

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI**

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

BEKCHANOV BAXTIYAR GAFUROVICH

**YANGI PIRAZOL HOSILALARINING
YALLIG'LANISH JARAYONIDAGI PATOGENETIK TERAPIYASIGA
ZAMONAVIY YONDASHUV
(monografiya)**

Urganch – 2025 yil

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI**

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

«TASDIQLAYMAN»

Sog'liqni saqlash vazirligi

Ilmiy texnik kengashi raisi

_____ **Sh.K.Atadjanov**

«_____» _____ 2025 y.

BEKCHANOV BAXTIYAR GAFUROVICH

**YANGI PIRAZOL HOSILALARINING
YALLIG'LANISH JARAYONIDAGI PATOGENETIK TERAPIYASIGA
ZAMONAVIY YONDASHUV
(monografiya)**

Urganch – 2025 yil

UO'K UDC: 615.276

KBK

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCAH FILIALI

Yangi pirazol hosilalarining yallig'lanish jarayonidagi patogenetik terapiyasiga zamonaviy yondashuv monografiya/ B.G.Bekchanov. Urganch 2025. 114 bet.

Taqrizchilar:

Ismoilov S.R. t.f.d., professor- TTA Urganch filiali klinikasi bosh shifokori.

Omonova G.S., t.f.n., dotsent- TTA Urganch filiali farmakologiya va klinik farmakologiya kafedrası mudiri.

Ushbu monografiyada organizmdagi yallig'lanish jarayonlari bilan kechadigan turli kasalliklarni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari guruhi bo'lgan yallig'lanishga qarshi dori vositalarini o'rganish natijalari o'rganildi va tayyorlandi. Hozirgi bosqichda ilm-fan yutuqlari, yallig'lanish haqidagi ta'limot ko'plab yangi ma'lumotlar bilan boyidi. Molekulyar biologiya, biokimyo, immunologiya, gistologiya, fiziologiya, farmakologiya va boshqa biotibbiyot fanlari kabi fanlarning so'nggi yutuqlari yallig'lanishning tabiati va uning rivojlanish mexanizmlari haqida yangi ma'lumotlarning ochilishiga olib keldi. Turli farmakologik guruhlarning yallig'lanishga qarshi salohiyati katta, ammo yangi yuqori samarali yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarni topish muammosi juda dolzarb bo'lib qolmoqda. Buning sababi yallig'lanishga qarshi dorilarning standart talablarga, samaradorlik va xavfsizlikka javob bermasligidir.

Monografiya davolash va pediatriya fakultetlari talabalari, klinik ordinatorlar va umumiy amaliyot shifokorlari uchun mo'ljallangan.

MUNDARIJA

MUQADDIMA.....	4
I BOB. Zamonaviy nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari ta'sir jarayonlariga zamonaviy qarashlar.....	7
1.1. Zamonaviy nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar	7
II BOB. Zamonaviy nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari ta'sir jarayonlarini tadqiqoti va tekshirish usullari tavsifi.....	25
III BOB. Har xil ta'sirlovchi moddalar keltirib chiqargan artritga Paraxlorbenzoy kislotasining (K-72) yangi kremniy tutuvchi pirazol hosilasining ta'siri tajriba qismlari xususiyatlari.....	36
3.1. Har xil ta'sirlovchi moddalar keltirib chiqargan artritga Paraxlorbenzoy kislotasining (K-72) yangi kremniy tutuvchi pirazol hosilasining ta'siri.....	36
3.1.1. K-72 ning formalinli yallig'lanishga ta'siri	36
3.1.2. K-72 ning dekstranli yallig'lanishga ta'siri.....	42
3.1.3. K-72 ning serotoninli yallig'lanishga ta'siri	42
3.1.4. K-72 ning gistaminli yallig'lanishga ta'siri.....	47
3.1.5. K-72 ning karragenli yallig'lanishga ta'siri.....	50
3.2. K-72 ning kumush nitrati keltirib chiqargan peritonitda eksudat miqdoriga ta'siri.....	53
3.3. K-72 ning yallig'lanishning proliferativ bosqichiga ta'siri	53
3.3.1. K-72 ning "Cotton pellet" usuli bilan kelib chiqqan yallig'lanishga ta'siri ..	56
3.3.2. K-72 ning Selye usulidan kelib chiqqan yallig'lanishga ta'siri	61
3.4. K-72 ning adrenalektomizatsiyalangan hayvonlarda yallig'lanishga ta'siri ...	68
3.5. K-72 ning kapillyar o'tkazuvchanlikka ta'siri.....	72
3.6. K-72 ning qon kinin tizimining faoliyatiga ta'siri.....	76
3.7. K-72 ning gialuronidaza faolligiga ta'siri	77

