

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ****БИОХИМИЯ****ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ  
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА РУТИНА****Баратов Кузижон Рабим угли**

*мл. науч. сотр., Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана  
им. Мирзо Улугбека,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [quzijon.baratov@mail.ru](mailto:quzijon.baratov@mail.ru)*

**Рахмонова Гульнора Гуломовна**

*мл. науч. сотр., Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [rahmonova-1987@mail.ru](mailto:rahmonova-1987@mail.ru)*

**Махмудов Лазизбек Умаржонович**

*мл. науч. сотр., Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [mahmudov.lazizbek@mail.ru](mailto:mahmudov.lazizbek@mail.ru)*

**Кузиев Шерали Наруллаевич**

*ст. преп., Национальный Университет Узбекистана им. М. Улугбека,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [kuziev.sherali@gmail.com](mailto:kuziev.sherali@gmail.com)*

**Матчанов Умарбек Давлатбоевич**

*мл. науч. сотр., Институт химии растительных веществ АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [olim\\_0172@mail.ru](mailto:olim_0172@mail.ru)*

**Выпова Наталия Леонидовна**

*ст. науч. сотр., Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [vypova.natalia@mail.ru](mailto:vypova.natalia@mail.ru)*

**Якубова Рана Абдримовна**

*ст. науч. сотр., Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [ranogen@mail.ru](mailto:ranogen@mail.ru)*

**Тагайалиева Низора Абдунабиевна**

*завлаб., Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [tnigora@mail.ru](mailto:tnigora@mail.ru)*

## CHARACTERISATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF THE SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF RUTIN

**Quzijon Rabbim ugli Baratov**

*Junior Researcher, Institute of Biophysics and Biochemistry at NUU named after Mirzo Ulugbek, Uzbekistan, Tashkent*

**Gulnora G. Rakhmonova**

*Junior Researcher, A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

**Lazizbek Um. Makhmudov**

*Junior Researcher, A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

**Sherali N. Kuziev**

*Senior Lecturer, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Uzbekistan, Tashkent*

**Umarbek D. Matchanov**

*Junior Researcher, The Institute of the Chemistry of Plant Substances named acad. S. Yu. Yunusov, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

**Natalia L. Vypova**

*Senior Researcher, A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

**Rana Ab. Yakubova**

*Senior Researcher, A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

**Nigora Ab. Tagayalieva**

*Head of Laboratory, A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, AS RUz, Uzbekistan, Tashkent*

### АННОТАЦИЯ

Для повышения биодоступности рутина получен его супрамолекулярный комплекс с глицирризиновой кислотой, названный Биорутин. При пероральном введении рутина и Биорутина крысам в дозах 20 и 40 мг/кг на моделях воспаления (карагениновый отек и «ватная» гранулема) показана высокая антиэкссудативная и антипролиферативная активности, снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной системы. Низкодозовый препарат рутина, Биорутин, оказался более эффективным по всем изученным параметрам.

### ABSTRACT

The supramolecular complex of rutin with glycyrrhizic acid, called Biorutin, was obtained to increase its bioavailability. Oral administration of rutin and Biorutin to rats at doses of 20 and 40 mg/kg in the models of inflammation (carra-geenan-induced paw edema and cotton pellet-induced granuloma) reveals their high antiexudative and antiproliferative activities, a decrease in lipid peroxidation products level and an increase in the antioxidant system activity. The low-dose rutin preparation, Biorutin, was found to be more effective in all parameters studied.

**Ключевые слова:** рутин, супрамолекулярный комплекс, глицирризиновая кислота, противовоспалительная активность, антиоксиданты.

