

UDC 615.015.4:582.944

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A NEW INVESTIGATED SUBSTANCE IN LABORATORY ANIMALS

Azamatov A.,*PhD, senior researcher at the Department of pharmacology and toxicology of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan***Aytmuratova U.,***Basic doctoral student of the Department of pharmacology and toxicology of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan***Bekmurzayeva N.,***Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute***Botirov R.,***PhD, senior researcher of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan***Muydinova D.,***Leading manager of the Laboratory of Pharmacological and Toxicological Research. State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"***Karimov S.,***Head of the Vivarium State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"***Ergashova M.,***Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacological and Toxicological Research. State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"***Sadykov A.,***Doctor of Technical Sciences, Professor, leading researcher of the Experimental and Technological Laboratory of the ICPS AS.Uz.***Sagdullayev Sh.***Doctor of Technical Sciences, Academician Head of the Technology Department of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ИССЛЕДУЕМОГО ВЕЩЕСТВА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Азаматов А.А.*PhD, стар. науч. сотр. отдела Фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз***Айтмуратова У.К.***базовый докт. отдел Фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз***Бекмурзаева Н.Б.***ассистент, Ташкентского фармацевтического института. г. Ташкент***Ботиров Р.А.***PhD, стар. науч. сотр. экспериментально -технологической лаборатории Институт химии растительных веществ АН РУз, г. Ташкент***Муйдинова Д.Д.***Ведущий менеджер лаборатории фармако-токсикологических исследований Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции"***Каримов С.Т.***Заведующий виварием Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции"***Эргашова М.Ж.***доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармако-токсикологических исследований***Садиков А.З.***доктор технических наук, профессор. вед. науч. сотрудник экспериментально-технологической лаборатории Институт химии растительных веществ АН РУз***Сагдуллаев Ш.Ш.***доктор технических наук, академик. зав. отделом технологий Институт химии растительных веществ АН РУз*<https://doi.org/10.5281/zenodo.17493477>

Abstract

This study investigated the anti-inflammatory activity of polysaccharides derived from *Capparis spinosa* L. buds in laboratory animals. The experiments were conducted using a model of serotonin-induced aseptic arthritis in non-pedigree male albino rats. The test substances were administered orally at doses ranging from 25.0 to 200.0 mg/kg, and their efficacy was compared with the non-steroidal anti-inflammatory drug Dicloberl retard.

The obtained results demonstrated that the efficacy of the polysaccharides from *Capparis spinosa* L. buds is directly dose-dependent, with all administered doses showing significant anti-inflammatory effects. The optimal therapeutic action was observed in the 100.0-150.0 mg/kg range, where the results were equivalent to, and in some instances superior to, the efficacy of the reference drug Dicloberl retard. In long-term observations (10 days), the anti-inflammatory activity of the polysaccharides remained at a high level.

The research findings provide a scientific basis for the potential development of new, effective, and relatively safe natural anti-inflammatory drugs based on polysaccharides from *Capparis spinosa* L. buds.

Аннотация

В данном исследовании изучалась противовоспалительная активность полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., на лабораторных животных. Эксперименты проводились на основе модели асептического артрита, индуцированного серотонином, у беспородных белых крыс-самцов. Исследуемые вещества вводили перорально в диапазоне доз 25.0-50.0-100.0-150.0-200.0 мг/кг, и их эффективность сравнивали с нестероидным противовоспалительным препаратом Диклоберл ретард.

Полученные результаты показали, что эффективность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. находится в прямой зависимости от дозы, при этом во всех примененных дозах наблюдалась значительная противовоспалительная эффективность. Оптимальное терапевтическое действие отмечалось в диапазоне 100.0-150.0 мг/кг, причем эти показатели были равны или в некоторых случаях превышали эффективность референсного препарата Диклоберл ретард. При долгосрочных наблюдениях (10 дней) противовоспалительная активность полисахаридов сохранялась на высоком уровне.

