

УДК 616.72-002-021.6-092.9-085  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>

## Влияние производного аминокуанидина на течение адьювантного артрита у крыс

Мотов В.С.<sup>1,2</sup>, Быков В.В.<sup>1,2</sup>, Быкова А.В.<sup>2</sup>, Венгеровский А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»)  
Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучить при адьювантном артрите у крыс (модель ревматоидного артрита) противовоспалительное, анальгетическое и потенциальное ulcerогенное действие нового соединения – производного аминокуанидина.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на 42 аутобредных самцах крыс стока Sprague Dawley. После развития артрита, начиная с 7-х сут после введения адьюванта Фрейнда, животным в течение 22 сут 1 раз/сут внутримышечно вводили производное аминокуанидина (шифр – LIS-M) в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг или препарат сравнения диклофенак в дозе 4 мг/кг. Объем воспаленной конечности измеряли 2 раза/нед, болевую чувствительность – еженедельно. После завершения введения веществ в плазме измеряли концентрацию интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гистологически изучали ткани заплюсневой сустава, с помощью бинокулярной лупы оценивали состояние слизистой оболочки желудка на наличие дефектов, язв и рубцов.

**Результаты.** Ингибитор индуцируемой синтазы оксида азота – производное аминокуанидина – в дозе 10 мг/кг эффективнее диклофенака в дозе 4 мг/кг оказывало в суставе, поврежденном адьювантом Фрейнда, противовоспалительное и анальгетическое действие, способствовало восстановлению гистологической структуры синовиальной оболочки и суставного хряща, в 1,4–1,5 раза уменьшало в плазме концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Соединение LIS-M не повреждало слизистую оболочку желудка крыс с адьювантным артритом.

**Заключение.** Производное аминокуанидина LIS-M оказывает выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие при адьювантном артрите у крыс как модели ревматоидного артрита. LIS-M лишен ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка крыс.

**Ключевые слова:** производное аминокуанидина, диклофенак, адьювантный артрит, противовоспалительное, анальгетическое действие, влияние на слизистую оболочку желудка, крысы

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» (государственный контракт от 26 августа 2016 г. № 14.N08.11.0101).

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальными этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 5591 от 23.10.2017) и ООО «Ифар» (протокол № 191-ОФИ от 10.07.2017).

✉ Венгеровский Александр Исаакович, [pharm-sibgmu@rambler.ru](mailto:pharm-sibgmu@rambler.ru)

Для цитирования: Мотов В.С., Быков В.В., Быкова А.В., Венгеровский А.И. Влияние производного аминогуанидина на течение адъювантного артрита у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):82–88. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>.

## The effect of an aminoguanidine derivative on adjuvant arthritis in rats

Motov V.S.<sup>1,2</sup>, Bykov V.V.<sup>1,2</sup>, Bykova A.V.<sup>2</sup>, Vengerovskii A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Innovative Pharmacology Research LLC (IPHAR LLC)  
79/4, Elizarovykh Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study anti-inflammatory, analgesic, and possible ulcerogenic effects of a novel aminoguanidine derivative in adjuvant arthritis (a model of rheumatoid arthritis) in rats.

**Materials and methods.** The experiments were carried out on 42 outbred male Sprague Dawley rats. After modeling arthritis (starting from day 7 after the administration of complete Freund's adjuvant), intramuscular injections of the aminoguanidine derivative (code LIS-M) at a dose of 2.5, 5, and 10 mg / kg or the reference drug diclofenac at a dose of 4 mg / kg were performed once a day for 22 days. The volume of the inflamed limb was measured twice a week, pain threshold was measured every week. After finishing the administration of the compounds, the levels of interleukin (IL) 1, IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) were measured in rat plasma, the ankle joint was histologically studied, and the gastric mucosa was studied to detect damage, ulcers, and scarring.

**Results.** The aminoguanidine derivative, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, was more effective at the dose of 10 mg / kg than diclofenac at the dose of 4 mg / kg. It had anti-inflammatory and analgesic effects in the joint affected by complete Freund's adjuvant, promoted restoration of the histologic structure in the synovial membrane and articular cartilage, and reduced the plasma concentration of IL-1, IL-6, and TNF $\alpha$  by 1.4–1.5 times. The LIS-M compound did not damage the gastric mucosa in rats with adjuvant arthritis.