**Keywords:** rutin, supramolecular complex, glycyrrhizic acid, anti-inflammatory activity, antioxidants.

Лекарственные растения приобрели значение в системе здравоохранения во всем мире благодаря доказанным и эффективным терапевтическим свойствам [12, с. 69]. Среди всего этого многообразия биологически активных соединений растительного происхождения фенольные соединения, в том числе и флавоноиды

представлены наиболее широко. Основные их эффекты, такие как антиоксидантный, модуляция ферментативной активности и ингибирование клеточной пролиферации, благотворное влияние на организм, наряду

с низкой токсичностью определяют широкое использование этих веществ в медицинской практике для профилактики и лечения различных заболеваний [5, с.692].

Среди наиболее изученных и широко используемых флавоноидов следует назвать рутин и кверцетин, для которых показано наличие антиоксидантной, противовоспалительной, цитопротекторной, вазопротекторной, противоопухолевой, нейро- и кардиопротекторной, антимикробной, противовирусной и др. видов активности [6, с. 626]. Но несмотря на их выраженную биологическую активность в различных системах *in vitro*, биологические эффекты *in vivo* ограничены низкой биодоступностью этих флавоноидов. Использование систем доставки рутина или получение высокорастворимых производных может улучшить биодоступность рутина, а значит и повысить его значимость и перспективность для профилактики и/или лечения различных хронических заболеваний человека [4, с. 220].

В частности, группа итальянских ученых микроинкапсулировали рутин в хитозановую матрицу, используя метод распылительной сушки. Микрочастицы характеризовались гладкой поверхностью и обеспечивали контролируемое высвобождение активного соединения. Улучшение противовоспалительной активности рутина-нагруженных микросфер подтверждено *in vivo* и *in vitro* исследованиями [3, с. 583]. Babazadeh с соавторами создали инкапсулированную форму рутина с фосфатидилхолином (ФХ) с образованием комплекса ФХ-рутин, известного как нанофитосома, что позволило повысить растворимость в воде и биодоступность [1, с. 134]. Также сообщается об использовании ионной жидкости в качестве носителя для рутина [2, с.1].

Ранее нами сообщалось о получении супрамолекулярных комплексов рутина с глицирризиновой кислотой (ГК) и моноаммониевой солью ГК (глицирам) в качестве носителей этого препарата и их сравнительной характеристике [14, с.15-16]. Перспективным препаратом выбран комплекс ГК с рутином в молярном соотношении 4:1 и назван Биорутин. Целью настоящего исследования явилось изучение противовоспалительной активности Биорутин в сравнении с рутином.

#### Материалы и методы

Исследуемые препараты: 1) рутин, 2) Биорутин (супрамолекулярный комплекс ГК с рутином, молярном соотношении комплекса 4:1).

#### Модель каррагенинового отека

Исследования проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением классического флогогена - каррагенина. опыты были выполнены на 30 крысах обоего пола массой 180±20 г., по 6 в группе. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Исследуемые препараты вводили однократно в виде водных растворов перорально с помощью зонда в дозах 20 и 40 мг/кг. Через 1 час после введения препаратов под апоневроз задней лапки крысы инъецировали 0,1 мл 1% раствора каррагенина. Оценку противовоспалительного эффекта проводили через 3 часа и через сутки после индукции воспаления. Величину отека  $\Delta V$  вычисляли по разнице между объемами невоспаленной

и воспаленной конечностей и представляли в процентах от объема невоспаленной конечности. Антиэкссудативную активность (АЭА, в процентах) определяли по степени уменьшения отека у опытных животных в сравнении с контрольными и рассчитывали по формуле [18, С.746-758]:

$$АЭА = (\Delta V_k - \Delta V_{оп}) / \Delta V_k * 100\%,$$

где  $\Delta V_k$  - разница между объемами невоспаленной и воспаленной конечностей в контроле;  $\Delta V_{оп}$  - разница между объемами невоспаленной и воспаленной конечностей в опытной группе.