3.8. K-72 ning og'riq sezuvchanligiga ta'siri	79
3.9. K-72 ning tana haroratiga ta'siri	79
3.10. K-72 ning eksperimental oshqozon yarasi kursiga ta'siri.....	81
3.11. K-72 ning toksikligini o'rganish.....	88
3.11.1. Bir martalik qabul qilishda.....	88
3.11.2. Takroriy qabul qilishda.....	88
XOTIMA	92
XULOSALAR	98
ADABIYOTLAR	99

MUQADDIMA

Butun dunyoda aholi o'rtasida yallig'lanish kasalliklarining ahamiyati kundan kunga ortib bormoqda. Ma'lumki, yallig'lanishni dori bilan tartibga solish ko'plab kasalliklarning patogenezida katta rol o'ynaydi, shuning uchun bu zamonaviy farmakologiyaning eng dolzarb muammolaridan biridir.

Tananing o'zi yallig'lanish jarayonini engishga harakat qilmoqda. Yallig'lanishga qarshi dorilar tibbiyotda keng qo'llaniladi. Afsuski, yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarni qabul qilish ko'p miqdorda kiruvchi yon ta'sirlar bilan birga keladi va ko'pincha terapevtik ta'sir yo'q. Yallig'lanishga qarshi dorilarni qabul qilishda og'ir asoratlardan biri oshqozon-ichak traktining yarasi va qon ketishi, agranulotsitoz, adrenal atrofiya, anafilaktik reaksiya, regeneratsiya jarayonlarini sekinlashtirish va boshqalar.

Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar bilan bog'liq noxush hodisalar nisbatan kamroq aniqlanadi va steroid yallig'lanishga qarshi dorilarga qaraganda ancha ijobiy davom etadi. Shu munosabat bilan steroid bo'lmagan birikmalar orasida yangi yuqori faol va kam toksik yallig'lanishga qarshi dorilarni izlash va o'rganish dolzarb muammo bo'lib, katta amaliy qiziqish uyg'otadi.

Toshkent tibbiyot akademiyasi farmakologiya, bioorganik va biologik kimyo kafedralari xodimlari tomonidan ko'p yillardan buyon yangi yallig'lanishga qarshi, aterosklerotik, antioksidant moddalar asosidagi yangi dori vositalarini maqsadli izlash, o'rganish va amaliy tibbiyotga joriy etish bo'yicha keng qamrovli tadqiqotlar olib borilmoqda. pirazol va boshqa ba'zi birikmalar sinflari.. Yallig'lanishga qarshi nosteroid dorilar (YQNSD) antiflogistik ta'sir mexanizmi bo'yicha polivalent bo'lib, etiologiyasi, morfologiyasi va patofiziologiyasi bo'yicha juda farq qiluvchi yallig'lanish sharoitida deyarli universal faoldir. Hozirgi vaqtda yagona unitar nazariya NSAIDlarning farmakologik xususiyatlarining butun xilma-xilligini tushuntira olmaydi, ularning terapevtik ta'siri o'tkir va surunkali yallig'lanish reaksiyalarining patogenezida bir qator aloqalar bilan bog'liq.

Ushbu monografiyada organizmdagi yallig'lanish jarayonlari bilan kechadigan turli kasalliklarni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari guruhi bo'lgan yallig'lanishga qarshi dori vositalarini o'rganish natijalari o'rganildi va tayyorlandi. Hozirgi bosqichda ilm-fan yutuqlari, yallig'lanish haqidagi ta'limot ko'plab yangi ma'lumotlar bilan boyidi. Molekulyar biologiya, biokimyo, immunologiya, gistologiya, fiziologiya, farmakologiya va boshqa biotibbiyot fanlari kabi fanlarning so'nggi yutuqlari yallig'lanishning tabiati va uning rivojlanish mexanizmlari haqida yangi ma'lumotlarning ochilishiga olib keldi. Turli farmakologik guruhlarning yallig'lanishga qarshi salohiyati katta, ammo yangi yuqori samarali yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarni topish muammosi juda dolzarb bo'lib qolmoqda. Buning sababi yallig'lanishga qarshi dorilarning standart talablarga, samaradorlik va xavfsizlikka javob bermasligidir.

