

ПРИРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Абдувалиев А.А., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.

ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ФАОЛЛИКГА ЭГА БЎЛГАН ТАБИИЙ МОДДАЛАР

Абдувалиев А.А., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.

NATURAL SUBSTANCES OWN WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Abduvaliev A.A., Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh.

Ташкентская медицинская академия

Ушбу адабиёт шарҳида келтирилган маълумотлар табиий маҳсулотлардан олинган бирикмалар кучли яллиғланишга қарши хоссага эга эканликлари хулоса қилинган. Республикамизда Глицирам, Конварен, Лесбохол каби бир қатор дори воситалари ўрғанилган. Ўсимликлар асосида яратилган дори воситаларни кам заҳарлилиги, юқори фаолликга эга эканликлари ушбу йўналишда янги дори воситаларини яратишга асос бўла олади.

Калит сўзлар: табиий бирикмалар, яллиғланишга қарши фаоллик, флавоноидлар, цитокинлар, яллиғланиш медиаторлари.

The summarized data in this review indicate that many compounds derived from natural products have strong anti-inflammatory properties. Such natural compounds and preparations based on them have been studying in our Republic. Glyciram, Konvaren, Lesbokhol are an incomplete list of anti-inflammatory herbal medicines developed in Uzbekistan. Although the ability to derive pure anti-inflammatory compounds extracted from natural products seems difficult, extracts and pure compounds of natural products may still reveal new properties for therapeutic interventions.

Key words: natural compounds, anti-inflammatory activity, inflammatory markers, cytokines, flavonoids.

В формировании воспаления участвует в основном как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ [14,31,46,55,61,75]. Врожденная иммунная система является основным защитным механизмом против вторжения микроорганизмов и раковых клеток, включая активность различных клеток, таких как макрофаги, тучные и дендритные клетки. Адаптивные иммунные системы включают активность более специализированных клеток, таких как В- и Т-клетки, ответственные за искоренение инвазивных патогенов и раковых клеток путем продуцирования специфических рецепторов и антител.

Многочисленные воспалительные медиаторы синтезируются и секретируются во время реакционных реакций разных типов. Эти медиаторы обычно делятся на две основные категории: про- и противовоспалительные медиаторы. Тем не менее, некоторые медиаторы, такие как интерлейкин (ИЛ)-12, обладают как про-, так и противовоспалительным свойством [74]. Среди посреднических медиаторов и клеточных путей, которые были широко изучены в связи с патологическими состояниями человека, – цитокины (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухолей – TNF), хемокины (например, моноцитарный хемотаксисный белок 1), эйкозаноиды (например, простагландины и лейкотриены) и мощный фактор, влияющий на модулирующий фактор транскрипции, – фактор В [23,24].

Фактор некроза опухоли- α – важный провоспалительный цитокин, который секретируется из различных клеток и оказывает множество клеточных

эффектов [48,81]. TNF- α был связан с множественными заболеваниями у людей, включая иммунные и флексиальные заболевания, рак, психические расстройства и др. Другой цитокин, обладающий в основном провоспалительной активностью, – ИЛ-1 [22,29,59]. ИЛ-1 также ассоциируется с противовоспалительной активностью. Как и ИЛ-1, ИЛ-6 обычно действует как проинфильтрационный цитокин, но обладает также и некоторыми противовоспалительными эффектами. Как было отмечено выше, семейство цитокинов ИЛ-12 (включая ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27 и ИЛ-35) обладают как про-, так и противовоспалительными свойствами [20,40,74]. С другой стороны, ИЛ-10 представляет собой мощный противовоспалительный цитокин, который служит препятствием для многих провоспалительных медиаторов. Ослаблением и контролем реактивного ответа ИЛ-10 помогает поддерживать тканевый гомеостаз и ослабляет повреждение, которое может быть результатом преувеличенной реактивной реакции [38,51,65].

Простагландин (Пг) E2, вероятно, является наиболее изученным из Пг в сочетании с физиологическими и патологическими состояниями человека [25]. Он играет различные физиологические роли, включая регуляцию нормальной температуры тела, целостность слизистой оболочки желудка, почечный кровоток и функцию женской репродуктивной системы. С другой стороны, изменения в активности Пг E2 связаны с патологическими состояниями, такими как флексиальные заболевания, аномальные изменения температуры тела, колоректальный рак

и др. Путь синтеза Пг начинается с генерации арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны фосфолипазой A2 (PLA2). Затем арахидоновая кислота превращается в Пг ферментом циклооксигеназой (COX) [25]. Среди трех известных изоформ COX (COX-1, COX-2 и COX-3) индуцибельный фермент COX-2 признан наиболее активным во время воспалительных процессов.

Лейкотриены (LTs), такие как LTB₄, также связаны с состояниями заболевания человека, включая воспаление, астму и депрессию [42,57]. LTs производятся ферментом 5-липоксигеназой (5-LOX) [57].

Другим ферментом, который сильно связан с воспалением, является синтаза окиси азота (NOS), которая продуцирует оксид азота (NO) [47]. Подобно COX-2, индуцибельная NOS (iNOS) является самой про-воспалительной изоформой NOS [30,45].

