

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

БЕКОВА НОДИРА БАХАДИРОВНА

**ЦИННАРИЗИН, АМЛОДИПИН ВА ДИЛТЕАЗЕМНИНГ АСЕПТИК
ЯЛЛИҒЛАНИШ КЕЧИШИГА ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ ЎРГАНИШ**

14.00.17 – Фармакология и клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бекова Нодира Бахадировна

Циннаризин, амлодипин ва дилтеаземнинг асептик яллиғланиш кечишига таъсирини
киёсий ўрганиш..... 3

Бекова Нодира Бахадировна

Сравнительное изучение влияния циннаризина, амлодипина и дилтеазема на течение
асептического воспаления..... 19

Bekova Nodira Baxodirovna

Comparative study of the influence of cinnarizine, amlodipine and dilteazem on the course of
aseptic inflammation..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List published works..... 39

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

БЕКОВА НОДИРА БАХАДИРОВНА

**ЦИННАРИЗИН, АМЛОДИПИН ВА ДИЛТЕАЗЕМНИНГ АСЕПТИК
ЯЛЛИҒЛАНИШ КЕЧИШИГА ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ ЎРГАНИШ**

14.00.17 – Фармакология и клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1363 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Шукурлаев Кодир Шукурлаевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвосиқович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Зиёда Тураевна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчиташкилот:

**Тошкент педиатрия тиббиёт
институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-чи уй. Тошкент тиббиёт академияси. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда Соғлиқни сақлаш тизими ривожланишининг замонавий босқичида турли хил касалликларни даволашда рационал фармакотерапия ўтказиш масалалари долзарб ҳисобланади ва бу дори воситаларини муқобил шаклда танлашни талаб қилади. Буни янги дори воситаларини қўллаш ёки уларнинг маълум бўлганларини барча фармакологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда фойдаланиш орқали амалга ошириш мумкин. Шу билан бирга, фармакотерапияни амалга оширишни сезиларли даражада мураккаблаштирадиган турли хил ёндош ҳолатларни мавжудлигини ҳисобга олиш долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда яллиғланишга қарши қўлланиладиган дори воситаларнинг даво самарадорлиги ва ножўя таъсирларини олдини олишни такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқот ишлар олиб борилмоқда. Сўнги гуруҳ касалликларини даволашда ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари, бета-блокаторлар билан бир қаторда антигипертензив, антиангинал, антиаритмик, антиагрегант ва бошқа қатор таъсир хусусиятларига эга бўлган кальций каналлари блокаторлари (ККБ) ҳам кенг қўлланилади. Кальций ионлари организмдаги универсал иккиламчи мессенжер вазифасини бажаради ва хужайра фаолиятини барча шакллари тартибга солишда иштирок этади. Юқорида санаб ўтилганлар ККБ яллиғланиш жараёнини кечилишига моделловчи таъсирга эга бўлиши мумкинлигини тахмин қилишга асос бўлади. Бу ҳолат даволашда ККБлари кенг қўлланиладиган касалликлар фармакотерапияси самарадорлигини ошириш нуқтаи назаридан катта амалий аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташҳислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»¹, каби вазифалари белгиланган. Шу муносабат билан республика аҳолиси учун ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини ошириш, шунингдек, давлат муҳофазасига муҳтож аҳоли ўртасида касалликларнинг ривожланишига қарши кураш бўйича профилактика чораларини такомиллаштиришга эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги, Ўзбекистон Республикаси Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги фармони.

«Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» гикарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, ККА яллиғланиш жараёнининг кечишига таъсирини ўрганиш муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўтказилган кўп сонли илмий тадқиқотларга, фан ва техникада ютуқларга қарамасдан, дори воситалари хусусан, кальций антагонистларининг қўшимча таъсирларини ўрганиш замонавий тиббиётнинг охиригача ўрганилмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. Хусусан Филипец Н.Д., Гозҳенко А.И. кальций каналлари модуляторларини нефропротектив хусусиятларини баҳолаш борасида тадқиқотлар ўтказганлар. Тринус Ф.П., Курский М.Д., Губский Ю.И., Букхтиярова Т.А. кальций каналлари блокаторлари ва наркотик бўлмаган аналгетикларнинг оғрик қолдирувчи таъсирига кальций ва унинг каналлари ингибиторларининг ролини таҳлил қилганлар. Wang Fetal томонидан турли гуруҳдаги ККБлари KCNJ5 мутацияли бирламчи алдостерон ишлаб чиқарувчи аденомага (АРА) таъсирини ўрганган. Süneyt Turkish томонидан ККБларининг (нимодипин, синнаризин ва ниовадипин) турли хил миқдорини қон томирларида пилакча пайдо бўлишининг олдини олишга хизмат қилувчи юқори ва паст зичликдаги липопротеинларни оксидланишдан ҳимоя қиладиган сутемизувчиларнинг лактоназа ферментлари оиласига мансуб бўлган параоксоназа ферменти фаоллигига таъсирини текширганлар.

Ўзбекистон олимлари Каценович Р.А., Костко С.З., Қурбонов Р.Д. кальций антагонистлари, жумладан коренфарни зўриқиш стенокардияси, гипертония касаллиги, қоринчалар аритмияси билан оғриган беморларда самарадорлигини ўрганишда муҳим ҳисса қўшганлар.

Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, кальций каналлари блокаторларини даволашда ККБ препаратлари асосий ўрин тутувчи атеросклероз, инфарктдан кейинги ҳолат касалликлари патогенезида муҳим рол ўйновчи яллиғланиш жараёнини кечишига таъсири масалалари кам ўрганилган ва замонавий тиббиётнинг муҳим муаммоси ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг у бажарилган илмий муассасасининг илмий ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот Тошкент Тиббиёт Академиясининг 01.1800223 "Баъзи патологик ҳолатларни ривожланишининг молекуляр ҳужайравий механизмлари ва уларни тузатиш" (2019-2022 й.) илмий тадқиқотлар ва амалий лойиҳалар режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади кальций каналлари блокаторларини лаборатория ҳайвонларида ўтказилган экспериментда яллиғланиш жараёнининг кечишига таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот мақсадлари:

кальций каналлари блокаторларини турли флогогенлар билан чақирилган асептик артритлар кечишига, шунингдек яллиғланишнинг алоҳида фазаларига (экссудатив ва пролифератив) таъсирини баҳолаш;

кальций антагонистларини яллиғланишга қарши фаоллигини ўзига хос хусусиятларини уларни такрорий қўллаганда баҳолаш;

тадқиқ қилинаётган дори воситаларининг яллиғланишга қарши таъсир механизмининг айрим жиҳатларини аниқлаш;

кальций канал блокаторларини оғриқ сезувчанлик бўсағаси ва гипертермик реакцияларни кечишига таъсирини қиёсий ўрганиш.

кальций каналлари блокаторларини индометазин билан чақирилган гастропатияда ошқозон шиллик қавати ҳолатига таъсирини ўрганиш;

Тадқиқот объекти сифатида кальций каналлари блокаторлари - амлодипин, дилтиазем, циннаризин ва эталон яллиғланишга қарши носпесефик препарат ЯҚНП - диклофенак натрий препаратлари олинган.

Тадқиқот предмети сифатида олинган қуёнлар ва каламушлар каби лаборатория ҳайвонларида яллиғланиш ривожланишининг турли хил механизмларига эга бўлган флогогенлар билан чақирилган асептик артрит, шунингдек, индометазин томонидан чақирилган гастропатиядан олинган.

Тадқиқот усуллари. Физиологик, патофизиологик, фармакологик, фармакодинамик, биокимёвий, асбобий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк марта, кальций каналлари блокаторларини бир марта ва такрорий қўлланилганда уларнинг антифлогоген фаоллиги ностероид яллиғланишга қарши препарат- диклофенак натрий билан қиёсий жиҳатдан аниқланган;

кальций каналлари блокаторларини яллиғланишнинг пролифератив босқичига таъсири яллиғланиш ўчоғида физиологик фаол моддаларни таъсирини баҳоланган;

кальций каналлари блокаторларини адъювант билан чақирилган артритни профилактикаси ва даволашдаги самарадорлиги аниқланган;

илк бора, кальций каналлари блокаторларини сурункали яллиғланиш ривожланишидаги патогенетик бўғинларга таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўткир ва сурункали артритларнинг турли хил моделларида ўтказилган экспериментал тадқиқотлар натижасида, кальций каналлари блокаторлари юқори яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлиб, бу нафақат яллиғланишнинг экссудатив ва пролифератив фазаларини сусайтириши, балки оғриқнинг сезувчанлик бўсағасини ошиши ва гипертермик реакцияни бартараф этилиши билан ҳам намоён бўлган;

Кальций каналлари блокаторлари фармакологик фаоллиги бўйича синтетик ЯҚНПларнинг олтин стандарти бўлган диклофенак натрийдан сезиларли даражада кам эмаслиги аниқланган;

Олинган маълумотлар кальций каналлари блокаторлари қўлланиладиган касалликлар фармакотерапиясини янги схемаларини қайта кўриб чиқиш ва ишлаб чиқиш учун асос бўлган;

Олинган экспериментал маълумотлар кальций каналлари блокаторлари гуруҳи орасидан ЯҚНПларга хос бўлган ножўя таъсирга эга бўлмаган, самарали яллиғланишга қарши восита сифатида янги бирикмаларни излаш учун янги истиқболларни кўрсатган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тажрибаларда олинган маълумотлар етарли миқдордаги лаборатория ҳайвонларида, монанд фармакологик, физиологик, патофизиологик, биокимёвий, гематологик тадқиқот усулларидадан фойдаланган ҳолда олинганлиги ва натижаларни статистик қайта ишланганлиги, тадқиқот натижаларини амалий жиҳатдан бажарилиши, уларни республика ва халқаро анжуманларда кўп маротаба муҳокамадан ўтганлиги, унинг натижаларини тақриз қилинадиган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, ККА антиэксудатив, пролиферацияга қарши, иситмани туширувчи ва оғриқ қолдирувчи фаоллиги аниқланди ва тажрибаларда тасдиқланди. ККАларининг антифлогген механизмида про- ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар, кинин тизими ва гиалуронидаза фаоллиги юқори аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти юрак-қон томир тизимининг сурункали касалликлари (гипертония, аритмия, ишемия) билан оғриётган беморларда асосида яллиғланиш ётадиган патологиялар бирга келган ҳолатларда ККБ қўллаш муолажалар нархини пасайишга ва ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш самарадорлигини ошишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Экспериментал изланишларда ККБ яллиғланишга қарши самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

Сурункали яллиғланиш касалликларига чалинган беморларда бир вақтнинг ўзида юрак-қон томир тизими касалликлари мавжуд бўлган ҳолатларда даволаш тамойилларини қайта кўриб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

Олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Кальций каналлари блокаторларини қўлланганда яллиғланишнинг эксудатив ва пролифератив фазалари кечишини ўзига хос хусусиятлари” услубий тавсиянома тасдиқланган. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 4 ноябрдаги 8 п-з/1054-сонли хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома ревматоид артрит ва бошқа сурункали яллиғланиш касалликлари юрак-қон томир тизимининг патологияси билан бирга келганда

даволашда патогенетик ёндашувни ишлаб чиқишга имкон берган. Услубий тавсиянома ва диссертация материалларининг илмий натижалари Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиалида фармакология фанидан ўқув жараёнига жорий этилган.

