

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОКАРБАМАТА И ТИОМОЧЕВИНЫ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии

(Республика Узбекистан, г. Ургенч)

Работа является фрагментом НИР кафедры физиологии, патофизиологии, номер гос. регистрации 001284A45.

**Вступление.** Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко и часто назначаемой группой лекарственных средств, когда необходимо уменьшить воспаление, понизить температуру или ослабить боль [7].

В большинстве стран мира НПВП регулярно принимают 10-20% лиц старше 65 лет [11].

Несмотря на высокую эффективность НПВП, их использование все же ассоциируется с широким спектром побочных реакций, связанных в большинстве случаев с поражением желудочно-кишечного тракта [7], печени [3], почек [6] и др.

Поэтому изыскание новых высокоэффективных и малотоксичных противовоспалительных препаратов по-прежнему является весьма актуальной проблемой современной фармакологии и медицины [5,10].

Ранее нами установлено, что новые производные тиокарбамата и тиомочевины обладают выраженной противовоспалительной активностью [10].

**Цель настоящей работы** – изучение влияния новых производных тиокарбамата (шифр УБ-421) и тиомочевины (БИК-15) на некоторые показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантных ферментов при адъювантном артрите у крыс.

**Объект и методы исследования.** Эти соединения синтезированы на кафедре биоорганической и биологической химии Ташкентской медицинской академии и представляют собой порошки желтоватого цвета, плохо растворимые в воде. Поэтому эти вещества вводились в виде суспензии на 3% крахмальном клейстере внутрижелудочно с помощью металлического зонда.

Исследования проводили на 48 белых крысах обоего пола смешанной популяции массой 160-190г. Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской

конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985).

Для сравнения были использованы известные нестероидные противовоспалительные средства бутадион в дозе 100 мг/кг и индометацин 10 мг/кг.

«Адъювантный артрит» у крыс вызывался классическим способом (Дроговоз С. М. и др. 2002).

Исследуемые препараты вводили ежедневно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг по одному разу (с момента инокуляции ПАФ по 14 день при изучении профилактических действий и с 10 и 22 дни при изучении лечебных эффектов). Действие препаратов УБ-421 и БИК-15 оценивали на 14-й день (профилактическое) и на 22-ой день (лечебное). Животные контрольной группы получали в соответствующем объеме суспензию 3% крахмального клейстера.

В сыворотке крови крыс определяли: конъюгированные диены (КД) [2]; малоновый диальдегид (МДА) [9]; активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) [1]; активность каталазы [КТ] [4].

Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента и Фишера.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты исследований показали, что на 14 сутки с момента воспроизведения патофизиологической модели адъювантного артрита (АА) в сыворотке крови животных отмечаются значительные сдвиги в системах ПОЛ и антиоксидантной системе (АОС).

Характерным признаком нарушения в системе ПОЛ явилось возрастание уровня хемилюминесценции (ХЛ) на 119,1%, диеновых конъюгатов ( $DK_{233}$ ) – на 58,2%, малонового диальдегида (МДА) – на 238,2%, а при оценке состояния АОС – снижение активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) на 50,0% и каталазы (КТ) – на 55,5% по сравнению с таковыми данными у интактных животных (рис.).

Следовательно, при АА отмечается выраженное нарушение процессов в системе ПОЛ-АОС крови, что может существенно повлиять на фармакодинамику и фармакокинетику изучаемых нами

**Влияние УБ-421, БИК-15 и бутадиона на перекисное окисление липидов при адьювантном артрите, М±m**

Препарат	Кол-во животных в группе	Доза, мг/кг	Профилактическое введение		Лечебное введение	
			Уровень хемилюминесценции, имп/сек	МДА, нмоль/мг липидов	Уровень хемилюминесценции, имп/сек	МДА, нмоль/мг липидов
Интактные	6	-	33,8±0,28	3,6±0,22	36,4±0,44	3,7±0,37
Контроль	6	-	72,4±0,52*	13,4±0,18*	137,3±4,7*	19,8±3,4*
УБ-421	6	200	37,3±0,61**,***	5,1±0,62**,***	127,3±3,6*	9,6±3,7**,**
БИК-15	6	100	39,4±0,47**,***	5,9±0,54**,***	129,5±4,8*	10,3±4,6**,**
Бутадион	6	100	72,4±2,8*	8,6±1,2**,**	134,3±4,3*	14,2±2,7*

**Примечание:** \* – P<0,05 по сравнению с интактными животными; \*\* – P<0,05 по сравнению с контролем; \*\*\* – P<0,05 по сравнению с бутадионом.