I BOB. ZAMONAVIY NOSTEROID YALLIG'LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARI TA'SIR JARAYONLARIGA ZAMONAVIY QARASHLAR

1.1. Zamonaviy nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar.

Ma'lumki, har qanday patologik jarayon to'qimalarda, organlarda va umuman tanada yuzaga keladigan yuqori moslashuvchan va patologik reaksiyalarni o'z ichiga oladi. Bunday holda, hayvonlar va odamlarda turli patologik jarayonlar yoki individual patologik reaksiyalar ko'pincha doimiy birikmalar yoki kombinatsiyalar shaklida yuzaga keladi. Yallig'lanish ham bunday patologik jarayonga tegishli.

Mashhur patofiziolog A.M Chernuxa ta'rifi ko'ra. Yallig'lanish - bu tirik to'qimalarning evolyutsiya jarayonida paydo bo'lgan mahalliy shikastlanishga reaksiyasi, u mikrosirkulyator ruslo, qon tizimi va biriktiruvchi to'qimalardagi murakkab bosqichma-bosqich o'zgarishlardan iborat bo'lib, oxir-oqibat zararlovchi moddani ajratish, yo'q qilish va shikastlangan to'qimalarni tiklashga qaratilgan. Ushbu ta'rif turli xil sabablarga, yallig'lanish xususiyatlariga qaramay, yallig'lanish jarayoni har doim mikrosirkulyatsiya, gematologik va biriktiruvchi to'qimalarning shikastlanishiga reaksiyalarini o'z ichiga oladi, ular miqdoriy va faqat bir oz sifat jihatidan farq qilishi mumkin, patogenezi bo'yicha ma'lumotlarni taqdim etish uchun asos bo'ladi.

To'qimalarning shikastlanishi har bir organizm hayotida juda keng tarqalgan, kundalik hodisadir. Evolyutsiya jarayonida organizmlarning murakkablashishi natijasida turli xil zarar etkazuvchi moddalar ta'siriga qarshi himoya reaksiyalari tizimi ishlab chiqildi. Biroq, bu reaksiyalar har doim ham ijobiy emas. Ular, shuningdek, patologiyani elementlarini o'z ichiga oladi, ular ma'lum sharoitlarda tananing shikastlanishga bo'lgan javobining etakchi tarkibiy qismlariga aylanishi va yallig'lanish jarayonining rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Yallig'lanish o'chog'ining shakllanish dinamikasi neyrohumoral tartibga solishning o'zgarishi va diqqat markazida fiziologik faol moddalarning paydo bo'lishi bilan bog'liq bir necha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Bu bosqichlar ketma-

ket rivojlanishi yoki bir-birining ustiga chiqishi mumkin. Ular orasida oxirgi bosqich bo'lgan qon tomir, faol giperemiya va tomir devorining o'tkazuvchanligini yanada oshirish (bir, ikki va ba'zan 3 fazali bo'lishi mumkin), hosil bo'lgan elementlarning emigratsiyasi bilan ekssudatsiya hodisalari va nihoyat, proliferatsiya, ya'ni yallig'lanishning reparativ bosqichi.

Yiringli yoki ekssudativ-destruktiv yallig'lanishning (EDI) effektorlari neytrofillar yoki polimorfonukulyar leykotsitlarni (PML) o'z ichiga oladi, ular noto'g'ri va diqqat markazida joylashgan boshqa yordamchi hujayra elementlari bilan (masalan, eozinofiller, mast hujayralari va boshqalar bilan) birgalikda ishlaydi. PML ni "ichki sabab-oqibat asosi" deb hisoblash mumkin (I.V. Davydovskiy bo'yicha).

