

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-29-33

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА РУТИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

К. Р. Баратов, Л. У. Махмудов, Р. А. Якубова, Н. Л. Выпова,  
Д. Г. Абдугафурова, Э. Р. Назирова, Н. А. Тагайалиева<sup>1</sup>

Использование комплексов лекарственных веществ для доставки лекарственных препаратов предлагается для решения проблемы плохой растворимости высокоэффективных соединений, в том числе и флавоноида рутин, обладающего широким спектром фармакологических эффектов. Определение эффективной дозы препаратов, вводимых внутрь, проводили на модели каррагенинового отека у крыс в диапазоне доз: рутин — 5 – 200 мг/кг, комплекс глицирризиновой кислоты с рутином (ГК/Рут) — 5 – 100 мг/кг с измерением величины отека через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч. Оптимальная доза для рутина составила 100 мг/кг (отек через 3 ч —  $52,30 \pm 5,3$  % от исходного уровня,  $p < 0,05$ ); для ГК/Рут — 5 мг/кг (отек через 3 ч —  $44,80 \pm 2,9$  % от исходного уровня,  $p < 0,01$ ). При равной острой токсичности обоих препаратов ( $LD_{50} > 10000$  мг/кг) терапевтический индекс ГК/Рут в 20 раз выше, чем для рутина.

**Ключевые слова:** рутин; глицирризиновая кислота; комплекс; каррагениновый отек; противовоспалительная активность; терапевтический индекс; крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что лекарственные средства (ЛС) в наночастицах, назначаемые внутрь, обладают повышенной эффективностью за счет улучшенной абсорбции в кишечнике, что приводит к уменьшению их дозы и к снижению возможности возникновения побочных эффектов. Наночастицы способствуют целенаправленной доставке ЛС; облегчают преодоление биологических барьеров и могут применяться для создания ЛС с контролируемым высвобождением активного фармакологического вещества [13].

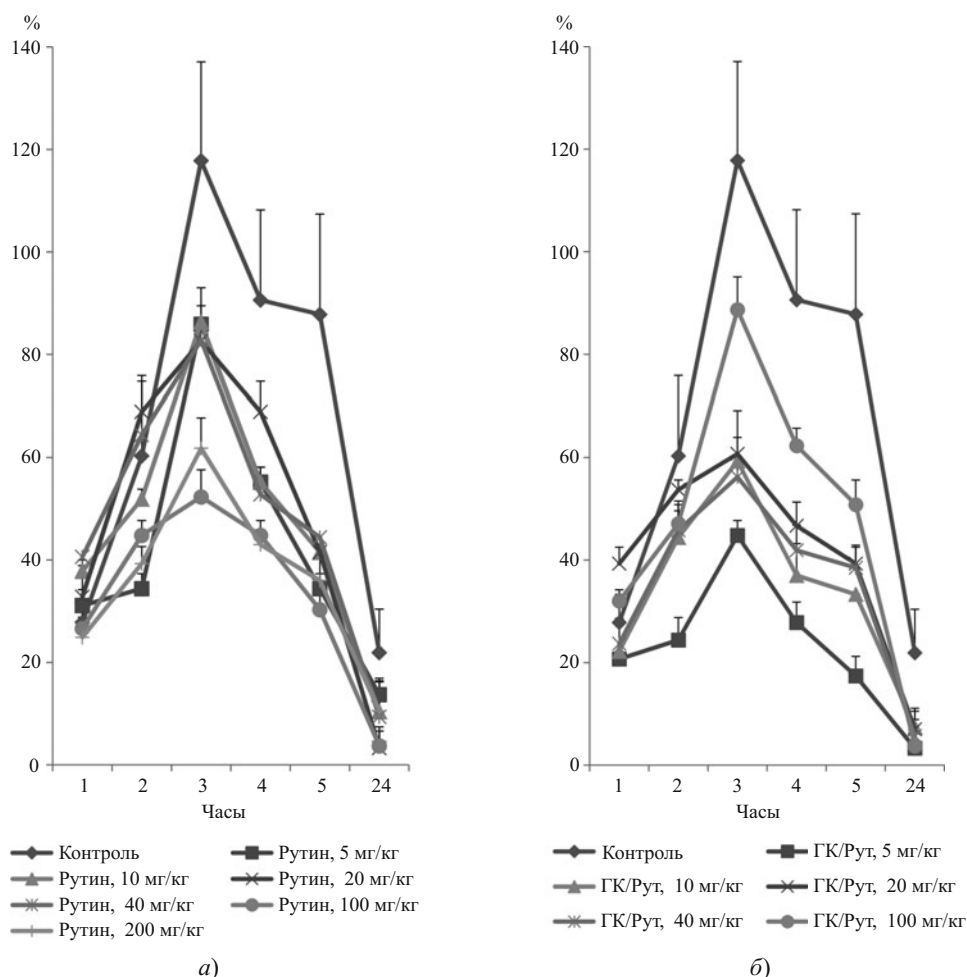
Нанотехнологии используются для повышения биодоступности слабо растворимых ЛС, в том числе и широко изученного флавоноида рутина (Рут). Так, растворимость Рут при спектрофотометрическом измерении при комнатной температуре в воде оказалась равной 45 мг/л, в искусственном желудочном соке (рН 1,2) — 26 мг/л, в искусственном кишечном соке (рН 7,5) — 128 мг/л [14]. Тем не менее, безопасность и сочетание разных фармакологических свойств (антиоксидантное/антирадикальное, капилляропротекторное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противомикробное, противоопухолевое, противосудорожное и др.), создали условия для превращения Рут и Рут-содержащих веществ в перспективные ЛС [9, 18, 19, 24, 25]. Для повышения биодоступности Рут в настоящее время предложено много различных спо-