Ядерный фактор транскрипции В (NF В) – выдающийся регулятор иммунных и воспалительных реакций, который весьма активно участвует в патофизиологии рака [44,53,58]. У млекопитающих аппарат NF В содержит несколько элементов (например, p50 и p65), которые регулируют как физиологические, так и патологические процессы [53,58]. В условиях покоя (не стимулированных) NF В находится в цитоплазме [53]. После активации различными инфекционными/инфильтрационными/митогенными раздражителями белки NF В транслоцируются в ядро,

вызывая транскрипцию генов, связанных с воспалением [44,53].

Практика использования растений, их частей или экстрактов в качестве противовоспалительных соединений известна с древности [72]. Например, концентрированный вязкий водный экстракт зрелого рожкового дерева (*Ceratonia siliqua* L.) в течение десятилетий использовался в арабской народной медицине, особенно для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости [36].

Одна из ранних статей, в которых описывалась противовоспалительная активность грибов и некоторых их соединений, была опубликована U. Zindequist и соавт. в 2005 году [82]. Были рассмотрены четыре вида грибов: *Phellinus linteus*, который используется в традиционных лекарственных средствах культур Восточной Азии, *Ganoderma lucidum* (Lingzhi mushroom), который также имеет долгую историю использования в Китае, широко распространенный *Pleurotus pulmonarius* (субтропические леса) и съедобный *Grifola frondosa*. Некоторые биологически активные соединения были извлечены из каждого из этих грибов. Например, из *G. lucidum* было выделено восемь различных тритерпеноидных ганодических кислот, но только четыре из них были изучены в дальнейшем (на рис. 1а показано одно из этих соединений). Из *G. frondosa* выделяли продукт окисления эргостерола, активный в качестве противовоспалительного агента (рис. 1б).

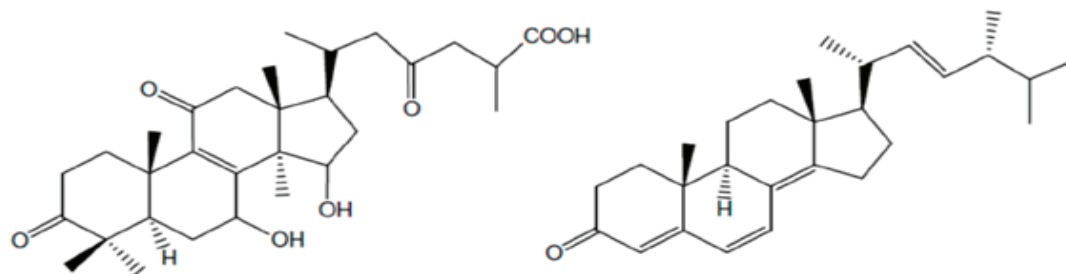


Рис. 1. Химическая структура ганодериковой кислоты (а) и эргоста-4-6-8(14),22-тетраэн-3-она (б) [82].

Всесторонний обзор особенностей противовоспалительного действия грибов был опубликован Е.А. Elsayed и соавт. в 2014 году [21]. В обзоре представлена подробная систематическая информация о большом количестве видов грибов, многих биологически активных соединениях и, что немаловажно, о предполагаемых механизмах действия. Среди наиболее известных противовоспалительных эффектов грибов, о которых упоминалось в статье, были: снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, LTs, Пг и TNF-α и ингибирование активности COX-2, iNOS и NFκB. Авторы подчеркивают, что терпеноиды являются самой большой группой противовоспалительных соединений в грибах и представлены некоторыми семичленными, структурно интересными соединениями. Эти

вещества, такие как циатины и родственные соединения, представлены на рис. 2.

Е.А. Elsayed и соавт. [21] обратились к исследованию Р.Н.К. Ngai и соавт. [51], которые сообщили об изоляции пептида из 15 аминокислот из *Agrocybe cylindracea*, названные авторами «агроцибин». Р.Н.К. Ngai и соавт. [52] сообщили, что «агроцибин» оказывает противогрибковую, но не противовоспалительную активность. Однако для точности важно упомянуть, что название агроцибин также относится к другому соединению (не пептиду), о котором сообщает Rosa и соавт. [62], которые изолировали его от другого вида *Agrocybe A. perfecta*. Насколько известно, это соединение, также названное агроцибином, представляет собой полиейный амид [62,70] (рис. 3).

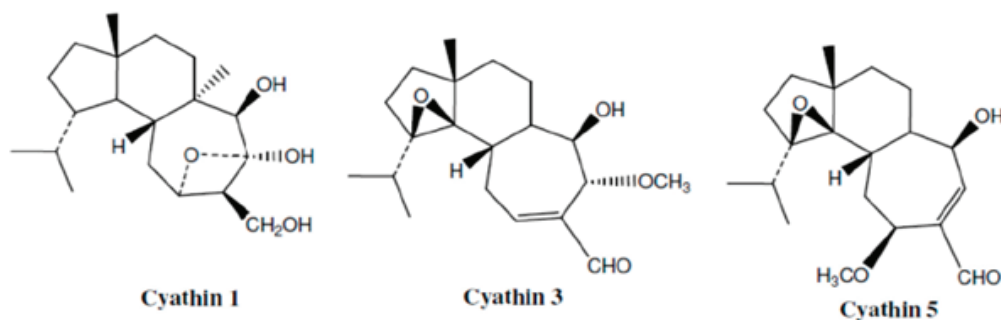


Рис. 2. Химическая структура некоторых циатинов, выделенных из грибов [21].