#### Модель «ватной гранулемы»

Для оценки антипролиферативного и антиэкссудативного действия исследуемых препаратов был использован метод «ватной» гранулемы. опыты проводились на 30 белых беспородных крысах массой 170±20 г, по 6 в каждой группе. У крыс, находившихся под нембуталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно), в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях ножницами делали продольный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1-2 см. Затем пинцетом через образовавшийся разрез кожи в подкожную клетчатку, где формировалась полость, помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 10 мг, после чего на рану накладывали 1-2 шва. Исследуемые препараты вводили в виде водных растворов перорально с помощью зонда в дозах 20 и 40 мг/кг ежедневно в течение 7 дней с первого дня эксперимента. Контрольная группа крыс получала дистиллированную воду в равном объеме. На 8-ые сутки эксперимента имплантированный ватный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекали, взвешивали, высушивали до постоянного веса при 55-60°C. Массу экссудата (МЭ) вычисляли по разнице масс между влажным и высушенным ватным шариком для каждого животного, а массу образовавшейся грануляционно-рубцовой ткани (МГ) - по разнице между весом высушенного ватного шарика и весом имплантированного (10 мг).

Сдерживающий эффект препаратов на пролиферативное воспаление оценивали по угнетению экссудации (УЭ, в процентах):

$$УЭ = (МЭ_k - МЭ_{оп}) / МЭ_k * 100\%,$$

и по угнетению пролиферации (УП, в процентах):

$$УП = (МГ_k - МГ_{оп}) / МГ_k * 100\%,$$

где  $МЭ_{оп}$  и  $МЭ_k$  – масса экссудата в опытной и контрольной группах, соответственно, мг;  $МГ_{оп}$  и  $МГ_k$  – масса сухой гранулемы в опытной и контрольной группах, соответственно, мг.

В качестве биохимических параметров воспаления определяли изменение состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) под действием изучаемых препаратов. В крови фиксировали: 1) уровень вторичного продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА), по реакции образования окра-

шенного триметильного комплекса с 2-тиобарбитуровой кислотой в условиях высокой температуры и кислотности, спектрофотометрически при максимальном спектре поглощения 532 нм [19, с. 66-68], 2) содержание промежуточных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК, 232 нм), сопряженных триенов (СТ, 278 нм) спектрофотометрически в гептановой фракции после нанесения смеси изопропанол/гептан и центрифугирования [20, с. 63-64], 3) активность экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (СОД) по способности фермента конкурентно тормозить восстановление нитросинего тетразоля [15, с. 30-33], 4) активность каталазы (КАТ) по способности разлагать перекись водорода до воды и молекулярного кислорода в присутствии аммония молибденовокислого, спектрофотометрически при длине волны 410 нм [16, с. 16-19].

Статистическая обработка цифрового материала выполнена в соответствии с методами количественного анализа с определением среднего значения в группе М и ошибки средней  $m$ , при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Первым этапом работы была оценка антиэкссудативной активности рутина и Биорутин на модели каррагенинового отека. Острое экссудативное воспаление, вызванное каррагенином, было изучено на крысах через 3 и 24 часа после введения флогогена. Как видно из таблицы 1, у контрольных крыс максимальный отек наступает через 3 часа, при этом объем лапы увеличился на  $93,8 \pm 4,6\%$  относительно исходных показателей, затем к 24 часам отек спадал до  $50,0 \pm 6,5\%$ .

Таблица 1.

### Влияние препаратов рутин и Биорутин на течение каррагенинового отека ( $M \pm m$ ; $n=6$ )

Препараты	Доза, мг/кг	Через 3 часа		Через 24 часа	
		Величина отека, %	АЭА, %	Величина отека, %	АЭА, %
Контроль		$93,8 \pm 4,60$	-	$50,0 \pm 6,5$	-
Рутин	20	$65,1 \pm 17,0$	31,0	$17,4 \pm 3,75^{**}$	65,2
	40	$53,3 \pm 14,3^*$	43,0	$22,4 \pm 2,47^{**}$	55,2
Биорутин	20	$44,1 \pm 6,80^{***}$	53,0	$12,8 \pm 2,75^{***}$	74,4
	40	$26,3 \pm 4,07^{***}$	72,0	$20,5 \pm 6,82^*$	59,0