собов: 1) коллоидные системы доставки: нанокапсулы; наноэмульсия; самоэмульгирующаяся система доставки (SEDDS); твердые липидные наночастицы; наноструктурированный липидный носитель (NLS); комплексы включения; фитосома; 2) производные Рут с повышенной растворимостью в воде или липидах: производное гидроксипропила, известное как троксерутин; карбоксилированное производное; олигомер рутина [12, 18].

Каждый из перечисленных вариантов обладает преимуществами и недостатками, но объединяет эти варианты одно общее качество: носитель выполняет только одну функцию — доставку ЛС. В отличие от этой системы, сотрудниками Института биоорганической химии АН Республики Узбекистан предложено использование супрамолекулярного комплекса Рут с глицирризиновой кислотой (ГК). Согласно многочисленным исследованиям, ГК выступает и как носитель другого активного вещества, а также является действующим фармакологическим веществом с собственным высоким потенциалом [21], с возможным синергизмом в конечном эффекте с переносимым соединением [15].

Ранее для Рут и его супрамолекулярного комплекса с ГК в молярном соотношении 4:1 (ГК/Рут) на разных моделях *in vivo* у крыс показаны значимые различия эффективности в одинаковых дозах, в частности, по капилляропротекторному действию (5 мг/кг,  $p < 0,005$ ) [2], антиоксидантным, гиполлипидемическим свойствам (40 мг/кг,  $p < 0,05$ ) [8]. Также отмечена стабильная

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии АН Республики Узбекистан, Узбекистан, 7000125, Ташкент, ул. Х. Абдуллаев, 83.



Динамика изменения объема каррагенинового отека у крыс в течение 24 ч при пероральном введении рутина в диапазоне доз 5 – 200 мг/кг (а) и супрамолекулярного комплекса глицирризиновой кислоты с рутином в молярном соотношении 4:1 (ГК/Рут) в диапазоне доз 5 – 100 мг/кг (б).

Примечание: по оси абсцисс — время после формирования отека; по оси ординат — объем отека в процентах от первоначального объема конечности.

