIRAL INFECTION.....	617
Verica Jakjimoska.....	617
EFFECT OF COLLAGEN INDUCED ARTHRITIS ON THE CPR IN WHITE LABORATORY RAT	621
Mire Spasov.....	621
Icko Gjorgoski	621
Verica Spasova	621
PHARMACOLOGICAL APPROACH FOR TREATMENT OF INFLUENZA.....	627
Milica Simova.....	627
Tijana Serafimovska	627
Dejan Trajkov.....	627
Marija Darkovska Serafimovska	627
ANXIETY SYMPTOMS AMONG PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM.....	633
Aneta Spasovska Trajanovska	633
Danijela Janicevic Ivanovska	633
INTERACTION BETWEEN DIAGNOSIS BY ICD 10 CLASSIFICATIONS AND ABNORMAL EEG	637
Valentina Talevska	637
Angela Talevska	637
THE ELECTROMAGNETIC HYPERSENSITIVITY (EHS) - A NEW CHALLENGE TO OUR CIVILIZATION – A MINI REVIEW	643
Vassilka Ilieva	643
EEG ABNORMALITIES IN FORENSIC PATIENTS.....	649
Valentina Talevska	649
Angela Talevska	649

EFFECT OF COLLAGEN INDUCED ARTHRITIS ON THE CPR IN WHITE LABORATORY RAT

Mire Spasov

Faculty of Medical Science, University „Goce Delcev“- Stip, Republic of North Macedonia,
mire.spasov@ugd.edu.mk

Icko Gjorgoski

Faculty of Natural Sciences and Mathematics, University „St. Cyril and Methodius“- Skopje, Republic of North Macedonia, icko.gjorgoski@gmail.com

Verica Spasova

Clinical Hospital - Stip, Republic of North Macedonia, verica.spasova@yahoo.com

Abstract: Arthritis is an insidious and devastating disease of the joints with consequences on other organs and organ systems. In rheumatoid arthritis, whether it is induced or appears spontaneously, and especially in chronic form, in animals and humans there are changes such as inflammation, swelling, pain, difficulty moving, but also changes in the blood. Our study aimed to determine whether treatment with type II collagen would have an effect on the immune system, haematological and biochemical parameters and, among other things, on the C-reactive protein in white laboratory rats of the Wistar strain, male and female in the 30th and the 60th day after post-immunization. In addition, it was shown that induced rheumatoid arthritis leads to different effects on the individual parameters examined and overall it is seen that it has an impact on the change of C-reactive protein. Collagen-induced arthritis caused a reaction in almost 100% of immunized rats with collagen type-II. As an experimental model were used white laboratory rats of the Wistar breed, healthy animals of both sexes at seven weeks of age, bred according to experimental animal standards. They were divided into four groups; control group (n = 20) male animals, control group (n = 20) female animals, experimental group (n = 30) male animals treated with collagen type-II and experimental group (n = 30) female animals which also thus, were treated with type II collagen. Tests were performed on the 30th and 60th day after immunization. The prepared and highly purified collagen type-II, according to a strictly defined protocol is applied with syringes and small needles in the knee joint of the right hind leg. Blood was taken for analysis on the 30th and 60th day after post-immunization. Compared values for the control male and female groups give almost identical results for the value of C-reactive protein. On the 30th day the arthritic male group in comparison to the arthritic female group shows different dynamics of results. Thus, in the male group there is an insignificant decrease in the value of C-reactive protein, while in the female group there is an insignificant increase in the value. If we compare the results on the 60th day of immunization, it's noticed that in the male group there is a tendency to further increase in value, while in the female group it tends to slightly decrease. The stimulating effect of rheumatoid arthritis on C-reactive protein on day 60 in the female group of arthritic animals, compared with controls, is not as pronounced as in male experimental animals. The results show changes in all groups of animals, regardless of sex. The values in the treated animals change compared to the control group, but they are without statistical significance. It's generally concluded that animal autoimmunity in animal models and making parallels in the clinical picture of rheumatoid arthritis in patients make a major contribution to clarifying many disease-related questions.