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Такая же динамика сохраняется и при введении рутина и Биорутин, однако, здесь мы наблюдаем значительно меньшую степень отека. Так, через 3 часа после введения каррагенина отек лап у крыс, принимавших препарата рутин в дозах 20 и 40 мг/кг, составил  $65,1 \pm 17,0\%$  и  $53,3 \pm 14,3\%$  ( $p < 0,05$ ), а уже через 24 часа только  $17,4 \pm 3,75\%$  ( $p < 0,01$ ) и  $22,4 \pm 2,47\%$  ( $p < 0,01$ ), соответственно. При этом, антиэкссудативная активность, через 3 и 24 часа после введения каррагенина, при введении препарата рутин в дозе 20 мг/кг составила 31,0 и 65,2 %, а в дозе 40 мг/кг - 43,0 и 55,2% по отношению к контролю.

У крыс, получавших препарат Биорутин в дозе 20 и 40 мг/кг, отек через 3 часа, составил  $44,1 \pm 6,8$  и  $26,3 \pm 4,07\%$ , затем через 24 часа - уже  $12,8 \pm 2,75$  и  $20,5 \pm 6,82\%$  соответственно, при этом все показатели были статистически значимо ниже контрольных значений. Антиэкссудативный эффект, через 3 и 24 часа при введении Биорутин в дозе 20 мг/кг составил 53,0 и 74,4 %, а в дозе 40 мг/кг - 72,0 и 59,0% по отношению к контролю.

Как видно из полученных данных, активность Биорутин превосходит активность самого рутина, но без статистически значимых различий. При этом полученные результаты хорошо коррелируют с показателями других исследователей. Так, в обзоре по анализу модели каррагенинового отека говорится о приросте объема лап крыс 66-180% и развитии максимального отека на 3-5 ч после введения каррагенина [21, с. 28]. Также, согласно Selloum с соавторами, пероральное введение

рутина в дозе 100 мг/кг приводит к уменьшению отека лап крыс, начиная с 2 часов после инъекции  $\lambda$ -каррагинана, кроме этого рутин значительно ( $p < 0,05$ ) дозозависимо снижал хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов [9, с. 313]. Внутримышечное введение рутина в той же дозе также показало свою эффективность, при этом отек лап, индуцированный каррагинаном, значительно уменьшался от 1 до 6 часов по сравнению с группой контроля, процент подавления воспаления через 6 ч при введении рутина составил  $29,94 \pm 1,49\%$  [7, с. 185].

Таким образом, исследование влияния препарата Биорутин на антиэкссудативную активность при воспалении показало, что препарат оказался более эффективным чем рутин во всех исследованных дозах.

Вторым этапом работы явилось изучение противовоспалительной активности рутина и Биорутин на модели «ватной» гранулемы, которая позволяет оценить антиэкссудативный и антипролиферативный эффекты препаратов. Полученные нами данные показали (табл. 2), что рутин уменьшает уровень экссудации с  $346,0 \pm 29,4$  мг в контроле до  $243,3 \pm 23,3$  мг ( $p < 0,05$ ) при введении 20 мг/кг и до  $250,0 \pm 35,4$  мг - при 40 мг/кг, при этом угнетение экссудации составило 29,7 и 27,7%, соответственно. Подобная степень угнетения пролиферации (28,1-30,0%) обнаруживается и при измерении массы грануляционно-фиброзной ткани на ватных шариках: она уменьшается с  $86,5 \pm 9,70$  мг в контроле до  $62,2 \pm 6,98$  и  $60,0 \pm 5,96$  мг ( $p < 0,05$ ) при введении рутина в дозах 20 и 40 мг/кг, соответственно.

Таблица 2.