тенденция к большей противовоспалительной активности ГК/Рут, по сравнению с рутином в дозах 20 и 40 мг/кг [3]. При этом показана высокая эффективность ГК/Рут в меньших дозах. Поэтому следующим этапом исследований стал выбор дозы ГК/Рут по оценке противовоспалительной активности на модели каррагенинового отека у крыс, а также сравнительный анализ терапевтического индекса (ТИ) Рут и ГК/Рут.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением каррагенина. Опыты были выполнены на 60 крысах обоего пола массой  $180 \pm 20$  г по 5 в группе. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [11]. ЛС вводили однократно в виде водных растворов внутрь с помощью желудочно-зонда: рутин в дозах 5, 10, 20, 40, 100 и 200 мг/кг, ГК/Рут в дозах 5, 10, 20, 40 и 100 мг/кг. Контрольные

животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Через 1 ч после применения ЛС под апоневроз одной задней лапы крысы вводили 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Оценку противовоспалительного эффекта проводили по величине отека через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после индукции воспаления. Величину максимального отека  $\Delta V$  вычисляли через 3 ч по разнице между объемами невоспаленной задней конечности и воспаленной и представляли в процентах от объема невоспаленной. Антиэкссудативную активность (АЭА) в процентах определяли по степени уменьшения отека у опытных животных в сравнении с контрольными и рассчитывали по формуле [4]:

$$\text{АЭА} = (\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{оп}}) / \Delta V_{\text{к}} \cdot 100 \%,$$

где  $\Delta V_{\text{к}}$  — разница между объемами невоспаленной задней конечности и воспаленной в контроле;  $\Delta V_{\text{оп}}$  — разница между объемами невоспаленной задней конечности и воспаленной в опытной группе.

Определение терапевтического индекса (ТИ) ГК/Рут проводили по формуле:

$$\text{ТИ} = \text{ЛД}_{50}/\text{ЭД},$$

где  $\text{ЛД}_{50}$  — среднелетальная доза, применение в которой ЛС, сопровождается гибелью 50 % животных, определяется при изучении острой токсичности; ЭД — эффективная доза, определяемая в ходе исследования специфической активности препарата [4].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office с определением средних значений и ошибки средней при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано на рисунке, максимальный каррагининовый отек наблюдается через 3 ч от начала исследований и достигает  $117,8 \pm 19,3$  % в контроле, но к концу 1 сут наблюдения составляет уже  $21,9 \pm 8,5$  % от исходного объема лапы животного. При введении Рут и его комплексов во всех изученных дозах наблюдается уменьшение отека и устранение его через сутки наблюдения.

Эффективная доза Рут составляет 100 мг/кг, при которой степень максимального отека через 3 ч наблюдения ( $52,3 \pm 5,3$  % от исходного уровня) статистически значимо меньше контрольных показателей ( $p < 0,05$ ), а АЭА составляет 58,8 % (таблица). При увеличении дозы Рут до 200 мг/кг антиэкссудативный эффект сохраняется, АЭА не превышает 50,9 %, величина отека при этом — до  $61,80 \pm 5,9$  % от исходного уровня, что все еще значимо ниже контроля ( $p < 0,05$ ). При снижении дозы Рут антиэкссудативный эффект сокращается: уменьшение отека не достигает статистической значимости, по сравнению с контролем, ве-

личина отека составляет 82 – 8 % от исходного уровня, АЭА составляет только 17 – 30 %.

Иная картина наблюдается при введении супрамолекулярного комплекса ГК/Рут: с уменьшением дозы повышается активность препарата. Так, введение комплекса в меньших дозах (5 – 40 мг/кг) приводит к статистически значимому уменьшению величины отека. Причем наибольшее уменьшение наблюдается при введении ГК/Рут в дозе 5 мг/кг — до  $44,8 \pm 2,9$  % от исходного уровня ( $p < 0,01$ , по сравнению с контролем), АЭА при этом составляет 61,8 %, и это наибольшая активность у изученных ЛС. Комплекс в дозе 100 мг/кг не оказывает эффекта, величина отека значимо не отличалась от контрольных значений и составляла  $88,7 \pm 6,4$  % от исходного уровня.