лекарственных средств, а следовательно, на их профилактическую и лечебную эффективность.

Влияние УБ-421 в дозах 100 и 200 мг/кг и БИК-15 в дозах 50 и 100 мг/кг на ПОЛ и АОС при профилактическом и лечебном введении изучали в сравнении с бутадионом (100 мг/кг) и индометацином (10 мг/кг). Результаты исследований показали, что у животных с АА бутадион в дозе 100 мг/кг практически не изменял в сыворотке крови уровень ХЛ, а содержание МДА снизил на 35,8% (P<0,05) (табл. 1) по сравнению с данными контрольной группы (животные с АА, не получавшие препараты).

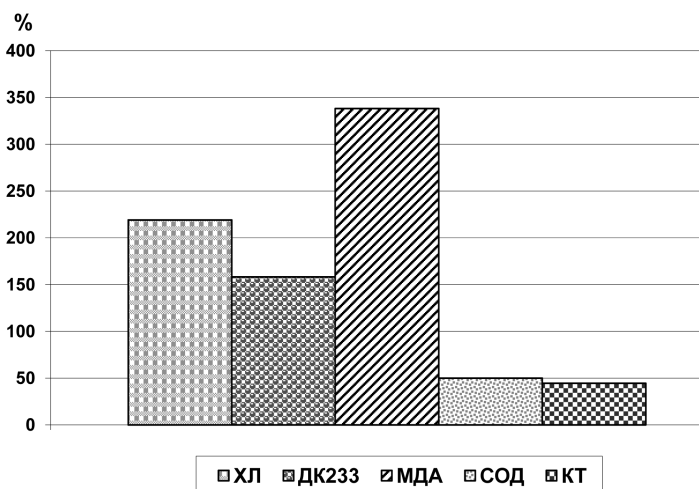
Следовательно, в изучаемой дозе бутадион оказывает разнонаправленное профилактическое действие на интенсивность ПОЛ, причем первичные показатели (ХЛ) не изменяются, а вторичные (МДА) снижаются.

Введение УБ-421 и БИК-15 животным с АА приводило к снижению уровня ПОЛ в сыворотке крови. При действии УБ-421 по сравнению с контролем уровень ХЛ и МДА снизился на 48,5 (P<0,02) и 61,9% (P<0,01). Введение БИК-15 животным с АА позволило снизить уровень ХЛ и МДА на 45,6 и 56,0% (P<0,01) (табл. 1).

Сравнительный анализ профилактического действия препаратов УБ-421 и БИК-15, направленного на подавление уровня ХЛ и МДА у животных с АА показал, что они между собой почти равноценны. В то же время, по сравнению с бутадионом эффективность УБ-421 и БИК-15 по способности снижать уровень ХЛ оказалась выше на 48,5 и 45,6% соответственно (P<0,05), а по влиянию на МДА больше на 40,7 и 31,4% (P<0,05), соответственно.

Следовательно, проведенные исследования показали, что УБ-421 и БИК-15 по своей способности снижать показатели ХЛ и МДА оказались гораздо активнее бутадиона.

Не менее интересные данные были получены при изучении лечебного действия УБ-421 и БИК-15 при их введении животным с АА. Назначение бутадиона с лечебной целью у животных с АА по сравнению с исходными показателями не приводило к существенному снижению величины ХЛ (P>0,5) (табл. 1). В то же время, снижался уровень МДА, по сравнению с исходными данными на 28,3% (P>0,05). При введении с лечебной целью животным с АА препаратов УБ-421 и БИК-15 наблюдалось более выраженное снижение показателей ХЛ и МДА. При этом УБ-421 в дозе 200 мг/кг снизил уровень ХЛ и МДА на 7,3 (P>0,05) и 51,5% (P<0,05), а БИК-15 – на 5,7 (P>0,05) и 48,0% (P<0,05). Таким образом, как видно из этих данных, что УБ-421 и БИК-15,



**Рис. Уровень ПОЛ, активность ферментов АОС у животных с «адьювантным артритом».**

Примечание: \* – P<0,05.