Результаты исследования научно обосновывают возможность разработки новых, эффективных и относительно безопасных природных противовоспалительных препаратов на основе полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L.

Keywords: *Capparis spinosa* L., polysaccharides, serotonin-induced arthritis, Dicloberl retard, anti-inflammatory activity.

Ключевые слова: *Capparis spinosa* L., полисахариды, серотонин-индуцированный артрит, Диклоберл ретард, противовоспалительная активность.

В настоящее время воспалительные заболевания представляют собой одну из наиболее важных и актуальных проблем для глобальной системы здравоохранения. Согласно эпидемиологическим данным, ревматоидный артрит, остеоартрит, спондилоартрит, подагра и другие ревматологические заболевания входят в число ведущих причин инвалидности во всем мире [1]. Хроническое течение этих заболеваний, потеря трудоспособности пациентов и нарушение их социальной адаптации создают значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Поэтому потребность в эффективных и безопасных противовоспалительных лекарственных средствах остается высокой.

Основную группу противовоспалительных лекарственных средств, широко используемых в медицинской практике, составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Среди них ибупрофен, напроксен, диклофенак, мелоксикам и другие препараты широко применяются в качестве средств первого выбора для симптоматического лечения. Эти препараты уменьшают боль, снижают отек тканей и подавляют воспаление путем ингибирования биосинтеза простагландинов. Их высокая эффективность доказана в клинических наблюдениях, что обуславливает их широкое применение [2].

Однако длительное применение НПВП значительно увеличивает риск нежелательных эффектов

со стороны желудочно-кишечного тракта (язвы слизистой желудка и кишечника, кровотечения), почек и сердечно-сосудистой системы. Поэтому часто рекомендуется их совместное применение с ингибиторами протонной помпы [2].

Глюкокортикоиды также широко используются в клинической практике и эффективны для краткосрочного симптоматического контроля. Хотя они являются мощными противовоспалительными средствами, их длительное применение ограничено серьезными побочными эффектами, такими как остеопороз, гипергликемия, артериальная гипертензия, иммуносупрессия [3].

В последние годы в широкую клиническую практику внедряются основные болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БПВП), включая метотрексат, сульфасалазин, а также биологические агенты (ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) и новые таргетные препараты (ингибиторы ЯКК). Эти препараты играют важную роль в глубоком подавлении воспалительного процесса, непосредственном воздействии на патогенетические механизмы заболевания, улучшении качества жизни пациентов и снижении инвалидности [4,5].

Вместе с тем, эти препараты также имеют ограничивающие факторы, такие как высокая стоимость, профиль безопасности, требующий фармаконадзора, а в некоторых случаях наличие отсроченных нежелательных явлений. По результатам дополнительных научно-исследовательских работ,

проведенных фармакологами нашего института, было установлено, что субстанция полисахаридов, полученная из бутонов и незрелых плодов *Capparis spinosa* L., проявляет ряд видов биологической активности [6-8]. Это открывает возможность разработки более безопасных и эффективных альтернативных средств по сравнению с традиционными препаратами.

Актуальность темы: В целом, противовоспалительные препараты имеют решающее значение в медицинской практике, предлагая широкий спектр терапевтических возможностей — от симптоматического облегчения до модификации течения заболевания. Однако из-за существующих ограничений поиск препаратов нового поколения и биологически активных веществ природного происхождения остается актуальным направлением для фармакологии и клинической медицины.

Экспериментальная часть: Для оценки противовоспалительной активности изучаемых веществ опыты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой тела 200-220 г. Животные содержались в условиях вивария в Отделе фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан в соответствии со стандартными требованиями: обеспечен естественный 12/12-часовой световой цикл, температура в помещении поддерживалась на уровне $22 \pm 2^\circ\text{C}$, животные имели неограниченный доступ к чистой питьевой воде и сбалансированному лабораторному корму. До начала исследования животные прошли 10-дневный период адаптации (акклиматизации).

Выбор доз, методы их применения и экспериментальный дизайн осуществлялись на основе «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [9]. Все эксперименты проводились при строгом соблюдении международных биоэтических норм, в частности, на основе требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [10].

