

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-3-29-34

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ВИТАФИЗАНОЛИДА И 28-ГИДРОКСИВИТАФИЗАНОЛИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Н. Сыров*, Ф. Р. Эгамова, С. М. Юсупова, Д. М. Саидходжаева, И. Д. Бобаев¹

Витастероиды: витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид, выделенные из наземной части *Physalis viscosa* L., при однократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг ингибируют экссудативную фазу воспаления у крыс, уменьшая отёк лапы, вызванный формалином, в среднем на 30,3 % ($p < 0,05$), а также уменьшают сосудистую проницаемость у кроликов, вызванную ксилолом (время появления окрашивания кожи после внутривенного введения трипановой сини в среднем увеличивается на 109,1 %, $p < 0,001$). При многократном введении витастероидов (течение 7 дней) у крыс также выявляется их четкий антипролиферативный эффект, составляющий 38,4 % ($p < 0,05$). В опытах на крысах с хроническим адьювантным артритом, вызванным субплантарным введением животным в правую заднюю лапку полного адьюванта Фрейнда, их противовоспалительное действие, составляющее в среднем 21,2 % ($p < 0,05$), сочетается с оптимизирующим влиянием на общебиологические и иммунологические показатели состояния организма (снижение повышенного содержания лейкоцитов, фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов в крови и скорости оседания эритроцитов, а также повышение сниженного содержания эритроцитов в крови и времени её свертывания). По противовоспалительной активности в обоих случаях проведенных экспериментов витафизанолид уступал 28-гидроксивитафизанолиду в среднем на 14,6 % ($p < 0,05$), эффект которого был практически идентичен преднизолону.

Ключевые слова: витастероиды; витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид; воспалительный процесс; адьювантный артрит; противовоспалительное и иммуносупрессорное действие; кролики; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Витастероиды (витанолиды) представляют собой высокоокисленные природные стероидные лактоны, найденные к настоящему времени преимущественно в растениях некоторых родов семейства *Solanaceae*. Многие из них стали привлекать к себе внимание наличием выраженной противовоспалительной, иммунодепрессивной, цитотоксической, противоопухолевой, противомикробной активности [7 – 10, 11, 12, 13, 15]. В настоящей работе изучены противовоспалительные свойства двух витастероидов: витафизанолида и 28-гидроксивитафизанолида, выделенных из местного растения *Physalis viscosa*, на различных моделях воспалительного процесса. Эти исследования выполнены в сравнительном аспекте с преднизолоном, применяемым при многих заболеваниях воспалительного генеза [3].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 112 крысах (190 – 210 г) и 20 кроликах-альбиносах (2,5 – 3 кг), полученных из вивария при отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз. Исследуемые вещества: витафизанолид (I) и 28-гидроксивитафизанолид (II) (рис. 1) выделены сотрудниками лаборатории химии гликозидов Института из наземной части растения *Physalis viscosa*, их химические структуры доказаны УФ-, ИК-, ЯМР-спектрами [1, 14].

Витастероиды вводили животным внутрь в дозе 10 мг/кг в виде водной эмульсии с аравийской камедью (из-за плохой растворимости). Контрольные животные получали адекватное количество эмульсии аравийской камеди. Противовоспалительную активность витастероидов оценивали в 2 сериях экспериментов. В первой серии изучали действие веществ на течение экссудативной или пролиферативной фазы воспаления, вызванного различными флоготенными агентами, непосредственно в области его локализации. Во второй серии, где использованы крысы с адьювантным артритом, помимо оценки выраженности действия витастероидов на очаг воспаления, рассматривали неко-

¹ Институт химии растительных веществ имени академика С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, Узбекистан, 100170, Ташкент, ул. М. Улугбека, 77.