Диссертация ишининг олинган натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг Академик С. Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти ва Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали амалиётига татбиқ этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 15 ноябрдаги 08-36003-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижалар юрак-кон томир тизимининг яллиғланиш жараёнларига боғлиқ патологиялари билан биргаликда кечадиган сурункали касалликлари, беморларда кальций канали блокаторларини қўллаш натижасида даволаш харажатлари пасайишига ҳамда беморларда ҳаёт сифатининг яхшиланиши имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация мавзуси бўйича тадқиқот натижалари асосида 4 та илмий-амалий шу жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика даражасидаги конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестасия комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та, жумладан, 2 та маҳаллий ва 3 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат ҳажми 123 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва техника тараққиётининг устувор йўналиши билан мувофиқлигини асослаб берилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, шунингдек, мавзунини у бажарилган муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан мослиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари шакллантирилган, объекти, предмети ва усуллари кўрсатиб ўтилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисидаги ва диссертациянинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар очиб берилган.

Диссертациясининг биринчи бобида **“Кальций каналлари блокаторлари фармакологияси”** хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг даврий нашрларида ККБ бир қатор фармакологик хусусиятларга эга эканлиги тавсифланади. Таъсир қилиш механизмлари, ножўя таъсирлари, қўллашга

кўрсатмалар келтириб ўтилган. Шу билан бирга, ушбу бобда ўрганилаётган дори воситалари: амлодипин, дилтиазем ва циннаризиннинг фармакологик хусусиятлари ҳақида батафсил маълумот берилган.

Диссертациянинг “Тадқиқот материаллари ва усуллари” деб номланган иккинчи бобида диссертацияда қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун қўлланилган тадқиқот объекти тавсифи, услублари ва услубий ёндашувлар баён этилган. Экспериментал тадқиқотлар вазни 145-180 г бўлган жинсий этук оқ эркак каламушларда, 18-22 г вазндаги эркак оқ сичқонлар ва 2,5-3,2 кг вазндаги эркак қуёнларда ўтказилди. Бутун тажриба давомида барча лаборатория ҳайвонлари стандарт виварий шароитида сақланди ва тўлиқ лаборатория овқат рационида сувни эркин ича оладиган имкониятда бўлдилар. ККБ нинг яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш учун экспериментал асептик артритнинг классик моделлари қўлланилди, бунинг учун турли хил флогоген моддаларнинг эритмалари қўйидаги концентрацияларда қўлланилди: декстран (6%), гистамин (0,1%), серотонин (0,01%), формалин (2%) ва каррагенин (2%) эритмалари орқа ўнг оёқ кафтининг дорсал юзасига 0,1 мл юбориш орқали чақирилди. ККБ нинг яллиғланишнинг пролиферация босқичига таъсирини ўрганиш "пахта грануломаси" моделида амалга оширилди. Юқоридаги препаратларнинг антипиретик фаоллиги пирогенални қўллаш орқали чақирилган гипертермия негизида тана ҳароратини пасайтириш қобилияти билан баҳоланди. ККБ нинг аналгетик таъсири "корчи" ва "иссиқ пластинка" синамалари бўйича ўрганилди. ККБ нинг қон томир ўтказувчанлигига ва қоннинг кинин тизими фаолиятига таъсири ҳам ўрганилди. ККБ сурункали артрит кечишига профилактик ва терапевтик таъсирини ўрганиш учун аджувант билан чақирилган артрит моделидан фойдаланилди. Ушбу тажрибалар сериясида ўрганилаётган препаратларнинг гематологик кўрсаткичларга таъсири, шунингдек, интерлейкинлар (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-10, ўсма некроз омили ЎНО- α ва С – реактив оксил СРО миқдорига таъсири Хуман Диагностисс анд Вестор томонидан ишлаб чиқарилган тижорий иммун фермент синама (ИФС) тўпламлари ёрдамида ўрганилди.

Диссертациянинг **"Кальций каналлари блокаторларининг турли хил флогогенлар томонидан чақирилган асептик артрит кечишига таъсирини ўрганиш"** деб номланган учинчи бобида ККБнинг асептик яллиғланишга яққол ифодаланган модельцияловчи таъсирга эга эканлигини кўрсатувчи тадқиқот натижалари келтирилган. Шу билан бирга, ўрганилган препаратлар турли хил флогогенлар томонидан чақирилган экссудация жараёнига бир йўналишли таъсир кўрсатди. Шундай қилиб, декстранли яллиғланиш шароитида амлодипинни бир марта 5, 10 ва 20 мг/кг дозаларда юборилганда каламушларда панжа шиши ривожланишини мос равишда 13,7, 21,0 ва 27,4% га, такрорий қўлланилганда эса 12,6 га, 25, 2 ва 30,2% га тормозланди. Декстран билан чақирилган яллиғланишда дилтиаземни профилактик тарзда қўлланилиши экссудация жараёнининг маълум даражада яққолроқ даражада сусайиши қайд этилди. Шундай қилиб, препарат кўрсатилган дозаларда бир марталик юборишда экссудация жараёнини мос

равишда 16,1, 28,2 ва 34,7% га, такрорий юборилганда эса 16,8, 31,1 ва 34,6% га сусайтирди. Бундан фарқли ўлароқ, синнаризинни 10, 25 ва 50 мг/кг дозаларда бир марта қўллаганда экссудация ривожланиши 20,2, 27,4 ва 37,9% га кам бўлди ва бу эса диклофенак натрий қўлланиладиганда олинган натижалардан сезиларли даражада фарқ қилмади, я'ни диклофенак натрий қўлланилганда яллиғланишга қарши фаоллиги 40,3% ни ташкил этди. Синнаризинни кўрсатилган дозаларда такрорий қўллаш кузатилган таъсирнинг сезиларли ўсишига олиб келмади ва диклофенак натрийни такрорий қўлланилганда олинган самара билан солиштирилганда (47,9%) бироз паст бўлди.

Юқорида олинган натижаларни умумлаштирилганда, ККБларини бир марта ва такрорий қўлланилганда дозага боғлиқ равишда антиэкссудатив таъсир кўрсатади деб хулосалаш мумкин бўлади. Шу билан бирга, фармакологик фаоллиги жиҳатидан дилтиазем ва айниқса, синнаризин диклофенак натрийдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмайди.

Декстран билан чақирилган асептик яллиғланиш яллиғланишнинг муҳим воситачиларидан бири бўлган гистамин ва серотонинни семиз хужайраларидан чиқиши билан боғлиқ [71;22б.]. Шундан келиб чиқиб, алоҳида бир қатор тажрибаларда биз кальций антагонистлари ва диклофенак натрийни гистамин билан чақирилган яллиғланишга таъсирини ўрганиб чиқдик.

Интакт каламушларда гистамин юборилгандан кейин 30 дақиқа ўтгач панжа ҳажмини 163,6% га ошишига олиб келди. Бундан фарқли ўлароқ, илгари амлодипин юборилган каламушларда, флагоген киритилгандан 30 минут ўтгач дастлабки ҳажмга нисбатан панжа ҳажмининг ўсиш даражаси камроқ бўлиб, 2,2 бараварни ташкил этди. Шу билан бирга, ЯҚФ қиймати 26,8% ни ташкил этди. Илгари синнаризин ва диклофенак натрий билан даволанган ҳайвонлар гуруҳларида гистамин юборилгандан сўнг панжа ҳажмининг ошиши амлодипин ва дилтиаземни 20 мг/кг дозада қабул қилган гуруҳга қараганда бироз камроқ бўлиши аниқланди. Шуниси эътиборга лойиқки, синнаризин 50 мг/кг дозада ўзининг антиэкссудатив фаоллиги жиҳатидан деярли натрий диклофенак даражасида бўлди ва фаоллиги бўйича амлодипин ва дилтиаземдан бир оз юқори бўлди.

Формалиннинг флагоген таъсири ўзининг таъсир механизми билан яллиғланишни келтириб чиқарадиган бошқа моддалардан сезиларли даражада фарқ қилади [41;24 б., 63;41б., 69;34б., 71;22б.]. Формалин таъсирида экссудатив жараённинг ривожланишида панжаларнинг максимал шишиши тажрибанинг 4-соатида қайд этилди ва амлодипин, дилтиазем ва синнаризин профилактика мақсадида қўлланилганда ҳайвонлар панжасида шиш пайдо бўлиши сезиларли даражада камроқ бўлди. Шундай қилиб, амлодипин қабул қилган каламушларда яллиғланишга қарши фаоллик 2, 4 ва 6 соатдан кейин мос равишда 11,5, 24,7 ва 30,3% ни ташкил этди. Дилтиазем

таъсири остида асептик артритнинг ушбу моделида шиш пайдо бўлиши амлодипинга нисбатан яққолроқ бостирилди.

Шуниси эътиборга лойиқки, кузатувнинг кейинги даврларида препаратнинг яллиғланишга қарши фаоллиги амлодипинда бўлгани каби, аммо сезиларли даражада кўпроқ ошди. Дилтиаземнинг яллиғланишга қарши фаоллиги тажрибанинг кўрсатилган даврларида мос равишда 18,0%, 28,2% ва 34,2% ни ташкил этди. ККБ нинг бу икки вакилидан фарқли ўлароқ, синнаризин юқори яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади. Шундай қилиб, унинг яллиғланишга қарши фаоллиги ўрганилган кузатув даврларида 24,6, 30,6 ва 35,5% ни ташкил этди. Кўриниб турибдики, синнаризин формалин билан чақирилган асептик артрит моделида ўрганилган бошқа ККБларга нисбатан энг юқори яллиғланишга қарши фаолликни намойиш этди, аммо фаолликдаги фарқлар статистик аҳамиятли бўлмади. Диклофенак натрийнинг яллиғланишга қарши таъсир қилиш механизми сиклоксигеназни фаоллигини сусайтириш билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, потенциалга боғлиқ бўлган кальций каналлари блокаторлари сиклоксигеназани сусайтириш натижасида простагландинларни биосинтезини ҳам камайтиради деб мантиқан тахмин қилиш мумкин.