**Conclusion.** The aminoguanidine derivative LIS-M exerts potent anti-inflammatory and analgesic effects in adjuvant arthritis in rats (a model of rheumatoid arthritis). LIS-M has no ulcerogenic effect on the gastric mucosa in rats.

**Keywords:** aminoguanidine derivative, diclofenac, adjuvant arthritis, anti-inflammatory effect, effect on the gastric mucosa, rats

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of funding.** The study was supported by the federal targeted program "Development of the pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation till 2020 and beyond" (state contract No. 14.N08.11.0101 of 26.08.2016).

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5591 of 23.10.2017) and IPHAR LLC (Protocol No. 191 of 10.07.2017).

**For citation:** Motov V.S., Bykov V.V., Bykova A.V., Vengerovskii A.I. The effect of an aminoguanidine derivative on adjuvant arthritis in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):82–88. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>.

## ВВЕДЕНИЕ

Для фармакотерапии ревматоидного артрита применяют иммунодепрессанты, препараты глюкокортикоидов и на ранних стадиях заболевания – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 2]. В воспаленной синовиальной оболочке суставов НПВС ингибируют циклооксигеназу-2 и уменьшают продукцию простагландинов. Простагландин  $E_2$  в низкой концентрации не способен активировать ядерный фактор транскрипции  $\kappa B$ , в результате ослабляется его активирующее влияние на индуцируемую при воспалении синтазу оксида азота (NO). В суставах уменьшается образование агрессивных провоспалительных факторов – простагландинов и оксида азота [3]. В физиологических условиях эти вещества регулируют многие функции организма, в частности оказывают гастропротективное действие. NO в желудке повышает секрецию нейтральной слизи, улучшает кровоток, тормозит миграцию лейкоцитов в зону язвенного дефекта [4, 5]. Перспективно создание селективного ингибитора индуцируемой формы синтазы оксида азота (iNOS), способного тормозить синтез NO в очаге воспаления без ulcerогенного побочного действия. Такими свойствами, согласно ранее проведенным экспериментам, обладает производное аминогуанидина (шифр – LIS-M).

Цель исследования – изучить при адьювантном артрите (модель ревматоидного артрита) у крыс противовоспалительное, анальгетическое и потенциальное ulcerогенное действие производного аминогуанидина LIS-M.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производное аминогуанидина LIS-M представляет собой ({{[3-(4-нитрофениламино)индол-2-ил]метилени}амино}гуанидина метансульфонат (рис. 1). Синтезирован в ООО «Ифар» (Россия, г. Томск).  $LD_{50}$  LIS-M при внутримышечном введении у крыс самцов составляет 382,6 мг/кг.

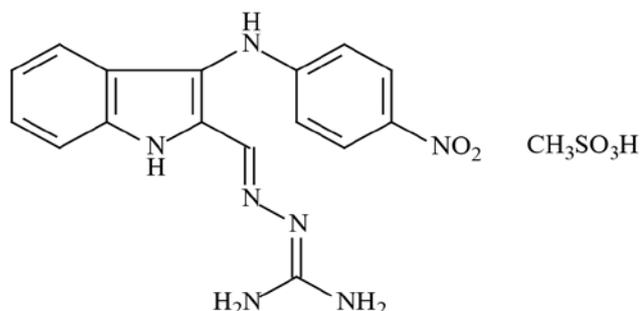


Рис. 1. Структурная формула LIS-M

Эксперименты проводили в испытательном центре (ИЦ) ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» на 42 аутобредных самцах крыс стока Sprague Dawley массой тела 230–250 г (шесть групп по семь особей в каждой). Животных получали из отделения лабораторных животных ИЦ, содержали в пластиковых клетках при температуре 18–26 °С, относительной влажности воздуха 45–65%, воздухообмене 10–11 об/ч и регулируемом световом режиме (12 : 12 ч). Исследование одобрено локальными этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 5591 от 23.10.2017) и ИЦ (протокол № 191-ОФИ от 10.07.2017) и проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986) с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014, Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н).

