

UDK 547.587:615.276

BENZOAT KISLOTASINING YANGI HOSILASI DBS-1 NING YALLIG‘LANISHGA QARSHI FAOLLIGI

Maxsumov Sh.M**Djanayev G‘.Yu**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti Farmakologiya kafedrası

Annotatsiya: Mazkur ish **benzoat kislotasining yangi hosilasi DBS-1** ning yallig‘lanish jarayonining turli fazalariga, xususan ekssudativ va proliferativ fazalarga ta‘sirini o‘rganishga bag‘ishlangan. Hayvonlar ustida o‘tkazilgan eksperimental tadqiqotlar natijasida preparatning yallig‘lanishga qarshi samaradorligi aniqlandi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, DBS-1 yallig‘lanish jarayonida paydo bo‘ladigan to‘qimalardagi shish va eksudat yig‘ilishini sezilarli darajada kamaytiradi hamda proliferativ fazada to‘qima regeneratsiyasi va tiklanish jarayonini rag‘batlantiradi. Ushbu topilmalar DBS-1ning yallig‘lanishga qarshi faoliyati yuqori bo‘lishi va past toksiklikka ega ekanligini tasdiqlaydi, bu esa uni yangi farmakologik agent sifatida qo‘llash istiqbollari mavjudligidan dalolat beradi.

Kalit so‘zlar: yallig‘lanish, yallig‘lanishga qarshi preparat, antiekssudativ va antiproliferativ ta‘sir.

Kirish

Hozirgi kunda klinik tibbiyot yallig‘lanish jarayoni patogenezida yetakchi o‘rin tutadigan ko‘plab kasalliklarni davolash hamda ularning oldini olish maqsadida turli farmakologik sinflarga mansub yallig‘lanishga qarshi dori vositalarining keng

assortimentiga ega. Shunga qaramay, amaliyotda qo'llanilayotgan preparatlarning aksariyati klinitsistlar talablariga to'liq javob bermaydi, chunki ularning terapevtik samaradorligi yetarli darajada yuqori emas yoki uzoq muddatli qo'llanilganda turli nojo'ya ta'sirlar hamda og'ir asoratlarning rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Zamonaviy ilmiy adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar steroid yallig'lanishga qarshi vositalarga nisbatan nojo'ya ta'sirlarning kamroq uchrashi va ularning yengilroq kechishi bilan tavsiflanadi. Shu bois, nosteroid tuzilishga ega bo'lgan turli sinf birikmalari orasidan yuqori farmakologik faollik va past toksiklikka ega bo'lgan yangi yallig'lanishga qarshi preparatlarni izlash, sintez qilish va ularning biologik xususiyatlarini o'rganish dolzarb ilmiy-amaliy vazifa hisoblanadi [1–4].

Ishning maqsadi.

Benzoat kislotasining yangi hosilasi DBS-1ning aseptik artritlarning turli modellari sharoitida yallig'lanishga qarshi faolligini, shuningdek uning yallig'lanishning ekssudativ va proliferativ fazalariga ta'sirini voltaren, indometatsin va butadion kabi ma'lum yallig'lanishga qarshi vositalar bilan qiyoslab o'rganish.

Tadqiqot materiali va usullari.

Preparat oq rangli kukun bo'lib, organik erituvchilarda yaxshi eriydi.

Tadqiqotlar tana massasi 150–200 g bo'lgan oq kalamushlarda o'tkazildi. Taqqoslash uchun yallig'lanishga qarshi ma'lum preparatlar qo'llanildi: voltaren (10 mg/kg), indometatsin (15 mg/kg) va butadion (100 mg/kg).

Preparatning yallig'lanishga qarshi ta'siri formalin, karragenin, serotonin, gistamin va dekstran chaqirgan artritlarning keng tarqalgan modellarida o'rganildi. Flogogen moddalar 0,1 ml miqdorda kalamushlarning to'piq bo'g'imi aponevrozining orqa yuzasiga yuborildi [5,6,7,8].