Шундай қилиб, кальций каналлари блокаторлари формалин билан чақирилган асептик артритда диклофенак натрий сингари экссудация жараёни ривожланишига тўсқинлик қиладилар ва уларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги ностероид яллиғланишга қарши препаратлардан сезиларли даражада кам эмас.

Каррагенин билан чақирилган яллиғланиш модели кўп жиҳатдан асептик артритнинг клиник кечишига мос келади деб ҳисобланилади, чунки бу флогоген тўқималарга зарар бермасдан яллиғланишнинг асосий белгиларини тез ривожланишига сабаб бўлади (Конг, 2015). Соғлом ҳайвонларга каррагенинни субплантар юборилганда панжа ҳажми бир соатдан кейин 59,4% га катталашди ва флогоген таъсири бошланганидан 3-4 соатдан сўнг панжанинг ҳажми дастлабки ҳажмига нисбатан икки баравар кўпроқ ортди. Шу билан бирга, панжа ҳажми каррагенин юборилгандан сўнг 24 соат ўтгач ҳам 28,4% га катталигича қолди. Яллиғланиш жараёни каррагенин таъсирининг дастлабки соатларида кининларнинг таъсири натижасида ва кейинги даврларда (уч ва тўрт соатдан кейин) – простагландинлар таъсиридан келиб чиқади деб ҳисобланади [132; 187б.]. Олдиндан диклофенак натрий юборилган ҳайвонларда, каррагенин таъсирида панжа ҳажмини ўсиши сезиларли даражада паст бўлиб, унинг даражаси бир соатдан кейин 32,5% ва икки соатдан кейин - 36,4%, уч соатдан кейин - 42,8% ва тўртинчи соатнинг охирига келиб бошланғич ҳажмга нисбатан 35,1% ни ташкил этди ва тажриба бошланганидан бир кун ўтгач кўрсаткич дастлабки ҳажм қийматларидан деярли фарқ қилмади. Диклофенак натрийнинг яллиғланишга қарши фаоллиги каррагенин таъсирининг биринчи босқичида 43,2% ни, иккинчи босқичда эса 55,4 - 60,3% ни ташкил этди. Амлодипин таъсирида ҳам каррагенин томонидан кўзғатилган асептик артрит интенсивлиги сусайиши кузатилди. Шундай қилиб, амлодипиннинг

яллиғланишга қарши фаоллиги 1, 2, 3 ва 4 соатлик кузатувдан сўнг мос равишда 34,1, 36,8, 37,8 ва 39,7% ни ташкил этди ва дилтиазем профилактик мақсадида қўлланган ҳайвонларда яллиғланишга қарши фаоллиги каррагенин таъсирининг учинчи ва тўртинчи соатларида, яъни яллиғланишнинг асосий медиатори простагландинлар бўлган фазада юқори бўлди.

Шу билан бирга, препаратнинг ЯҚФ қиймати диклофенак натрийнинг қийматларидан сезиларли даражада фарқ қилмади. Шунингдек, синнаризин аввалги препарат каби, яққол антиекссудатив таъсирга эга бўлди, унинг яллиғланишга қарши фаоллиги 1, 2, 3 ва 4 соатдан кейин мос равишда 38,6, 40,3, 41,9 ва 44,0% ни ташкил этди.

Маълумки, яллиғланиш ўчоғининг шаклланиш динамикаси нейрогуморал регуляциянинг ўзгариши ва яллиғланиш ўчоғида физиологик фаол моддаларни пайдо бўлиши билан боғлиқ бўлган бир неча босқичларни ўз ичига олади. Ўткир яллиғланишнинг эффекторларига нейтрофиллар ёки полиморфонукуляр лейкоцитлар (ПМЛ) кириб, улар нафақат *per se*, балки яллиғланиш ўчоғида жойлашган бошқа ёрдамчи ҳужайра элементлари (масалан, эозинофиллар, семиз ҳужайралари ва бошқалар) билан биргаликда ишлайди. Нейтрофиллар тромбоцитлар ва бошқа ҳужайраларни жараёни амалга ошириш учун жалб этилишида иштирок этадилар [66;896б.].

Каррагенинли яллиғланишда қоннинг "оқ қон" томонида яққол ўзгаришлар кузатилади. Шундай қилиб, ўткир яллиғланиш жараёнига хос бўлган яққол лейкоцитоз фонида гранулоцитларнинг деярли икки баравар кўпайиши кузатилди. Шу билан бирга, лимфоцитларнинг абсолют кўрсаткичи 129,8% га, моноцитлар, базофиллар ва эозинофиллар аралашмасининг абсолют кўрсаткичи эса 375,3% га ошди. Ушбу фонда периферик қондаги тромбоцитлари сони 95,8% га ошди, бу эса тромбокритни 78,2% га ошишига олиб келди. Каррагенин билан асептик артрит чақирилгандан сўнг 3 соат ўтгач, қоннинг гематологик кўрсаткичларида йўналиши бўйича ўхшаш ўзгаришлар аниқланди. Шу билан бирга, лейкоцитоз даражаси, шунингдек гранулоцитлар, айниқса моноцитлар, базофиллар ва эозинофиллар аралашмаси миқдори ўсиши олдинги кузатув даврининг биринчи соатига нисбатан 2 баравардан ортиқроқ кам бўлди. Бунда тромбоцитлар сонидан статистик жиҳатдан сезиларли ўзгаришлар кузатилди, яъни у 80,0% га, тромбокрит эса 67,3% га юқори бўлди. Олинган натижалар яллиғланиш патогенезининг мавжуд назариясига мос келиб, бунда бирламчи ва иккиламчи алтерация мобайнида яллиғланишнинг турли медиаторлари ва модуляторлари кўп миқдорда ажралиб чиқиши исботланган. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, яллиғланишнинг дастлабки босқичларида базофиллар, семиз ҳужайралари ва тромбоцитлар томонидан вазоактив амин - серотонинни чиқарилиши амалга оширилади, у эса томирларни кенгайтишига, ўтказувчанлигини ошишига ва силлиқ мушакларнинг спазмига олиб келади.

Препаратлар каррагенинли яллиғланишда гематологик кўрсаткичларга бир йўналишли таъсир кўрсатади. Шундай қилиб, диклофенак натрий билан

профилактик даволаш ўтказилган ҳайвонларда 1 соатдан кейин лейкоцитоз даражаси 53,0% га, амлодипинда - 45,3% га, дилтиаземда - 48,6% ва синнаризинда эса 46,6% га камайди, бу гранулоцитлар умумий микдори, шунингдек, базофиллар, моноцитлар ва эозинофиллар аралашмасининг абсолют таркибини 58,4, 51,5, 54,6 ва 66,0% га камайиши билан бирга келди. Шуниси эътиборга лойиқки, бу ўзгаришлар даволанмаган ҳайвонларга нисбатан таққослаганда нафақат тромбоцитларнинг абсолют сонини, балки тромбоцитни ҳам статистик жиҳатдан сезиларли пасайиш билан бирга кечди.

Кўриниб турибдики, дилтеаземнинг самарадорлиги классик ностероид яллиғланишга қарши препарат- диклофенак натрийдан кам эмас. Ушбу хулосани кўрсатилган препаратларни каррагенин билан чақирилган артрит моделида яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш натижалари тасдиқлайди.

Яллиғланишнинг экссудатив фазасини сусайтирилиши яллиғланиш ўчоғида пролиферация жараёнининг камайиши билан кечади деб тахмин қилиш мантиқан тўғри бўлади, чунки ўзгаришларнинг бундай йўналиши кўплаб яллиғланишга қарши воситаларнинг таъсирига хосдир. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, диклофенак натрий назорат гуруҳи билан таққослаганда гранулома шаклланишини 34,0% га камайтирди, шунингдек синнаризин ва дилтиазем билан даволанган каламушларда пролиферация жараёнини деярли бир хил даражада сусайиши кузатилди ва бу самара амлодипин билан даволанган каламушларда эса биров камроқ даражада ифодаланади, яъни барча ўрганилган препаратлар яллиғланишнинг нафақат пролифератив, балки экссудатив босқичини ҳам сусайтиради. Шундай қилиб, КА яллиғланиш жараёнини сусайтириши характерлидир. Бундай таъсирнинг сабаби, эҳтимол, мембрана рецепторлари ва ҳужайра ичида кечувчи жараёнлар ўртасида "воситачи" ролини ўйнайдиган - кальций ионларининг функциясини йўқотилиши туфайли яллиғланиш медиаторларини шаклланиши ва ажратилишини сусайиши бўлса керак - [71;226. ., 88;760б.]. Шунингдек, КА простагландинлар ва про-яллиғланиш таъсирига эга бўлган ситокинлар синтезида иштирок этадиган ферментларнинг фаоллигини ҳам сусайтиради деб тахмин қилишни ўринли деб ҳисоблаймиз. Олинган натижалар КА қабул қилувчи, асосида турли хил локализациядаги яллиғланиш жараёни ётувчи ёндош касалликлари мавжуд беморларда фармакотерапия тузилишини қайта кўриб чиқишни тавсия қилиш имконини беради.