Keywords: rheumatoid arthritis, CIA, CPR, immune system, rat.

ЕФЕКТОТ НА КОЛАГЕН ИНДУЦИРАНИОТ АРТРИТИС ВРЗ СРП КАЈ БЕЛИОТ ЛАБОРАТОРИСКИ СТАОРЕЦ

Мире Спасов

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“- Штип, Република Северна Македонија, mire.spasov@ugd.edu.mk

Ичко Ѓорѓоски

Природно-математички факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“- Скопје, Република Северна Македонија, icko.gjorgoski@gmail.com

Верика Спасова

Ј.З.У. Клиничка Болница - Штип, Република Северна Македонија, verica.spasova@yahoo.com

Резиме: Артритисот е подмолна и разорна болест за зглобовите со последици и врз другите органи и органски системи. При ревматоидниот артритис, било тој да е индуциран или спонтано се појавил, а посебно при хроничен облик, кај животните и човекот настануваат промени како воспаление, оток, болка, отежнато движење, но и промени во крвта. Нашето истражување имаше за цел утврдување на тоа дали третманот со колаген тип II ќе предизвика ефект врз имунолошкиот систем, хематолошките и биохемиските параметри и, меѓудругото врз Ц-реактивниот протеин кај белите лабораториски стаорци од сојот Wistar, од машки и женски пол на 30-иот и 60-иот ден од постимунизацијата. Притоа, се покажа дека индуцираниот ревматоиден артритис доведува до различно влијание врз пооделните испитувани параметри и севкупно се гледа дека има влијание и врз промената на Ц-реактивниот протеин. Колаген-индуцираниот артритис предизвика реакција кај скоро 100% од имунизираниите стаорци со колаген тип-II. Како експериментален модел беа користени бели лабораториски стаорци од сојот Wistar, здрави животни од двата пола на возраст од седум недели, одгледувани по стандарди за експериментални животни. Истите беа поделени во четири групи; контролна група (n=20) машки животни, контролна група (n=20) женски животни, експериментална група (n=30) машки животни кои се третираа со колаген тип-II и експериментална група (n=30) женски животни кои, исто така, се третираа со колаген тип-II. Анализите беа направени на 30-иот и на 60-иот после имунизацијата. Припреманиот високо прочистен колаген тип-II по строго дефиниран протокол го аплицираме со шприцови и мали игли во коленовиот зглоб на задната десна нога. Крв за анализи се земаше на 30-иот и на 60-иот ден од постимунизацијата. Споредени вредностите за контролната машка и женска група даваат речиси идентични резултати за вредноста на Ц-реактивниот протеин. На 30-иот ден артрозната машка група во споредба со артрозната женска група покажува различна динамика на резултатите. Така, кај машката група има несигнификантно намалување на вредноста за Ц-реактивниот протеин, додека кај женската група има несигнификантно зголемување на вредноста. Ако се споредат резултатите на 60-иот ден од имунизацијата се забележува дека кај машката група има тенденција на понатамошно зголемување на вредноста, додека кај женската група тенденција за незначително намалување. Стимулирачкиот ефект на ревматоидниот артритис врз Ц-реактивниот протеин на 60-иот ден кај женската група на артрозни животни, споредени со контролата, не е така изразен како кај машките експериментални животни. Резултатите покажуваат промени кај сите групи на животни, без разлика на полот. Вредностите кај третираните животни бележат промени во споредба со контролната група, но истите се без статистичка значајност. Генерално се заклучува дека испитувањата на автоимунитетот кај животинските модели и поставувањето на паралела со клиничката слика на ревматоидниот артритис кај пациентите има голем придонес за разјаснување на многу прашања поврзани со болеста.

Клучни зборови: ревматоиден артритис, CIA, CRP, имунолошки систем, стаорец.