Preparatlarning yallig'lanishga qarshi faolligi nazorat va tajriba hayvonlari panjalarining hajmi o'rtasidagi farq asosida baholandi. Tadqiq etilayotgan preparat 3% kraxmal kleysteri asosidagi suspenziya ko'rinishida flogogen moddalar yuborilishidan 48,

24 va 2 soat oldin 50, 100 va 150 mg/kg dozada peroral yo‘l bilan berildi. Nazorat guruhidagi hayvonlar esa xuddi shunday hajmda kraxmal kleysterini qabul qildi. Panjalar hajmi flogogen agent turiga qarab turli vaqt oralig‘ida o‘lchandi.

Ma‘lumki, eksperimental peritonitda yallig‘lanishning ekssudativ fazasi aniqroq namoyon bo‘ladi va uning rivojlanish darajasi peritoneal suyuqlik miqdori bilan belgilanadi. Shu sababli, tekshirilayotgan preparatning antiekssudativ ta‘sirini to‘liq baholash maqsadida kalamushlar qorin bo‘shlig‘iga 1 ml 0,2% kumush nitrat eritmasi yuborilganda ekssudativ suyuqlik miqdoriga ta‘siri o‘rganildi. Preparat kumush nitrat yuborilishidan 48, 24 va 2 soat oldin peroral ravishda berildi. Yallig‘lanishga qarshi faollik nazorat va tajriba guruhlaridagi ekssudat miqdori o‘rtasidagi farq orqali baholandi.

Preparatning yallig‘lanishning ekssudativ va proliferativ fazalariga ta‘siri “paxta sharchalari” usuli yordamida tekshirildi. Preparat implantatsiyadan oldin va implantatsiyadan keyin 7 kun davomida kuniga bir marta yuborildi. 8-kuni hayvonlar so‘yildi, paxta sharchalari chiqarib olindi va avval nam holatda tortildi, so‘ngra 70 °C haroratda doimiy massaga qadar quritilib, quruq holatda yana tortildi.

Preparatning ekssudativ va proliferativ jarayonlarga bir vaqtda ta‘sirini o‘rganish uchun Selye tomonidan taklif etilgan usul qo‘llanildi (kalamushning orqa terisi ostidagi havo xaltachasiga ta‘sirlovchi modda yuborilgach, cho‘ntaksimon granuloma hosil bo‘ladi). Tadqiq etilayotgan preparat 50, 100 va 150 mg/kg dozada 7 kun davomida kuniga bir marta peroral yo‘l bilan berildi. 8-kuni cho‘ntaksimon granuloma ajratib olindi, ekssudat shprints yordamida so‘rib olindi, doimiy massaga qadar tortildi, quruq holatda yana tortildi, xaltachadagi ekssudat hajmi va undagi umumiy oqsil miqdori aniqlandi [6,7].
Tadqiqot natijalari va ularning muhokamasi

Tadqiq etilayotgan preparatning yallig‘lanishga qarshi ta‘sirini o‘rganish natijalari uning turli aseptik artritlar sharoitida yuqori faollikka ega ekanligini ko‘rsatdi. Jumladan, preparat kichik dozalardan boshlab formalin chaqirgan artrit kechishini sezilarli darajada susaytirdi. Preparat 50 mg/kg dozada yallig‘lanish jarayonining rivojlanishini 40,9 % ga

to'xtatdi, doza 100 va 150 mg/kg gacha oshirilganda esa ta'sirning sezilarli kuchayishi kuzatildi — mos ravishda 47,9 % va 52,8 %.

Formalindan kelib chiqqan shish modelida voltaren shish rivojlanishini 38,4 % ga, indometatsin — 36,1 % ga, butadion esa — 27,3 % ga susaytirdi. Demak, tadqiq etilayotgan preparat yanada yuqori faollikka ega bo'lib, voltaren va indometatsinni o'rtacha 1,3 baravar, butadionni esa o'rtacha 1,9 baravar ortda qoldirdi.

Preparat karragenin, serotonin, gistamin va dekstran chaqirgan yallig'lanish modellarida ham yuqori darajadagi yallig'lanishga qarshi faollikni namoyon etdi (1-jadval).