Диссертациянинг тўртинчи боби **“Кальций каналлари блокаторларининг адъювант билан чақирилган артрит кечишига таъсири ни ўрганиш”** деб номланган. Ревматоид артрит нафақат сурункали эрозив артрит, балки ички органларнинг тизимли шикастланиши, ногиронликка олиб келиши ва натижада беморларнинг умр кўриш давомийлигининг қисқариши билан тавсифланади [60;4 б.]. Ушбу патология кўпинча кальций канал блокаторларини қўллаш муҳим аҳамиятга эга бўлган кекса беморларда ташхис қилинади [46;1024 п., 88;760б.]. Фрейднинг тўлиқ

адъювантини (ФТА) киргизиш билан кўзгатиш билан бўғимларнинг сурункали яллиғланиши одамларда учрайдиган РАнинг ҳайвонларда ўрганиладиган классик экспериментал моделидир [98;498б.]. Натижалар шуни кўрсатдики, ФТА инъекция қилиш сезиларли даражада яллиғланиш жараёни ривожланишига олиб келади. Каламушларда иммунизациядан кейин 3-кундан оқ ҳолсизлик, тажовузкор, кам ҳаракатлилиқ, соч қопламаларини хиралашиши ва озикланиш камайиши кузатилди. Шу билан бирга, Тажриба бошланганидан 3, 7, 10 ва 14 кундан кейин каламушларнинг панжалари ҳажми панжанинг дастлабки ҳажмига нисбатан мос равишда 256,4; 269,0; 283,6 ва 290,9% га сезиларли даражада прогрессив ўсиши қайд этилди. Бошқа панжаларда ҳам бўғимлар ҳажмининг бир қанча катталаниши характерли эканлиги қайд этилди. Буларнинг барчаси бўғимларда сурункали прогрессив, генерализациялашган, иммунитетга боғлиқ яллиғланишининг ривожланишини кўрсатади. Бундан фарқли ўлароқ, кальций каналлари блокаторлари билан профилактик даволанган каламушлар гуруҳида панжа ҳажмининг ошиши камроқ даражада ифодаланди. Шундай қилиб, тажрибанинг кўрсатилган даврларида амлодипин таъсири остида препаратнинг яллиғланиши тўхтатиш индекси мос равишда 19,1; 20,9; 23,7 ва 25,0%ни ташкил этди. Дилтиазем, синнаризин ва диклофенак натрий билан даволанган каламушлар гуруҳида янада яққолроқ фармакотерапевтик таъсир қайд этилди. Охириги препарат қўлланганда кўрсатилган кузатув даврларида яллиғланиши тўхтатиш индекси мос равишда 31,9; 33,8; 35,2 ва 37,5% ни ташкил этди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, ККБлари РА ривожланишига тўхтатувчи таъсир кўрсатади, дилтиазем ва синнаризин, айниқса дилтиазем диклофенак натрий билан деярли бир хил профилактик таъсир кўрсатади.

Шуни таъкидлаш керакки, ФТА таъсири остида ҳайвонларда яққол лейкоцитоз ва лимфоцитоз сурункали яллиғланиш ривожланиши кўрсатади, бу эса тромбоцитлар миқдори кўпайиши туфайли қон айланишининг бузилиши билан бирга кечади. Ушбу ўзгаришлар экспериментнинг 14-кунининг охирида яққолроқ ифодаланди. Амлодипин билан даволанган ҳайвонларда лейкоцитлар, лимфоцитлар ва гранулоцитлар сони назорат гуруҳи билан таққосланганда мос равишда 46,3; 28,7 ва 21,6% га, дилтиазем билан даволанган ҳайвонларда эса 58,0; 47,9 ва 32,4%, шунингдек синнаризин қабул қилган ҳайвонларда 54,6; 42,8 ва 27,6%га камайди. Гематологик кўрсаткичлардаги ўзгаришларни коррекциялашдаги энг аҳамиятли таъсир дилтиаземни профилактик тарзда қабул қилган ҳайвонларда кузатилди.

Шундай қилиб, ҳайвонларга ФТА юбориш сурункали иммун яллиғланиш ривожланишидан далолат берувчи периферик қон кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришларга олиб келади, ККБ гуруҳи препаратлари, айниқса дилтиазем бу ўзгаришларни яққол бартараф этади, унинг фармакологик фаолиги диклофенак натрийдан деярли фарқ қилмайди.

Беморларнинг аксарияти тиббий ёрдамга патологик ҳолат ривожланиб юзага чиққандан сўнг мурожат қиладилар, бунда фармакологик воситалардан фойдаланиш терапевтик хусусиятга эга бўлади. Ушбу ҳолатни ҳисобга олган ҳолда, кальций каналлари блокаторларини терапевтик қўлланганда адъювант билан индуцирланган артрит (АИА) кечишига таъсирини ўрганиш муҳим аҳамият касб этди. АИА моделида тажриба ҳайвонларида панжа ҳажмини катталашини бошланғич ҳажмга нисбатан таққосланганда юқори даражада барқарор сақланди ва тажрибанинг кейинги икки ҳафтасида 270,0-266,0% дан ортиқни ташкил қилди. Кальций каналлари блокаторлари таъсирида каламушларда панжа ҳажми аста-секин камаяди. Амлодипин, дилтиазем ва синнаризинни ЯҚФ кўрсаткичи этти кунлик даволанишдан кейин мос равишда 21,0; 27,2 ва 25,9% ниташкил қилди. Икки ҳафталик даволанишдан сўнг бу кўрсаткичлар мос равишда 23,1; 32,0 ва 30,7% ни ташкил этди. Шуниси эътиборга лойиқки, дилтиазем ўзининг яллиғланишга қарши самарадорлиги бўйича диклофенак натрийдан статистик жиҳатдан кам эмас, бунда унинг ЯҚФ ўрганилган даврларда 30,9 ва 37,2% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, кальций каналлари блокаторларини ҳам профилактик, ҳам терапевтик қўлланилганда экспериментал ҳайвонларда РА ривожланишини яққол тўхтатади ва улар самарадорлиги бўйича ЯҚНП ларнинг олтин стандарти бўлган - диклофенак натрийнинг таъсири билан тенглаша оладилар [28;126.].

Диссертациясининг бешинчи боби **“Кальций каналлари блокаторларининг оғриқ қолдирувчи ва иситмани туширувчи таъсирини баҳолаш”**га бағишланган. Яллиғланишга қарши воситалар яллиғланишнинг асосий патогенетик бўғинларига та’сир этиб оғриқни бартараф қилади. ККБ "корчи" моделида классик ЯҚНП - диклофенак натрийдан фарқ қилмайдиган даражада яққол аналгетик таъсир кўрсатади. Бу хулоса навбатдаги тажрибалар сериясида "иссиқ пластинка" моделида олинган натижаларда ҳам тасдиқланди, яъни ККБлар, айниқса дилтиазем ва синнаризин этарлича юқори оғриқ қолдирувчи фаолликни намоён қилди. Шунингдек, ККБлари пирогеналнинг гипертермик таъсирини диклофенак натрийнинг фаоллиги билан таққосланадиган даражада яққол сусайтириши аниқланди. Шундай қилиб, тажриба бошланганидан 30, 60 ва 120 минут ўтгач, амлодипин таъсирида тана ҳарорати мос равишда 17,8; 23,1 ва 23,6%, дилтиазем таъсири да 27,4; 44,0 ва 45,0%га, синнаризин эса 22,0; 42,0 ва 42,5% га пасайиши кузатилди. ККБларнинг ҳипотермик таъсири дастлабки даврда бироз камроқ бўлди ва тадқиқотнинг кейинги соатларида, айниқса дилтиазем эталон ЯҚНП билан деярли бир хил даражада та’сир кўрсатди.

Шундай қилиб, тадқиқ қилинган ККБлар пирогенал билан чақирилган иситма моделида яққол антипиретик таъсир кўрсатади, бу уларнинг яллиғланишга қарши фаолликка эга эканлигини кўрсатувчи қўшимча далилидир.

Диссертациянинг олтинчи боби **“Кальций каналлари блокаторларини яллиғланишга қарши таъсири механизмининг айрим жиҳатларини ўрганиш”**га бағишланган. Фрейднинг тўлиқ адъювант и

томонидан кўзғатилган аутоиммун артритни ривожланишида интерлейкинлар таркибида сезиларли ўзгаришлар қайд этилди. Шундай қилиб, олинган натижаларни интакт ҳайвонлар билан солиштирганда назорат каламушларида ИЛ-1 β миқдори 5,5 баробар ортди. ЎНО- α миқдори эса 2,3 марта камайди, унинг фонда анти-флогоген интерлейкин ИЛ-10 кўрсаткичи 31,6% га камайди ва қондаги СРО миқдори 8 марта ошди. Аксинча, амлодипин, дилтиазем ва синнаризин билан профилактик даволанган ҳайвонларда яллиғланишга интерлейкини ИЛ-1 β нинг ўсиш даражаси сезиларли даражада кам бўлди. Тадқиқ қилинаётган ККБ препаратлари яллиғланиш жараёнини ривожланишини сусайтиради, бу СРО ни мос равишда 70,5: 77,6 ва 75,5%га камайиши билан тасдиқланади. ККБлари таъсири да яллиғланиш жараёнининг ривожланишини сусайиши яллиғланишга қарши интерлейкин ИЛ-10 ни амлодипин таъсирида 42,2% га, дилтиазем таъсири да 47,5% га ва синнаризин билан даволанганда эса 45,8% га ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Берилган натижалар шуни кўрсатадики, ККБ таъсирида яллиғланиш жараёнининг жадаллигини яллиғланиш интерлейкинларини камайиши ва яллиғланишга қарши интерлейкинларни кўпайиши натижасида сусаяди. Бу далил СРО ни ўрганиш натижалари билан тасдиқланди, я'ни назорат гуруҳи ҳайвонларида унинг концентрацияси интакт ҳайвонларга нисбатан 9 мартадан кўпроқ ошди ва ККБлари амлодипин, дилтиазем ва синнаризин қўлланилганда қондаги консентрацияси мос равишда 69,1; 78,2 ва 74,1% га камайди. Шуниси эътиборга лойиқки, ўрганилган ККБ препаратлари, айниқса дилтиаземнинг фармакологик фаоллиги классик ЯҚНП - диклофенак натрийдан кам эмас. Диклофенак натрий билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида ИЛ-1 β миқдори 77,8% га, ЎНО- α - 65,0% га, СРО - 87,4% га камайди, унинг фониди ИЛ-10 87,2% га ошди.

Тадқиқ қилинган ККБлар кинин тизимини сусайтиришда этарлича юқори фаолликка эга бўлди, бу эса уларнинг яллиғланишга қарши фаоллигининг муҳим омилларидан биридир. Шу билан бирга, ККБлар гиалуронидаза фаоллигини статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада сусайтирди, улар орасида дилтиазем фаоллиги бўйича бошқа ККБларидан бир қанча устун бўлди ва унинг самараси диклофенак натрийдан кам эмас.