**Изучение противовоспалительной активности рутина и Биорутин  
на модели «ватной» гранулемы у крыс (M±m; n=6)**

Группы	Доза (мг/кг)	МЭ, мг	УЭ, %	МГ, мг	УП, %
Контроль	-	346,0±29,4	-	86,5±9,70	-
Рутин	20	243,3±23,3*	29,7	62,2±6,98	28,1
	40	250,0±35,4	27,7	60,0±5,96*	30,0
Биорутин	20	228,0±22,4*	34,1	55,8±7,4*	35,5
	40	207,0±4,62**	40,2	53,8±8,8*	37,8

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

Применение низкодозового препарата рутина в виде супрамолекулярного комплекса показало увеличение его эффективности при тех же дозах применения, но без статистически значимых различий по сравнению с самим рутином. Угнетение экссудативных процессов увеличивается уже до 34,1 и 40,2% при введении 20 и 40 мг/кг Биорутин, и пролиферативных процессов – до 35,5 и 37,8%. При этом все показатели уменьшения экссудата и грануляционно-фиброзной ткани оказались статистически значимо в 1,5 и более раз отличными от контрольных значений.

Ранее в работе Бакумовой с соавторами на модели «ватной» гранулемы была показана противовоспалительная активность рутина и его производных. Было отмечено, что из 30 флавоноидов наиболее эффективно тормозят развитие хронического воспаления флавоноиды, содержащие остаток пирокатехина (катехольный фрагмент). Противовоспалительный эффект флавоноидов, зависимый от используемой экспериментальной модели, наиболее выражен для флавонолов и флавонолов, имеющих 3',4'-дигидрокси- или 2',4'-диметоксизаместители [13, с. 171].

Таким образом, исследование влияния препарата Биорутин на развитие воспаления на модели «ватной» гранулемы показало, что на фоне выраженных пролиферативных процессов препарат оказался более эффективным чем рутин во всех исследованных дозах.

Исследования последнего десятилетия показали четкую взаимосвязь оксидантного стресса и системного воспалительного ответа, дальнейшее изучение которой может помочь в поиске путей подавления избыточной

генерации активных форм кислорода, уменьшения степени воздействия повреждающих факторов, а также указать направление поиска фармакологических препаратов, способных прервать патологическую активность свободных радикалов и, как следствие, окислительного стресса [17, с.31]. В этом аспекте для антиоксидантов показана высокая противовоспалительная активность [8, с. 696-699]. В связи с чем для дальнейшей сравнительной характеристики рутина и Биорутин на 8 сутки после имплантации стерильного ватного шарика и введения в течение 7 дней препаратов мы исследовали их антиоксидантную активность на фоне воспаления: состояние ПОЛ (определяли содержание МДА, ДК и СП в крови) и АОС (определяли активность СОД и КАТ в крови) (табл. 3).

По сравнению с интактным уровнем в контроле изучаемые продукты ПОЛ возросли в 2 раза и выше и составили: МДА - 20,9±0,8 нмоль/л, ДК – 2,5±0,3 Е/мл, СТ - 0,7±0,1 Е/мл. В тоже время активность ферментов АОС снизились: СОД в 1,5 раза (10,9±0,3 Е/мл) и КАТ в 2 раза (4,7±0,4 мкат/л). При введении рутина отмечена тенденция к уменьшению уровня продуктов ПОЛ - МДА, ДК и СТ на 28,0-29,7 и 27,7-30,0%, соответственно дозе введения 20 и 40 мг/кг. При применении Биорутин уровни этих показателей ниже контроля уже на 34,1-35,5% при дозе 20 мг/кг и 37,8-40,2% при 40 мг/кг, т.е. повышение растворимости рутина приводит к тенденции улучшения показателей, при этом во всех дозах все три показателя ПОЛ были статистически значимо ниже контрольных значений. Для рутина значимости достигли только показатели уровня МДА в крови.