* e-mail: Syrov46@inbox.ru

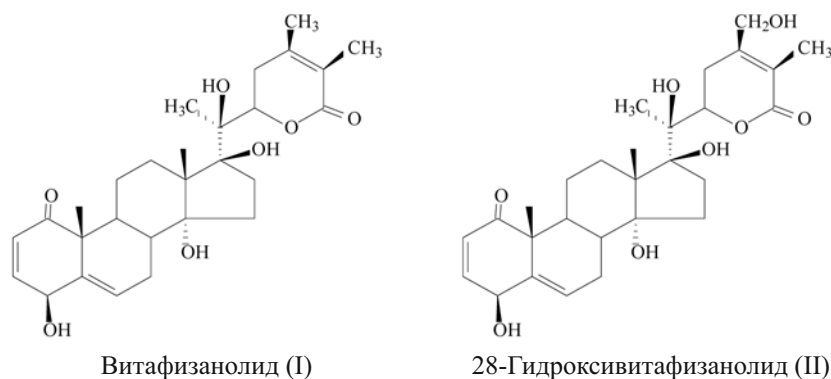


Рис. 1. Химические структуры витафизанолида и 28-гидроксивитафизанолида.

торые показатели, отражающие общее состояние организма животных.

В экспериментах, выполненных в первой серии опытов, противовоспалительную (противоэкссудативную) активность веществ оценивали либо по их способности ингибировать отёк лапы крыс (определяли онкометрически), вызванный введением им под плантарный апоневроз 0,2 мл 1 % раствора формалина, либо по уменьшению количества серозной жидкости, образовавшейся при экспериментальном плеврите или перитоните, вызванных введением в плевральную или брюшную полости 0,2 % раствора азотнокислого серебра по 0,5 и 1,0 мл соответственно. Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид вводили крысам накануне эксперимента, а затем за 2 ч до и через 30 мин после воздействия воспалительного агента.

В этой же серии экспериментов проведена оценка действия витастероидов на состояние сосудистой проницаемости животных, так как её повышение является основной причиной развития экссудативной фазы воспаления при острых воспалительных процессах. Для этого в опытах на кроликах (с предварительно выстриженной шерстью на коже живота) моделировали локальную воспалительную реакцию с помощью ксилола. Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид в этом случае животным вводили за 1 ч до введения трипановой сини (в краевую вену уха в виде 1 % раствора в 0,9 % хлориде натрия из расчёта 2,0 мг/кг). По разнице во времени появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметру до и после введения витастероидов судили о выраженности влияния исследуемых веществ на проницаемость капилляров [4].

При изучении влияния витастероидов на пролиферативную фазу воспаления, у крыс, находящихся под лёгким эфирным наркозом, в области спины выстригали шерсть и в асептических условиях делали разрез кожи длиной 1,0 – 1,5 см. Затем пинцетом через образовавшийся разрез в подкожной клетчатке формировали полость, куда имплантировали стерильные ватные шарики массой 10 мг, после чего накладывали 1 – 2 шва. Через 1 неделю крыс выводили из эксперимента, шарики с развившейся вокруг них гранулёмой извле-

кали и высушивали до постоянной массы при 75 °С. Массу грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массами высушенной гранулёмы и имплантированного шарика. Витастероиды при проведении данных экспериментов вводили один раз в сутки в течение 7 дней, начиная со дня операции.

В экспериментах, выполненных во второй серии опытов на крысах с адьювантным артритом (воспроизводили субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда, “Sigma”, США, содержащего БЦЖ 2,5 мг/мл), результаты действия витастероидов оценивали по выраженности первичной реакции (по величине отёка правой задней конечности методом онкометрии) в динамике через 3, 6, 10 и 14 сут и по выраженности вторичной реакции на 14 сут опыта — когда патологические изменения достигают своего пика развития [5] (по величине отёка левой задней конечности). Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид вводили ежедневно в течение 2 недель, начиная введение за 1 день до инъекции адьюванта.

При проведении всех вышеперечисленных исследований руководствовались положениями об изучении противовоспалительных свойств соединений [1].