Диссертациянинг еттинчи боби **“Кальций каналлари блокаторларини меъда шиллик қавати ҳолатига нормал шароитда ва индометацин таъсири дан келиб чиққан гастропатияда таъсири ни ўрганиш”**га бағишланган. ЯҚНП лар билан даволашда гастропатия ривожланиши кўп учрайдиган ва оғир асоратларидан бири ҳисобланади [22;687б., 67;68б.]. Мавжуд адабиётларда ККБларини ошқозон шиллик қавати таъсири ҳақида маълумотлар йўқ. ККБларининг ошқозон шиллик қавати ҳолатига таъсирини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатдики, амлодипин, дилтиазем ва синнаризин яллиғланишга қарши самарали дозада такрорий юборилганда (30 кун) ошқозон шиллик қавати ҳолатига салбий таъсир кўрсатмайди. Адъювант

артритли хайвонларда ҳам ошқозон шиллиқ қаватида сезиларли шикастланиш аниқланмади. Шундай қилиб, ўрганилган ККБ препаратларини профилактик ва терапевтик мақсадларда қўлланганда ошқозон шиллиқ қаватига зарарли таъсир кўрсатмади.

ХУЛОСАЛАР

1. Кальций каналлари блокаторлари ҳам бир марталик, ҳам такрорий қўлланилганда турли флогогенлар томонидан қўзғатилган асептик артритда экссудация ва пролиферация жараёнини яққол сусайтиради.

2. Кальций каналлари блокаторлари оғриқ сезувчанлик бўсағасини сезиларли даражада оширади ва аналгетик таъсири бўйича таниқли ЯҚНП - диклофенак натрийдан биров устундир.

3. Кальций каналлари блокаторлари каламушларда профилактик ва терапевтик қўлланганда Фрейднинг тўлиқ адъювант и томонидан қўзғатилган сурункали яллиғланиш ривожланишини яққол сусайтиради.

4. Дилтиазем каламушларда пирогенал билан чақирилган иситмада амлодипин ва синнаризинга қараганда кўпроқ антипиретик таъсирга эга.

5. Кальций каналлари блокаторларининг яллиғланишга қарши фаоллиги механизми яллиғланиш ва яллиғланишга қарши ситокинлар таркибидаги бузилишларни бартараф этиши, кинин тизими ва гиалуронидаза фаоллигини сусайтириши билан боғлиқ.

6. Кальций каналлари блокаторларини превентив қўллаш индометацин гастропатиясида яққол профилактик таъсирини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

БЕКОВА НОДИРА БАХАДИРОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИННАРИЗИНА,
АМЛОДИПИНА И ДИЛТЕАЗЕМА НА ТЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО
ВОСПАЛЕНИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским
зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров
Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Tib1363**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме))
размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном
портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Шукурлаев Кадир Шукурлаевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 г.
(реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2022 г.).

А.Г. Гадаев

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В современном этапе развития здравоохранения вопросы рациональной фармакотерапии различных заболеваний имеют особую актуальность и требуют оптимального выбора лекарственных средств. Это возможно путем применения новых лекарственных средств или применением известных лекарств с учетом всех их фармакологических свойств. При этом необходимо учесть увеличение распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение

фармакотерапии (Морозова Т.Е. и соавт.,2014). Улучшение социальной обеспеченности привело к увеличению продолжительности жизни людей, у которых наряду с основным заболеванием часто отмечается наличие других хронических болезней, особенно сердечно-сосудистой системы. В лечении последних наряду с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента, бета блокаторов, широкое применение находят БКК, которые обладают многими свойствами такими как анти гипертензивное, антиангинальное, антиаритмическое, антиагрегантное и др. (Mancia G. et al.,2013; Godfraind T. 2017; Глезер М.Г.,2015,2019; Морозова Т.Е., Вартанова О.А.2017; Каркищенко В.Н.и соавт.,2018).Ионы кальция выполняют в организме функцию универсальных вторичных мессенджеров и участвуют в регуляции всех форм жизнедеятельности клеток. Выше изложенное позволяет предположить о возможном моделирующем эффекте антагонистов кальция на течение воспалительного процесса. Данное обстоятельство имеет важный практический интерес в плане повышения эффективности фармакотерапии болезни, в лечении которых, широкое применение находят БКК.

Ряд больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы одновременно принимают противовоспалительные средства из-за наличия сопутствующих хронических воспалительных болезней, таких как ревматизм, артриты и др. Однако, нарушение тонуса сосудов при воздействии антагонистов кальция может усугубить течение воспаления из-за нарушений гемодинамики. Данный вопрос, имеющий большой практический интерес остаётся не достаточно изученным.

Учитывая выше изложенное, представляется важным изучение действия антагонистов кальция на течение воспалительного процесса. Однако, влияние данной группы лекарственных средств на течение воспалительного процесса отдельно целенаправленно не исследовалась.

В определенной степени данное диссертационное исследование служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, указе № УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 «О мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли в 2016-2020 гг.» от 16 сентября 2016 г., № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 года и других нормативно-правовых актов, касающихся данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением

развития науки и технологий республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Клиническому исследованию антагонистов кальция важный вклад внесли ученые Республики Узбекистан Каценович Р.А.(1991), Костко С.З.(1997), Курбанов Р.В.(1995) исследовали эффективность антагонистов кальция, в том числе коренфара у больных стенокардией напряжения, гипертонической болезни, желудочковой аритмии. Украинские ученые Филипец Н.Д., Гоженко А.И.(2014) проводили исследования в оценке нефро протекторных свойств модуляторов кальциевых каналов. Тринус Ф.П., Курский М.Д., Губский Ю.И., Бухтиарова Т.А.(1992) анализировали роли кальция и ингибиторов его каналов в обезболивающем действии ненаркотических анальгетиков и блокаторов кальциевого канала. Ученые Республики Киргизистана Алиев М.А., Костюченко Л.С.(1992) исследовали влияние АК - финоптина на активность супероксиддисмутазы и условно-рефлекторную память при адренергическом кардионекрозогенном стрессе у крыс. Учеными Республики Мордовия Балашов В.П. и соавт.(2018) исследована фармакологические свойства четвертичных производных амидорона и циннаризина в эксперименте. Огромная работа по установлении эффективности блокаторов кальциевых каналов проведены исследователями России Батько А.Б., Осешнюк Р.А.(2012); Григорьева М.В. и соавт. (2012); Фоминой Л.А. (2016,2018) исследована эффективность кальций регулирующей системы в саногенезе язвенной болезни и пути их коррекции при рецидивах. Учеными Белоруссии Чиркин А.А. и соавт.(2012) исследовано влияние блокаторов кальциевого канала L- типа на активность нейтрофилов. Wang F et al.(2020) изучали влияние различных видов БКК на первичную альдостерон-продуцирующую аденому(АРА), в основном с мутациями KCNJ5. Cüneyt Türkeş et al.(2020) проверяли влияние различных концентраций БКК (нимодипина, циннаризина и ниовадипина) на активность фермента параоксоназы, являющейся членом семейства ферментов лактоназ млекопитающих, которое служит для предотвращения образования бляшек кровеносных сосудов, защищая липопротеины высокой и низкой плотности от окисления. Kalar I at al. (2020) исследовали влияние БКК на смертность и риск ишемического инсульта у пациентов с деменцией. Было установлено, что у пациентов с диагнозом деменция Альцгеймера или деменция с тельцами Леви / деменция при болезни Паркинсона, принимавшие амлодипин, имели более низкий риск смертности, чем у тех, кто принимал другие БКК.

Однако, проведенные экспериментально-клинические исследования в основном направлены на установление эффективности блокаторов кальциевого канала в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, а экспериментальные исследования были направлены на установление нефропротекторной, анальгетической, антиоксидантной и противовоспалительной активности. При этом наиболее слабо изучен вопросы

блокаторов кальциевого канала на течение воспалительного процесса, которые как показано последнее время играет немаловажную роль в патогенезе таких болезней как атеросклероз, постинфарктное состояние в фармакотерапии которых препараты антагонистов кальция является основным. Учитывая, выше изложенное представляется, целесообразным установление влияния блокаторов кальциевых каналов на течение воспаления.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы 01.1800223 «Молекулярно клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний, и их коррекция» (2019-2022 гг.).

Цель настоящего исследования: Изучение влияния блокаторов кальциевого канала на течение воспалительного процесса в эксперименте у лабораторных животных.

Задачи исследования:

Изучить влияние блокаторов кальциевого канала на течение асептических артритов, индуцированных различными флогогенами, а также на отдельные фазы (экссудативную и пролиферативную) воспаления.

Оценить особенности противовоспалительной активности антагонистов кальция при их повторном введении.

Выявить некоторые стороны механизма противовоспалительного действия исследуемых препаратов.

В сравнительном аспекте изучить влияние блокаторов кальциевых каналов на порог болевой чувствительности и на течение гипертермической реакции.

Изучить влияния блокаторов кальциевого канала на состояние слизистой оболочки желудка при гастропатии индуцированного индометацином.

Объектом исследования явился блокаторы кальциевых каналов: амлодипин, дилтиазем, циннаризин и эталонный препарат НПВС - диклофенак натрий.

Предметом исследования явился лабораторные животные кролики и крысы с асептическим артритом вызванной флогогенами с различными механизмами развития воспаления, а также гастропатия индуцированной индометацином.

Методы исследования. Используются физиологические, патофизиологические, фармакологические, фармакодинамические, биохимические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в сравнительном аспекте при однократном и многократном введении исследована антифлагогенная активность блокаторов кальциевого канала с нестероидным противовоспалительным средством - диклофенаком натрия.

впервые дана оценка влияния блокаторов кальциевого канала, на пролиферативную фазу воспаления.

впервые установлена эффективность блокаторов кальциевого канала в профилактике и лечении адьювант индуцированного артрита.

впервые установлена влияние блокаторов кальциевого канала на некоторые патогенетические звенья развития хронического воспаления.

Практическая значимость результатов исследования заключается в следующем: в экспериментальных исследованиях на различных моделях острого и хронического артритов установлено, что блокаторы кальциевых каналов обладают высокой противовоспалительной активностью проявляющейся не только в подавлении экссудативного и пролиферативного фазы воспаления, но и в увеличении порога болевой чувствительности и устранению гипертермической реакции;

установлено, что блокаторы кальциевых каналов по своей фармакологической активности существенно не уступает синтетическому НПВС, золотому стандарту - диклофенаку натрия.

полученные данные являются основанием для пересмотра и разработки новых схем фармакотерапии заболеваний в которых находят применение блокаторы кальциевого канала.