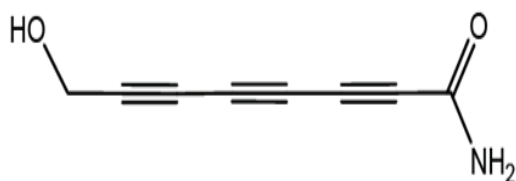


Рис. 3. Химическая структура агроцибина [52].

Второй нерастительный источник, натуральный материал с противовоспалительной активностью – мед. Это – один из самых древних питательных продуктов, который упоминается в большинстве священных религиозных текстов. Мед использовался в лечебных целях с древности. О противовоспалительных свойствах меда опубликовано множество статей. Почти все обзоры сосредоточены на клинических доказательствах противовоспалительной активности меда, но их авторы не сообщают о наличии активных соединений. Более того, большинство исследователей указывают, что точный механизм, лежащий в основе противовоспалительной активности меда, неизвестен, хотя описаны некоторые предполагаемые механизмы [73,77]. В основном у меда имеются противовоспалительные эффекты (такие как снижение TNF- α , ослабление активности COX-2 и ингибирование транслокации NF κ B в ядро), но также было продемонстрировано провоспалительное действие (например, повышение образования NO) [73,77].

Извлечение растительных материалов является первым важным шагом на пути к проверке биологической активности экстракта. При этом существует множество преимуществ и недостатков, связанных с выделением чистых активных соединений. Когда используется весь экстракт, есть хороший шанс для синергизма между активными компонентами, которые могут быть потеряны, когда каждый из этих компонентов изолирован. Такой синергизм был обнаружен в нескольких лекарственных испытаниях, в том числе для противовоспалительной активности [19,71]. Напротив, смесь разных соединений вместе может также приводить к ингибирующим эффектам, а именно, один компонент может уменьшить биологическую активность другого. В соответствии с этим предположением некоторые исследования показали, что противовоспалительная активность чистых соединений (таких как аменто

флавоноид, псевдогиперин и гиперфорин, выделенные из экстрактов *Hypericum perforatum*) выше, чем у экстрактов [13,28]. В дополнение к растительным экстрактам, эфирные масла [56,66], растительные соки [49] и растительные порошки [33] также широко используются в медицинских целях.

Выбор растворителя для извлечения растительных материалов является одним из наиболее важных факторов при определении потенциальной активности экстракта, поскольку полярность растворителя определяет, какие соединения будут извлекаться, а какие нет. Например, маловероятно, что вода (очень полярная) будет извлекать активный монотерпен 1,8-цинеол антихромного соединения (*Achillea millefolium*), но будет легко извлекать протокатехуиновую кислоту (*Boswellia dalzielii*) и, напротив, для н-гексана (неполярное) [16,18].

Таким образом, во многих случаях вновь изученных растений различные экстракты готовят с использованием растворителей с широким диапазоном полярности.

Corchorus olitorius, известный на Ближнем Востоке как *Mulukhiyah*, является одним из самых важных съедобных растений в этом регионе. Несмотря на этот факт, исследований, посвященных лекарственным свойствам этого растения, относительно немного. Исследование Z.A. Zakaria и соавт. [80] обнаружили, что оно оказывает сильное противовоспалительное и жаропонижающее действие. Статья M.R. Islam и соавт. [32] утверждают, что для получения экстрактов из листьев манго (*Mangifera indica*) использовали «этанол», однако в разделе «Материалы и методы» в качестве экстрагирующего растворителя упоминался только метанол. В исследовании C. Li и соавт. [43] различные экстракты были приготовлены из плодов боярышника (*Crataegus pinnati fi da Bunge var. Typica Schneider*). Первый экстракт был приготовлен с использованием 70% метанола в воде. Затем этот экстракт концентрировали и снова экстрагировали каждым из следующих растворителей: водой, этилацетатом, н-бутанолом и дихлорметаном. Только водный экстракт показал значительную противовоспалительную активность. Следует отметить, что из наиболее распространенных в восточно-средиземноморском регионе видов боярышника – *Crataegus aronia* – никогда не упоминался, хотя многие из его лечебных свойств хорошо известны.

При изучении противовоспалительного эффекта водного экстракта *Micromeria fruticosa* у мышей Abu-Gharbieh и соавт. наблюдали заметное уменьшение вызванного каррагинаном отека лапки.

Кроме того, предварительная обработка экстрактом привела к значительному уменьшению повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных высокими дозами индометацина, что подтвердило гастропротективный эффект экстракта.

Интересно, что *M. fruticosa* – одна из самых полезных трав в Западной Азии, особенно на Ближнем Востоке. Тем не менее, специфический состав, который отвечал бы за его противовоспалительную активность, до сих пор неизвестен. Кроме того, *M. sylvestris* L. широко используется для лекарственных целей в восточном Средиземноморском регионе.

Исследование, проведенное J. Walker и соавт. [76], посвящено изучению противовоспалительных свойств *Eriodictyon angustifolium* (североамериканский кустарник) и его основным активным соедине-

ниям на примере LPS-индуцированном воспалении в человеческих десневых фибробластах. Высушенные листья растения экстрагировали и анализировали сырые экстракты. Было идентифицировано 8 активных соединений (рис. 4). Некоторые из экстрактов показали высокую противовоспалительную активность. Как было отмечено выше, водный экстракт спелого рожкового дерева (*Ceratonia siliqua*) является одним из наиболее используемых средств лекарственной защиты в арабской традиционной медицине [36]. Недавнее исследование N. Lachkar и соавт. [39] продемонстрировало, что рожковый камень обладает заметными противовоспалительными свойствами, сопоставимыми с активностью индометацина как противовоспалительного лекарственного средства. Спелые стручки рожкового дерева обеспечивают пищу для людей и животных. Спелые стручки традиционно экстрагируются кипящей водой после измельчения.

