

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КСИМЕДОНА НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

И. Х. Валеева<sup>1</sup>, А. Ф. Титаренко<sup>2</sup>, В. Н. Хазиахметова<sup>2</sup>, Л. Е. Зиганшина<sup>2</sup>

В экспериментах на 32 белых крысах при моделировании хронического аутоиммунного воспаления лап путем введения адьюванта Фрейнда изучено влияние ксимедона в сравнении с ионолом на интенсивность воспалительной реакции и на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в различных тканях. Адьювант Фрейнда вызывал развитие хронического аутоиммунного воспаления, повышение интенсивности ПОЛ и нарушение АОС. Ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-N-(β-оксиэтил)пиримидон-2 (Хumedon) в дозе 169 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки в течение 40 дней) и ионол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол, ВНТ, бутилгидрокситолуол в дозе 220 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки в течение 40 дней) повышали активность ферментов АОС на 19 и 11 %, снижали содержание нитрит-иона на 62 и 50 % соответственно и продуктов ПОЛ в крови, гомотенатах печени, почек и селезенки крыс до 80 %,  $p < 0,05$ .

**Ключевые слова:** модель хронического аутоиммунного воспаления; перекисное окисление липидов; нитрит-ион; ксимедон; 1,2-дигидро-4,6-диметил-N-(β-оксиэтил)-пиримидон-2, ионол; бутилгидрокситолуол, крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани суставов, при котором прогрессируют нарушение подвижности суставов, их отёк и сильная боль. Развивается деструкция суставов, приводящая со временем к потере трудоспособности и инвалидизации. Продолжается поиск лекарственных средств, подавляющих деструктивные и усиливающих восстановительные процессы в суставах.

Аналогичной хроническому аутоиммунному воспалению суставов человека по клиническому течению является экспериментальная модель адьювантного артрита (АДА) у крыс [13]. В развитии аутоиммунного воспаления ведущую роль играет окислительный стресс, сопровождающийся нарушением про- и антиоксидантного равновесия с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышением уровня метаболитов оксида азота двухвалентного (NO<sup>-</sup> (II)) [6, 16]. Так, у пациентов с РА показано снижение уровня общих тиолов, глутатиона, аскорбиновой и мочевой кислот в сыворотке крови [15]. В настоящее время считается вполне оправданным применение при аутоиммунных заболеваниях антиоксидантов, способных уменьшать повреждение мембранных

структур клеток периаутоиммунных тканей. Известно, что в регуляции воспаления и регенерации важное место занимают пиримидиновые производные, в частности, ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-N-(β-оксиэтил)пиримидон-2), синтезированный в ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН группой д.х.н. В. С. Резника. Ксимедон повышает резистентность организма в целом к повреждающему действию и инфекциям, угнетает альтеративные и экссудативные процессы с одновременным стимулированием процессов пролиферации. Препарат оказывает положительное влияние на фагоцитоз, гемопоэз, синтез белков, ускоряет процессы регенерации тканей, активизирует метаболические процессы, проявляет антиоксидантные свойства [7, 8].

Сравнительных исследований по оценке эффективности применения пиримидинового производного – ксимедона – и стандартного антиоксиданта ионола при экспериментальном моделировании АДА ранее проведено не было.

Цель настоящей работы – изучение степени воспаления и изменения показателей ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у экспериментальных животных с моделированным АДА, а также определение возможности коррекции этих нарушений ксимедоном в сравнении со стандартным антиоксидантом ионолом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 32 белых беспородных лабораторных крысах обоего пола массой 180 – 200 г, разделенных на 4 группы по 8 крыс (4 самки и 4 самца), содержащихся в стандартных условиях

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО “Казанский (Приволжский) федеральный университет”, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Казань, ул. Булгера, 49. Животные содержались на стандартных, сертифицированных комбикормах в соответствии с действующими нормами при свободном доступе к воде и пище (Приказ МЗ социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики” Москва, 2010).