Таблиця 2

**Влияние УБ-421, БИК-15 бутадиона и индометацина на уровень ПОЛ у крыс с адьювантным артритом,  $M \pm m$**

Группа	Доза, мг/кг	ХЛ, имп/с	ДК <sub>233</sub> , нмоль/мг липидов	МДА, нмоль/мг липидов
Интактные	–	28,3±0,88	0,55±0,016	0,34±0,013
Контроль (животные с АА)	–	62,0±0,930*	0,87±0,020*	1,15±0,036*
Животные с АА + УБ-421	100	46,0±0,931*, **, ****	0,69±0,02*, **, ****	0,82±0,035*, **, ****
Животные с АА + УБ-421	200	32,3±1,085**, ***	0,52±0,016**, **, ****	0,52±0,025*, **, ***
Животные с АА + БИК-15	50	49,3±1,085*, **, ****	0,68±0,024*, **, ****	0,79±0,035*, **, ****
Животные с АА + БИК-15	100	36,3±1,085*, **, ***	0,49±0,013*, **, ***	0,50±0,023*, **, ***
Животные с АА + бутадион	100	41,1±1,222*, **	0,6±0,022**, ****	0,75±0,021*, **, ****
Животные с АА + индометацин	10	31,1±1,167**	0,45±0,015*, **	0,47±0,023*, **

**Примечание:** \* – P<0,05 по сравнению с интактными животными; \*\* – P<0,05 по сравнению с контролем (животные с АА); \*\*\* – P<0,05 по сравнению с бутадионом; \*\*\*\* – P<0,05 по сравнению с индометацином.

соответственно в 1,8 и 1,4 раза сильнее снижают уровень МДА, чем бутадион. Существенных различий между изучаемыми соединениями и бутадионом по их способности при лечебном введении снижать уровень ХЛ нами выявлено не было, однако по влиянию на МДА УБ-421 и БИК-15 превзошли бутадион в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

УБ-421 и БИК-15 равно, как и бутадион у животных с АА при лечебном введении по своей способности снижать интенсивность ПОЛ оказались менее эффективными, чем при профилактическом введении.

Выявленные приоритеты профилактического введения стали основанием для более подробного изучения влияния УБ-421 и БИК-15 в сравнении с бутадионом и индометацином на показатели оксидативного стресса у животных с АА.

Результаты исследований показали, что «классические» НПВС бутадион и индометацин оказывают выраженное и однонаправленное антиоксидантное действие. По сравнению с контролем при действии бутадиона интенсивность ХЛ снизилась на 33,7% (P<0,05), ДК<sub>233</sub> – на 31,0% (P<0,05), МДА – на 34,8% (P<0,05) (табл. 2), а активность СОД и КТ повысилась на 178,6 и 204,1% (P<0,001) соответственно (табл. 3).

При введении индометацина интенсивность ХЛ снизилась на 49,8%, ДК<sub>233</sub> – на 48,3%, МДА – на 59,1% (P<0,01), а активность СОД и КТ повысилась на 242,8 и 271,4% (P<0,001), соответственно (табл. 2, 3).

Следовательно, как бутадион, так и индометацин при их профилактическом введении вызывают депрессию ПОЛ и повышение активности ферментов АОС у животных с АА. В

то же время, при введении бутадиона и индометацина мы не отмечали восстановления показателей ПОЛ и АОС до уровня интактных животных. При введении бутадиона уровень ХЛ и МДА был выше, чем у интактных животных на 45,2 и 120,6% (P<0,001), а активность СОД и КТ – на 39,3 и 35,5% (P<0,05). При введении индометацина достоверного отличия уровня ХЛ от такового у интактных животных мы не выявили. В то же время, уровень ДК<sub>233</sub> был снижен на 18,2% (P<0,05), а МДА – на 38,2% (табл. 2), а активность СОД и КТ – на 71,4 и 65,5% (P<0,01) по сравнению с данными, полученными у интактных животных (табл. 3).

При введении УБ-421 (100 и 200 мг/кг) и БИК-15 (50 и 100 мг/кг) наблюдалось их однонаправленное

Таблиця 3

**Влияние УБ-421, БИК-15 бутадиона и индометацина на активность СОД и КТ у крыс с адьювантным артритом,  $M \pm m$**

Группа	Доза, мг/кг	СОД, УЕ/мл	КТ, мкат/мг белка
Интактные	–	0,28 ±0,017	1,1±0,034
Контроль (животные с АА)	–	0,14±0,007*	0,49±0,026*
Животные с АА + УБ-421	100	0,35±0,019*, **, ****	1,42±0,035*, **, ****
Животные с АА + УБ-421	200	0,44±0,020*, **, ***	1,78±0,042*, **, ***
Животные с АА + БИК-15	50	0,37±0,020*, **, ****	1,45±0,025*, **, ****
Животные с АА + БИК-15	100	0,46±0,021*, **, ***	1,75±0,064*, **, ****
Животные с АА + бутадион	100	0,39±0,021*, **, ****	1,49±0,042*, **, ****
Животные с АА + индометацин	10	0,48±0,024*, **, ****	1,82±0,067*, **