Для вызывания воспалительного процесса в качестве флогогенного агента был выбран 1% раствор серотонина. Серотонин является ключевым медиатором на начальной стадии воспаления, усиливает высвобождение эндогенных медиаторов, таких как гистамин, простагландины и брадикинин, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, экссудации и активации пролиферативных процессов. Эти свойства позволяют использовать модель воспаления, индуцированную серотином, в качестве важной экспериментальной модели для оценки эффективности противовоспалительных препаратов.

В дизайне эксперимента в область правой задней лапы животных подошвенно вводили 0,1 мл 1% раствора серотонина [11,12]. В результате наблюдалась острая воспалительная реакция, что позволило оценить эффективность исследуемых веществ. Животные были случайным образом распределены на три группы:

⌘ Контрольная группа — крысы, получавшие 0,9% раствор NaCl;

⌘ Группа референсного препарата — крысы, получавшие перорально Диклоберл ретард (пролонгированная форма диклофенака натрия, производство России) в дозах 8,0-10,0 мг/кг;

⌘ Опытная группа — крысы, получавшие интрагастрально полисахариды из бутонов *Capparis spinosa* L. в дозах 25,0-50,0-100,0-150,0-200,0 мг/кг.

Исследуемые вещества вводили за 60 минут до введения флогогенного агента. Степень отека оценивали с помощью онкометрического метода, основанного на изменении объема правой задней лапы животных. Объем лапы измеряли до вызывания воспаления (исходный показатель), а также через 180 минут, 5 дней и 10 дней после введения агента.

На основе полученных показателей определялись различия между контрольной и опытными группами, оценивалась зависимость противовоспалительной активности исследуемых веществ от дозы. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2019 и GraphPad Prism 9.0, различия сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, и значение $p < 0,05$ считалось достоверным [13].

Полученные результаты и их обсуждение: Противовоспалительная активность полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., оценивалась на модели асептического артрита, остро спровоцированного серотином ($n=6$). Эта модель является одной из классических экспериментальных систем, позволяющих глубоко изучить нейрогенные и медиатор-зависимые механизмы воспаления. Результаты экспериментов сравнивались с нестероидным противовоспалительным средством — Диклоберл ретард (пролонгированная форма диклофенака натрия).

У животных контрольной группы после подошвенного введения серотонина среднее увеличение объема лапы составило 42,5%. Этот показатель подтверждает активное течение воспалительного процесса, обусловленное массивным выбросом эндогенных медиаторов — гистамина, простагландинов и брадикинина под действием серотонина.

Референсный препарат Диклоберл ретард (8,0-10,0 мг/кг перорально) показал значительное противовоспалительное действие, снизив степень отека лапы до 20,7-22,3%. Этот результат подтвержден показателем противовоспалительной активности, составившим 47,5-51,2%. Данный показатель демонстрирует высокую терапевтическую эффективность препарата и обоснованность выбора модели.

Сумма полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. была испытана в дозах 25,0-50,0-100,0-150,0-200,0 мг/кг. Вещество в малых дозах 25,0-50,0 мг/кг проявило значительный противовоспалительный эффект: активность составила 35,2% и 39,5% соответственно. Этот результат показывает дозозависимое ступенчатое усиление фармакологического действия полисахаридов.

В средней дозе 100,0 мг/кг вещество повысило противовоспалительную активность до 45,1%, что

означает приближение к показателям референсного препарата Диклоберл ретард. Наивысшая эффективность наблюдалась при дозе 150,0 мг/кг, проявив активность 53,8%. Этот показатель несколько превзошел результаты Диклоберла ретард, что свидетельствует о высоком фармакодинамическом потенциале полисахаридов. Также значительный эффект был зарегистрирован при дозе 200,0 мг/кг – 52,2%, однако наблюдалось некоторое снижение эффективности. Это явление может быть связано с биохимическим метаболизмом полисахаридов при высокой дозе или активацией компенсаторных механизмов.