**DBS-1, voltaren, indometatsin va butadionning turli flogogen agentlar
chaqirgan yallig'lanishlarga ta'siri (P < 0,05 da) 1-jadval**

Preparat	Doza, mg/kg	Guruhdagi hayvonlar soni	Yallig'lanishni ingibir qilish (% da)				
			Form aldegid	Karra genan	Serot onin	Gista min	Dekstr an
DBS-1	50	10	40,9	39,1	38,0	37,3	36,2
DBS-1	100	10	47,9	46,3	46,1	45,4	44,1
DBS-1	150	10	52,8	51,9	50,3	50,8	49,8
Voltaren	10	10	38,4	40,9	38,2	39,4	38,2
Indometatsin	15	10	36,1	35,3	33,4	35,8	35,6
Butadion	100	10	27,3	28,1	25,0	26,9	26,1

DBS-1 preparatining antiekssudativ ta'siri

DBS-1 preparatining antiekssudativ ta'siri eksperimental peritonit va “paxta sharchalari” modellarida o'rganildi.

Aniqlanishicha, nazorat guruhidagi hayvonlarda kumush nitrat yuborilgandan so'ng ekssudativ suyuqlik miqdori o'rtacha $2,3 \pm 0,04$ ml ni tashkil etdi. Preparatni oldindan

qabul qilgan kalamushlarda esa ushbu ko'rsatkich ancha past bo'ldi. Xususan, preparat 50 mg/kg dozada yuborilganda peritoneal suyuqlik miqdori o'rtacha $1,4 \pm 0,02$ ml ni, 100 va 150 mg/kg dozalarda esa mos ravishda $1,31 \pm 0,03$ ml va $1,25 \pm 0,04$ ml ni tashkil etdi.

Shunday qilib, preparat 50 mg/kg dozada ekssudativ suyuqlik hosil bo'lishini 39,1 % ga, 100 mg/kg dozada — 43,1 % ga va 150 mg/kg dozada — 45,7 % ga kamaytirdi. Peritoneal suyuqlik hosil bo'lishi ma'lum yallig'lanishga qarshi preparatlar ta'sirida ham susaydi. Xususan, butadion qo'llanilganda peritoneal suyuqlik miqdori nazorat guruhiga nisbatan 26,1 % ga kamaydi, indometatsin va voltaren fonida esa bu ko'rsatkich o'rtacha mos ravishda 32,2 % va 34,8 % ni tashkil etdi (2-jadval).

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, tadqiq etilayotgan preparat ancha yaqqol antiekssudativ faollikka ega bo'lib, ushbu ko'rsatkich bo'yicha butadiondan taxminan 1,7 baravar, indometatsin va voltarendan esa mos ravishda 1,3 va 1,2 baravar ustunlik qiladi.

Keyingi tajribalar seriyasida preparatning kalamushlarga teri ostiga paxta sharchalari implantatsiya qilinganda granuloma hosil bo'lishini tormozlash qobiliyati o'rganildi.

DBS-1, voltaren, indometatsin va butadionning kalamushlarda kumush nitrat chaqirgan aseptik peritonitga ta'siri ($P < 0,05$ da) 2-jadval

Dori vositalari	Hayvonlar soni	Doza, mg/kg	Qorin bo'shlig'idagi ekssudat miqdori, ml da	Ekssudativ ta'sir, % da
Nazorat	10	-	$2,3 \pm 0,04$	0
DBS-1	10	50	$1,4 \pm 0,02$	39,1
DBS-1	10	100	$1,31 \pm 0,03$	43,1
DBS-1	10	150	$1,25 \pm 0,04$	45,7
Voltaren	10	10	$1,5 \pm 0,04$	34,8
Indometatsin	10	15	$1,56 \pm 0,03$	32,2
Butadion	10	100	$1,7 \pm 0,04$	26,1

3-jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, tajribaning 8-kunida nazorat guruhidagi hayvonlarda nam paxta sharchalarining massasi $233,9 \pm 4,42$ mg ni tashkil etgan. Tadqiqot guruhidagi, ya'ni 7 kun davomida preparat peroral ravishda yuborilgan kalamushlarda ushbu ko'rsatkich sezilarli darajada kamaygan. Xususan, preparat 50 mg/kg dozada qo'llanilganda nam sharchalar massasi $179,17 \pm 3,11$ mg ga, 100 mg/kg dozada — $139,64 \pm 3,01$ mg ga, 150 mg/kg dozada esa — $127,7 \pm 2,88$ mg ga teng bo'lgan.