Комплекс ГК/Рут в дозе 5 мг/кг проявлял наибольшую эффективность, по сравнению с Рут, вводимым в различных дозах, статистически значимых различий не выявлено только для Рут в дозе 100 мг/кг и ГК/Рут в дозе 10 мг/кг.

Далее мы провели расчет ТИ ГК/Рут в сравнении с рутином. В процессе разработки новых ЛС использование этого параметра является удобным методом оценки нового ЛС в сравнении с другими ЛС, поскольку ТИ определяет соотношение эффективности к безопасности ЛС. Для ЛС предпочтительнее высокий ТИ, так как это свидетельствует о его высокой безопасности [17].

ТИ определяется из показателей  $\text{ЛД}_{50}$ , (рассчитывается при изучении острой токсичности) и эффективной дозы (ЭД, выявляется в ходе исследований специфической активности препарата). Для ГК/Рут ранее показано:  $\text{ЛД}_{50} > 10\,000$  мг/кг при исследовании на мышах [1], для Рут также получены эти показатели (собственные неопубликованные данные). ЭД, согласно проведенным экспериментам, соответствуют 100 и

**Зависимость антиэкссудативного действия рутина и супрамолекулярного комплекса глицирризиновой кислоты с рутином в молярном соотношении 4:1 (ГК/Рут) от дозы на модели каррагининового отека через 3 ч наблюдения ( $M \pm m$ ;  $n = 5$ )**

Препараты	Дозы, мг/кг	Величина отека, %	Уровень значимости различий, p		АЭА*, %
			с контролем	с ГК/Рут, 5 мг/кг	
Контроль		$117,80 \pm 19,3$			-
Рутин	5	$85,90 \pm 7,1$		$p < 0,01$	26,50
	10	$86,30 \pm 3,2$		$p < 0,0001$	26,50
	20	$82,60 \pm 3,8$		$p < 0,0001$	29,40
	40	$82,80 \pm 4,3$		$p < 0,001$	17,60
	<b>100</b>	<b><math>52,30 \pm 5,3</math></b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>		58,80
	200	$61,80 \pm 5,9$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	50,90
ГК/Рут	<b>5</b>	<b><math>44,80 \pm 2,9</math></b>	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>	-	61,80
	10	$59,30 \pm 9,8$	$p < 0,05$		52,90
	20	$60,70 \pm 3,2$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	50,00
	40	$56,20 \pm 2,1$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	54,40
	100	$88,70 \pm 6,4$		$p < 0,001$	30,90

Примечание: \* АЭА — антиэкссудативная активность (см. Методы).

5 мг/кг при изучении антиэкссудативной активности Рут и комплекса ГК/Рут на модели каррагенинового отека на крысах, что соответствует 200 и 10 мг/кг в пересчете на 1 мышь. Тогда:

$$TI_{\text{рутин}} = 10000/200 = 50,$$

$$TI_{\text{ГК/Рут}} = 10000/10 = 100,$$

$$\text{т.е. } TI_{\text{ГК/Рут}}/TI_{\text{рутин}} = 20.$$

Исходя из расчетов,  $TI_{\text{ГК/Рут}}$  выше  $TI_{\text{рутин}}$  в 20 раз, а значит комплексообразование с ГК представляет собой эффективный способ повышения биодоступности малорастворимых ЛС, в том числе, Рут.