Адьювантный артрит вызывали инъекцией под плантарный апоневроз задней конечности крыс 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) (Sigma, США) [6]. Начиная с 7-х сут после введения ПАФ (после развития артрита), животным в течение 22 сут 1 раз/сут внутримышечно вводили LIS-M в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг или препарат сравнения диклофенак (Sandoz, Германия) в дозе 4 мг/кг [7]. Оба вещества растворяли в 1%-м водном растворе поливинилпирролидона. Контрольные животные получали этот растворитель в эквивалентном объеме.

Объем конечности измеряли с помощью плетизмометра (UGO BASILE, Италия) до введения ПАФ и 2 раза/нед на протяжении 29 сут после начала эксперимента. Разницу между объемом воспаленной конечности у крыс, получавших LIS-M или диклофенак, и объемом в контрольной группе, выражали в процентах [6]. Болевую чувствительность в воспаленной конечности, обусловленную раздражением механорецепторов, оценивали 1 раз/нед с использованием нитей Фрея (UGO BASILE, Италия). Резкое отдергивание конечности в ответ на раздражение нитью определенной толщины регистрировали как положительный ответ, результат выражали в граммах. После последнего введения LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенака в дозе 4 мг/кг в плазме иммуноферментным методом измеряли концентрацию интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) (Вектор-Бест, Россия).

После завершения инъекций изучаемых веществ животных выводили из эксперимента в камере, постепенно заполняемой углекислым газом. Ткани плюсового сустава, образованного соединением костей голени, заплюсны и проксимальным концом

плюсневых костей, исследовали гистологически на депарафинированных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологические препараты просматривали под микроскопом Carl Zeiss (Германия) при увеличении  $\times 100$ . Степень поражения суставов характеризовали по пятибалльной шкале [8].

Максимальная выраженность патологического процесса у одного животного по всем критериям (гиперплазия синовиальной оболочки, воспалительная инфильтрация околосуставной ткани, внутрисуставной выпот, сужение суставной полости, формирование паннуса) составляла 25 баллов. У крыс оценивали состояние слизистой оболочки желудка на наличие дефектов, язв и рубцов с помощью бинокулярной лупы «Микромед» (Россия) при увеличении  $\times 10$ .

Проверку полученных данных на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты измерения объема конечности, болевой чувствительности и концентрации маркеров воспаления представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ), для оценки межгрупповых различий между этими показателями использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (post hoc) в тесте Тьюки (post hoc Tukey's). Результаты гистологического анализа представлены в виде суммы баллов в группе и

медианы и интерквартильного диапазона ( $Me (Q_1; Q_3)$ ). Для оценки различий баллов у отдельных животных в группе применяли критерий Краскела – Уоллиса. Различия были определены при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В день введения ПАФ у крыс появлялись гиперемия и отек околосуставных тканей. К 7-м сут эксперимента объем конечности, в которую вводили ПАФ, увеличивался в 3,1 раза, становился максимальным к 10-м сут и в конце эксперимента в 4,4 раза превышал объем конечностей интактных животных. После трех инъекций LIS-M в дозе 10 мг/кг объем воспаленной конечности уменьшался на 35%, после 10 введений этого вещества объем становился меньше на 53%, после 21 инъекции – меньше на 73% по сравнению с объемом в контроле ( $p < 0,05$ ). В дозах 2,5 и 5 мг/кг LIS-M не оказывал противовоспалительного действия на пораженный сустав. Диклофенак в дозе 4 мг/кг после трех инъекций ослаблял отек конечности на 54%, к 21-м сут – на 65% ( $p < 0,05$ ). LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг проявляли равную противовоспалительную активность ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