Первая группа – интактные животные. У крыс 3 опытных групп вызывали развитие Ада введением под подошвенный апоневроз левой задней лапы 0,1 мл адьюванта Фрейнда (Sigma) [13, 17]. Интенсивность формирования патологического процесса у животных определяли плетизмометром UgoBasile по разности объемов лап до введения адьюванта Фрейнда и на 3, 7, 11, 15, 20, 27, 31, 38, 41 сут после его введения. Исследователь, осуществлявший измерение объема лап крыс плетизмометром, был “ослеплен” относительно принадлежности крыс к той или иной группе исследования. Развитие вторичного артрита оценивали по увеличению объема голеностопных суставов задних и передних лап, а также хвоста. Степень отека лап выражали в % прироста их объема к исходному. С момента введения адьюванта крысам опытных групп в желудок с помощью зонда вводили изучаемые препараты в равномолярных дозах, соответствующих 1 ммоль/кг массы тела, в сутки: ксимедон 169 мг/кг в виде водного раствора в объеме по 1 мл/100 г [8]; эталонный антиоксидант ионол (бутилгидрокситолуол, синтезирован-

ный в Московском институте тонкой химической технологии, Россия) 220 мг/кг в виде водного раствора в объеме по 1 мл/100 г [2]. Крысам контрольной группы ежедневно внутривенно вводили дистиллированную воду по 1 мл/100 г. На 41 сут эксперимента животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Показатели ПОЛ и АОС в крови и тканях органов крыс определяли на 41 сут эксперимента. В крови определяли активность каталазы [9], пероксидазы [10], содержание суммарного (СГ), восстановленного (ВГ) и окисленного глутатиона (ОГ) [14], уровень церулоплазмина (ЦП) [12], диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот (ДК) [3], ТБК-взаимодействующих продуктов (малонового диальдегида (МДА)) [4, 11], нитрит-иона [5], общую антиокислительную активность (АОА) сыворотки крови [1]. В гомогенатах печени, почек, селезенки определяли содержание ДК и МДА [11].

Результаты исследований обработаны статистически с использованием критерия *t*-Стьюдента и непараметрического метода Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичную реакцию на введение адьюванта Фрейнда (отек голеностопного сустава левой задней лапы) наблюдали через 24 ч после воспроизведения модели в виде признаков воспаления конечности, интенсивность которой количественно определяли по величине отека лап. Внешние клинические проявления развития патологии были более явными на 3 день после воспроизведения модели – у всех животных на месте инъекции (левая лапа) развивалась местная вос-

Таблица 1. Объем лап крыс после введения адьюванта Фрейнда под подошвенный апоневроз левой задней лапы и исследуемых соединений (внутри),  $M \pm m$  (см<sup>3</sup> и % к исходным значениям)

Срок исследования, сут		Группа животных					
		контроль (вода) $N = 8$		ксимедон 1 ммоль/кг $N = 8$		ионол 1 ммоль/кг $N = 8$	
		$M \pm m$	$\Delta, \%$	$M \pm m$	$\Delta, \%$	$M \pm m$	$\Delta, \%$
3	Л.Л.	86,8 ± 8,4	100	113,3 ± 22,2	128	97,1 ± 16,4	112
7	Л.Л.	88,0 ± 10,2	100	84,6 ± 24,0	96	80,5 ± 17,1	91
11	Л.Л.	87,2 ± 8,0	100	129,1 ± 52,2	148	56,8 ± 10,4*	65
	П.Л.	17,2 ± 5,9		26,2 ± 16,2		5,6 ± 2,2 <sup>#</sup>	
15	Л.Л.	87,9 ± 6,8	100	165,7 ± 72,4	189	85,3 ± 19,3	97
	П.Л.	10,0 ± 3,3		27,7 ± 17,9		9,7 ± 4,5	
20	Л.Л.	83,1 ± 7,1	100	101,3 ± 37,0	122	70,4 ± 16,6	85
	П.Л.	14,2 ± 4,5		25,8 ± 18,3		9,7 ± 7,4	
27	Л.Л.	54,3 ± 7,8	100	69,5 ± 24,9	130	68,6 ± 24,5	129
	П.Л.	6,8 ± 3,0		10,4 ± 6,7		9,8 ± 6,7	
31	Л.Л.	46,5 ± 5,2	100	64,1 ± 21,8	136	54,4 ± 16,5	116
	П.Л.	5,6 ± 2,6		17,2 ± 12,4		10,9 ± 5,5	
38	Л.Л.	49,4 ± 4,0	100	50,4 ± 9,5	103	48,2 ± 13,1	99
	П.Л.	7,5 ± 4,9		17,8 ± 13,3		3,5 ± 1,4	
40	Л.Л.	52,8 ± 14,0	100	50,0 ± 8,2	94	58,1 ± 15,9	109
	П.Л.	2,5 ± 1,9		2,0 ± 1,3		12,1 ± 9,0	

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; <sup>#</sup>  $0,05 < p < 0,1$  по сравнению с контролем; левая лапа – Л.Л., правая лапа – П.Л.