В периферической крови подсчитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ), фиксировали время свёртываемости крови и оценивали состояние иммунитета по количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), пользуясь унифицированными методами [2]. В проведённых опытах референс-препаратом служил преднизолон, вводимый аналогичным образом в дозе 10 мг/кг. Все исследования проводили в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

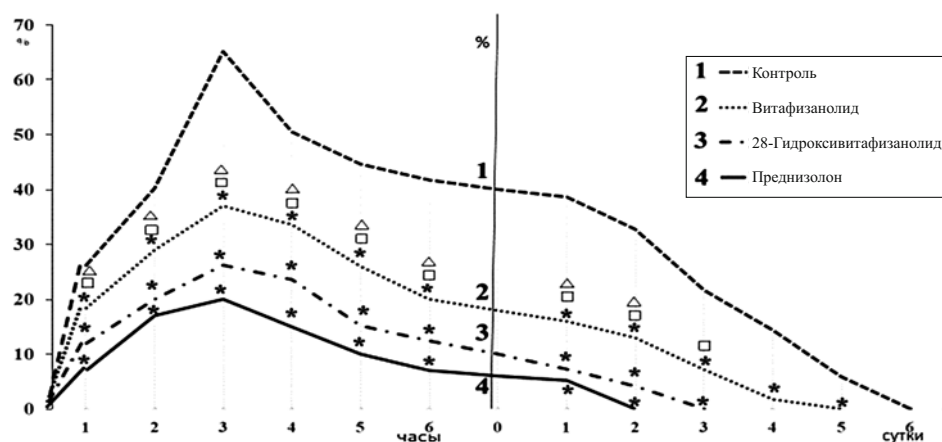


Рис. 2. Влияние витастероидов и преднизолона на динамику воспалительного отека лапы крысы, вызванного формалином.

По оси абсцисс — время; по оси ординат — развитие отека (в процентах к исходному уровню).

* Достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,001$); □ достоверность между витастероидами ($p < 0,05$); △ достоверность, по сравнению с преднизолоном ($p < 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов было установлено, что введение крысам в заднюю правую лапу формалина способствует развитию гиперемии и постепенно развивающегося отека конечности, максимально выраженного через 3 ч. К этому времени объём конечностей крыс был увеличен на 65,2 %, по сравнению с исходным. В последующие сроки наблюдения отёк постепенно уменьшался, и первоначальный объём конечностей восстанавливался к 6 дню от начала эксперимента (рис. 2).

Введение исследуемых витастероидов, как и референс-препарата преднизолона, не изменяло динамику развития отека, но на всём его протяжении способствовало достоверному сдерживанию процесса накопления экссудата после инокуляции флогогенного агента. Особенно четко это было видно на пике развития воспаления и через 1 сут после введения формалина. В первом случае объём конечностей животных, получавших витафизанолид, 28-гидроксивитафизанолид и преднизолон, составлял только 37, 26 и 20 % от исходного (различия в эффекте витастероидов между собой были достоверны при $p < 0,05$, различия в эффекте витафизанолида и преднизолона были достоверны при

Таблица 1. Влияние витастероидов и преднизолона на объём экссудации при экспериментальных серозитах (плеврит и перитонит) у крыс ($M \pm m$, $n = 6$)

Условия эксперимента	Объём экссудата через 6 ч, мл			
	В плевральной полости	Противоэкссудативный эффект, %	В брюшной полости	Противоэкссудативный эффект, %
Контроль	$2,72 \pm 0,34$	—	$3,12 \pm 0,12$	—
Витафизанолид	$1,98 \pm 0,26$	27,2	$2,30 \pm 0,08^{*1,2}$	26,3
28-Гидроксивитафизанолид	$1,88 \pm 0,28$	30,9	$2,10 \pm 0,02^*$	32,7
Преднизолон	$1,82 \pm 0,18^*$	33,1	$1,98 \pm 0,04^*$	36,5

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 5: * достоверно по отношению к контролю; 1 достоверно между показателями в группах животных, получавших витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид; 2 достоверно между показателями в группах животных, получавших витафизанолид и преднизолон