полученные экспериментальные данные указывают на перспективность поиска новых соединений из группы блокаторов кальциевых каналов в качестве эффективных противовоспалительных средств, не обладающих побочными эффектами свойственными для НПВС.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что получены данные на достаточном количестве экспериментальных животных с использованием адекватных фармакологических, физиологических, патофизиологических, биохимических, гематологических методов исследований и статистической обработкой полученных результатов, практической реализацией результатов исследования, их многократным обсуждением на республиканских и международных конференциях, публикацией результатов исследований в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что выявлено и экспериментально обоснована антиэкссудативная, антипролиферативная, жаропонижающая и анальгетическая активность БКК. Показано высокая значимость про- и противовоспалительных интерлейкинов, активности кининовой системы и гиалуронидазы в механизме антифлагогенного действия БКК.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что у больных с хроническими заболеваниями сердечно сосудистой системы (гипертония, аритмия, ишемия, ТБС...) сочетающаяся патологиями в генезе которых лежит воспаления применение БКК позволяет снижению затрат на лечение и повышает его эффективность обуславливая улучшение качества жизни.

Внедрение результатов исследований. Результаты настоящей работы указывают на необходимость пересмотра тактики лечения больных с заболеваниями сердечно сосудистой системы, одновременно имеющие хронические воспалительные заболевания.

Утверждена методическая рекомендация "Особенности течения экссудативной и пролиферативной фазы воспаления при применении блокаторов кальциевых каналов» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 п-з/1054 от 4 ноября 2021 г.). Данная методическая рекомендация позволит разработки патогенетического подхода лечения ревматоидного артрита и других хронических воспалительных заболеваний сочетающихся с патологией сердечно сосудистой системы. Изложенные материалы в методических рекомендации и диссертации внедрены в учебный процесс Ташкентской медицинской академии и Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии по дисциплины фармакологии.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования по теме диссертации прошли апробацию в 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 Республиканских и 2 международных.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 международных и 2 республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 123 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность, цель и задачи диссертации, соответствии исследования приоритетном направлениям науки и технологии Республики Узбекистан, показана степень изученности проблемы, а также связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена диссертация, сформулированы цели и задачи исследования, указаны объект, предмет и методы исследования. Изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по

внедрению полученных результатов, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Фармакология блокаторов кальциевого канала»** даны характеристика периодических изданиях зарубежной и отечественной литературы что БКК обладает рядом фармакологических свойств. Изложены механизмы действия, побочные эффекты показания к применению. Наряду с этим в данной главе даны подробная информация о фармакологических свойств исследованных препаратов: амлодипина, дилтиазема и циннаризина.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** дана характеристика объекта исследования, методов и подходов использованных для решения поставленных задач диссертации. Экспериментальные исследование проведены на половозрелых белых крысах самцах массой 145-180 г., на белых мышах самцах массой 18-22 г. и на кроликах самцах с весом 2,5-3,2 кг. Во время всего эксперимента все лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном лабораторном пищевом рационе при свободном доступе к воде. Для изучения противовоспалительной активности БКК, были использованы классические модели экспериментальных асептических артритов, которые вызывали растворами различных флогогенных агентов в следующих концентрациях: декстрана (6%), гистамина (0,1%), серотонина(0,01%), формалина (2%) и каррагенина (%) путем введения 0,1мл в тыльную поверхность стопы задней правой конечности. Исследование влияние БКК на антипролиферативную фазу воспаления, проводили на модели "ватной гранулемы". Жаропонижающую активность выше указанных препаратов оценивали по способности снижать температуру тела на фоне гипертермии введением пирогенала. Анальгезирующее действие БК изучали по тесту "корчей" и "горячей пластинки". Также изучено влияние БКК на проницаемость сосудов и на активность кининовой системы крови. Для изучения лечебно - профилактического действия БКК на течение хронического артрита был использован модель адьювант индуцированного артрита. В данной серии эксперимента изучены влияние исследуемых препаратов на гематологические показатели, а также на содержание интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО α и СРБ с использованием коммерческих наборов для ИФА производства Human Diagnostics и Вектор. Во время всего эксперимента все лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном лабораторном пищевом рационе при свободном доступе к воде.

В третьей главе **«Исследование влияния блокаторов кальциевого канала на течение асептических артритов индуцированных различными флогогенами»** приведены результаты указывавшие на отчетливое моделирующее влияние БКК на асептическое воспаление. При этом исследуемые препараты оказывали однонаправленное действие на процесс экссудации индуцированных различными флогогенами. Так,

амлодипин при однократном введении в условиях декстранового воспаления тормозил развитие отёка лап крыс на 13,7, 21,0 и 27,4% соответственно в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, а при многократном - на 12,6, 25,2 и 30,2%. Несколько более выраженное подавление процесса экссудации при декстрановом воспалении нами отмечены при превентивном введении дилтиазема. Так, в указанных дозах препарат при однократном ведении подавлял процесс экссудации на 16,1, 28,2 и 34,7% соответственно, а при многократном - на 16,8, 31,1 и 34,6%. В отличие от этого при однократном применении циннаризина в дозах 10, 25 и 50 мг/кг развитие экссудации была низким на 20,2, 27,4 и 37,9% и существенно не отличалась от данных примененных диклофенаком натрия, противовоспалительная активность которого составляла 40,3%. Многократное введения циннаризина в указанных дозах не приводила к заметному повышению отмеченного эффекта, и она была несколько низким по сравнению с эффектом многократного применения диклофенака натрия (47,9%).

Суммируя приведенный материал можно заключить, что БКК как при однократном, так и при многократном применении оказывают дозозависимое антиэкссудативное действие. При этом по своей фармакологической активности дилтиазем и, особенно, циннаризин статистически значимо не отличаются от диклофенака натрия.

Асептическое воспаление индуцированного декстраном обусловлено высвобождением из тучных клеток гистамина и серотонина являющихся одним из важных медиаторов воспаления [71;22с.]. Исходя из этого, в отдельной серии экспериментов нами исследовалась влияние антагониста кальция и диклофенака натрия на течение гистаминового воспаления.

У интактных крыс гистамин приводил к увеличению объема лап на 163,6% через 30 минут после его введения. В отличие от этого, у крыс, которым предварительно был введен амлодипин, степень увеличения объема лапы, через 30 минут после введения флагогена, было меньшим и составляла, по сравнению с исходным, в 2,2 раза. При этом, значение ПВА составляло 26,8%. В группах животных предварительно получавших циннаризин и диклофенак натрия, увеличение объема лапы после введения гистамина была несколько менее выраженным, чем в группе предварительно получавших амлодипин и дилтиазем в дозах 20 мг/кг. Примечательно, что циннаризин в дозе 50 мг/кг, по своей антиэкссудативной активности был почти на уровне диклофенака натрия и незначительно превосходил показателей амлодипина и дилтиазема.

Флогогенное действие формалина существенно различаются механизмом действия от других веществ, индуцирующих воспаление [41;с.24, 63;с.41, 69;с.34, 71;22с.]. Под влиянием формалина отмечается развитие экссудативного процесса с максимумом отеком лапок на 4 часу эксперимента, а у животных превентивно амлодипин, дилтиазем и циннаризин развитие отека была отчетливо меньшим. Так, у крыс получавших амлодипин противовоспалительная активность составляла

11,5, 24,7 и 30,3% через 2, 4 и 6 часов соответственно. Под влиянием дилтиазема развитие отека на данной модели асептического артрита подавлялось более выражено по сравнению с амлодипином. Примечательно, что в последующих сроках наблюдения противовоспалительная активность препарата как в случае амлодипина нарастала, но более значительно. Противовоспалительная активность дилтиазема в указанных сроках эксперимента составляло 18,0 28,2 и 34,2% соответственно. В отличие от этих двух представителей БКК циннаризин проявляет более высокий противовоспалительное действие. Так, его противовоспалительная активность в исследованных сроках наблюдения составляла 24,6, 30,6 и 35,5%. Видно, что на формалиновой модели асептического артрита наибольшую противовоспалительную активность проявляет циннаризин по сравнению с другими исследованными БКК, однако, различие не достигает статистически значимого уровня. Поскольку механизм противовоспалительной активности диклофенака натрия связан с подавлением циклооксигеназы, то логично полагать, что блокаторы потенциал зависящих кальциевых каналов также подавляют биосинтез простагландинов в результате угнетения циклооксигеназы.

Следовательно, при асептических артритах индуцированных формалином, блокаторы кальциевых каналов подобно диклофенаку натрия подавляют развития процесса экссудации и по своей противовоспалительной активности существенно не уступают нестероидным противовоспалительным препаратам.

Считается, что модель каррагенинового воспаления во многом соответствуют клиническому течению асептических артритов, так как данный флогоген обуславливает быстрое развитие кардинальных признаков воспаления без повреждения ткани(КОНГ,2015). Каррагенин при субплантарном введении у здоровых животных увеличивает объем лапок на 59,4% через один час, и в более чем в два раза через - три и четыре часа от начала действия флагогена по сравнению с исходным объемом лапки. При этом последний даже через 24 часа от момента введения каррагенина оставалась увеличенным на 28,4%. Считается, что в первых часах действия каррагенина воспаление обусловлена действием кининов, а в более поздних сроках (через три и четыре часа) - простагландинов [132;с.187]. У животных получавших предварительно диклофенак натрия прирост объема лапок под влиянием каррагенина заметно была низким степень которого через один час составила 32,5%, а через два часа - 36,4%, через три часа - 42,8%, а к концу четвертого часа - 35,1% по сравнению с исходным объемом, а через один сутки от начала эксперимента практически не отличалась от значений исходного уровня. Противовоспалительная активность диклофенака натрия в первой фазе действия каррагенина составляла 43,2%, а во второй фазе 55,4 - 60,3%. Под влиянием амлодипина также отмечается подавление интенсивности асептического артрита, индуцированного каррагенином. Так, противовоспалительной активности амлодипина через 1, 2, 3 и 4 часав

наблюдения составляла 34,1, 36,8, 37,8, и 39,7% соответственно, а у животных превентивно получавших дилтиазем, более высокая противовоспалительная активность отмечалась на третьи и четвертые часы действия каррагинина, то есть в фазе, где основным медиатором воспаления является простагландин. При этом значение ПВА препарата существенно не отличалось от значений диклофенака натрия. Циннаризин подобно предыдущему препарату, также оказывал отчетливый антиэкссудативный эффект, противовоспалительный эффект которой составляла 38,6, 40,3, 41,9 и 44,0% через 1, 2, 3 и 4 часа соответственно.

Как известно динамика формирования очага воспаления включает в себя несколько стадий, связанных с изменениями нейрогуморальной регуляции и появлением в очаге физиологически активных веществ. К эффекторам острого воспаления относятся нейтрофилы или полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЛ), работающие не только *per se*, но и в комплексе с другими вспомогательными клеточными элементами в очаге (например, с эозинофилами, тучными клетками и прочими). Нейтрофилы принимают участие в подключении тромбоцитов и других клеток к реализации процесса [66;89бс.].