**Таблица 3.**

**Влияние препаратов рутина и Биорутин состояние ПОЛ и АОС при развитии воспаления на модели «ватной» гранулемы у крыс (M±m; n=6)**

Показатели	МДА, нмоль/л	ДК, Е/мл	СТ, Е/мл	СОД, Е/мл	Каталаза, мкат/л	
<b>Интактная группа</b>	10,24±1,35	1,34±0,08	0,24±0,05	14,5±0,6	8,6±0,8	
<b>Контрольная группа</b>	20,9±0,8	2,5±0,3	0,7±0,1	10,9±0,3	4,7±0,4	
Рутин, мг/кг	20	15,05±1,83*	1,79 ±0,19	0,5±0,08	12,1±1,3	6,17±0,9*
	40	14,69 ±1,92**	1,78±1,14	0,49±0,06	12,43±1,4	6,36±0,61*
Биорутин, мг/кг	20	13,77±2,09 **	1,63±0,13*	0,45±0,04*	13,19±0,95*	7,06±0,58**
	40	13,0±1,58***	1,48±0,16*	0,41±0,05*	12,97±1,1	7,63±0,8**

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,005$

Введение исследуемых препаратов в дозах 20 и 40 мг/кг также эффективно сказывается на АОС организма: уровень КАТ значимо возрастает в 1,35 раза при введении рутина (соответственно, до 6,17±0,9 и 6,36±0,61 мкат/л), и в 1,5 раза и выше при введении Биорутин (соответственно, до 7,06±0,58 и 7,63±0,8 мкат/л). СОД менее активно реагирует на введение

флавоноидов: статистически значимого увеличения активности наблюдается только при введении Биорутин в дозе 20 мг/кг.

Ранее во многих исследованиях с использованием различных моделей и тест-систем была показана высокая антиоксидантная активность рутина, его производных, а также метаболитов при применении в широком

диапазоне доз от 50 до 200 мг/кг. [4, с. 226; 6, с. 11, 11, с.1065-1067]. В наших исследованиях при применении рутина и Биорутин в меньших дозах статистической значимости различий с контрольными значениями достиг низкодозовый препарат.

Дальнейшие исследования по Биорутину будут направлены на изучение активности препарата при низких дозах введения с учетом улучшения биодоступности рутина, а также возможного синергического влияния глицирризиновой кислоты [10, с. 274].

Таким образом, на модели каррагенинового отека для рутина и Биорутин показана высокая антиэкссудативная активность: через 3 и 24 часа после введения каррагенина уменьшению отека лапы по отношению к контролю при введении рутина в дозе 20 мг/кг составляет 31,0 и 65,2%, в дозе 40 мг/кг – 43,0 и 55,2%, при

введении Биорутин в дозе 20 мг/кг – 53,0 и 74,4 %, в дозе 40 мг/кг – 72,0 и 59,0%.

На модели ватной гранулемы для рутина в дозах 20 и 40 мг/кг угнетение экссудации составило 29,7 и 27,7%, а угнетение пролиферации – 28,1 и 30,0%, отмечен такой же уровень уменьшения содержания продуктов ПОЛ, при этом уровень КАТ значимо возрастает в 1,35 раза. При введении Биорутин (20 и 40 мг/кг) угнетение экссудативных процессов увеличивается уже до 34,1 и 40,2% и пролиферативных процессов – до 35,5 и 37,8%, соответственно, равно снижаются показатели ПОЛ; уровень КАТ значимо возрастает в 1,5 раза, при этом статистически значимого увеличения активности СОД наблюдается только при введении Биорутин в дозе 20 мг/кг.