Таблица 2. Влияние витастероидов и преднизолона на проницаемость капилляров у кроликов ($M \pm m$, $n = 5$)

Условия эксперимента	Латентный период появления пятен окрашивания, мин	Δ , %	Диаметр пятен окрашивания, см	Δ , %
Контроль	$3,62 \pm 0,26$	—	$1,62 \pm 0,05$	—
Витафизанолид	$6,98 \pm 0,34^{*1,2}$	92,8	$1,38 \pm 0,06^{*1,2}$	14,8
28-Гидроксивитафизанолид	$8,16 \pm 0,38^*$	125,4	$1,19 \pm 0,04^*$	26,5
Преднизолон	$8,20 \pm 0,42^*$	126,5	$1,15 \pm 0,02^*$	29,1

Таблица 3. Влияние витастероидов и преднизолона на образование “ватной гранулемы” у крыс ($M \pm m, n = 10$)

Условия эксперимента	Масса грануляционно-фиброзной ткани, мг	Ингибирующий эффект, %
Контроль	67,4 ± 6,2	–
Витафизанолид	46,8 ± 4,8 ^{*,2}	30,6
28-Гидроксивитафизанолид	36,2 ± 4,2 [*]	46,3
Преднизолон	32,6 ± 3,6 [*]	51,6

$p < 0,01$; а 28-гидроксивитафизанолида и преднизолона оказалась статистически незначительными, $p < 0,25$). Во втором случае увеличение объема конечностей крыс в контроле составляло 38,6 %, а получавших витафизанолид, 28-гидроксивитафизанолид и преднизолон — 16, 7,3 и 5,2 % (как и ранее, различия в эффекте витастероидов между собой продолжали носить достоверный характер, $p < 0,05$; эффект витафизанолида был слабее, чем у преднизолона, $p < 0,01$, эффект 28-гидроксивитафизанолида практически был одинаковым с преднизолоном — различия не достоверны, $p < 0,25$).

Через 2 сут объем конечностей крыс, получавших витанолиды, составлял 13,1–4,2 %, а получавших преднизолон был на уровне исходного. Первоначальный объем конечностей у животных, получавших ви-

тафизанолид, восстанавливался практически на 4 сут, а у крыс получавших 28-гидроксивитафизанолид несколько раньше — на 3 сут (рис. 2). Из табл. 1 также видно, что исследуемые витастероиды проявляют выраженное антиэкссудативное действие при развитии экспериментальных серозитов.

Под влиянием витастероидов уменьшается экссудация в плевральную и брюшную полость в ответ на внутрибрюшинное введение азотнокислого серебра.

Подтверждение наличия антиэкссудативного действия у витастероидов было получено и в опытах на кроликах, которым после их введения инъецировали в краевую вену уха трипановую синь (табл. 2). Образующиеся на коже животных синие окрашивания, свидетельствующие о проникновении трипановой сини через гистогематический барьер, проявлялись значительно позже, чем в контроле, при этом заметно уменьшался их диаметр. Данные этого опыта указывают на уменьшение под действием витафизанолида и 28-гидроксивитафизанолида сосудистой проницаемости. Сходное действие проявлял и преднизолон.

О наличии у исследуемых витастероидов антипролиферативного действия свидетельствуют данные, представленные в табл. 3, из которых видно, что витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид тормозят образование грануляционно-фиброзной ткани вокруг имплантированных ватных шариков. Как и ранее, эф-

Таблица 4. Влияние витастероидов и преднизолона на развитие воспалительного отека лапы у крыс при хроническом адьювантном артрите ($M \pm m, n = 10$)