PML ning samarali roli shundan dalolat beradiki, bu hujayralar flogogen potentsialning egalari bo'lib, ular biriktiruvchi to'qimalarni yo'q qilishga olib keladigan va turg'unlikka olib keladigan yuqori faol lizosomal gidrolazalar, biooksidantlar, E guruhining prostaglandinlari (PG) va leykotrinlarning keng doirasini anglatadi. yallig'lanish markazida mikrosirkulyatsiyaning buzilishi. Shu bilan birga, neytrofillar trombotsitlar va boshqa hujayralarni jarayonni amalga oshirish uchun ulashda ishtirok etadilar.

Har qanday induktorning harakati, EDV, to'g'ridan-to'g'ri yo'l bilan amalga oshirilishi mumkin bo'lgan endoteliyning shikastlanishiga kamayadi. Ammo, eng muhimi, bu qon fagotsitlarining faollashuvi orqali amalga oshiriladi. Shuni ta'kidlash kerakki, endoteliyga to'g'ridan-to'g'ri zarar etkazilganda, PML ni rag'batlantiradigan va ularni qon tomir devoriga zarar etkazishning keyingi bosqichlari bilan bog'laydigan moddalar darhol paydo bo'ladi. Ushbu moddalarga faollashtirilgan Xageman omili, komplement bo'laklari C3 a va C5 a (anafilotoksin) va boshqa trombotsit omillari kiradi. Neytrofillarning vositachilik roli immunokompleks deb ataladigan yallig'lanishda eng yorqin namoyon bo'ladi.

Hageman omil tizimining asosiy komponentlari yuqori molekulyar og'irlikdagi kininogen, prekallikrein va X1 omilidir. Hageman omil tizimi kininlarni, qon ivish

tizimini rag'batlantirishni, fibrinolizni keltirib chiqaradi. Yallig'lanishning rivojlanishida zararlangan to'qimalarning hujayralari va plazma hujayralari tomonidan hosil bo'lgan moddalar juda muhim rol o'ynaydi.

Yallig'lanish vositachilaridan gistamin, serotonin, shuningdek kininlar, anafilotoksinlar - C3 a, C5 a (komplement tizim komponentlari), araxidon kislotasi almashinuvi mahsulotlari (prostaglandinlar va leykotrienlar) ayniqsa muhimdir. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, asosan mast hujayralarida hosil bo'ladigan va to'plangan gistamin va serotonin yallig'lanishga qarshi qo'zg'atuvchi ta'sirdan keyin birinchi 10-20 daqiqada, keyinchalik proteolitik fermentlar ta'sirida mikrotomirlarning fazaviy reaksiyalarida ishtirok etadi. shikastlangan hujayralardan ajralib chiqadi, to'qimalarning pH qiymatining oshishi va biogen aminlar kontsentratsiyasi kallikrein-kinin tizimini faollashtiradi.

Kininlar kapillyar o'tkazuvchanlikning oshishiga olib keladi, og'riqni uzatuvchi hisoblanadi, gistamin va serotoninning tegishli ta'sirini kuchaytiradi, shuningdek fosfolipaza A ni faollashtiradi, prostaglandinlarning biosintezini oshiradi.

Araxidon kislotasi nafaqat PG ning, balki bir qator boshqa eikosanoidlarning ham kashshofidir: siklik endoperoksidlar, tromboksanlar, prostatsiklinlar, leykotrienlar.

Yallig'lanish o'chog'ida to'plangan prostaglandinlar mikrosirkulyatsiya buzilishi va shish paydo bo'lishida, og'riq va isitma reaksiyalarining shakllanishida ishtirok etadi.

Yallig'lanish o'chog'ida, yallig'lanish ekssudatlarida bu moddalar shakllanishining ko'payishi, ularning mikrosirkulyatsiyaga yallig'lanishga qarshi ta'siri, kimyotaksis, isitma, og'riq va boshqa reaksiyalar haqida ma'lumotlar bilan bir qatorda yallig'lanishga qarshi xususiyatlar haqida ham ma'lumotlar mavjud.