**Примечание:** \* – P<0,05 по сравнению с интактными животными; \*\* – P<0,05 по сравнению с контролем (животные с АА); \*\*\* – P<0,05 по сравнению с бутадионом; \*\*\*\* – P<0,05 по сравнению с индометацином.

действие по способности изменять интенсивность ПОЛ и активность ферментов АОС. Различия наблюдались лишь в степени изменений. Так, при введении УБ-421 в дозе 100 мг/кг животным с АА показатели ХЛ, ДК<sub>233</sub> и МДА по сравнению с исходными данными снизились на 25,8; 20,7 и 28,7% ( $P < 0,05$ ), а активность СОД и КТ повысилась на 150 и 189,8% ( $P < 0,01$ ), соответственно. В дозе 200 мг/кг УБ-421 снизил уровень ХЛ, ДК<sub>233</sub> и МДА на 47,9; 40,2 и 54,8% ( $P < 0,01$ ) и повысил активность СОД и КТ на 214,3 и 263,3% ( $P < 0,001$ ). Это свидетельствует о дозозависимом статистически значимом ( $P < 0,05$ ) подавлении процессов ПОЛ и увеличении активности ферментов АОС в сыворотке крови животных с АА. Аналогичная закономерность прослеживалась при действии БИК-15 в дозах 50 и 100 мг/кг. Так, в дозе 50 мг/кг БИК-15 вызвал снижение ХЛ в сыворотке крови животных с АА на 20,5%, ДК<sub>233</sub> – на 20,8% ( $P < 0,05$ ), МДА – на 31,3% ( $P < 0,05$ ). При этом активность СОД и КТ повысилась на 164,3 и 195,9%. В дозе 100 мг/кг БИК-15 снизил уровень ХЛ, ДК<sub>233</sub> и МДА на 41,5; 43,7 и 56,5% ( $P < 0,02$ ) и повысил активность СОД и КТ на 238,6 и 257,1% ( $P < 0,001$ ).

Следовательно, УБ-421 и БИК-15 при их профилактическом введении оказывают выраженное фармакодинамическое действие, направленное на подавление интенсивности ПОЛ и повышение активности ферментов АОС у животных с моделью АА.

При сопоставлении с индометацином можно отметить, что снижение ХЛ при введении УБ-421 и БИК-15 в дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг было соответственно на 32,3 и 36,9% ( $P < 0,05$ ) меньше, чем при введении индометацина. Однако действие более высоких доз УБ-421 и БИК-15 (соответственно 200 и 100 мг/кг) уже не имело достоверных отличий от эффекта индометацина, хотя и было несколько слабее (на 3,7 и 14,3% соответственно ( $P > 0,05$ )). В соответствующем сравнении с бутадионом, УБ-421 и БИК-15 в малых дозах недостоверно уступали на 10,6 и 16,6% ( $P > 0,05$ ). Однако в более высоких дозах оба соединения достоверно превзошли бутадион в 1,27 и 1,13 раза соответственно ( $P < 0,05$ ). Снижение ДК<sub>233</sub> при введении индометацина оказалось на 34,8 и 33,8% достоверно выше, чем при введении УБ-421 и БИК-15 в малых дозах, и на 13,5% ( $P < 0,05$ ) и 8,2% ( $P > 0,5$ ) при введении УБ-421 и БИК-15 в больших дозах. Однако УБ-421 и БИК-15 по их способности снижать уровень ДК<sub>233</sub> в плазме животных с АА в малых дозах были сопоставимы, а в больших дозах оказались эффективнее бутадиона на 15,4 ( $P > 0,05$ ) и 22,4% ( $P < 0,05$ ). Схожие закономерности прослеживаются при изучении изменения МДА.

В дозе 200 мг/кг УБ-421 по снижению МДА уступал индометацину на 10,6% ( $P > 0,05$ ), а БИК-15 в

дозе 100 мг/кг – на 6,4% ( $P > 0,05$ ). Однако в сравнении с бутадионом по своей способности снижать содержание МДА в крови животных с АА препараты УБ-421 и БИК-15 оказались эффективнее на 44,2 и 66,7% ( $P < 0,02$ ).