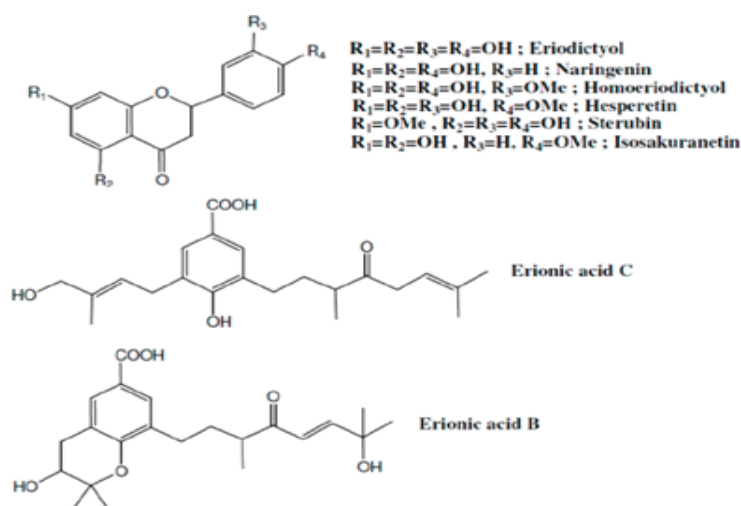


Рис. 4. Химическая структура противовоспалительных соединений, выделенных из *Eriodictyon angustifolium* [76].

Экстрагированный экстракт выпаривают до состояния вязкой сладкой пасты. В дополнение к его питательной ценности эта паста имеет проверенные противовоспалительные свойства, особенно в отношении воспалений во рту. Таким образом, странно, что эти качества в последние несколько лет только начинают изучаться [39,63,64].

Как было показано выше, изоляция и тестирование одного натурального продукта для биологической активности имеют как достоинства, так и недостатки. Двумя основными преимуществами, которые не были упомянуты, являются: (1) тестирование одного активного соединения позволяет провести тщательное изучение и лучше понять механизм его действия; и (2) если одно соединение доказывает эффективность, можно выполнить небольшие модификации по своей структуре или синтезировать аналоги, чтобы получить более эффективные соединения. В этой связи половина Нобелевской премии в области медицины в 2015 году была присуждена W.C. Campbell в основном за синтез и открытие антималярийного соединения ивермектина, что явля-

ется результатом очень незначительной модификации (дигидропроизводное) естественного продукта авермектина [17].

M.V. Gupta и соавт. [27] сообщили, что урсоловая кислота и кукурбитацин В не проявляют противовоспалительных свойств. Однако выводы, касающиеся урсоловой кислоты [27], противоречат более позднему исследованию. Многие исследования показали, что урсоловая кислота является одним из основных соединений, ответственных за противовоспалительную активность различных растений [68,69]. Кроме того, как показано на рис. 5, олеаноловая (которая обладает противовоспалительным эффектом) и урсоловая кислоты являются структурными изомерами с очень малой разницей в их структурах. Что же касается кукурбитацина В, то аналогичные результаты M.V. Gupta и соавт. [27] противоречат более поздним сообщениям, в которых четко указано, что противовоспалительная активность *Ecballium elaterium* (squinting cucumber) [78,79] и *Cucurbita andreana* [34] в основном обусловлена этим соединением.

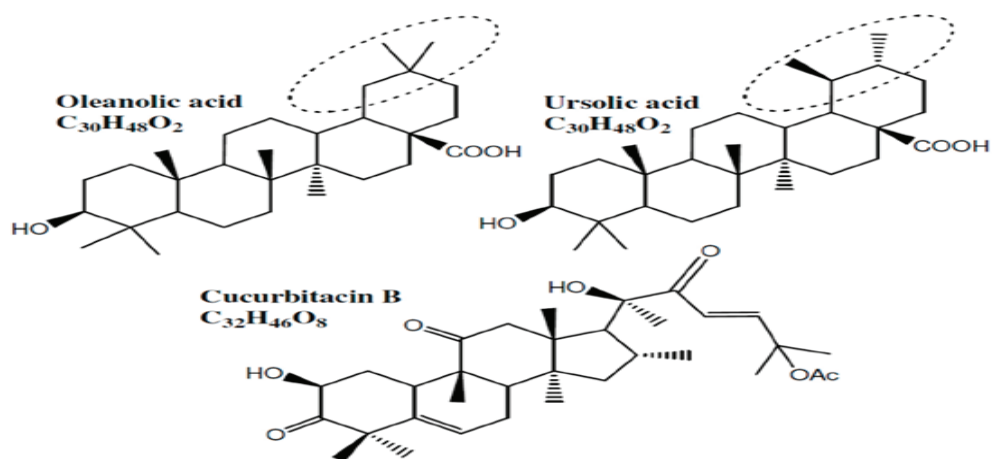


Рис. 5. Химическая структура олеаноловой кислоты, урсоловой кислоты и кукурбитацина В [27,68,69].