Yallig'lanish vositachilarining chiqarilishining nozik mexanizmlari to'liq aniqlanmagan, garchi serin proteazlarning bu mexanizmlarida Ca ++ ionlarining muhim roli aniqlangan. Shu bilan birga, siklik guanidin monofosfat (cGMP)

konsentratsiyasining oshishi biologik faol moddalarning sekretsiasini oshiradi va siklik adenozin monofosfat (cGMP) darajasining oshishi uni kamaytiradi.

Yallig'lanishga qarshi nosteroid dorilar (YQNSD) antiflogistik ta'sir mexanizmi bo'yicha polivalent bo'lib, etiologiyasi, morfologiyasi va patofiziologiyasi bo'yicha juda farq qiluvchi yallig'lanish sharoitida deyarli universal faoldir. Hozirgi vaqtda yagona unitar nazariya NSAIDLarning farmakologik xususiyatlarining butun xilma-xilligini tushuntira olmaydi, ularning terapevtik ta'siri o'tkir va surunkali yallig'lanish reaksiyalarining patogenezida bir qator aloqalar bilan bog'liq. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, NSAIDLar yuqori reaktiv moddalar bo'lib, bir qator lizosomal fermentlarning faolligini o'zgartiradi, yallig'lanish o'chog'ida oksidlanish jarayonlarini buzadi, kininogenezni inhibe qiladi, immun mexanizmlarga ta'sir qiladi va eykosanoidlarning biosintezini buzadi.

1975 yildan keyin e'lon qilingan ma'lumotlarga ko'ra, ushbu birikmalarning antiflogistik faolligini aniqlaydigan asosiy mexanizmlar:

- 1) prostaglandinlarning biosintezini inhibe qilish;
- 2) Lizosomal membranalarni barqarorlashtirish va erkin radikallar hosil bo'lishini inhibe qilish;
- 3) Yallig'lanish vositachilari bilan antagonizm;
- 4) Yallig'langan to'qimalarning energiya salohiyatini kamaytirish;
- 5) Immunotrop ta'sir;

NSAIDLarning ta'sir qilish mexanizmi murakkab va ko'p komponentli. Bundan tashqari, ularning antiflogistik faolligi bir qator fizik-kimyoviy xususiyatlarning nisbatiga bog'liq - lipofillik, kislotalilik, ionlanish konstantasi, plazma oqsiliga yaqinlik, hujayra retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qilish uchun tsiklik radikallarda hidrofobik bog'lanishlar mavjudligi.

Ko'pgina tadqiqotlar NSAIDLarning antipiretik, antiflogistik analjezik xususiyatlarining prostaglandin (PG) sintezini inhibe qilishga bog'liqligini ishonchli tarzda isbotladi. Antiflogistika araxidon kislotasi metabolizmining asosiy

fermenti bo'lgan sikloksigenaza faolligini inhibe qilish natijasida ikkinchisining PG endoperoksidga aylanishini va natijada PG hosil bo'lishini oldini oladi.

NSAIDlarning antiagregator ta'siri tromboksan sintetaza faolligini inhibe qilishga va PGE2 va PHG2 biosintezida ishtirok etadigan ba'zi oqsillarni atsetilatsiyasiga bog'liq.

NSAID ta'sirida linoleik, araxidon kislotalari va PG lipoksigenezalarining shakllanishi va chiqarilishini inhibe qilish og'riq qoldiruvchi ta'sir va PG tomonidan qo'zg'atilgan og'riq retseptorlarining mexanik, kimyoviy va biologik stimullarga sezuvchanligini yo'q qilish bilan birga keladi.

NSAIDLarni qo'llash bilan og'riq sindromining periferik blokadasi algogen moddalar (bradikinin, serotonin, gistamin) hosil bo'lishining pasayishi, algogen omillar ta'sirini bostirish (shish, H + yoki K + to'qimalarida konsentratsiyaning oshishi) bilan bog'liq.) va, asosan, kimyoviy va mexanik vositalar ta'siriga og'riq retseptorlarini sezgirlashtiruvchi PG ishlab chiqarishni inhibe qilish.

NSAIDLarning lizosomal gidrolazalarining chiqarilishini inhibe qilishni ko'rsatadigan ko'plab tadqiqotlar bilan bir qatorda, ma'lum sharoitlarda ularning membranani barqarorlashtiruvchi xususiyatlari aniqlandi.