Несомненно, важным фактором снижения интенсивности ПОЛ должно было быть повышение активности ферментов АОС, что нашло свое отражение в наших исследованиях. Так, в дозе 200 мг/кг УБ-421 стимулировал активность СОД и КТ на 12,8 ( $P > 0,05$ ) и 19,5% ( $P < 0,05$ ) больше, чем бутадион и на 9,1 и 2,2% меньше, чем индометацин. БИК-15 в аналогичном сравнении оказался эффективнее бутадиона на 17,9 и 17,4% ( $P < 0,05$ ), но на 4,3 и 4,0% ( $P < 0,05$ ) уступил индометацину.

Таким образом, УБ-421 и БИК-15 при их профилактическом и лечебном введении по своей способности снижать ПОЛ, повышать активность ферментов АОС у животных с АА, как видно из **таблиц 1, 2 и 3** не уступают классическим противовоспалительным средствам бутадиону и индометацину. В то же время, УБ-421 и БИК-15, как бутадион и индометацин не приводят к полному восстановлению показателей ПОЛ до уровня контрольных величин, но статистически значимо увеличивают активность ферментов АОС – СОД и КТ. В сравнительном аспекте препараты УБ-421 и БИК-15, по их способности снижать уровень ПОЛ и повышать активность АОС оказались статистически неотличимыми. Следует указать, что профилактическое введение УБ-421 и БИК-15 имело существенное преимущество перед их лечебным введением.

### Выводы.

1. Адьювантный артрит у крыс сопровождалось значительным повышением содержания ПОЛ и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты СОД и КТ.

2. Новые производные тиокарбамата УБ-421 и тиомочевины БИК-15 снижают интенсивности перекисного окисления липидов и повышают активности ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ), и в этом отношении они превосходят бутадион и индометацин.

3. Противовоспалительный эффект УБ-421 и БИК-15 в определенной степени связан с их антиоксидантными свойствами.

### Перспективы дальнейших исследований.

Материалы по экспериментальному изучению препарата БИК-15 будут представлены в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для рассмотрения возможности проведения его клинической апробации в качестве в высокоэффективного и малотоксичного противовоспалительного препарата для перорального применения в виде таблеток.

## Литература

1. Брусов О. В. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина / О. В. Брусов, А. И. Герасимов, Л. В. Панченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33-35.
2. Гаврилов М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / М. И. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.

3. Каратеев А. Е. НПВП ассоциированная гепатопатия / А. Е. Каратеев, В. А. Насонова // Клиническая медицина. – 2004. – № 6. – С. 10–16
4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
5. Мавлянов И. Р. Нестероидные противовоспалительные средства: механизм действия, поиски новых эффективных и безопасных препаратов / И. Р. Мавлянов // Медицинский журнал Узбекистана. – 2002. – № 1. – С. 94-97.
6. Мавлянов И. Р. Циклооксигеназа ферменты селектив и не селектив ингибиторларнинг обструктив пиелонефрит холатида буйрак монооксигеназа ферментлари таъсири / И. Р. Мавлянов, Б. Ш. Болтаев // Патология. – 2004. – № 2. – С. 40-42.
7. Насонов Е. Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 4-10.
8. Сединкин А. А. Результаты открытого проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и переносимости флурбипрофена и парацетамола у пациентов с болью в горле / А. А. Сединкин, А. В. Баландин, А. Д. Дымова // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 74-76
9. Стальная И. Д. Метод окисления малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.
10. Шукурлаев К. Ш. Изучение фармакологических свойств нового производного тиокарбамата / К. Ш. Шукурлаев, М. И. Айзиков, У. Б. Закиров // Фармацевтический вестник Узбекистана (Т). – 2006. – № 2. – С. 62-64.
11. Moore N. Place of OTC analgesics and NSAIDs in osteoarthritis / N. Moore // Inflammopharmacology. – 2003. – Vol. 11, № 4. – P. 355-362.

УДК 615. 276

### ВПЛИВ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОКАРБАМАТУ І ТІОМОЧЕВИНИ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ У БІЛИХ ЩУРІВ

Шукурлаев К. Ш., Курбаниязова Р. К., Каландарова У. А., Султанова Ш. Ж., Хажиев М. С., Бекова Н. Б.