### Список литературы:

1. Babazadeh A., Ghanbarzadeh B., Hamishehkar H. Phosphatidylcholine-rutin complex as a potential nanocarrier for food applications //Journal of Functional Foods. – 2017. – Vol. 33. – P. 134-141.
2. Caparica, R., Júlio, A., Araújo, M. E. M., Baby, A. R., Fonte, P., Costa, J. G., & Santos de Almeida, T. Anticancer Activity of Rutin and Its Combination with Ionic Liquids on Renal Cells. //Biomolecules. – 2020. – Vol. 10. – №. 2. – P. 233
3. Cosco D., Failla P., Costa N., Pullano S., Fiorillo A., Mollace V., Fresta M, Paolino D. Rutin-loaded chitosan microspheres: Characterization and evaluation of the anti-inflammatory activity //Carbohydrate polymers. – 2016. – Vol. 152. – P. 583-591.
4. Gullón B., Lú-Chau T. A., Moreira M. T., Lema J. M., Eibes G. Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability //Trends in food science & technology. – 2017. – Vol. 67. – P. 220-235.
5. Jucá M. M., Cysne Filho F. M. S., de Almeida J. C., Mesquita D. D. S., Barriga J. R. D. M., Dias K. C. F., Barbosa T.M., Vasconcelos L.C., Leal L.K.A.M., Ribeiro J.E., Vasconcelos S. M. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential //Natural product research. – 2020. – Vol. 34. – №. 5. – P. 692-705.
6. Luca S. V., Macovei I., Bujor A., Miron A., Skalicka-Woźniak K., Aprotosoaic A. C., Trifan A. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites //Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2020. – Vol. 60. – №. 4. – P. 626-659
7. Modi, F. D., Bhavsar, S. K., Patel, J. H., Varia, R. D., Modi, L. C., Modi, M., & Kale, N. Pharmacokinetic profile of rutin after intramuscular administration in rats favours its in vivo anti-inflammatory activity in carrageenan-induced rodent model of inflammation //Annals of Phytomedicine. – 2019. – Vol. 8. – №. 1. – P. 185-192.
8. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review //European journal of medicinal chemistry. – 2019. – Vol . 178. – P. 687-704.
9. Selloum, L., Bouriche, H., Tigrine, C., Boudoukha, C. Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation //Experimental and Toxicologic Pathology. – 2003. – Vol . 54. – №. 4. – P. 313-318.
10. Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier - From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug // Int J Pharm. – 2019. - №559. – P. 271-279.
11. Sharma S., Ali A., Ali J., Sahni J. K., Baboota S. Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery //Expert opinion on investigational drugs. – 2013. – Vol. 22. – №. 8. – P. 1063-1079.
12. Shukla A. C. The Herbal Drugs //Advances in Pharmaceutical Biotechnology. – Springer, Singapore, 2020. – P. 69-75.
13. Бакумова Е. В., Назарова В. Д., Бектемисова А. У. Природные полифенолы и их биологическая активность //Материалы международной научно-практической конференции «Козыбаевские Чтения–2014: роль Казахстана в интеграции евразийского пространства». – Северо-Казахстанский государственный университет им. М. Козыбаева. – Т. 1. – С.169-174.
14. Баратов К. Р. У., Махмудов Л.У., Матчанов У. Д., Тагайалиева Н. А. Сравнительная биологическая активность супрамолекулярных комплексов рутина // Universum: химия и биология: научный журнал. – № 8(74). Часть 1. – С.15-18.
15. Дубинина Е. Е., Сальникова Л. А., Ефимова Л. Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека //Лаб. дело. – 1983. – №. 10. – С. 30-33.

16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Методы определения активности каталазы// // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С.16 – 19.
17. Лысенко В. И. оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) //Медицина неотложных состояний. – 2020. – Т. 16. – №. 1.- С. 24-35
18. Методические рекомендации по доклинического изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств//Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/ I часть, 2012, Миронов А.Н., Бунятян Н.Д. и др., 2012. – 946 с.
19. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с. - с. 66-68.
20. Стальная И. Д. Метод определения диеновых конъюгат высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. - 392с. - С. 63-64.
21. Хонг Х. К., Хазиахметова В. Н., Зиганшина Л. Е. Моделирование воспалительных отеков: взаимозаменяемы ли модели? //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – №. 7. – С. 24-31.