T. Guardia и соавт. [26] обнаружили, что три растительных флавоноида – рутин, кверцетин и гесперидин – оказывают противовоспалительное действие. Кверцетин – полифенол, часто встречающийся в растительном царстве. Его структура (с другими соединениями) показана на рис. 6. Лук (*Allium* сера) содержит высокую концентрацию кверцетина, и исследования подтвердили противовоспалитель-

ную активность лукового сока и экстрактов [54]. *Abutilon indicum* также содержит большое количество кверцетина и обладает значительной противовоспалительной активностью. Кроме того, чеснок содержит большое количество аллицина (структура которого показана на рис. 6), который оказывает сильное противовоспалительное действие [15].

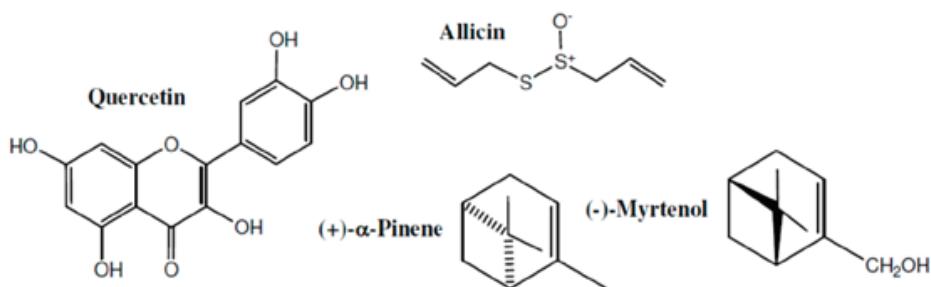


Рис. 6. Химическая структура кверцетина, аллицина, (+)- α -пинена и (-)-миртенола [26].

Что касается подавляющего большинства натуральных продуктов, то даже кратковременное нагревание чеснока снижает противовоспалительную активность аллицина [67]. Другим мощным противовоспалительным соединением является (-)-миртенол [68]. Как видно из рис. 6, это, по сути, монооксидированный изомер (-)- α -пинен.

Интересно отметить, что противовоспалительная активность (-)- α -пинена ничтожно мала по сравнению с таковой у (+)- α -пинена [67], в то время как о противовоспалительной активности (+)-миртенола никогда не сообщалось.

Эта «энантиомерная селективность» не всегда встречается, например, как для одинаковой противовоспалительной активности энантиомеров шиконин и алканнин, обнаруженных у *Alkanna tinctoria* [50]. N.P. Thao и соавт. [69] обнаружили противовоспалительные свойства различных терпенов и полифенолов. Авторами были изучены 26 соединений, некоторые из которых были новыми.

Наиболее активным противовоспалительным соединением оказалось производное глюкона (5-гидрокси-7-метил-2-метокси-1,4-нафтахинон). Полученные результаты согласуются с данными о противовоспалительной активности юглона [41].

Проведенный обзор свидетельствует о том, что многие соединения, полученные из натуральных продуктов, обладают сильными противовоспалительными свойствами. Такие природные соединения и препараты на их основе исследуются и в нашей республике. Глицирам, конварен, Лесбохол – вот неполный список лекарственных противовоспалительных растительных препаратов, разработанных в Узбекистане.

Исследованиями ряда авторов было установлено, что сухой экстракт из растения вьюнок полевой обладает отчетливым противовоспалительным действием. При этом по своей эффективности данный препарат не уступал известному ингибитору циклооксигеназы волтарену, бутадиону [1,11,12,35]. Изучен также механизм противовоспалительно-

го действия сухого экстракта из вьюнка полевого [2,12]. Наряду с противовоспалительным действием, сумма биологически активных веществ, выделенных из вьюнка полевого, обладала отчетливым гепатопротекторным и желчегонным действием [3,4].

Сотрудниками ИБОХ АН РУз в экспериментах обнаружена высокая противовирусная активность препарата рутан, представляющего собой экстракт из листьев различных сортов растения Сумахи, который также обладал отчетливым противовоспалительным действием [5,6,7,9].

Поскольку соединения, которым присуще антиоксидантное действие, подавляют интенсивность перекисного окисления липидов биологических мембран и уменьшают образование арахидоновой кислоты, из которой синтезируются простагландины – медиаторы воспаления, можно было предположить, что флавоноиды должны обладать противовоспалительной активностью. И, действительно, как показали исследования ряда авторов, сумма сухих экстрактов из ряда растений (зверобоя шероховатого, зизифоры цветоножечной, медиазии крупнолистной, корня солодки голой), условно названный Лесбохол, оказывал противовоспалительный эффект практически, не уступающий таковому классического НПВС волтарена [5,8,10].

Хотя способность к очистке чистых противовоспалительных соединений, экстрагированных из натуральных продуктов, кажется сложной задачей, экстракты и чистые соединения натуральных продуктов могут по-прежнему открывать новые свойства для терапевтических вмешательств. Фармацевтические компании, вероятно, не будут проявлять большой интерес и вкладывать огромные средства в соединения, которые трудно запатентовать.

Тем не менее, если доказана эффективность и безопасность, использование препаратов, полученных из натуральных продуктов, должно защищаться на государственном уровне и органами здравоохранения. Регулярное потребление таких продуктов может стать успешной и безопасной стратегией лечения хронических воспалительных состояний.