**Резюме.** У статті вивчений вплив нових похідних тиокарбамату (шифр УБ-421) і тиомочевини-БИК-15 на перекисне окиснення ліпідів при ад'ювантному артриті у білих щурів. Препарати УБ-421 і БИК-15 знижують інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і підвищують активність ферментів антиоксидантної системи (СОД і КТ), і в цьому відношенні вони перевершують бутадіон та індометацин.

**Ключові слова:** запалення, похідні тиомочевини і тиокарбамату, ад'ювантний артрит, бутадіон, індометацин.

УДК 615. 276

### ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОКАРБАМАТА И ТИОМОЧЕВИНЫ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

Шукурлаев К. Ш., Курбаниязова Р. К., Каландарова У. А., Султанова Ш. Ж., Хажиев М. С., Бекова Н. Б.

**Резюме.** В статье изучено влияние новых производных тиокарбамата (шифр УБ-421) и тиомочевини-БИК-15 на перекисное окисление липидов при адъювантном артрите у белых крыс. Препараты УБ-421 и БИК-15 снижают интенсивности перекисного окисления липидов и повышают активности ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ), и в этом отношении они превосходят бутадион и индометацин.

**Ключевые слова:** воспаление, производные тиомочевини и тиокарбамата, адъювантний артрит, бутадион, индометацин.

UDC 615. 276

### The Impact of New Thiocarbamate and Thiourea Derivatives on Lipid Peroxidation in Albino Rats with Adjuvant Arthritis

Shukurlaev K. Sh., Kurbaniyazova R. K., Kalandarova U. A., Sultanova Sh. J., Khajiev M. S., Bekova N. B.

**Abstract.** The purpose of the research is to study the impact of new thiocarbamate (UB-421) and thiourea (BIK-15) derivatives on certain indices of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant enzymes activity in rats' adjuvant arthritis. These compounds have been synthesized on the Department of Bioorganic and Biological Chemistry at Tashkent Medical Academy.

Investigations have been carried out on 48 albino rats of both sexes of mixed population, weighted 160-190 g

Conventional non-steroidal anti-inflammatory agents, i. e., butadiene at a dose of 100 mg/kg and 10 mg/kg of indometacin have been used for comparison. The findings showed that on the 14<sup>th</sup> day from the moment of pathophysiological model of adjuvant arthritis (AA) reproduction, the significant shifts in LPO systems and antioxidant system (AOS) were observed in rodents' blood serum.

The specific feature of LPO system disturbance was the elevation of chemiluminescence level (CL) by 119,1%, diene conjugates (DC<sub>233</sub>) – by 58,2%, malonic dialdehyde (MDA) – by 238,2%, and lowering of superoxide

dismutase (SOD) enzymes activity by 50,0% and catalase (CT) – by 55,5%, while estimating the AOS condition in comparison with similar data in intact rodents.

Thus, the UB-421 and BIK-15 agents in its preventive and therapeutic introduction with their ability of LPO lowering and elevating of AOS enzymes activity in rodents with AA, are not inferior to conventional anti-inflammatory agents, i. e., butadiene and indometacin. At the same time, UB-421 and BIK-15, similar to butadiene and indometacin, do not lead to the full restoration of the LPO indices to the level of the control values, but statistically significantly increase the activity of AOS – SOD and CT enzymes. Comparatively, UB-421 and BIK-15T agents on their ability to low the LPO level and elevate the AOS activity were statistically indistinguishable. It should be indicated that preventive introduction of UB-421 and BIK-15T agents had significant advantage over the therapeutic one.

*Conclusions.* Adjuvant arthritis in rats was associated with significant elevation of LPO level and lowering of SOD and CT antioxidant protection enzymes activity.

New derivatives of thiocarbamate UB-421 and thiourea BIK-15 reduce the rates of lipid peroxidation and elevate the activity of antioxidant protection enzymes (SOD and CT), surpassing butadiene and indometacin.

Anti-inflammatory effect of UB-421 and BIK-15 is, to some extent, related to their antioxidant properties.

*Perspectives of further researches.* Materials on the experimental study of BIK-15 agent will be referred to the Pharmacological Committee of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan as for the possibility of its clinical testing as a high-efficiency and low-toxic anti-inflammatory oral dosage form.

**Key words:** inflammation, combination of thiourea and thiocarbamate, adjuvant arthritis, butadiene, indometacin.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 25. 02. 2014 р.*