При каррагининовом воспалении наблюдаются отчетливые изменения со стороны "белой крови". Так, отмечается почти двухкратное увеличение гранулоцитов на фоне выраженного лейкоцитоза, что является характерным для острого воспалительного процесса. При этом абсолютное содержание лимфоцитов увеличивалось на 129,8%, а абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов на 375,3%. На этом фоне количество тромбоцитов периферической крови увеличилось на 95,8%, что обусловило увеличение тромбокрит на 78,2%. Через 3 часа от начала асептического артрита, индуцированного каррагинином, отмечаются аналогичные по направленности изменения в гематологических показателях крови. Однако, степень лейкоцитоза, увеличение содержания гранулоцитов, особенно, смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов, была более чем в 2 раза меньшей по сравнению с первым часом предыдущего срока наблюдения. При этом количество тромбоцитов претерпевало статистически значимые изменения, то есть была высокой на 80,0%, а тромбокрит - на 67,3%. Полученные результаты находятся в соответствии с имеющейся теорией патогенеза воспаления, в которой доказано высвобождение большого количества разнообразных медиаторов и модуляторов воспаления в ходе первичной и вторичной альтерации. Необходимо отметить, что в начальных фазах воспаления высвобождение вазоактивного амина – серотонина, осуществляется базофилами, тучными клетками и тромбоцитами, приводящие к вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, спазму гладкой мускулатуры.

При каррагининовом воспалении препараты оказывают однонаправленное действие на гематологические показатели. Так, у животных, получавших превентивно диклофенак натрия через 1 час ,

уровень лейкоцитоза снижается на 53,0%, а амлодипин - на 45,3%, дилтиазем - на 48,6% и циннаризин 46,6%, что сопровождалось уменьшением общего количества гранулоцитов, а также абсолютного содержания смеси базофилов, моноцитов и эозинофилов на 58,4, 51,5, 54,6 и 66,0%. Примечательно, что эти изменения сопровождались статистически значимым снижением, по сравнению с нелечеными животными, не только абсолютного количества тромбоцитов, но и тромбокриты.

Видно, что по своей эффективности дилтеазем не уступает классическому нестероидному противовоспалительному препарату - диклофенаку натрия. Такой вывод подтверждают результаты исследования противовоспалительной активности указанных препаратов на модели каррагенинового артрита.

Логично полагать, что подавление экссудативной фазы воспаления будет сопровождаться снижением процесса пролиферации в очаге воспаления, поскольку такая направленность изменений характерно для действия многих противовоспалительных средств. Исследования, показали, что диклофенак натрия уменьшает образования гранулемы по сравнению с контролем на 34,0%, почти такая же степень торможения пролиферации нами отмечена у крыс, получавших циннаризин и дилтиазем, а в несколько менее выраженной степени - у крыс получавших амлодипин, то есть все исследованные препараты подавляют не только пролиферативную, но и экссудативную фазу воспаления.

Следовательно, для АК характерно подавление воспалительного процесса. Причиной такого эффекта, вероятно, является уменьшение образования и выделения медиаторов воспаления в связи с выпадением функции ионов кальция – которые, как известно, выступают в качестве «посредника» между рецепторами мембран и внутриклеточными процессами [71;22с., 88;760 с.]. Считаем правомерным предположение о том, что АК вероятно подавляют также активность ферментов участвующих в синтезе простагландинов и цитокинов оказывающих про воспалительное действие. Полученные результаты позволяют рекомендовать пересмотр структуры фармакотерапии у больных, принимающих АК на фоне сопутствующих заболеваний, в генезе которых лежит воспалительный процесс различной локализации.

Четвёртая глава диссертации посвящена «Исследованию влияния блокаторов кальциевого канала на течение адьювант индуцированного артрита». Ревматоидный артрит, характеризующийся не только хроническим эрозивным артритом, но и системным поражением внутренних органов, приводящие к инвалидности и как следствия сокращению продолжительности жизни больных[60;с.4]. Данная патология довольно часто диагностируется у пациентов пожилого возраста, у которых применение блокаторов кальциевого канала является важным [46;1024 с., 88;760с.]. Хроническое воспаление суставов индуцированные полным адьювантом Фрейда(ПАФ) является классической моделью, у экспериментальных животных с РА встречающихся у людей [98;с.498]. Результаты показали, что инъекция ПАФ провоцировала у крыс выраженный воспалительный процесс. Уже на 3-и сутки после иммунизации

крысы становились вялыми, агрессивными, малоподвижными, шерсть становилась тусклой, взъерошенной, снижалось потребление корма. При этом отмечалось существенное прогрессирующее увеличение объема лапок крыс по сравнению с исходным объемам на 256,4; 269,0; 283,6 и 290,9% соответственно через 3,7,10 и 14 сутки от начала эксперимента. Характерно, что некоторые увеличение объема лапок нами отмечено и в других суставах. Всё это свидетельствуют о развитии хронического прогрессирующего, генерализованного, иммунозависимого воспаления суставов. В отличие от этого в группе крыс превентивно получавших блокаторы кальциевого канала отмечалась менее выраженное увеличение объема опытной лапки. Так, в указанных сроках опыта под влиянием амлодипина индекс торможения воспаления препаратом составила 19,1; 20,9; 23,7 и 25,0% соответственно. Более выраженный фармакотерапевтический эффект нами отмечен в группе крыс получавших дилтиазем, циннаризин и диклофенак натрия. В указанных сроках наблюдения при применении последнего индекс торможения воспаления составляла 31,9; 33,8; 35,2 и 37,5% соответственно. Как видно из приведенных данных БКК оказывают тормозящее влияние на развитие РА, преимущественно дилтиазем и циннаризин, которые оказывают практически идентичный диклофенаку натрия профилактический эффект, особенно дилтиазем.

Необходимо отметить, что под влиянием ПАФ у животных развивается выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз указывающие на хроническое воспаление сочетающегося с нарушением кровообращения из за увеличения тромбоцитов. Эти изменения были наиболее выраженными к концу 14-го дня эксперимента. У животных получавших амлодипин количество лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов по сравнению с контролем снижались на 46,3; 28,7 и 21,6%, а у животных получавших дилтиазем на 58,0; 47,9 и 32,4%, а также циннаризин на 54,6; 42,8 и 27,6% соответственно. Наиболее значимые эффекты в коррекции нарушений гематологических параметров наблюдалась у животных, получавших в профилактическом режиме дилтиазем.

Таким образом, у животных инъекция ПАФ приводит выраженным изменениям показателей периферической крови, свидетельствующие о развитии хронического иммунного воспаления, а препараты группы БКК отчетливо устраняют их, особенно дилтиазем не отличающейся по своей фармакологической активностью от диклофенака натрия.

Поскольку подавляющее большинство пациентов за медицинской помощью обращаются уже после развившихся патологии, где применение фармакологических средств носит лечебный характер. Учитывая данное обстоятельства представляется важным исследование влияния блокаторов кальциевого канала на течение АИА при лечебном их применении. У животных с моделью АИА высокий уровень объема лапок по сравнению с исходным стабильно сохраняется и в последующие две недели опыта

составляя более 270,0-266,0%. Под влиянием блокаторов кальциевого канала у крыс объем лапки постепенно уменьшается. Значения ПВА амлодипина, дилтиазема и циннаризина составляло 21,0; 27,2 и 25,9% соответственно после семи дневного лечения. После двух недельного лечения эти значения равнялись соответственно 23,1; 32,0 и 30,7%. Примечательно, что по своей противовоспалительной эффективности дилтиазем статистически значимо не уступает диклофенаку натрия, у которого в исследованных сроках ПВА составляло 30,9 и 37,2%.

Следовательно, как в случае профилактического, так и лечебного применения блокаторы кальциевых каналов отчетливо тормозят развитие РА у экспериментальных животных и по своей эффективности приравниваются к эффектам классического представителя, золотому эталону НПВС - диклофенаку натрия [28;с.12].

Пятая глава диссертации посвящена **«Оценке болеутоляющего и жаропонижающего действия блокаторов кальциевого канала»**. Противовоспалительные средства подавляя основные патогенетические звенья воспаления устраняет боль. На модели "Корчи" БКК проявляет отчетливый противоболевой эффект по степени не отличающейся от классического НПВС - диклофенака натрия. Такой вывод нашел свое подтверждение и в результатах следующей серии экспериментов на модели "горячая пластинка", то есть БКК обладают достаточно высокой анальгетической активностью, особенно дилтиазем и циннаризин. Под влиянием БКК также отмечалась отчетливая задержка гипертермического действия пирогенала сравнимое с активностью диклофенаком натрия. Так, через 30,60 и 120 минут от начала эксперимента под влиянием амлодипина температура тела снижалась на 17,8; 23,1 и 23,6%, дилтиазема на 27,4; 44,0 и 45,0%, а циннаризина - 22,0; 42,0 и 42,5% соответственно. Гипотермический эффект БКК в начальные сроки была несколько меньшей, а в последующих часах исследования практически одинаковой степени с эталонным НПВС, особенно эффект дилтиазема.

Следовательно, исследованные БКК в условиях пирогеноловой лихорадки проявляют отчетливый жаропонижающий эффект, что является дополнительным доказательством их противовоспалительной активности.

Шестая глава диссертации посвящена **«Исследованию некоторых сторон механизма противовоспалительной действию блокаторов кальциевого канала»**. При развитии аутоиммунного артрита индуцированного полным адьювантом Фрейда отмечается существенные изменения в содержании интерлейкинов. Так, по сравнению с интактными животными у контрольных крыс уровень ИЛ-1 β увеличивается в 5,5 раза. А ФНО α в 2,3 раза, на этом фоне величина антифлогенного интерлейкина ИЛ-10 снижается на 31,6%, а уровень СРБ в крови повышается в 8 раз. В отличие от этого у животных профилактически получавших амлодипин, дилтиазем и циннаризин степень увеличения провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β была существенно низким. Исследуемые препараты БКК подавляют развитие воспалительного

процесса, о чём свидетельствует и снижение СРБ на 70,5; 77,6 и 75,5% соответственно. Подавление развития воспалительного процесса, возможно, связано с увеличением противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 на 42,2% под влиянием амлодипина, на 47,5% дилтиазема и 45,8% - циннаризина.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что под влиянием БКК интенсивность воспалительного процесса снижается в результате уменьшения провоспалительных и увеличения противовоспалительных интерлейкинов. Данный факт находит свое подтверждение и в результатах изучения СРБ, концентрация которого у контрольных животных по сравнению с интактными животными увеличивается более 9 раз, а БКК снижает его концентрации в крови на 69,1; 78,2 и 74,1% соответственно при применении амлодипина, дилтиазема и циннаризина. Примечательно, что исследуемые препараты БКК по своей фармакологической активности не уступают классическому НПВС - диклофенаку натрия, особенно дилтиазем. В группе животных леченных диклофенаком натрия уровень ИЛ-1 β снижается на 77,8%, ФНО α - 65,0%, СРБ - 87,4%, на фоне которого ИЛ-10 увеличился на 87,2%.