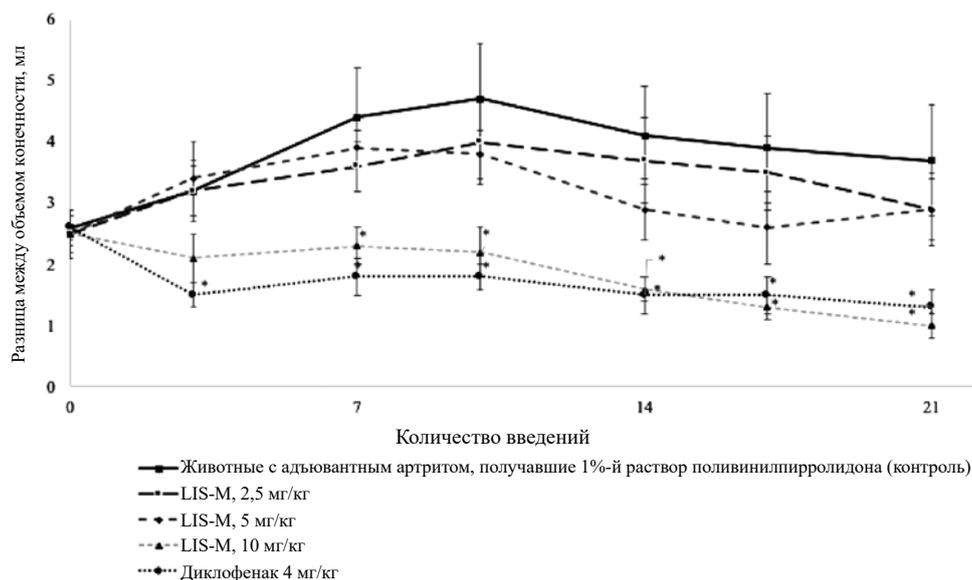


Рис. 2. Противовоспалительное действие LIS-M (2,5; 5; 10 мг/кг) и диклофенака (4 мг/кг) при адьювантном артрите: \* различия с показателем контрольной группы,  $p < 0,05$

При адьювантном артрите в воспаленной конечности значительно повышалась болевая чувствительность: на 7-е сут она увеличивалась в 2,7 раза, нарастала на протяжении всего эксперимента и к 21-м сут в 3,8 раза превышала показатель интактных животных.

LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг оказывали анальгетическое действие через 1 нед терапии. Через 21 сут после начала инъекций соединение LIS-M полностью нормализовало болевую чувствительность, при введении диклофенака она уменьшалась по сравне-

нию с показателем при адьювантном артрите, но оставалась значительно выше, чем у интактных животных. Соединение LIS-M в дозах 2,5 и 5 мг/кг не оказывало анальгетического действия (табл. 1).

При адьювантном артрите на 28-е сут после введения ПАФ в плазме возрастала концентрация про-

воспалительных факторов: ИЛ-1 – в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 5, ФНО-α – в 3 раза. После 21-й инъекции LIS-M в дозе 10 мг/кг концентрация ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α уменьшалась в 1,4–1,5 раза, диклофенак в дозе 4 мг/кг снижал концентрацию этих веществ менее значительно, в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 1

Выраженность болевой чувствительности у животных с адьювантным артритом, получавших производное аминогуанидина LIS-M или диклофенак, г, $M \pm m$				
Группа	Количество введений			
	0	7	14	21
Интактные животные, $n = 7$	25,5 ± 2,1	26,3 ± 1,7	26,1 ± 1,4	27,3 ± 1,0
Животные с адьювантным артритом, получавшие:				
– 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	11,3 ± 2,1*	4,2 ± 1,1*	6,2 ± 1,6*	7,2 ± 1,4*
– LIS-M, 2,5 мг/кг, $n = 7$	12,9 ± 3,6*	5,8 ± 1,2*	6,6 ± 2,0*	8,1 ± 1,0*
– LIS-M, 5 мг/кг, $n = 7$	9,8 ± 2,9*	5,7 ± 0,7*	6,4 ± 0,6*	8,5 ± 1,7*
– LIS-M, 10 мг/кг, $n = 7$	9,4 ± 2,6*	15,2 ± 4,1* <sup>^</sup>	19,9 ± 4,0* <sup>^</sup>	26,0 ± 1,4* <sup>^#</sup>
– диклофенак, 4 мг/кг, $n = 7$	10,3 ± 2,4*	14,9 ± 3,0* <sup>^</sup>	16,2 ± 3,3* <sup>^</sup>	14,7 ± 3,6* <sup>^</sup>

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем интактных животных; <sup>^</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у животных с адьювантным артритом, получавших 1%-й раствор поливинилпирролидона, в соответствующий день эксперимента (контроль); <sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у животных, получавших диклофенак, в соответствующий день эксперимента.