Установлена зависимость противовоспалительного действия полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. от вводимой дозы. Оптимальная эффективность вещества наблюдалась в диапазоне 100,0-150,0 мг/кг, при этих дозах вещество проявляло активность, равную или превышающую результаты классического нестероидного противовоспалительного препарата – Диклоберла ретард. Согласно результатам статистического анализа, все основные показатели достоверно отличались от контрольной группы (*P=0.05). Полученные экспериментальные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Изучение противовоспалительной активности полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. в сравнении с Диклоберл ретард на модели артрита, вызванного серотонином, у крыс (n=6)

№	Вещество	Доза мг/кг	Средний объем лапы, мл		Увеличение объема лапы по сравнению с нормой		Противовоспалительная активность %
			В нормальном состоянии	Через 3 часа после введения серотонина	мл	%	
1	Контроль (серотонин) 1.0% 0.1 мл)	0.2 мл 0.9% NaCl	1.08±0.5	1.54±1.2	0.46±0.8	42.5	-
2	Диклоберл ретард	8.0	1.03±0.6	1.26±1.6	0.23±0.6	22.3	47.5
		10.0	1.01±0.7	1.22±1.4	0.21±0.7	20.7	51.2
3	Полисахариды, полученные из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.09±0.3	1.39±1.5	0.30±0.9	27.5	35.2
		50.0	1.05±0.5	1.32±1.3	0.27±0.4	25.7	39.5
		100.0	1.03±0.8	1.27±1.8	0.24±0.7	23.3	45.1
		150.0	1.02±0.2	1.22±1.7	0.20±0.5	19.6	53.8
		200.0	1.08±0.7	1.30±1.6	0.22±0.7	20.3	52.2

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента показали, что противовоспалительная активность полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., зависит от вводимой дозы, и было установлено, что при некоторых концентрациях их действие близко к эффекту классических нестероидных противовоспалительных средств. Это указывает на то, что они могут быть применены в медицинской практике в качестве перспективного лекарственного средства природного происхождения.

В следующем эксперименте изучалась противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. на моделях экспериментальных животных с острым воспалением, индуцированным каррагенином, путем перорального введения веществ в течение 5 дней.

На модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс (n=6) изучалась противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. Полученные результаты сравнивали с препаратом Диклоберл ретард, см. приложение 2.

У животных контрольной группы увеличение объема лапы составило 37.2%, что свидетельствует об активном течении воспалительного процесса. У животных, получавших Диклоберл ретард, отек лапы уменьшился до 14.5-17.3%, а противовоспалительная активность составила от 53.4% до 61.0%. Эти результаты подтверждают эффективность препарата.

Противовоспалительная активность полисахаридов, выделенных из бутонов *Capparis spinosa* L., изучалась при введении в дозах 25.0, 50.0, 100.0, 150.0 и 200.0 мг/кг. При введении наименьшей дозы 25.0 мг/кг противовоспалительная активность у подопытных животных составила 43.8%, и наблюдалось усиление эффекта с увеличением дозы. При введении вещества в дозе 100.0 мг/кг активность достигла 52.9%, а доза 150.0 мг/кг показала максимальный результат в 56.4%, что очень близко к показателям Диклоберл ретард. При введении вещества в дозе 200.0 мг/кг противовоспалительная активность составила 50.2%. Полученные экспериментальные данные представлены в таб

Таблица 2.

Сравнение противовоспалительной активности полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. при пероральном введении в течение 5 дней на модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс с референтным препаратом Диклоберл ретард (n=6).