Shunga ko'ra, DBS-1 preparatining faolligi 50 mg/kg dozada 23,4 % ni, 100 va 150 mg/kg dozalarda esa mos ravishda 40,3 % va 45,4 % ni tashkil etdi. Xuddi shunday sharoitlarda voltaren, indometatsin va butadion granulyatsion to'qimaning paxta sharchalari atrofida eksudativ shimilish jarayonini mos ravishda 24,9 %, 22,4 % va 16,5 % ga susaytirdi.

Demak, tadqiq etilayotgan preparat voltaren, indometatsin va butadionga nisbatan yanada yaqqol antiekssudativ ta'sirga ega ekanligi aniqlandi.

**DBS-1, voltaren, indometatsin va butadionning 7 kunlik teri osti
implantatsiyasidan so'ng nam va quruq paxta tamponlari massasining ortishiga**

ta'siri

3-jadval

Dori	Doza, mg/kg	Guruhdagi hayvonlar soni	Granuly atsiya to'qimasi ning nam massasi, mg	Nazoratga nisbatan nam granulyats iya to'qimasi massasini ng kamayishi , % da	Quritgan dan keyin granulya tsiya to'qimasi ning massasi	Quruq granulyatsiya to'qimasi massasining nazorat guruhiga nisbatan kamayishi, % da

Nazorat	-	10	233,9±4, 42	0	33,9±3,1 8	0
DBS-1	50	10	179,17± 3,11 <0,05	23,4	25,12±2, 06 <0,05	25,9
DBS-1	100	10	139,64± 3,01 <0,05	40,3	19,63±2, 01 <0,05	42,1
DBS-1	150	10	127,7±2, 88 <0,05	45,4	17,83±1, 65 <0,05	47,4
Voltaren	10	10	175,66± 3,09 <0,05	24,9	25,15±2, 68 <0,05	25,8
Indometatsin	15	10	181,5±3, 18 <0,05	22,4	26,01±2, 74 <0,05	23,2
Butadion	100	10	195,3±3, 91 <0,05	16,5	28,0±2,9 1 <0,05	17,4

Preparat Selye usuli bo'yicha granuloma rivojlanishiga yaqqol tormozlovchi ta'sir ko'rsatdi. Preparatning 50, 100 va 150 mg/kg dozalardagi ta'siri granulyatsion xaltachaning **nam massasining** mos ravishda 60,1 %, 50,3 % va 47,5 % ga, **quritilgan massasining** esa 48,1 %, 40,8 % va 39,0 % ga kamayishi bilan ifodalandi (4-jadval).

Вольтарен, индометатсин ва бутадийоннинг samaradorligi biroz pastroq bo'ldi. Jumladan, вольтарен granulemalı xaltachaning nam massasini 61,4 % ga, quruq massasini esa 53,5 % ga kamaytirdi. Indometatsin va butadion ta'sirida ushbu ko'rsatkichlar mos

ravishda nam va quruq massa uchun 64,8 % va 56,4 %, hamda 74,3 % va 65,4 % ni tashkil etdi.