Условия эксперимента	Сутки опыта	Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда + витафизанолид	Адьювант Фрейнда + 28-гидроксивитафизанолид	Адьювант Фрейнда + преднизолон
Увеличение объема правой конечности, % к исходному	3	33,6 ± 1,6	26,2 ± 3,4	20,8 ± 2,6 [*]	23,2 ± 2,4 [*]
	6	46,4 ± 4,8	34,8 ± 4,21	21,3 ± 3,2 [*]	24,4 ± 2,8 [*]
	10	42,2 ± 3,2	32,6 ± 2,8 ^{*,1,2}	19,2 ± 2,2 [*]	20,2 ± 1,8 [*]
	14	39,2 ± 2,8	22,4 ± 2,4 ^{*,1,2}	13,6 ± 1,8 [*]	13,2 ± 2,4 [*]
Увеличение объема левой конечности, % к исходному	14	28,2 ± 2,4	15,2 ± 1,8 [*]	11,6 ± 1,4 [*]	11,2 ± 0,6 [*]

Таблица 5. Влияние витастероидов и преднизолона на показатели периферической крови и систему гемостаза у крыс с адьювантным артритом на 14 сут наблюдения ($M \pm m, n = 10$)

Исследуемые показатели	Группы животных				
	Интактные животные	Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда + витафизанолид	Адьювант Фрейнда + 28-гидроксивитафизанолид	Адьювант Фрейнда + преднизолон
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,4 ± 2,8	25,8 ± 3,8 [#]	16,2 ± 1,4 [*]	14,2 ± 2,6 [*]	14,6 ± 3,0 [*]
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,4 ± 0,32	5,6 ± 0,16 [#]	6,6 ± 0,20 [*]	7,0 ± 0,36 [*]	7,2 ± 0,32 [*]
СОЭ, мм/ч	1,8 ± 0,06	5,4 ± 0,10 [#]	2,2 ± 0,04 ^{*,1,2}	2,0 ± 0,06 [*]	1,9 ± 0,08 [*]
Фибриноген, г/л	2,86 ± 0,32	5,18 ± 0,42 [#]	4,18 ± 0,14 ^{*,2}	3,90 ± 0,12 [*]	3,50 ± 0,14 [*]
Время свертывания крови, с	85,2 ± 5,4	40,3 ± 2,2 [#]	68,6 ± 3,2 ^{*,2}	78,8 ± 3,8 [*]	81,4 ± 4,6 [*]
Циркулирующие иммунные комплексы, оптические единицы	10,2 ± 0,20	15,6 ± 0,48 [#]	12,8 ± 0,28 ^{*,1,2}	10,8 ± 0,34 [*]	10,6 ± 0,12 [*]

Примечание: [#] достоверно к соответствующим показателям интактных животных ($p < 0,05$).

Таблица 5. Влияние витастероидов и преднизолона на показатели периферической крови и систему гемостаза у крыс с адьювантным артритом на 14 сут наблюдения ($M \pm m$, $n = 10$)

Исследуемые показатели	Группы животных				
	Интактные животные	Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда + витафизанолид	Адьювант Фрейнда + 28-гидроксивитафизанолид	Адьювант Фрейнда + преднизолон
Лейкоциты, 10^9 /л	$13,4 \pm 2,8$	$25,8 \pm 3,8^{\#}$	$16,2 \pm 1,4^*$	$14,2 \pm 2,6^*$	$14,6 \pm 3,0^*$
Эритроциты, 10^{12} /л	$7,4 \pm 0,32$	$5,6 \pm 0,16^{\#}$	$6,6 \pm 0,20^*$	$7,0 \pm 0,36^*$	$7,2 \pm 0,32^*$
СОЭ, мм/ч	$1,8 \pm 0,06$	$5,4 \pm 0,10^{\#}$	$2,2 \pm 0,04^{*,1,2}$	$2,0 \pm 0,06^*$	$1,9 \pm 0,08^*$
Фибриноген, г/л	$2,86 \pm 0,32$	$5,18 \pm 0,42^{\#}$	$4,18 \pm 0,14^{*,2}$	$3,90 \pm 0,12^*$	$3,50 \pm 0,14^*$
Время свертывания крови, с	$85,2 \pm 5,4$	$40,3 \pm 2,2^{\#}$	$68,6 \pm 3,2^{*,2}$	$78,8 \pm 3,8^*$	$81,4 \pm 4,6^*$
Циркулирующие иммунные комплексы, оптические единицы	$10,2 \pm 0,20$	$15,6 \pm 0,48^{\#}$	$12,8 \pm 0,28^{*,1,2}$	$10,8 \pm 0,34^*$	$10,6 \pm 0,12^*$

Примечание: $^{\#}$ достоверно к соответствующим показателям интактных животных ($p < 0,05$).