1. ВОВЕД

Ревматоидниот артритис (RA) се дефинира како подмолна и подолготрајна разорна болест за зглобовите со последици и врз другите органи и органски системи. Автоимуната реакција е комплексна комбинација на фактори, вклучувајќи специфичен главен хистокомпатибилен комплекс (MCH) молекули, цитокини и колаген тип II специфични реакции на В и Т-клетките. Литературните податоци од истражувањата сугерираат дека при ревматоиден артритис, било тој да е предизвикан или спонтано се појавил, а посебно при хроничен облик кај живите организми настануваат промени како воспаление, оток, болка, отежнато движење, но и промени во крвта, односно изместувања како на хематолошките, така и на биохемиските параметри во серумот.

Нашето истражување беше насочено кон утврдување на тоа дали третманот со колаген тип II ќе предизвика ефект врз имунолошкиот систем, хематолошките и биохемиските параметри кај белите лабораториски стаорци од сојот Wistar, од машки и женски пол на 30-иот и 60-иот ден од постимунизацијата. Од нашите испитувања и добиените резултати после третманот со колаген тип II, се покажа дека индуцираниот RA доведува до различно влијание врз пооделните испитувани параметри и севкупно се гледа дека има влијание врз промената како на хематолошките, така и на биохемиските параметри во серумот кај испитуваните животни. Ревматоидните воспаленија, автоимуните болести и автоимуните синдроми припаѓаат на посебна група на болести во хуманата патологија и анималните модели кои манифестираат клинички, серолошки и патохистолошки знаци за активација на автореактивните клонови на лимфоцитите. Животинските модели при истражувањата на RA се корисни за изучување на патогенезата на болеста, како и за проценка на потенцијалните антиартиритични лекови за клиничка употреба. Колаген индуцираниот артритис (CIA) тип II кај стаорецот, како животински модел за RA, е со докажана ефикасност и предвидливост во споредба со луѓето и акцентирана сличност со човечкиот RA, бидејќи, прво има капацитет да се предвиди и спореди ефикасноста на третманот и кај луѓе, второ, лесно изведување на експериментите врз стаорците со разумно

времетраење на тест периодот и трето, сличноста во патологијата и патогенезата со болеста кај човекот, но со многу побрз развој. Колаген-индуцираниот артритис предизвика реакција кај скоро 100% од имунизираниите стаорци со колаген тип-II, што јасно се гледа и од поединечно добиените резултати, како и од статистички обработените средни вредности кои се прикажани во продолжение.

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Како експериментален модел беа користени бели лабораториски стаорци од сојот Wistar. Избиравме здрави животни, од двата пола на возраст од седум недели, кои беа одгледувани во фармата за лабораториски животни при Заводот за физиологија и биохемија на Институтот за биологија при Природно-математичкиот факултет во Скопје. Беа сместени во Hulskamp Alkamar Holand кафези под постојана контрола, хранети со стандардна храна за лабораториски животни. Храна и вода беше давано *ad libitum*, а беа одгледувани на собна температура од 20 °C (± 2 °C), со светлосен режим 12:12 часа. Животните беа поделени во четири групи и тоа:

- контролна група (n=20) на машки животни. Истата не беше третирана, туку само се испитуваа дадените серумски параметри за компарација со истите кај животните кои беа третирани со колаген тип II, односно артрозната група.

- контролната група (n=20) на женски животни, која исто така не беше третирана, само се испитуваа дадените серумски параметри за споредување со истите кај животните кои беа третирани.

- експериментална група (n=30) на машки животни кои се третираа со колаген тип-II. Анализите беа извршени на 30-иот и 60-иот ден од третманот.

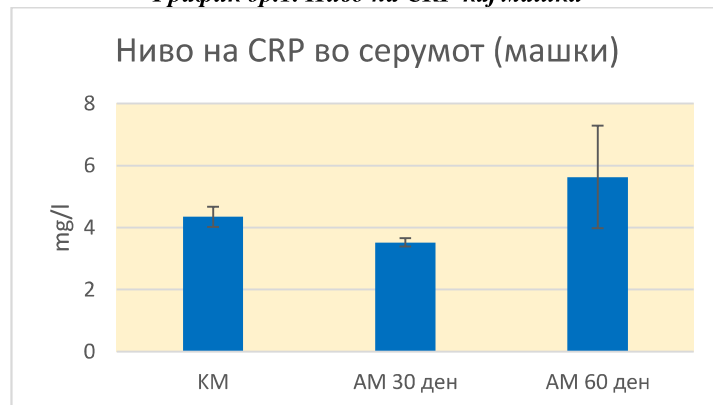
- експериментална група (n=30) на женски животни, кои се третираа со колаген тип-II. Анализите исто така, беа на 30-иот и на 60-иот ден после имунизацијата.