Таблица 2

Концентрация цитокинов в плазме крыс с адьювантным артритом после введения производного аминогуанидина LIS-M и диклофенака на 21-е сут, пг/мл, $M \pm m$			
Условия эксперимента	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО-α
Интактные животные, $n = 7$	35,6 ± 4,4	25,3 ± 4,9	50,3 ± 5,5
Животные с адьювантным артритом, получавшие:			
– 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	87,8 ± 5,4*	127,7 ± 5,4*	148,5 ± 6,1*
– LIS-M, 10 мг/кг, $n = 7$	61,8 ± 4,8* <sup>^</sup>	85,8 ± 3,8* <sup>^</sup>	101,8 ± 2,4* <sup>^</sup>
– диклофенак, 4 мг/кг, $n = 7$	76,3 ± 4,7*	102,5 ± 6,0*	122,1 ± 4,8*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем интактных животных; <sup>^</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателем при введении диклофенака.

Гистологическое исследование тканей заплюсневого сустава показало, что при адьювантном артрите развивались пролиферативный синовит и воспаление околосуставной ткани, суживалась полость сустава, формировался внутрисуставной паннус, повреждающий суставной хрящ. У животных, получавших LIS-M в дозе 2,5 мг/кг, повреждение сустава незначительно ослаблялось. Соединение LIS-M в дозе 5 мг/кг уменьшало гиперплазию синовиальной

оболочки и внутрисуставной выпот, препятствовало сужению суставной полости, LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг препятствовали пролиферации синовиоцитов, появлению внутрисуставного выпота, сужению суставной полости и формированию паннуса (табл. 3). Под влиянием LIS-M в воспаленном суставе снижается концентрация NO, что тормозит синтез коллагена, протеогликанов и нормализует микроструктуру сустава [9, 10].

Таблица 3

Выраженность гистологических изменений в заплюсном суставе крыс с адьювантным артритом после введения производного аминогуанидина LIS-M и диклофенака на 21-е сут, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$					
Повреждение суставной ткани	Животные с адьювантным артритом, получавшие				
	1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	LIS-M 2,5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 10 мг/кг, $n = 7$	Диклофенак 4 мг/кг, $n = 7$
Гиперплазия синовиальной оболочки	13 2 (1; 3)	8 1 (0; 2)	7* 1 (1; 1)	4* 0 (0; 1)	5* 1 (0; 1)
Воспалительная инфильтрация околосуставной ткани	29 4 (4; 4)	27 4 (4; 4)	23 3 (3; 3)	22 3 (3; 3)	25 4 (3; 4)
Внутрисуставной выпот	10 1 (0; 1)	4* 0 (0; 1)	1* 0 (0; 0)	0* 0 (0; 0)	0* 0 (0; 0)

Повреждение суставной ткани	Животные с адьювантным артритом, получавшие				
	1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	LIS-M 2,5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 10 мг/кг, $n = 7$	Диклофенак 4 мг/кг, $n = 7$
Сужение суставной полости	16 2 (2; 2)	11 2 (1; 2)	6* 1 (0; 1)	4* 1 (0; 1)	5* 1 (0; 1)
Формирование паннуса	18 2 (2; 3)	13 2 (1; 2)	10 1 (1; 2)	5* 1 (0; 1)	5* 1 (0; 1)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у животных с адьювантным артритом, получавших 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль).