фekt витафизанолида в этом случае был выражен слабее, чем у 28-гидроксивитафизанолида, эффект которого практически не отличался от эффекта преднизолона.

В серии экспериментов, выполненных на крысах с адьювантным артритом, приводящим к развитию системной патологии [6], также были получены данные, свидетельствующие о высокой противовоспалительной активности витанолидов. Так, у животных с адьювантным артритом отмечено развитие не только отеков на правых конечностях (первичная реакция), начиная с первых дней наблюдения, но и отека левых конечностей (вторичная иммунологическая реакция), особенно выраженная на 14 день наблюдения (табл. 4).

Выявлена также гиперемия лап у экспериментальных крыс, ограничение подвижности суставов, снижение массы тела. У этих животных на 14 сутки опыта наблюдался лейкоцитоз, эритропения, повышение скорости оседания эритроцитов, увеличение содержания фибриногена, уменьшение времени свертываемости крови (табл. 5). Отмечено также значительное повышение в крови ЦИК, указывающих на продолжающееся поступление в кровотоки большого количества антигенов, усиливающих воспаление на фоне общего иммунопатологического процесса (табл. 5). Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид способствовали уменьшению объема правых задних конечностей на 3, 6, 10 и 14 сут наблюдения, по сравнению с контролем.

Из табл. 5 видно, что у крыс с адьювантным артритом, получавших витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид, выявлена четкая тенденция к нормализации содержания в крови лейкоцитов, эритроцитов, скорости оседания эритроцитов. Менее выраженными были и нарушения в системе гемостаза. Сходный эффект по всем выше рассмотренным показателям наблюдался и у преднизолона.

В проведенных экспериментах данной серии особого внимания заслуживает оптимизирующее воздействие витастероидов (аналогично преднизолону) на та-

кой показатель иммунного состояния организма при адьювантном артрите, как наличие большого количества ЦИК в крови. Эти данные близки к ранее полученным нами результатам о наличии у этих витастероидов иммунодепрессивных свойств [7].

Таким образом, витастероиды витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид проявляют выраженное противовоспалительное действие в эксперименте, влияя как на экссудативную, так и на пролиферативную фазу воспаления. В опытах на крысах с адьювантным артритом, помимо четкого противовоспалительного действия, исследуемые витастероиды оказывают позитивный эффект на организм в целом. По выраженности своего действия витафизанолид уступает действию 28-гидроксивитафизанолида, эффект которого не отличается от соответствующего действия преднизолона.

ВЫВОДЫ

1. Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид проявляют выраженное противовоспалительное действие. При однократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг они ингибируют экссудативную фазу воспаления у крыс, уменьшая отек лапы, вызванного формалином, в среднем на 30,3 % ($p < 0,05$), и уменьшают сосудистую проницаемость у кроликов, вызванную ксилолом (время появления окрашивания кожи после внутривенного введения трипановой сини в среднем увеличивается на 109,1 %, $p < 0,001$). При многократном введении витастероидов (в течение 7 дней) у крыс также выявляется их четкий антипролиферативный эффект, составляющий в среднем 38,4 % ($p < 0,05$).

2. Витафизанолид и 28-гидроксивитафизанолид в условиях адьювантного артрита у крыс, наряду с выраженным противовоспалительным действием, способствуют оптимизации общебиологических и иммунологических показателей состояния животных (понижают повышенное содержание лейкоцитов, фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов в крови и ско-

рость оседания эритроцитов, а также повышают сниженное содержание эритроцитов в крови и время её свёртывания).