Литература

1. Хакимов З.З., Мирзохидов Х.А., Мусаев У.Н. Фармакологическая активность сухого экстракта из растения Вьюнок полевой // Кимё ва фармация. – 2000. – №3-4. – С. 117-119.
2. Хакимов З.З., Мирзохидов Х.А., Цой И.В., Мусаев У.Н. Влияние экстракта *Convolvulus arvensis* на интенсивность перекисного окисления липидов при остром токсическом гепатите // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2007. – №2. – С.13-14.
3. Хакимов З.З., Мирзохидов Х.А., Цой И.В., Хакимова Д.З. Исследование влияния сухого экстракта *Convolvulus arvensis* на некоторые параметры печени при экспериментальном остром гепатите // Фарм. журн. – 2008. – №3. – С. 59-62.
4. Хакимов З.З., Мустафов Т.Б., Мирзохидов Х.А. Изучение противовоспалительной активности конварена при его местном применении // Мед. журн. Узбекистана. – 2013. – №5. – С. 99-105.
5. Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Разработка оригинального противовоспалительного средства на основе местного растительного сырья // Лекарственные препараты на основе природных соединений: Материалы Междунар. науч. конф. – Ташкент, 2018. – С. 150.

6. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Абзалов Ш.Р., Рашидов С.З. Интенсивность экссудативной фазы воспаления при профилактическом введении суммы полифенолов из листьев Сумах // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2018. – №1. – С. 73-77.
7. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р. Исследование антифлавогенной активности сбора из местных лекарственных растений // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2017. – №3. – С. 226-230.
8. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавланов Ш.Р. Способ лечения воспалительного процесса в эксперименте // Расмий ахборотнома. – 2019. – №1. – С. 52.
9. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Рашидов С.З. и др. Влияние суммы экстрактов из листьев разных сортов Сумахи на экссудативную фазу воспаления // Фармацевтическая наука и практика: Проблемы, достижения, перспективы развития: Материалы 2-й науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Харьков, 2018. – С. 382.
10. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Туляганов А.А. Доклиническое изучение безопасности "Асфервон" // Фарм. вестн. Узбекистана. – 2018. – №1. – С. 69-74.
11. Юлдашева Ш.А., Хакимов З.З. Исследование противовоспалительной активности и токсичности препарата ХТМ // Врач. дело. – 2000. – №6. – С. 41-44.
12. Юлдашева Ш.А., Хакимов З.З., Раджапова Ш.Д. Некоторые стороны механизма противовоспалительного действия сухого экстракта из растения Вьюнок полевой // Химия природ. соединений. – 2000. – Спец. вып. – С. 128-129.
13. Aquino R., De Feo V., De Simone F. et al. Plant metabolites. New compounds and antiinflammatory activity of *Uncaria tomentosa* // J. Nat. Prod. – 2011. – Vol. 54. – P. 453-459.
14. Artis D., Spits H. The biology of innate lymphoid cells // Nature. – 2015. – Vol. 517. – P. 293-301.
15. Bose S., Laha B., Banerjee S. Anti-inflammatory activity of isolated allicin from garlic with post-acoustic waves and microwave radiation // J. Adv. Pharm. Edu. Res. – 2013. – №3. – P. 512-515.
16. Campana P.R., Mansur D.S., Gusman G.S. et al. Anti-TNF-activity of Brazilian medicinal plants and compounds from *Ouratea semiserrata* // Phytother. Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 1509-1515.
17. Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O. et al. Ivermectin: A potent new antiparasitic agent // Science. – 2013. – Vol. 221. – P. 823-828.
18. Checker R., Sandur S.K., Sharma D. et al. Potent anti-inflammatory activity of ursolic acid a triterpenoid antioxidant is mediated through suppression of NF-kB AP-1 and NF-AT // PLOS ONE. – 2012. – №7.
19. Deharo E., Ginsburg H. Analysis of additivity and synergism in the anti-plasmodial effect of purified compounds from plant extracts *Malar* // J. Molecules. – 2016. – Vol. 21. – P. 1321.
20. Duvallet E., Semerano L., Assier E. et al. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases // Ann. Med. – 2011. – Vol. 43. – P. 503-511.
21. Elsayed E.A., El Enshasy H., Wadaan M.A.M., Aziz R. Mushrooms: A potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications // Mediat. Inflamm. – 2014. Vol. 34. – P. 24.
22. Fenton M.J. Review: Transcriptional and post-transcriptional regulation of interleukin 1 gene expression // Int. J. Immunopharmacol. – 2012. – Vol. 14. – P. 401-411.
23. Fernandes J.V., Cobucci R.N., Jatobá C.A. et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development // Pathol. Oncol. Res. – 2015. – Vol. 21. – P. 527-534.
24. Ghate N.B., Das A., Chaudhuri D. et al. Sundew plant a potential source of anti-inflammatory agents selectively induces G2/M arrest and apoptosis in MCF-7 cells through upregulation of p53 and Bax/Bcl-2 ratio // Cell Death Discov. – 2016. – Vol. 2. – P. 345-350.
25. Goetzl E.J., An S. Smith W.L. Specificity of expression and

- effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1051-1058.
26. Guardia T., Rotelli A.E., Juarez A.O., Pelzer L.E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat // *Farmacologia*. – 2011. – Vol. 56. – P. 683-687.
27. Gupta M.B., Bhalla T.N., Gupta G et al. Anti-inflammatory activity of natural products (I) Triterpenoids // *Europ. J. Pharmacol.* – 2014. – №6. – P. 67-70.
28. Hammer K.D., Hillwig M.L., Solco A.K. et al. Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory Hypericum perforatum extracts and constituents in RAW 264.7 mouse macrophage cells // *J. Agric. Food Chem.* – 2017. – Vol. 55. – P. 7323-7331.
29. Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 358-372.
30. Iii Colado-Velázquez J., Mailloux-Salinas P., Medina-Contreras J. et al. Effect of *Serenoa repens* on oxidative stress inflammatory and growth factors in obese Wistar rats with benign prostatic hyperplasia // *Phytother. Res.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1525-1531.
31. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation // *J. Autoimmun.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1-11.
32. Islam M.R., Mannan M.A., Kabir M.H.B. et al. Analgesic anti-inflammatory and antimicrobial effects of ethanol extracts of mango leaves // *J. Bangladesh Agril. Univ.* – 2010. – Vol. 8. – P. 239-244.
33. Jayanthi M.K., Dhar M. Anti-inflammatory effects of *Allium sativum* (garlic) in experimental rats // *Biomedicine*. – 2011. – Vol. 31. – P. 84-89.
34. Jayaprakasam B., Seeram N.P., Nair M.G. Anticancer and antiinflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana* // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 189. – P. 11-16.
35. Khakimov Z.Z., Mirzokhidov Kh.A., Musaev U.N. The anti-inflammatory activity of dry extract on the plant *Convolvulus arvensis* L. and derived medical preparations // *International work-shop on biotechnology commercialization and security scientific materials Tashkent October*. – 2003. – P. 83-86.
36. Khalifa A.B. *Herbs: Nature's Pharmacy* // 1st ed. Arab Cultural Center: Casablanca Morocco. – 2014. – P. 286-288.
37. Kumar R., Gupta Y.K., Singh S., Arunraja S. *Picrorhiza kurroa* inhibits experimental arthritis through inhibition of pro-inflammatory cytokines angiogenesis and MMPs // *Phytother. Res.* – 2016. – Vol. 30. – P. 112-119.
38. Kwilas A.J., Grace P.M., Serbedzija P. et al. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases // *Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 96. – P. 55-69.
39. Lachkar N., Al-Sobarry M., El Hajaji H. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of *Ceratonia siliqua* L. methanol barks extract // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2016. – Vol. 8. – P. 202-210.
40. Langrish C.L., McKenzie B.S., Wilson N.J. et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity // *Immunol. Rev.* – 2004. – Vol. 202. – P. 96-105.
41. Lee K., Kwak J.H., Pyo S. Inhibition of LPS-induced inflammatory mediators by 3-hydroxyanthranilic acid in macrophages through suppression of PI3K/NF- κ B signaling pathways // *Food Funct.* – 2016. – Vol. 7. – P. 3073-3082.
42. Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast a leukotriene-receptor antagonist for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 339. – P. 147-152.
43. Li C., Wang M.H. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells // *Nutr. Res. Pract.* – 2011. – №5. – P. 101-106.
44. Ling J., Kumar R. Crosstalk between NF κ B and glucocorticoid signaling: A potential target of breast cancer therapy // *Cancer Lett.* – 2012. – Vol. 322. – P. 119-126.
45. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good the bad and the dysregulated // *Exp. Neurol.* – 2016. – Vol. 275. – P. 316-327.
46. Lucas S.M., Rothwell N.J., Gibson R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease // *Brit. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 147. – P. 232-240.
47. Moncada S., Bolanos J.P. Nitric oxide cell bioenergetics and neurodegeneration // *J. Neurochem.* – 2016. – Vol. 97. – P. 1676-1689.
48. Montgomery S.L., Bowers W.J. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 42-59.
49. Nasri S., Anoush M., Khatami N. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effects of fresh onion juice in experimental animals // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 6. – P. 1679-1684.
50. Navarrete S., Alarcón M., Palomo I. Aqueous extract of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and ferulic acid reduce the expression of TNF- α and IL-1 in LPS-activated macrophages // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 15319-15329.
51. Ng T.H., Britton G.J., Hill E.V. et al. Regulation of adaptive immunity the role of interleukin-10 // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 129.
52. Ngai P.H.K., Zhao Z., Ng T.B. Agrocybin an antifungal peptide from the edible mushroom *Agrocybe cylindracea* // *Peptides*. – 2015. – Vol. 26. – P. 191-196.
53. Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 695-708.
54. Oliveira T.T., Campos K.M., Cerqueira-Lima A.T. et al. Potential therapeutic effect of *Allium cepa* L. and quercetin in a murine model of *Blomia Tropicalis* induced asthma. *DARU* // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 23. – P. 11-19.
55. Pedraza-Alva G., Pérez-Martínez L., Valdez-Hernández L. Mez et al. Negative regulation of the inflammasome: Keeping inflammation under control // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 265. – P. 231-257.
56. Perez S.G., Zavala M.S., Arias L.G., Ramos M.L. Anti-inflammatory activity of some essential oils // *J. Essent. Oil Res.* – 2011. – Vol. 23. – P. 38-44.
57. Peters-Golden M., Henderson W.R. Leukotrienes // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1841-1854.
58. Rayet B., Gélina C. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer // *Oncogene*. – 2015. – Vol. 18. – P. 6938-6947.
59. Rider P., Carmi Y., Voronov E., Apte R.N. Interleukin-1 // *Semin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 430-438.
60. Riedel R., Marrassini C., Anesini C., Gorzalczy S. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Urera aurantiaca* // *Phytother. Res.* – 2015. – Vol. 29. – P. 59-66.
61. Rock K.L., Lai J.J., Kono H. Innate and adaptive immune responses to cell death // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 243. – P. 191-205.
62. Rosa L.H., Souza-Fagundes E.M., Machado K.M.G. et al. Cytotoxic immunosuppressive and trypanocidal activities of agrocybin a polyacetylene produced by *Agrocybe perfecta* (Basidiomycota) // *Wld J. Microb. Biot.* – 2006. – Vol. 22. – P. 539-545.
63. Rtibi K., Jabri M.A., Selmi S. et al. *Ceratonia siliqua* leaves exert a strong ROS scavenging effect in human neutrophils inhibit myeloperoxidase in vitro and protect against intestinal fluid and electrolytes secretion in rats // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 65483-65493.
64. Rtibi K., Selmi S., Jabri M.A. et al. Effects of aqueous extracts from *Ceratonia siliqua* L. pods on small intestinal motility in rats and jejunal permeability in mice // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 44345-44353.
65. Sabat R. IL-10 family of cytokines // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2010. – Vol. 21. – P. 315-324.
66. Sharopov F., Braun M.S., Gulmurodov I. et al. Antimicrobi-