№	Вещество	Доза мг/кг	Средний объем лапы, мл		Увеличение объема лапы по сравнению с нормой		Противовоспалительная активность %
			В нормальном состоянии	Через 5 дней после введения серотонина	мл	%	
1	Контроль (сератонин) 1.0% 0.1 мл)	0.2 мл 0.9% NaCl	1.02±0.7	1.40±1.1	0.38±0.7	37.2	-
2	Диклоберл ретард	8.0	0.98±0.3	1.15±1.3	0.17±0.5	17.3	53.4*
		10.0	1.03±0.5	1.18±1.5	0.15±0.8	14.5	61.0*
3	Полисахариды, полученные из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.05±0.8	1.27±1.7	0.22±0.6	20.9	43.8
		50.0	1.02±0.4	1.22±1.1	0.20±0.4	19.6	47.3
		100.0	0.97±0.6	1.14±1.0	0.17±0.9	17.5	52.9*
		150.0	1.05±0.5	1.22±1.4	0.17±0.7	16.2	56.4*
		200.0	1.06±0.3	1.25±1.6	0.19±0.4	18.5	50.2*

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Таким образом, было установлено, что полисахариды, полученные из бутонов *Capparis spinosa* L., оказывают значительное противовоспалительное действие, и их эффективность близка к классическим нестероидным противовоспалительным препаратам. В частности, дозы 100.0-150.0 мг/кг являются фармакологически перспективными и открывают возможность их использования в будущем для разработки новых противовоспалительных лекарственных препаратов на основе натурального растительного сырья.

В следующем эксперименте на модели артрита, индуцированного каррагенином у крыс (n=6), изучалась долгосрочная (10 дней) противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. Полученные результаты сравнивали с препаратом Диклоберл ретард.

У животных контрольной группы увеличение объема лапы составило 29.4%, что свидетельствует

о сохранении воспалительного процесса на высоком уровне. При введении референтного препарата Диклоберл ретард в дозах 8.0-10.0 мг/кг отек лапы значительно уменьшился до 9.7-12.2%, а противовоспалительная активность составила 58.5-67.0%. Это подтверждает сильное терапевтическое действие препарата.

Противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. изучалась при введении в дозах 25.0, 50.0, 100.0, 150.0 и 200.0 мг/кг. При введении вещества в дозе 25.0 мг/кг противовоспалительная активность составила 54.7%, тогда как при введении в дозе 100.0 мг/кг этот показатель возрос до 64.9%. Наивысший результат наблюдался у подопытных животных, получавших вещество в дозе 150.0 мг/кг – 71.0%, что продемонстрировало эффективность даже выше, чем у Диклоберл ретард. При введении в дозе 200.0 мг/кг активность составила 64.9%. Результаты эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Сравнение противовоспалительной активности полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. при пероральном введении в течение 10 дней на модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс с референтным препаратом Диклоберл ретард (n=6).

№	Вещество	Доза мг/кг	Средний объем лапы, мл		Увеличение объема лапы по сравнению с нормой		Противовоспалительная активность %
			В нормальном состоянии	Через 10 дней после введения серотонина	мл	%	
1	Контроль (сератонин) 1.0% 0.1 мл)	0.2 мл 0.9% NaCl	1.02±0.7	1.32±1.5	0.30±0.9	29.4	-
2	Диклоберл ретард	8.0	0.98±0.3	1.10±1.1	0.12±0.5	12.2	58.5
		10.0	1.03±0.5	1.13±1.6	0.10±0.7	9.7	67.0
3	Полисахариды, полученные из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.05±0.8	1.19±1.4	0.14±0.6	13.3	54.7
		50.0	1.02±0.4	1.15±1.2	0.13±0.8	12.7	56.8
		100.0	0.97±0.6	1.07±1.5	0.10±0.9	10.3	64.9
		150.0	1.05±0.5	1.14±1.7	0.09±0.7	8.5	71.0
		200.0	1.06±0.3	1.17±1.3	0.11±0.8	10.3	64.9

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Результаты экспериментов показывают, что эффект полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., зависит от вводимой дозы, при этом оптимальная эффективность наблюдается в диапазоне 100.0-150.0 мг/кг. Это свидетельствует о том, что полисахариды из бутонов *Capparis spinosa* L. обладают долгосрочной противовоспалительной активностью, и их эффект может быть близок или даже превышать уровень классических нестероидных противовоспалительных средств.