Наши результаты хорошо коррелируют с данными других исследователей. В обзоре по анализу каррагенинового отека говорится о приросте объема лап крыс на 66 – 180 % и развитии максимального отека на 3 – 5 ч после введения каррагенина [6], в нашем исследовании максимальный каррагениновый отек наблюдается через 3 ч от начала исследований и достигал  $117,8 \pm 19,3$  %. Также, согласно *L. Selloum, et al.*, пероральное введение Рут в дозе 100 мг/кг приводит к уменьшению отека лап крыс, начиная с 2 ч после введения  $\alpha$ -каррагинана, кроме этого Рут значительно ( $p < 0,05$ ) дозозависимо снижал хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов [20]. Однократное внутримышечное введение данного ЛС в дозе 100 мг/кг крысам также вызывает значительное уменьшение объема отека от 1 до 6 ч, по сравнению с контрольной группой, при этом процент подавления воспаления через 6 ч введения Рут составил  $29,94 \pm 1,49$  % [16]. *A. Adefegha, et al.* показали противовоспалительное действие Рут, введенного в дозе 80 мг/кг перорально в течение 21 дня до внутривенной инъекции каррагенина. При этом наблюдалась модуляция уровня активных форм кислорода, апоптоза и клеточного цикла, в результате общее защитное действие от окислительного стресса [7]. Наши исследования также показали оптимальное введение Рут в дозе 100 мг/кг.

Другой компонент комплекса, ГК также является широко применяемым ЛС. Противовоспалительное действие ГК, ее агликона — глициретиновой кислоты, и других ее производных детально изучено на различных моделях *in vivo* и *in vitro* [5, 21, 23]. В частности, на модели каррагенинового отека лапы крыс было показано, что ГК и преднизолон в дозах 1/10 от  $LD_{50}$  (соответственно, 68 и 10 мг/кг) сопоставимы по противовоспалительному действию [5]. Дальнейшее исследование влияния ГК на воспаление при внутрибрюшинном введении в дозах 40, 80, 160 мг/кг показало дозозависимый эффект препарата и лучшее подавление воспаления в дозе 160 мг/кг (через 5 ч  $76,19$  % от контроля,  $p < 0,01$ ). Детальное изучение механизма этого действия ГК выявило, что значительное снижение уровня мРНК провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ) и iNOS ( $p < 0,05$ ), а

также активности ЦОГ-2 ( $p < 0,05$ ) достигается при введении ГК в дозе 160 мг/кг. В результате зафиксировано значительное уменьшение отека в обеих фазах воспаления, что свидетельствует о том, что эффект ГК связан с угнетением различных аспектов и медиаторов воспаления [23]. Между тем, доза 160 мг/кг для мышей соответствует дозе 80 мг/кг для крыс [4].

Модель каррагенинового отека лапы крыс была использована и для изучения *in vivo* противовоспалительных свойств Рут в наночастицах. Так, при применении микросфер хитозана, «нагруженных» Рут в дозе 10 мг/кг в пересчете на чистый Рут, показано улучшение противовоспалительного ответа, по сравнению со свободным Рут: снижение концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 до  $\sim 50$  % и  $\sim 30$  %, соответственно, наблюдалось по отношению к контрольной группе [10]. *S. Sharma, et al.* также применили модель каррагенинового отека для оценки противовоспалительной эффективности наноэмульсии с Рут, приготовленной методом спонтанного эмульгирования и высокого давления, методом гомогенизации (НРН) с использованием сефсола 218 и токоферилаполиэтиленгликоля 1000 сукцината (TPGS) (1:1), сольутола HS15 и транскутола Р в виде масляной фазы. Отек лап крыс, вызванный каррагенином, уменьшался при применении наноэмульсии с Рут на  $75,2 \pm 4,8$  %, а при применении суспензии Рут только на  $46,56 \pm 3,5$  % [22].

Применение комплекса ГК/Рут сопровождается как уменьшением дозы Рут, так и усилением противовоспалительной активности. Так, эмпирически определенная в данном эксперименте эффективная доза ГК/Рут 5 мг/кг — это доза всего комплекса, в котором Рут составляет примерно 16 % по массе, исходя из молярного соотношения ГК:Рут как 4:1. Тогда, при введении 5 мг/кг ГК/Рут, в организм животных попадает только 0,8 мг/кг Рут и 4,2 мг/кг ГК. Это количество Рут в комплексе на 2 порядка ниже эффективной дозы чистого Рут и на порядок ниже дозы Рут в микросферах с хитозаном, представленных в работе [10], а доза ГК в комплексе на порядок ниже эффективной дозы, использованной в работах [5, 23]. При сопоставлении этих показателей можно высказать предположение о том, что кроме доставки Рут ГК в качестве носителя, она проявляет и свою биологическую активность, и здесь имеет место подтверждение сообщения о синергичном влиянии ГК на эффективность получаемых на ее основе комплексов ЛС [15].