Bir qator mualliflarning eritrotsitlar, limfotsitlar, neyronlar, mitoxondriyalar membranalari, shuningdek, sun'iy fosfolipid membranalari bo'yicha o'tkazgan tajribalari natijalarini tahlil qilib, NSAIDlar past konsentratsiyalarda barqarorlashadi, yuqori konsentratsiyalarda esa, aksincha, ular biologik membranalarni barqarorlashtirish.

NSAIDlar lipid peroksidatsiyasini va erkin radikallarning shakllanishini inhibe qiladi; ehtimol, antiflogistika makrofaglarda va fagotsitar PMLda lizosomal fermentlarning chiqarilishini va PG biosintezini oldini oladi.

Substrat uchun fermentlar bilan raqobatlashadigan NSAIDlar yallig'lanish mediatorlarini shakllantirishda ishtirok etadigan bir qator fermentlarning giperaktivligini inhibe qiladi yoki bloklaydi.

Ko'pgina NSAIDlar gumoral va hujayrali immunitetning bir qator reaksiyalarining inhibitorlari hisoblanadi. Ular immunokompetent hujayralar va antikor ishlab chiqarishga salbiy ta'sir ko'rsatishni inkor etadi, ayniqsa hujayralar ko'payishi davrida, nuklein kislotalarning tarkibini kamaytiradi va antigen-antikor kompleksining shakllanishiga to'sqinlik qiladi. NSAIDlar o'ziga xos bo'lmagan mitogen fitohemagglutinin tomonidan qo'zg'atilgan limfotsitlarning portlash o'zgarishi reaksiyasini inhibe qiladi, leykotsitlar migratsiyasini dozaga bog'liq ravishda inhibe qiladi.

So'nggi 30 yil ichida yallig'lanish kasalliklariga qarshi kurashish uchun yangi yuqori samarali dori vositalarini topish va ishlab chiqish maqsadida yallig'lanishga qarshi dori vositalarini o'rganish kuchaytirildi. Natijada, turli xil yallig'lanishga qarshi dorilar yaratildi, shuning uchun ular metall komplekslari organi orqali sof organik birikmalarga qadar keng ko'lamlı kimyoviy birikmalarni ifodalaydi.

Ushbu birikmalar, qo'shimcha ravishda, ko'pincha, ko'pincha kimyoviy kelib chiqishi turlicha bo'lib, turli xil ta'sir mexanizmiga ega, bu yallig'lanishga qarshi dorilarning oqilona tasnifini yaratishni qiyinlashtiradi.

Yuqoridagilarni hisobga olgan holda, zamonaviy NSAIDLarni quyidagicha tasniflash mumkin:

- I. Salitsil kislota hosilalari - atsetilsalitsil kislota, salitsilo-salitsil kislota, magniy salitsilati, diflunizol.
- II. Propion kislotasining hosilalari - alminoprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen, oksaprazin, piroprofen, suprofen.
- III. Sirka kislota hosilalari - asetatsin, ibufenak, alklofenak, flurbiprofen, fenklorak, fenklofenak, protisik kislota, metiasin kislota, pranoprofen, benoksaprofen, izofezolak, indometazin, oksametazin, lonazolak, tolmetil, etilodlinda.
- IV. Pirazonlar - butadion, oksifenbutazon, amidopirin, analgin, mepirizol, prenazon.

V. Antranilik kislota va uning gomologlarining hosilalari - mefenamik kislota, flufenamik kislota, meklofenamik kislota Na-tuz, diklofenak-natriy.

VI. Nikotinic hosilalar - niflumik kislota, klonoksin.

VII. Indol va indazol hosilalari - niktindol, indoksol.

VIII. Oksikami - izoksikam, sudoksikam, piraksikam.

IX. Turli xil birikmalar - prokvazon, emorfazon, nabumeton, tiflamizol, nimesulid, tinoridin, azapropazon, tiaramin, tiaprofen kislotasi, fenpipalon, triflumidat, intrazol, seklazon, flazalon, diftalon.