палительная реакция, проявляющаяся гиперемией и отеком, появлялись изъязвления. На 11 сут с момента введения адьюванта у 20 % животных развились отеки других конечностей (отек голеностопного сустава правой (интактной) задней лапы и голеностопных суставов передних лап) – вторичный артрит (табл. 1). Введение ксимедона не уменьшало проявлений воспаления лап крыс на всех сроках исследования. Ионол на 11 сут исследования снижал отек как левой, так и правой лап крыс, на 65 и 32 %, соответственно (табл. 1).

Развитие хронического аутоиммунного воспаления – АДА – сопровождалось повышением интенсивности ПОЛ. На 41 сут после инъекции адьюванта уровень ДК сыворотки крови крыс был в 1,6 раз выше, а уровень МДА – в 2 раза выше показателей интактных животных ( $p < 0,05$ ). В гомогенатах печени, почек, селезенки также наблюдали повышение содержания продуктов ПОЛ: как ДК, так и МДА. Уровень ДК повы-

шался в печени на 44 %, в почках – на 71 %, в селезенке – на 19 % относительно интактной группы ( $p < 0,05$ ). Уровень МДА в печени повышался на 48 %, в почках – на 58 %, в селезенке – на 122 % относительно интактных крыс ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Высокое содержание продуктов ПОЛ сопровождалось снижением АОА сыворотки крови на 22 % и уменьшением уровня сывороточного антиоксиданта ЦП на 11 % по сравнению с показателями интактных крыс ( $p < 0,05$ ). Содержание ВГ в ткани печени повышалось на 80 %, при этом снижался уровень СГ на 29 % и его окисленной формы на 40 % от уровня крыс интактной группы ( $p < 0,05$ ). На 41 сут после введения адьюванта Фрейнда происходило увеличение содержания нитрит-иона в сыворотке крови в среднем на 225 % относительно показателей интактных крыс (табл. 2).

Ксимедон при сравнении с контролем (адьювантный артрит) снижал содержание в сыворотке крови