Таким образом, в ходе проведенных исследований полученный супрамолекулярный комплекс ГК с Рут в соотношении 4:1, проявлял максимальное действие при введении в дозе 5 мг/кг крысам, терапевтический индекс ГК/Рут, позволяющий судить об эффективности препарата, в 20 раз выше терапевтического индекса Рут. Указанные результаты доказывают эффективность использования комплекса ГК с малорастворимым Рут.



## ВЫВОДЫ

1. Рутин в дозе 100 мг/кг снижает степень каррагенинового отека через 3 ч наблюдения до  $52,3 \pm 5,3$  % от исходного уровня ( $p < 0,05$ , по сравнению с контролем), антиэкссудативная активность — 58,80 %.

2. Эффективная доза супрамолекулярного комплекса ГК/Рут, введенного перорально крысам, составляет 5 мг/кг, при которой степень каррагенинового отека через 3 ч наблюдения составляет  $44,8 \pm 2,9$  % от исходного уровня ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем), антиэкссудативная активность — 61,80 %.

3. Терапевтический индекс ГК/Рут, позволяющий судить об эффективности препарата, в 20 раз выше терапевтического индекса рутина.

Поступила 06.08.21

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. Р. Баратов, Н. Л. Выпова, Р. А. Якубова и др., *Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология*, **4**, 33 – 39 (2020).
2. К. Р. Баратов, Л. У. Махмудов, У. Д. Матчанов и др., *Universum: химия и биология*, **8(74)**, 15 – 18 (2020); <https://Tuniver-sum.com/ru/nature/archive/item/10599>.
3. К. Р. Баратов, Г. Г. Рахмонова, Л. У. Махмудов и др., *Universum: химия и биология*, **9(75)**, 8 – 14 (2020); <https://Tuniver-sum.com/ru/nature/archive/item/10681>.
4. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).
5. Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Р. М. Кондратенко, и др., *Биоорганическая химия*, **15(3)**, 392 – 398 (1989); <http://www.rjbc.ru/arc/15/3/0392-0398.pdf>
6. Х. К. Хонг, В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78(7)**, 24 – 31 (2015); <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1694S>.
7. A. Adefegha, D. B. R. Leal, J. S. de Oliveira, et al., *Food & function*, **12**, 4459 – 4468 (2017); doi: 10.1039/C7FO01008G.
8. Q. Baratov, M. Mustafakulov, A. Matchanov, et al., *Int. J. Disaster Recov. Bus. Continuity*, **2**, 1 – 8 (2021); [sersc.org/journals/index.php/IJDRBC/article/view/35193/19509](https://sersc.org/journals/index.php/IJDRBC/article/view/35193/19509).
9. B. Budzynska, C. Faggio, M. Kruk-Slomka, et al., *Curr. Medicinal Chem.*, **27**, 5152 – 5164 (2019); doi: 10.2174/0929867324666171003114154.
10. D. Cosco, P. Failla, N. Costa, et al., *Carbohydr. Polym.*, **152**, 583 – 591 (2016); doi: 10.1016/j.carbpol.2016.06.039.
11. European Directive 2010 / 63 / EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010. Official Journal of the European Union, L 276/33-L276/79 [eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF).
12. B. Gullón, T. A. Lú-Chau, M. T. Moreira, et al., *Trends in food science & technology*, **67**, 220 – 235 (2017); doi: 10.1016/j.tifs.2017.07.008.
13. K. K. Jain, *Drug Delivery Systems*, New York (2020); doi: 10.1007/978-1-4939-9798-5 2.
14. M. R. Lauro, M. L. Torre, L. Maggi, et al., *Drug development and industrial pharmacy*, **4**, 371 – 379 (2002); doi: 10.1081/DDC-120002998.
15. F. Maione, P. Minosi, A. Di Giannuario, et al., *Molecules*, **13**, 2453 – 2458 (2019); doi: 10.3390/molecules24132453.
16. F. D. Modi, S. K. Bhavsar, J. H. Patel, et al., *Annals of Phytomedicine*, **8(1)**, 185 – 192 (2019); doi: 10.21276/ap.2019.8.1.25.
17. P. Muller, M. Milton, *Nat Rev Drug Discov*, **11**, 751 – 761 (2012); doi: 10.1038/nrd3801.
18. R. Negahdari, S. Bohloulou, S. Sharifi, et al., *Phytother. Res.*, **35**, 1719 – 1738 (2021); doi: 10.1002/ptr.6904.
19. Z. Nouri, S. Fakhri, K., Nouri, *Cancers*, **12(8)**, 2276 (2020); doi: 10.3390/cancers12082276.
20. L. Selloum, H. Bouriche, C. Tigrine, et al., *Experim. and Toxicol. Pathol.*, **54(4)**, 313 – 318 (2003); doi: 10.1078/0940-2993-00260
21. O. Y. Selyutina, N. E. Polyakov, *Int. J. Pharm.*, **559**, 271 – 279 (2019); doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
22. S. Sharma, J. K. Sahni, J. Ali, S. Baboota, *Drug Deliv.*, **22(4)**, 541 – 551 (2015); doi: 10.3109/10717544.2014.893382.
23. H. L. Wang, Y. X. Li, Y. T. Niu, et al., *Inflammation*, **38**, 2269 – 2278 (2015); doi: 10.1007/s10753-015-0212-3.
24. R. R. Watson, V. R. Preedy, (eds.), *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*, 2nd ed., Academic Press (2019); doi: 10.1016/B978-0-12-813820-5.00026-X.
25. D. O. C. Yong, S. R. Saker, D. K. Chellappan, et al., *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **20(10)**, 1590 – 1596 (2020); doi: 10.2174/1871530320666200503053846.