Припреманиот колаген по строго дефиниран протокол го аплицираме со мали инсулински игли и шприцови во колениот зглоб на задната десна нога. За експериментот употребувавме високо прочистен колаген тип-II. Од стаорците се земаше крв на 30-иот и на 60-иот ден од постимунизацијата. Крв за испитување земавме од опашката, околу 1 ml, во специјални-ependorf епрувети. На крајот од експериментот на 60-иот ден животните беа жртвувани. После земањето на крвта, ретракцијата на коагулумот и издвојувањето на серумот, означените епруветите се центрифугираа, а потоа серумот го одделувавме со декантирање во посебни епрувети, без крвен коагулум. Соодветно означените епрувети со одвоениот серум уште еднаш беа центрифугирани по што ги вршевме анализите.

3. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите добиени за CRP се прикажани на сликите бр.1 и 2. На графикот бр.1, за машката група, се гледа дека кај третираната група на животни на 30-иот ден видливо е намалувањето на CRP во однос на контролната група, иако резултатот не е со статистичка значајност (слика бр.1, КМ:АМ30ден, n.s., p=0.894). Кај артрозните машки животни на 60-иот ден се забележува дека има зголемување на вредноста за CRP, но истата споредена со контролата е без статистичка значајност (слика бр.1, КМ:АМ60ден, n.s., p=0.799). Ако се споредат резултатите за CRP кај групата на машки артрозни животни на 30-иот ден и на 60-иот ден, се гледа дека нема статистички значајна разлика помеѓу истите (АМ30ден:АМ60ден, p=0.604).

График бр.1. Ниво на CRP кај машки

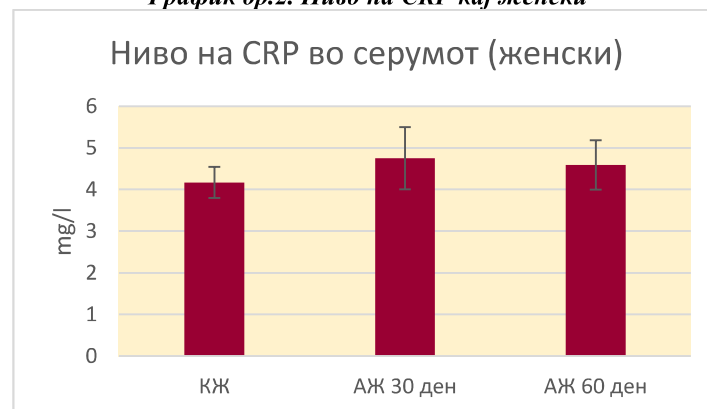


Табела бр.1. Процентуална и сигнификантна разлика помеѓу групите за нивото на вредноста на CRP кај машки

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
КМ:АМ 30 ден	-18,96551724	,894
КМ:АМ 60 ден	29,50191571	,799
АМ30 ден : АМ60 ден	59,8108747	,604

Резултатите за CRP кои се добиени за женската група на животни се прикажани на графикот бр.2. Се забележува дека на 30-иот ден има малку покачени вредности за CRP, кои не влегуваат во доменот на статистички значајни вредности (КЖ:АЖ30ден, n.s., $p=0.944$). Ако се споредат резултатите за CRP кај групата на женски артрозни животни на 30-иот ден и на 60-иот ден, се гледа дека има статистички незначајна намалена вредност помеѓу вредностите (АЖ30ден:АЖ60ден, n.s., $p=0.995$). Исто така и резултатите за CRP кои се добиени на 60-иот ден, споредени со контролната група немаат статистичка значајност (КЖ:АЖ 60ден, n.s., $p=0.972$).