Таблица 2. Активность антиоксидантных ферментов в крови, содержание NO°, продуктов ПОЛ в сыворотке крови и тканях крыс после введения адьюванта Фрейнда и на фоне лечебно-профилактического введения в течение 40 дней внутрь ксимедона (1 ммоль/кг) и ионола (1 ммоль/кг) ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа							
	интактная		контроль, адьювант + вода (% к интактной)		адьювант + ксимедон, (% к интактной) % к контролю		адьювант + ионол (% к интактной) % к контролю	
Каталаза, нанокатал/л	584,75 ± 22,17	100 %	542,54 ± 11,98 (93 %)	100%	571,15 ± 17,76 (98 %)	105%	603,59 ± 17,73 <sup>#</sup> (103 %)	111 %
Пероксидаза, мкмоль/мин/л	100 ± 4,9	100 %	111 ± 11,4 (111 %)	100%	101 ± 16, 9 ± 101 %)	91%	98 ± 11,2 (98 %)	88 %
АОА, %	79 ± 0,7	100 %	63 ± 2,7* (78 %)	100%	76 ± 3,6 <sup>#</sup> (96 %)	121%	70 ± 2,2 <sup>#</sup> (89 %)	111 %
ЦП, мг %	61,0 ± 1,7	100 %	54,0 ± 1,7* (89 %)	100%	64 ± 2,7 <sup>#</sup> (105 %)	119%	48 ± 2,3 <sup>**</sup> (79 %)	89 %
ДК в сыворотке крови, мкмоль/л	5 ± 0,5	100 %	13 ± 1,8* (260 %)	100%	5 ± 0,34 <sup>#</sup> (100 %)	39%	4 ± 0,4 <sup>**</sup> (80 %)	31 %
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	4 ± 0,7	100 %	8 ± 0,8* (200 %)	100%	6 ± 0,5 <sup>**</sup> (150 %)	75%	5 ± 0,2 <sup>**</sup> (125 %)	63 %
ДК в печени, мкмоль/кг	116 ± 8,9	100 %	167 ± 11,2* (144 %)	100%	184 ± 12,4* (159 %)	110%	107 ± 7,4 <sup>#</sup> (92 %)	64 %
МДА в печени, мкмоль/кг	104 ± 5,3	100 %	152 ± 15,0* (148 %)	100%	34 ± 2,6 <sup>**</sup> (33 %)	22%	30 ± 5,5 <sup>**</sup> (29 %)	20 %
ДК в почках, мкмоль/кг	58 ± 8,7	100 %	99 ± 6,0* (171 %)	100%	32 ± 3,6 <sup>**</sup> (55 %)	32%	58 ± 7,9 <sup>#</sup> (100 %)	59 %
МДА в почках, мкмоль/кг	74 ± 6,5	100 %	117 ± 10,3* (158 %)	100%	73 ± 3,1 <sup>#</sup> (99 %)	62%	65 ± 3,9 <sup>#</sup> (88 %)	56 %
ДК в селезенке, мкмоль/кг	118 ± 4,6	100 %	141 ± 9,2* (119 %)	100%	121 ± 5,8 (103 %)	86%	98 ± 5,6 <sup>**</sup> (83 %)	70 %
МДА в селезенке, мкмоль/кг	23 ± 1,8	100 %	51 ± 4,3* (222 %)	100%	31 ± 7,1 <sup>**</sup> (135 %)	61%	28 ± 2,7 <sup>#</sup> (122 %)	55 %
ВГ, мкмоль/кг печень	0,5 ± 0,1	100 %	0,9 ± 0,1* (180 %)	100%	0,8 ± 0,05 (160 %)	89%	0,9 ± 0,05* (180 %)	100 %
ОГ, мкмоль/кг, печень	5 ± 0,8	100 %	3 ± 0,4* (60 %)	100%	5 ± 0,3 <sup>#</sup> (100 %)	167%	4 ± 0,1 <sup>#</sup> (80 %)	133 %
СГ, мкмоль/кг, печень	5,5 ± 0,7	100 %	3,9 ± 0,3* (71 %)	100%	5,8 ± 0,3 <sup>#</sup> (95 %)	145%	4,9 ± 0,1 <sup>#</sup> (80 %)	126 %
Нитрит-ион, в сыворотке крови	8 ± 1,2	100 %	26 ± 3,8* (325 %)	100%	10 ± 1,28 <sup>#</sup> (125 %)	38%	13 ± 1,9 <sup>**</sup> (163 %)	50 %

\*  $p < 0,05$  от интактного уровня; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  от контроля – вода.

ДК на 61 % ( $p < 0,05$ ) и МДА на 25 % ( $p < 0,05$ ), повышал АОА сыворотки на 21 % ( $p < 0,05$ ), увеличивал содержание церулоплазмина на 19 % ( $p < 0,05$ ), суммарного глутатиона – на 45 % ( $p < 0,05$ ) преимущественно за счет увеличения уровня его окисленной формы (67 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У животных, получавших ксимедон, на 41 сут наблюдалось снижение содержания МДА в гомогенатах печени (на 78 %), почек (на 38 %) и селезенки (на 39 %), ДК – в гомогенате почек (на 68 %) относительно уровня контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Сопоставимо с эффектами ксимедона ионол снижал содержание в сыворотке крови ДК на 68 % и МДА – на 37 % ( $p < 0,05$ ). Однако он повышал АОА менее существенно, чем ксимедон – только на 11 %, что на 52 % ниже. Ионол, в отличие от ксимедона, увеличивал активность каталазы крови на 11 % относительно контроля, однако при этом снижал содержание ЦП в сыворотке крови не только относительно контроля (АДА) на 11 %, но и относительно показателей интактных животных – на 21 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

На 41 сут развития АДА ионол так же, как и ксимедон, снижал уровни МДА в гомогенатах печени (на 80 %), почек (на 44 %) и селезенки (на 45 %) и ДК в гомогенатах почек (на 41 %) в сравнении с контролем. Однако ионол, в отличие от ксимедона, уменьшал содержание ДК в гомогенатах и селезенке (в среднем на 30 %) и почек (на 36 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Ксимедон снижал уровень нитрит-иона на 62 %, ионол – на 50 % относительно показателей животных модельного контроля ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы по влиянию на уровень нитрит-иона между ионолом и ксимедоном не наблюдали (табл. 2).