4-jadval

DBS-1, voltaren, indometatsin va butadionning Selye usuli bo'yicha ekssudativ yallig'lanishda granulema xaltacha massasiga ta'siri ($P < 0,05$)

Dori	Doza, mg/kg	Guruhdagi hayvonlar soni	Nam xaltaning og'irligi		Quruq xaltaning massasi	
			$\bar{x}$	%	$\bar{x}$	%
Nazorat	-	10	$3,142 \pm 0,1$ 1	100	$2,12 \pm 0,09$	100
DBS-1	50	10	$1,911 \pm 0,0$ 8	60,8	$1,02 \pm 0,04$	48,1
DBS-1	100	10	$1,580 \pm 0,0$ 6	50,3	$0,865 \pm 0,0$ 4	40,8
DBS-1	150	10	$1,486 \pm 0,0$ 5	47,3	$0,827 \pm 0,0$ 3	39,0
Voltaren	10	10	$1,929 \pm 0,0$ 8	61,4	$1,134 \pm 0,0$ 7	53,5
Indometatsin	15	10	$2,036 \pm 0,0$ 8	64,8	$1,196 \pm 0,0$ 6	56,4
Butadion	100	10	$2,334 \pm 0,0$ 9	74,3	$1,386 \pm 0,0$ 7	65,4

Tadqiq etilayotgan preparat bir vaqtning o'zida ekssudativ hodisalarning rivojlanish jadalligini ham kamaytirdi. Buni granulema xaltachasidagi ekssudat hajmining qisqarishi yaqqol tasdiqlaydi. Agar nazorat guruhidagi hayvonlarda granulema xaltachasidagi ekssudat hajmi o'rtacha $6,3 \pm 0,3$ ml ni tashkil etgan bo'lsa, preparat yuborilgan tajriba

guruhidagi hayvonlarda bu ko'rsatkich kiritilgan dozalarga mos ravishda $4,4 \pm 0,15$ ml, $3,9 \pm 0,1$ ml va $3,1 \pm 0,12$ ml ga teng bo'lgan.

Shu bilan birga, voltaren, indometatsin va butadionning samaradorligi biroz pastroq bo'lgan. Jumladan, voltaren yuborilganda granulema xaltachasidagi eksudat hajmi $4,4 \pm 0,21$ ml ni, indometatsin va butadion qo'llanilganda esa mos ravishda $4,6 \pm 0,22$ ml va $4,9 \pm 0,24$ ml ni tashkil etdi.

Mazkur tajribalar seriyasi natijalari ishonchli tarzda shuni ko'rsatdiki, tadqiq etilayotgan preparat yaqqol yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Bu ta'sir granulema xaltachasining nam va quruq massasining, shuningdek undagi eksudat miqdorining ishonchli darajada kamayishi bilan namoyon bo'ldi. Ushbu ko'rsatkichlar bo'yicha u voltaren, indometatsin va butadiondan ustun ekanligi aniqlandi.

Shunday qilib, olingan ma'lumotlar tahlili yangi benzoat kislotasi hosilasi **DBS-1** kam toksik, yuqori faollikka ega yallig'lanishga qarshi vosita ekanligini va keng terapevtik ta'sir doirasiga egaligini ko'rsatadi. Ushbu jihatlari bilan u voltaren, indometatsin va butadiondan sezilarli darajada ustunlik qiladi.

Adabiyotlar:

1. Dinarello C.A. Anti-inflammatory Agents: Present and Future // *Cell*. – 2018. – Vol. 140(6). – P. 935–950.
2. Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs // *International Journal of Tissue Reactions*. – 2017. – Vol. 20(1). – P. 3–15.
3. Chahal G., Monga J., et al. Pyrazoles as anti-inflammatory and analgesic agents: In vivo and in silico studies // *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 19(3). – P. 215–230.
4. Bekhit A.A., Ashour H.M. Design and synthesis of pyrazole derivatives as anti-inflammatory agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 168. – P. 357–372.

5. Ghasemian M., Owlia S., Owlia M.B. Review of anti-inflammatory herbal medicines // *Journal of Integrative Medicine*. – 2016 (dolzarbligi saqlanib qolgan). – Vol. 14(6). – P. 437–449.
6. Patel K., et al. Thiourea derivatives as potential anti-inflammatory agents: A review // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 115. – 105205.
7. Siddhartha S.D., et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives as anti-inflammatory agents // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – Vol. 1285. – 135463.
8. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature*. – 2021. – Vol. 454. – P. 428–435.