Заключение: Результаты проведенного исследования доказали, что полисахариды, полученные из бутонов *Capparis spinosa* L., обладают значительной противовоспалительной активностью. Эксперименты, проведенные на модели артрита, индуцированного с помощью каррагенина, показали, что противовоспалительная активность полисахаридов растений зависит от вводимой дозы, увеличиваясь или уменьшаясь в зависимости от нее, при этом было отмечено, что оптимальная эффективность вещества находится в диапазоне 100.0–150.0 мг/кг.

Результаты скринингового (180-минутного), среднесрочного (5-дневного) и долгосрочного (10-дневного) введения испытуемого вещества показали, что противовоспалительная эффективность полисахаридов близка к показателям классического нестероидного противовоспалительного препарата – Диклоберл ретард, а в некоторых случаях даже выше его. В частности, при дозе 150.0 мг/кг была зафиксирована наивысшая эффективность – до 71.0%, что продемонстрировало активность выше показателей референтного препарата.

Вместе с тем, то, что полисахариды получают из натурального растительного сырья, свидетельствует об их безопасности, а значительное противовоспалительное действие является основанием рассматривать их в качестве одной из перспективных областей в фармакологии в качестве новой биоактивной субстанции. Полученные научные результаты научно обосновывают возможность разработки новых эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов на основе *Capparis spinosa* L.

Данные научно-исследовательские работы выполнены в рамках бюджетного проекта Института.

Список литературы:

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis. – *The Lancet*. – 2020. – Т. 396, №10258. – S. 1204–1222. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Lanás Á., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y., García S., Bujanda L., Calvet X. et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. – *Gastroenterology*. – 2015.

– Т. 149, №4. – S. 959–968. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.026>.

3. Buttgerit F., Bijlsma J. W. J., Strehl C., Némethová A., Balogh E., Grieb G. et al. Current and emerging glucocorticoid therapies. – *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – Т. 16. – S. 239–250. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0374-9>.

4. Smolen J. S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. – *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Т. 82, №1. – S. 3–18. – DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222125>.

5. Fraenkel L., Bathon J. M., England B. R., St. Clair E. W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. – *Arthritis Care & Research*. – 2021. – Т. 73, №7. – S. 924–939. – DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.

6. Bekmurzayeva N.B., Botirov R.A., Azamatov A.A., Tursunkhodzhaeva F.M., Aytbayeva A.B., Sadykov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh. / Anti-inflammatory, antihypoxant and antioxidant activity of products isolated from caper cultivated in Uzbekistan // *The Bioscan* 19(2): 75-80, 2024. doi.org/10.63001/tbs.2024.v19.i02.pp75-80

7. N.B.Bekmurzayeva, R.A.Botirov, A.A.Azamatov, F.M.Tursunkhodzhaeva A.Z.Sadykov, Sh.Sh.Sagdullayev, R.K.Sultanova / Biologically active products with anticoagulant and blood glucose regulating effects from *Capparis spinosa* L. cultivated in Uzbekistan // *Biochem. Cell. Arch. Vol. 24, Suppl. 1*, pp. 3639-3646, 2024. DOI: <https://doi.org/10.51470/bca.2024.24.1-S.3639>.

8. Ю.П. Мирзаев, Э.М.Ружимов, Р.А.Ботиров, Г.Э.Саидова, А.З.Садиков Ш.Ш.Сагдуллаев / Фармакологическое исследование экстракта бутонов и цветков *Capparis spinosa* L. // *Universum: химия и биология электрон. научн. журн.* 2023. №3(105). № 41 Физиология. С. 26-32.

9. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М: ГрифиК, 2012.-944 с

10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. 47 p. Official Journal of the European Union, 2010.

11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

12. Стефанова А.В. «Доклинические исследования лекарственных средств», Киев 2002, Часть I, с. 579.

13. GraphPad rasmiy qo‘llanmasi: “Introduction to Statistics with GraphPad Prism” bioinformat