Поступила 06.08.21

## ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A RUTIN COMPLEX WITH GLYCYRRHIZIC ACID

K. R. Baratov<sup>1</sup>, L. U. Makhmudov<sup>1</sup>, R. A. Yakubova<sup>1</sup>, N. L. Vypova<sup>1</sup>,  
D. G. Abdugafurova<sup>1</sup>, E. R. Nazirova<sup>1</sup>, and N. A. Tagaialieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, H. Abdullaev st. 83, Tashkent, 700125 Uzbekistan

The use of drug complexes for their delivery systems is proposed to solve the problem of poor solubility of highly effective parent compounds, including flavonoid rutin with a wide range of biological effects. In this work, the effective dose of *per os* drug administration was determined on a model of carrageenan induced paw edema in rats for rutin in a dose range within 5 – 200 mg/kg and for glycyrrhizic acid complex with rutin (GA/Rut) within 5 – 100 mg/kg by measuring of the edema size after treatment for 1, 2, 3, 4, 5, and 24 h. The maximum paw edema was observed 3 h after carrageenan injection and actually disappeared after 24 h of observation upon administration of both agents in all doses studied. In the control, the edema size was  $21.9 \pm 8.5$  % of the initial paw volume. The optimal dose of *p.o.* drug administration was 100 mg/kg for rutin (edema size after 3 h,  $52.30 \pm 5.3\%$  of the initial level,  $p < 0.05$ ) and 5 mg/kg for GA/Rut (edema size after 3 h,  $44.80 \pm 2.9\%$  of the initial level,  $p < 0.01$ ). At equal acute toxicity of both preparations, the therapeutic index of GA/Rut was 20 times higher than that rutin. Results proved the effectiveness of using a complex of glycyrrhizic acid with poorly soluble rutin and showed good prospects of related drugs.

**Keywords:** rutin; glycyrrhizic acid; complex; carrageenan induced paw edema; anti-inflammatory activity; therapeutic index; rats.