Исследуемые БКК обладают достаточно высокой активностью в подавлении кининовой системы, что является одним из важных факторов их противовоспалительной активности. Наряду с этим БКК статистически значимо подавляют активность гиалуронидазы, среди которых дилтиазем несколько превосходит другие БКК и существенно не уступает диклофенаку натрия.

Седьмая глава диссертации посвящена **«Изучению влияния блокаторов кальциевого канала на состояние слизистой оболочки желудка в норме и при гастропатии индуцированного индометацином»**. Развитие гастропатии является одним из частых и грозных осложнений терапии с НПВС [22;с.687, 67;с.68]. Данных о влиянии БКК в доступной литературе отсутствуют. Исследования по изучению влияния БКК на состояние слизистой оболочки желудка показало, что амлодипин, дилиазем и циннаризин в эффективной противовоспалительной дозе при повторном введении (30 дней) не оказывают отрицательного влияния на состояние слизистой желудка. У животных с адьювантным артритом так же не отмечается заметных повреждений слизистой оболочки желудка. При этом как профилактическое, так и лечебное применения исследованных препаратов БКК не оказывало каких либо повреждающего действия на слизистую оболочку желудка.

ВЫВОДЫ

1. Блокаторы кальциевых каналов, как при однократном, так и повторном применении отчетливо подавляют процесс экссудации и

пролиферации при асептических артритах индуцированных различными флогогенами.

2. Блокаторы кальциевых каналов существенно повышают, порог болевой чувствительности и по своей анальгетической активности несколько превосходит, известный НПВС - диклофенак натрия.

3. Профилактическое и лечебное применение блокаторов кальциевых каналов у крыс отчетливо подавляет развитие хронического воспаления, индуцированного полным адьювантом Фрейда.

4. Дилтиазем в большей мере, чем амлодипин и циннаризин проявляет жаропонижающее действие при пирогеналовой лихорадке у крыс.

5. Механизм противовоспалительной активности блокаторов кальциевых каналов обусловлен с устранением нарушений содержания про- и противовоспалительных цитокинов, подавлением активности кининовой системы и гиалуронидазы.

6. Превентивное применение блокаторов кальциевых каналов проявляет отчетливое профилактическое действие при индометациновом гастропатии.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

BEKOVA NODIRA BAXADIROVNA

**COMPARATIVE STUDY OF THE INFLUENCE OF CINNARIZINE,
AMLODIPINE AND DILTEAZEM ON THE COURSE OF ASEPTIC
INFLAMMATION**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2020.2.PhD/Tib1363

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of “Ziyonet” information and education portal at www.ziyonet.uz.

Scientific leader: **Shukurlaev Kadir Shukurlaevich**
Doctor of Medicine

Official opponents:

The leading organization:

Defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2022, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: mail@tashpmi/uz)

The doctoral dissertation has been registeted at Information Resource Center of Tashkent pediatric medical institute under № __ (Adress: 100140, 223 Bogishamol street, Tashkent, tel./fax: (99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The abstract of the dissertation is distributed on «___» _____ 2021
(Registry record No _____ dated «___» _____ 2021)

A.G. Gadaev

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, MD, professor

D.A. Nabieva

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, MD professor

A.L. Alyavi

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, MD professor, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: Study of the effect of calcium channel blockers on the course of the inflammatory process in an experiment in laboratory animals.

The tasks of the research are:

1. To study the effect of calcium channel blockers on the course of aseptic arthritis induced by various flogogens, as well as on phases (exudative and proliferative) of inflammation;
2. To evaluate the features of the anti-inflammatory activity of calcium antagonists during their repeated administration;
3. To identify some aspects of the mechanism of anti-inflammatory action of the studied drugs;
4. To study the effect of calcium channel blockers in a comparative aspect on the threshold of pain sensitivity and on the course of a hyperthermic reaction;
5. To study the effects of calcium channel blockers on the state of the gastric mucosa in gastropathy induced by indomethacin.

The object of the research: calcium channel blockers: amlodipine, diltiazem, cinnarizine and reference NSAID drug - diclofenac sodium.

The scientific novelty of the research work is as follows:

for the first time, the antiflogogenic activity of calcium channel blockers during the single and multiple administration was studied in comparison with a non-steroidal anti-inflammatory drug-diclofenac sodium;

for the first time, the influence of calcium channel blockers on the proliferative phase of inflammation was evaluated;

for the first time, the efficacy of calcium channel blockers in the preventive and therapeutic using in adjuvant-induced arthritis was established;

for the first time, the influence of calcium channel blockers on some pathogenetic links in the development of chronic inflammation was established.

The practical results of research are as follows:

It was found that calcium channel blockers have high anti-inflammatory activity in experimental studies on various models of acute and chronic arthritis, which manifests itself not only in suppressing the exudative and proliferative phases of inflammation, but also in increasing the threshold of pain sensitivity and the eliminating of the hyperthermic reaction.

It was found that the pharmacological activity of calcium channel blockers are not significantly inferior to synthetic the gold standard NSAID - sodium diclofenac.

The obtained data are the basis for the revision and development of new schemes for the pharmacotherapy of diseases in which calcium channel blockers are used.

The obtained experimental data indicate the prospect of searching for new compounds from the group of calcium channel blockers as effective anti-inflammatory drugs that do not have side effects characteristic to NSAIDs..

Implementation of the research results. The results of this work indicate the need to revise the tactics of treating patients with diseases of the cardiovascular system, who simultaneously have chronic inflammatory diseases.

The methodological recommendation "Peculiarities of the course of the exudative and proliferative phase of inflammation during the use of calcium channel blockers" was approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8p-z/1054 dated November 4, 2021). This methodological recommendation will allow the development of a pathogenetic approach to the treatment of rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases combined with the pathology of the cardiovascular system. The presented materials in the guidelines and dissertations are introduced into the educational process of the Tashkent Medical Academy and the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy in the discipline of pharmacology.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation, 12 scientific works were published, of which 5 scientific articles, including 3 in international and 2 in republican journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, and a list of used literature. The volume of the thesis is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Bekova.N., Khakimov.Z., Rakhmanov.A., Shukurlaev.K. «Antiexudative action of cinnarizine»// Sciences of Europe (Praha Czech Republic) VOL -1. № 46. 2019г. С. 21-23

2. Хакимов.З.З., Рахманов.А.Х., Бекова.Н.Б. «Экспериментальное исследование влияния циннаризина на течение процесса экссудации» // Инфекция, Иммунология и Фармакология-2020.- №1.-С.108-114

3. Ziyovuddin Zaynutdinovich Khakimov, Alisher Khudayberdiyevich Rakhmanov, Nodira Bakhadirova Bekova, Kodir Shukurlaevich Shukurlaev. «Specific Features of Exudative and Proliferative Phase of Inflammation When Using Calcium Channel Blockers» // American Journal of Medicine and Medical Sciences.VOL 10. Number 10.October 2020. №10 P. 817-821

4. Ziyovuddin Zaynutdinovich Khakimov, Alisher Khudayberdiyevich Rakhmanov, Nodira Bakhadirovna Bekova, Kodir Shukurlaevich Shukurlaev. «Influence of the potential dependent calcium channel blockers to the development of carrageenan-induced aseptic inflammation»//National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology -2021. VOL-11.- P. 430-436

5. Бекова Нодира Бахадировна «Исследования антипирогенный и анальгетический активности блокаторов кальцевого канала»// Журнал Биомедицины и практики.-Тошкент 2021.Том-6, №4. С.20-25

6. Khakimov.Z.Z., Rakhmanov.A.Kh., Bekova.N.B. «Study of the Influence of Calcium Channel Blockers on the State of Rat Stomach Mucosa in Indomethacin-Induced Gastroparty ». // American Journal of Medicine and Medical Sciences.VOL 11. 2021. №10 P. 887-890

7. Khakimov.Z.Z., Rakhmanov.A.Kh., Bekova.N.B., Zaitseva O.A. «The Course of Freund's Adjuvant Induced Chronic Arthritis under the Influence of Calcium Channel Blockers». // American Journal of Medicine and Medical Sciences.VOL 12. 2022. №2 P. 183-188.

II бўлим (II часть; II part)

1. Бекова.Н.Б., Шукурлаев.К.Ш Влияние амлодипина на течение асептического артрита «Актуальные вопросы фармакологии:от разработки лекарств до их рационального применения» 1-Республиканской научно-практической конференции фармакологов с международным участием. 28-29 май 2020года г.Бухара. Узбекистон.(21-стр)

2. Бекова.Н.Б. «Влияние некоторых препаратов блокирующих потенциал зависимые кальцевие каналы на течение пролеферативное фазы воспаления»// «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції 11-12 березня 2021 року м. Харків Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №352 від 31 серпня 2020 року Харків НФаУ 131 стр

3. Бекова.Н.Б. «Противовоспалительная активность антогонистов кальция на модели асептического артрита индуцированного гистамином у крыс»// «Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология,халқаро илмий-амалий видео конференцияси», 11 ноябр 2020 йил 205бет

4. Бекова.Н.Б. «Влияние амлодипина на эксудативную фазу воспаления у белых крыс»// «Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология,халқаро илмий-амалий видео конференцияси», 11 ноябр 2020 йил 205-206 бетлар

5. Бекова.Н.Б. «Влияние цинаризина на пролиферативную фазу воспаления у белых крыс» »// «Абу Али ибн Сино инсон саломатлиги ва экология,халқаро илмий-амалий видео конференцияси», 11 ноябр 2020 йил 206-207 бетлар

6. Бекова.Н.Б. «Влияние цинаризина на эксудативную фазу воспаления» // «Актуальные вопросы фармакологии и фармакотерапии. 7 ноябрь 2021года г.Ургенч. Узбекистон.(22-24 стр)