3. В обоих случаях проведенных экспериментов ви-тафизанолид по противовоспалительному эффекту уступает 28-гидроксивитафизанолиду в среднем на 12,7 % ($p < 0,05$), эффект которого был практически идентичен эффекту преднизолона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Д. Абдуллаев, В. А. Масленникова, Р. Н. Турсунова и др., *Химия природ. соедин.*, **2**, 197 – 207 (1984).
2. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностики*, МЕДпресс-информ, Москва (2009).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2008), сс. 569 – 570.
4. И. А. Ойвин, В. И. Ойвин, В. П. Балуда, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **54**(10), 45 – 47 (1962).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).

6. Ф. М. Сабирова, А. А. Мадаминов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(6), 48 – 49 (2003).
7. А. Д. Сахибов, В. Н. Сыров, А. С. Усманова и др., *ДАН УзССР*, **1**, 43 – 45 (1990).
8. В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, О. Е. Васина, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(5), 610 – 613 (1989).
9. В. Н. Сыров, Т. У. Арипова, С. В. Поляруш и др., *Журн. теор. и клин. мед.*, **4**, 24 – 28 (2017).
10. В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, Ж. И. Исламова, *Инфекция, иммунитет и фармакол.*, **3**, 161 – 168 (2020).
11. A. G. Damu, P.-Ch. Kuo, Ch.-R. Su, et al., *J. Nat. Prod.*, **70**, 1146 – 1152 (2007).
12. A. Fügner, *Arzneimittel-Forsch.*, **7**, 932 – 935 (1973).
13. Q. Meng, J. Fan, Z. Liu, et al., *Molecules*, **24**(8), 1608 (2019); doi: 10.3390 / molecules 24081608
14. R. Ya. Okmanov, M. M. Makhmudova, I. D. Bobaev, et al., *Acta Crystallographica, Section E*, **77**, 804 – 808 (2021).
15. M. B. P. Soares, D. Brustolim, L. A. Santos, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **6**, 408 – 414 (2006).

Поступила 12.12.22

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF WITHAPHYSANOLIDE AND 28-HYDROXY-WITHAPHYSANOLIDE IN EXPERIMENT

V. N. Syrov*, F. R. Egamova, S. M. Yusupova,
D. M. Saidhodzhaeva, I. D. Bobaev

Yunusov Institute for Chemistry of Plant Substances, Tashkent, 100170, Uzbekistan

*e-mail: Syrov46@mail.ru

Withasteroids (withaphysanolide and 28-hydroxy-withaphysanolide) (VS) isolated from the aboveground part of *Physalis viscosa* L. with a single administration *per os* at a dose of 10 mg/kg, inhibited the exudative phase of inflammation in rats, reducing the formalin-induced paw edema by an average of 30.3% ($p < 0.05$), and also reduced xylene-induced vascular permeability in rabbits (the time of appearance of skin staining after intravenous administration of trypan blue increased by an average of 109.1%, $p < 0.001$). Repeated administration of withasteroids (for 7 days) in rats also revealed their clear antiproliferative effect, attaining 38.4% ($p < 0.05$). In rats with chronic adjuvant arthritis caused by the subplantar injection of a full Freund adjuvant into the right hind leg of animals, the anti-inflammatory effect of WS, averaging 21.2% ($p < 0.05$), is combined with optimization of the general biological and immunological indicators of the body state (a decrease in the elevated content of leukocytes, fibrinogen, circulating immune complexes in the blood and the rate of erythrocyte sedimentation, as well as an increase in the reduced content of erythrocytes in the blood and its clotting time). In terms of anti-inflammatory activity in both cases of the experiments, withaphysanolide was inferior to 28-hydroxy-withaphysanolide by an average of 14.6% ($p < 0.05$), the effect of which was almost identical to that of prednisolone (reference drug).

Keywords: withasteroids; withaphysanolide and 28-hydroxy-withaphysanolide; inflammatory process; adjuvant arthritis; anti-inflammatory and immunosuppressive effect.