Оксид азота является одним из основных провоспалительных медиаторов в патогенезе развития РА, который обуславливает Т-клеточную дисфункцию. У больных с РА выработка оксида азота Т-лимфоцитами и макрофагами повышается, в то время как при применении глюкокортикостероидов активность NO-синтазы снижается [16]. Оксид азота, особенно в высоких концентрациях, вызывает дезаминирование нуклеотидов и разрыв ДНК, что может привести к соматическим мутациям [6]. Снижение уровня нитратов и нитритов в крови является одним из индикаторов эффективности терапии больных, леченных ингибиторами ФНО альфа [6].

Результаты экспериментальных исследований оценки процессов ПОЛ и АОС крови при моделировании хронического аутоиммунного воспаления лап крыс, индуцируемого адьювантом Фрейнда, показали, что АДА сопровождается снижением общей АОА и содержания сывороточного антиоксиданта ЦП, повышением содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, что, вероятно, обусловлено генерированием большого количества активных форм кислорода и интенсификацией свободнорадикального окисления. Происходили также изменения в системе глутатионо-

вого буфера, выражающиеся повышением содержания СГ преимущественно за счет увеличения концентрации его окисленной формы.

Результаты проведенного эксперимента не позволяют напрямую судить о возможной взаимосвязи антиоксидантной активности исследуемых препаратов и влияния на величину воспалительных отеков. Биохимические исследования крови и тканей крыс были проведены на 41 день развития АДА, когда достоверных различий в показателях прироста объемов лап у крыс разных групп отмечено не было (40 день). На основании результатов настоящего исследования не представляется возможным предполагать, с чем было связано уменьшение прироста объемов обеих лап у крыс, которым вводили ионол, установленное однократно (на 11 день эксперимента). Можно предполагать, что показатели прироста объемов лап у крыс исследуемых групп могли бы измениться при продлении эксперимента. Однако для этого необходимо проводить новое исследование.

Антиоксидантные свойства ксимедона проявились в снижении содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в различных тканях крыс, в повышении общей АОА сыворотки крови, главным образом, за счет увеличения содержания ЦП.

Полученные результаты являются предпосылкой к проведению дальнейших экспериментальных и клинических исследований ксимедона в качестве антиоксиданта, способного влиять на течение патологических процессов, в патогенезе которых ведущую роль играют интенсификация процессов пероксидации и ослабление антиоксидантной защиты организма.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие хронического аутоиммунного воспаления лап крыс, вызванного адьювантом Фрейнда, сопровождается снижением активности ферментов антиоксидантной защиты в среднем на 22 % ( $p < 0,05$ ), повышением уровня нитрит-иона в среднем на 225 % ( $p < 0,05$ ) и значительным увеличением содержания продуктов ПОЛ в крови: ДК – на 160 % ( $p < 0,05$ ), МДА – на 100 % ( $p < 0,05$ ); тканях печени: ДК – на 44 % ( $p < 0,05$ ), МДА – на 48 % ( $p < 0,05$ ); почек: ДК – на 71 % ( $p < 0,05$ ), МДА – на 58 % ( $p < 0,05$ ); селезенки: в среднем ДК – на 19 % ( $p < 0,05$ ), МДА – на 122 % ( $p < 0,05$ ).