Производное аминуганидина LIS-M в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг при внутримышечном введении крысам с адьювантным артритом не оказывало ulcerогенного действия – в слизистой оболочке желудка отсутствовали язвы и эрозии. Диклофенак в дозе 4 мг/кг вызывал в слизистой оболочке желудка эрозии, язвы и кровоизлияния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При модели ревматоидного артрита (адьювантном артрите) в конечности крыс, в которую вводили ПАФ, возникали прогрессирующий отек и болевая гиперчувствительность, значительные воспалительные и деструктивные изменения тканей заплюсневого сустава. В плазме в 2,5–5 раз повышалась концентрация цитокинов с провоспалительным действием – ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Продукцию этих веществ стимулирует NO, образованный в реакции, катализируемой индуцированной синтазой NO [11]. Селективный ингибитор индуцируемой синтазы NO – производное аминуганидина – в дозе 10 мг/кг эффективнее неселективного ингибитора циклооксигеназы – диклофенака – в дозе 4 мг/кг подавлял развитие артрита и оказывал анальгетическое действие. Под влиянием LIS-M концентрация цитокинов в плазме становилась в 1,4–1,5 раза меньше, чем при нелеченном адьювантном артрите, при введении диклофенака – в 1,2–1,3 раза меньше. Важным преимуществом LIS-M является отсутствие ulcerогенного влияния на желудок. Это соединение не оказывает тормозящего действия на активность циклооксигеназы и конституциональной формы синтазы NO и не нарушает синтез гастропротективных простагландинов и оксида азота.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Ревматоидный артрит. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/250>
2. Geenen R., Overmann C.L., Christensen R., Asenlof P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(6):797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
3. Chow Y.Y., Chin K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. DOI: 10.1155/2020/8293921.
4. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):S4. DOI: 10.1186/ar2465.
5. Brzozowski T., Magierowska K., Magierowski M., Ptak-Belowska A., Pajdo R., Kwicien S. et al. Recent advances in the gastric mucosal protection against stress-induced gastric lesions. Importance of renin-angiotensin vasoactive metabolites, gaseous mediators and appetite peptides. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(27):3910–3922. DOI: 10.2174/1381612823666170220160222.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А.Н. Миронова. М.; 2013:944.
7. Akramas L., Leonavičienė L., Vasiliauskas A., Bradūnaitė R., Vaitkienė D., Zabulytė D. et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of herbal preparation EM 1201 in adjuvant arthritic rats. *Medicine (Kaunas)*. 2015;51(6):368–377. DOI: 10.1016/j.medic.2015.11.002.
8. Hegen M., Sun L., Uozumi N., Kume K., Goad M.E., Nickerson-Nutter C.L. et al. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> alpha-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 2003;197:1297–1302. DOI: 10.1084/jem.20030016.
9. Yu S.M., Kim S.J. Simvastatin prevents articular chondrocyte dedifferentiation induced by nitric oxide by inhibiting the expression of matrix metalloproteinases 1 and 13. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018;243(15-16):1165–1172. DOI: 10.1177/1535370218820650.
10. Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адьювант-индуцированного артрита у крыс. *Международный вестник ветеринарии*. 2015;1:92–102.
11. Saini R., Singh S. Inducible nitric oxide synthase: An asset to neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2019;105(1):49–61. DOI: 10.1002/JLB.4RU0418-161R.

## Информация об авторах

**Мотов Валерий Сергеевич** – аспирант, кафедра фармакологии, СибГМУ; науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, [preclin13\\_dep@iphar.ru](mailto:preclin13_dep@iphar.ru), <http://orcid.org/0000-0002-0197-7521>

**Быков Владимир Валерьевич** – канд. мед. наук, начальник отдела фармакологических исследований, ООО «Ифар»; ассистент, кафедра фармакологии СибГМУ, г. Томск, [preclin5\\_dep@iphar.ru](mailto:preclin5_dep@iphar.ru), <http://orcid.org/0000-0002-5145-2184>

**Быкова Арина Владимировна** – канд. биол. наук, науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, [preclin7\\_dep@iphar.ru](mailto:preclin7_dep@iphar.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8495-8560>

**Венгеровский Александр Исаакович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ, г. Томск, [pharm-sibgmu@rambler.ru](mailto:pharm-sibgmu@rambler.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

(✉) **Венгеровский Александр Исаакович**, [pharm-sibgmu@rambler.ru](mailto:pharm-sibgmu@rambler.ru)

Поступила в редакцию 18.01.2021;  
одобрена после рецензирования 09.04.2021;  
принята к публикации 25.05.2021