- al antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils of selected aromatic plants from Tajikistan // Foods. – 2015. – №4. – P. 645-653.
67. Shin J.H., Ryu J.H., Kang M.J. et al. Short-term heating reduces the anti-inflammatory effects of fresh raw garlic extracts on the LPS-induced production of NO and pro-inflammatory cytokines by downregulating allicin activity in RAW 264.7 macrophages // Food Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 58. – P. 545-551.
68. Silva R.O., Salvadori M.S., Sousa F.B. et al. Evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of myrtenol a plant-derived monoterpene alcohol in mice // Flavour Fragr. J. – 2014. – Vol. 29. – P. 184-192.
69. Thao N.P., Luyen B.T.T., Koo J.E. et al. In vitro anti-inflammatory components isolated from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis* (Lour.) Rafarin // Pharm. Biol. – 2016. – Vol. 54. – P. 588-594.
70. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: Agrocycin (PubChem CID 11004). Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Agrocycin#section=Top> (accessed on 30 September -2016).
71. Umar M.I., Asmawi M.Z., Sadikun A. et al. Multi-constituent synergism is responsible for anti-inflammatory effect of *Azadirachta indica* leaf extract // Pharm. Biol. – 2014. – Vol. 52. – P. 1411-1422.
72. Uto T., Tung N.H., Taniyama R. et al. Anti-inflammatory activity of constituents isolated from aerial part of *Angelica acutiloba* kitagawa // Phytother. Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 1956-1963.
73. Vallianou N.G., Gounari P., Skourtis A. et al. Honey and its anti-inflammatory anti-bacterial and anti-oxidant properties // Gen. Med. – 2014. – №2. – P. 228-233.
74. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers // Nat. Immun. – 2012. – №13. – P. 722-728.
75. Waisman A., Liblau R.S., Becher B. Innate and adaptive immune responses in the CNS // Lancet Neurol. – 2015. – №14. – P. 945-955.
76. Walker J., Reichelt K.V., Obst K. et al. Identification of an anti-inflammatory potential of *Eriodictyon angustifolium* compounds in human gingival fibroblasts // Food Funct. – 2016. – №7. – P. 3046-3055.
77. Yaghoobi R., Kazerouni A., Kazerouni O. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: A review. Jundishapur // J. Nat. Pharm. Prod. – 2013. – Vol. 8. – P. 100-104.
78. Yesilada E., Tanaka S., Sezik E., Tabata M. Isolation of an anti-inflammatory principle from the juice of *Ecballium elaterium* // J. Nat. Prod. – 2016. – Vol. 51. – P. 504-508.
79. Yesilada E., Tanaka S., Tabata M. Sezik E. Anti-inflammatory effects of the fruit juice of *Ecballium elaterium* on edemas in mice // Phytother. Res. – 2015. – №3. – P. 75-76.
80. Zakaria Z.A., Sulaiman M.R., Arifah A.K. et al. The anti-inflammatory and antipyretic activities of *Corchorus olitorius* in rats // J. Pharm. Toxicol. – 2016. – №1. – P. 139-146.
81. Zelova H., Hosek J. TNF-signalling and inflammation: interactions between old acquaintances // Inflamm. Res. – 2013. – Vol. 62. – P. 641-651.
82. Zindequist U., Niedermeyer T.H.J., Jülich W.D. The pharmacological potential of mushrooms // Evid. Based Complement. Altern. Med. – 2005. – Vol. 2. – P. 285-299.

ПРИРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Абдувалиев А.А., Хакимов З.З., Рахманов А.Х.

Изучение специальной литературы показало, что многие соединения, полученные из натуральных продуктов, обладают сильными противовоспалительными свойствами. Такие природные соединения и препараты на их основе исследуются и в нашей республике. Глицирам, Конварен, Лесбохол – вот неполный список лекарственных противовоспалительных растительных препаратов, разработанных в Узбекистане. Хотя способность к очистке чистых противовоспалительных соединений, экстрагированных из натуральных продуктов, кажется сложной задачей, экстракты и чистые соединения натуральных продуктов могут по-прежнему открывать новые свойства для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: природные соединения, противовоспалительная активность, маркеры воспаления, цитокины, флавоноиды.