График бр.2. Ниво на CRP кај женски



Табела бр.2. Процентуална и сигнификантна разлика помеѓу групите за нивото на вредноста на CRP кај женски

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
КЖ:АЖ 30 ден	14	,944
КЖ:АЖ 60 ден	10,05714286	,972
АЖ30 ден : АЖ60 ден	-3,458646617	,995

Споредени вредностите за контролната машка и женска група даваат речиси идентични резултати за вредноста на CRP (графици бр.1 и 2, КМ:КЖ, $p=0.999$). На 30-иот ден артрозната машка во споредба со артрозната женска група покажуваат различна динамика на резултатите. Така, кај машката група има несигнификантно намалување на вредноста за CRP, додека кај женската група има несигнификантно зголемување на вредноста. Ако се споредат резултатите на 60-иот ден од имунизацијата се забележува дека кај машката група има тенденција на понатамошно зголемување на вредноста, додека кај женската група тенденција на незначително намалување.

4. ДИСКУСИЈА

Применетиот третман, според програмата за работа, и нашите добиени резултати, покажуваат дека колаген индуцираниот артритис (CIA) има свој ефект врз Ц-реактивниот протеин (CRP), иако вредностите кои се добиени не се со статистичка значајност. Резултатите од нашите испитувања графички се прикажани на графици бр.1 и 2, и табелите бр.1 и 2.

Резултатите кои што се добиени за машките животни на 30-иот ден од имунизацијата се несигнификантно помали во споредба со контролната група (KM:AM30 ден, $P>0.05$), а намалувањето е за 18,96% споредени со контролната група. За разлика од овој период, добиените резултати во услови на CIA на 60-иот ден, покажуваат несигнификантно повисоки вредности за CRP кај артрозните машки животни во споредба со контролната група на машки стаорци (KM:AM 60 ден, $P>0.05$), а вредноста споредена со контролата е за 29,50% повисока во наведениот период. Разликата на вредноста од 30-иот ден, во споредба со 60-иот ден е за 59,81% поголема на 60-иот ден, но сепак не е со статистичка значајност. Добиените резултати кај женските стаорци на 30-иот ден покажуваат дека има несигнификантно повисока вредност, но исто така и на 60-иот ден од имунизацијата во споредба со контролата, со таа разлика што на 60-иот ден има намалување на вредноста во споредба со 30-иот ден за 3,45%. Споредени вредностите кај женската група на 30-иот ден со онаа кај контролната група, покажуваат поголема вредност за 14%, но вредноста не е статистички значајна (КЖ:АЖ30 ден, $P>0.05$). Стимулирачкиот ефект на ревматоидниот артритис врз CRP на 60-иот ден кај женската група на артрозни животни, споредени со контролата, не е така изразен како кај машките експериментални животни. Овде има зголемување а 10,05%, со вредност која не влегува во кругот на статистичка значајност (КЖ:АЖ60 ден, $P>0.05$).

Според литературните податоци лабораториските анализи покажуваат зголемување на вредностите за CRP, зголемување на соодносот помеѓу α -2 и γ -глобулините, како и зголемување на серумското железо, потоа на бакарот и појава на анемија, иако секогаш тоа не се случува. Имено, кај здравата популација, наодот за зголемено CRP е од 5% до 8% додека кај артрозната, истиот се среќава во дури 80% од случаевите, но вредностите може и да не се зголемени. Логички би било, и за очекување при RA да има зголемени вредности за CRP во серумот, кој е продуциран во црниот дроб, како одговор на ексцитираниот имун систем, што сè заедно упатува на тератогениот ефект на артритисот, меѓудругото и врз црниот дроб. Животните кои се со индуциран ревматоиден артритис, а кај кои нема детектиран ревматоиден фактор, според литературните податоци може да се најдат покачени вредности за CRP, што се потврдува и од нашите добиени резултати, каде се гледа зголемување на вредноста за овој параметар кај артрозните во споредба со контролните групи, иако вредноста од разликата не влегува во доменот на статистичка значајност.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Од испитувањата кои беа направени за влијанието на колаген индуцираниот артритис врз вредностите на CRP кај машки и женски единки на белиот лабораториски стаорец од сојот Wistar, може да се извлечат следните заклучоци:

- нотирани се промени на CRP кај сите групи на животни, без разлика на полот.
- вредностите за CRP кај третираните лабораториски животни бележат промени во споредба со контролната група, но истите се без статистичка значајност.
- генерално, од нашето истражување, но и од литературните податоци се заклучува дека испитувањата на автоимунитетот кај животинските модели и поставувањето на паралела со клиничката слика на ревматоидниот артритис кај пациентите има голем придонес за разјаснување на многу прашања поврзани со оваа болест. Исто така, треба да се посвети многу повеќе внимание и на автоимуното истражување и имуномодулациската терапија.

ЛИТЕРАТУРА

- Abd-Allah, S., Shahzad, M., Shabbir, A., & Yousaf, M. Z. (2019). Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- α , IL-1, and NF κ B expression levels. *Biomed. Pharmacother.* 111, 958–963. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.006
- Anthony, S.F., Dennis, L.K., Dan, L.L., Eugene, B., Stephen, L.H., Jameson, J.L., & Joseph, L. (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, 2083-2092.
- Arnett, F.C. (1988). The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis *Rheum* 31:315.
- Banham, A.H., Powrie, F.M., & Suri-Payer, E. (2006). FOXP(3) regulatory T cells: Current controversies and future perspectives (Review). *European J. Immunol.* 36(11): 2832- 2836.

- Bethesda, M.D. (1999). Rheumatoid Arthritis. National Institutes of Health, National Institute and Musculoskeletal and Skin Diseases.
- Bran, M., Grossin, M., Weber, A., Chopin, M., Elbim, C., Pla, M., Gougerot-Pocidalo, M., & Gaudry, M. (2000). Suppression of arthritis and protection from bone destruction by treatment with TNP-470/AGM-1470 in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43:2056-2063.
- Costenbader, K.H. (2006). Smoking intensity, duration and cessation, and risk of rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Med.* 119(6): 503.
- Edwards, C.K., Chlipala, E.C., Dinarello, C.A., Reznikov, L., Moldawer, L.L., & Bendele, A.M. (1999). Clinical and histopathologic characterization of arthritis in male and female tumor necrosis factor knockout mice and membrane bound TNF- α transgenic mice injected with *M. pulmonis* or *M. arthritidis*. *Arthritis Rheum.* Abstract 296. Suppl. S120.
- Hom, J., Bendele, A.M., & Carlsson, D. (1988). In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J. Immunol.* 141:834-841.
- Hom, J., Gliszcynski, V.L., Cole, H.W., & Bendele, A.M. (1991). Interleukin-1 mediated acceleration of type II collagen-induced arthritis: Effects of anti-inflammatory or antiarthritic drugs. *Agents Actions.* 33:300-309.
- Honda, K., & Littman, D.R. (2018). "The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease," *Nature*, vol. 535, no. 7610, pp. 75–84.
- Kamradt, T., Rolf, G., & Klaus, E.J. (2005). Induction, exacerbation and inhibition of Allergic and autoimmune diseases by infection. *5* (26): 260-267.
- Kim, E.Y., Sudini, K., Singh, A.K., Haque, M., Leaman, D., & Khuder, S. (2018). Ursolic acid facilitates apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by inducing SP1-mediated Noxa expression and proteasomal degradation of Mcl-1. *Feaeb. J.* 32, 6174–6185. doi:10.1096/fj.201800425r
- Maeda, Y., & Takeda, K. (2019). "Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis," *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 51, no. 12, pp. 1–6.
- Verhoeven, F., Totoson, P., Maguin-Gaté, K., Prigent-Tessier, A., & Marie, C., Wendling, D., et al. (2017). Glucocorticoids improve endothelial function in rheumatoid arthritis: a study in rats with adjuvant-induced arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188: 208–18. pmid:28152574.
- Yang, F., Qian, E., & Zhang, M. (2020): "Ishen Tongluo formula ameliorates collagen-induced arthritis in mice by modulation of Th17/Treg balance," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 250, p. 112428.