2. Ксимедон не влияет на величину отека лап крыс, однако оказывает антиоксидантное действие – повышает АОА сыворотки на 21 % ( $p < 0,05$ ), увеличивает содержание ЦП на 19 % ( $p < 0,05$ ), суммарного глутатиона – на 45 % ( $p < 0,05$ ), повышает уровень ОГ в ткани печени на 67 % ( $p < 0,05$ ); снижает уровень нитрит-иона на 62 % ( $p < 0,05$ ), содержание ДК – на 61 % ( $p < 0,05$ ) и ТБК-взаимодействующих продуктов в крови на 25 % ( $p < 0,05$ ) в гомогенатах печени на 78 % ( $p < 0,05$ ), почек на 38 % ( $p < 0,05$ ) и селезенки 39 %

( $p < 0,05$ ), ДК – в гомогенатах почек на 68 % ( $p < 0,05$ ) относительно уровня контрольной группы.

3. Антиоксидантные эффекты ксимедона и синтетического антиоксиданта ионола на модели хронического аутоиммунного воспаления лап крыс, вызванного адьювантом Фрейнда, сопоставимы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Г. Азнабаева, Р. Р. Касиранский, Р. Р. Фархутдинов, *Эфферент. тер.*, № 2, 52 – 56 (2001).
2. М. Б. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*, Медицина, Москва (1989).
3. В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная, *Лаб. дело*, № 3, 33 – 35 (1983).
4. В. Б. Гаврилов, А. Г. Гаврилова, Л. М. Мажуль, *Вопросы мед. химии*, № 1, 118 – 122, (1987).
5. П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко и др., *Пат. физ. и эксперим. тер.*, № 2, 6 – 9 (2001).
6. Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова, *Окислительный стресс*, Наука, Интерпериодика, Москва (2001).
7. С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов, М. Ю. Аверьянов, В. С. Резник, *Ксимедон в клинической практике*, Нижний Новгород (2001).
8. Р. О. Камбург, О. Б. Ибрагимов, М. Б. Кондратьева, И. Х. Валеева и др., *БЭБМ*, № 8, 205 – 207 (1993).
9. М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).
10. Т. Попов, Л. Нейковска, *Гигиена и санитария*, № 10, 89 – 91 (1971).
11. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаршивили, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977).
12. Э. В. Тен, *Лаб. дело*, № 6, 334 – 335 (1981).
13. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Москва (1983).
14. В. Г. Чернышов, *Лаб. дело*, № 3, 31 – 33, (1983).
15. M. Mahajan, S. Kaur, Sh. I. Mahajan, R. Kant, *Indian J. Clin. Biochem.*, **24** (2), 205 – 207 (2009).
16. G. Nagy, A. Koncz, T. Telarico, et al., *Arthritis Res. Ther.*, № 12, 210 (2010).
17. D. Wang, et al., *Clin. Experim. Immunol.*, № 163, 225 – 234, (2010).

Поступила 16.11.15

## ANTIOXIDANT ACTIVITY OF XYMEDONE IN RATS WITH CHRONIC AUTOIMMUNE INFLAMMATION

I. Kh. Valeeva<sup>1</sup>, A. F. Titarenko<sup>2</sup>, V. N. Khaziakhmetova<sup>2</sup>, and L. E. Ziganshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012 Russian

<sup>2</sup> Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia

Effects of drug xymedone (in comparison to ionol) in a group of 32 white rats with experimental model of chronic autoimmune inflammation of rat paws (induced by Freund's adjuvant) were studied by measuring the volume of paw edema and determining the levels of lipid peroxidation (LPO) products and the activity of antioxidant enzymes in various tissues. Chronic autoimmune inflammation induced by Freund's adjuvant was characterized by the LPO intensification and disturbances of the level of antioxidant enzymes. Intra-gastric administration of xymedone (2,2-dihydro-4,6-dimethyl-N-(β-oxy-ethyl)-2-pyrimidon) at a dose of 169 mg/kg and reference drug ionol (2,6-ditretbutyl-4-methylphenol) at a dose of 220 mg/kg increased the activity of serum antioxidant enzymes by 19% and 11%, respectively, decreased the serum level of nitrite ion by 62% and 50%, and reduced the levels of LPO products in rat blood and homogenates of liver, kidney, and spleen by up to 80% ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** chronic autoimmune inflammation model; lipid peroxidation; nitrite ion; xymedone; 2,2-dihydro-4,6-dimethyl-N-(β-oxy-ethyl)-2-pyrimidon; ionol; butylhydroxytoluene; rats.