K.K Sidorov (2013) tasnifiga ko'ra, ushbu NSAIDLarning aksariyati past toksiklik toifasiga kiradi, chunki sichqonlar uchun ularning LD 50 qiymatlari 500 dan 5000 mg / kg gacha bo'lgan dozalarda. Kam toksik NSAIDLarga analgin, atsetilsalitsil kislotasi, ketoprofen, ibuprofen, amidopirin, naproksen va flurbiprofen kiradi. O'rtacha toksiklik (LD50 ichida 50 - 500 mg / kg) piroksikam, diklofenak-natriy va butadionga ega. Faqat Indometatsin juda zaharli (LD50 50 mg/kg dan kam).

Zamonaviy NSAIDlar ülserogen xususiyatlarida farqlanadi. Sichqonlarning oshqozon shilliq qavatiga eng katta zarar Indometatsin va pirprofen, eng kam zarar esa amidopirin, analgin va ibuprofen tomonidan sodir bo'ladi.

Oshqozonda NSAIDLarning ülserogen ta'siri ham PG ga bog'liq, ham PG ga bog'liq bo'lmagan mexanizmlar bilan belgilanadi.

NSAIDlar shilimshiq va bikarbonat sekretsiyasi, kislota ishlab chiqarishni tartibga solish va qon oqimi kabi PHga bog'liq jarayonlarga aralashishi mumkin. NSAIDlar sikloksigenazani inhibe qiladi, bu vazokonstriktor leykotrienlar va erkin kislrorod radikallarini ishlab chiqarishni ko'paytirish bilan araxidon kislotasi metabolizmining lipoksigenaza yo'lini faollashtirishga yordam beradi. NSAIDLarning PGdan mustaqil ta'siri ularning parietal hujayralarga jismoniy ta'sirini, shilliq sinteziga inhibitiv ta'sirini, mitoxondriyal ATP, siklik nukleotidlarni ishlab chiqarishni va hujayra regeneratsiyasini buzishga yordam beradigan boshqa metabolik ta'sirlarni o'z ichiga oladi. Yallig'lanishga

asoslangan kollagenoz, gut, plevrit va boshqa kasalliklarni davolashda steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi preparatlar juda muvaffaqiyatli qo'llaniladi.

19-asrning ikkinchi yarmidan boshlab salitsil kislotasi hosilalari tibbiy amaliyotda keng qo'llanila boshlandi. Ushbu guruhning taniqli vakillari natriy salitsilat va asetilsalitsil kislotasi. Shuni ta'kidlash kerakki, bu dorilar og'riq qoldiruvchi va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga qaraganda ancha aniq antipiretik ta'sirga ega.

Salitsilatlar yallig'lanishga qarshi xususiyati yallig'lanishning turli tomonlariga ta'sir qilish orqali amalga oshiriladi. Ular kapillyarlarning o'tkazuvchanligini oshiradi, yallig'langan to'qimalarning energiya ta'minotini kamaytiradi (yallig'lanish reaksiyalarini ushlab turish uchun zarur bo'lgan ATP ishlab chiqarishni inhibe qiladi) va sintezini inhibe qiladi. prostaglandinlar.

Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, salitsilatlar yallig'lanish markazida proliferativ jarayonlarni ham bostiradi.

Haqiqiy yallig'lanishga qarshi vosita bo'lgan atsetilsalitsil kislotasi ham analjezik (periferik va markaziy) va antipiretik ta'sirga ega. Atsetilsalitsil kislotasining antipiretik ta'siri o'ziga xos emas, chunki revmatik va yuqumli kasalliklarda tana harorati pasayadi.

Termoregulyatsiya markazlariga shartli ta'sir ko'rsatadigan antipiretik ta'sir, prostaglandinlarning pirojenik ta'sirini bostirish, periferik tomirlarni kengaytirish.

Salitsilatlar analjezik ta'siri ularning og'riq markazlariga ta'siri, sezgir retseptorlarni inhibe qilish va erkin nerv uchlari va talamik og'riq sezuvchanlik markazlariga ta'sir qilganda og'riqni keltirib chiqaradigan moddalarni inhibe qilish bilan izohlanadi.

Aslida, atsetilsalitsil kislotasining yallig'lanishga qarshi ta'siri faqat 4 g yoki undan ortiq sutkalik dozada ishonchli tarzda namoyon bo'ladi va analjezik ta'sirga ancha past dozalarda, xususan, 0,5 g preparatning bir martalik dozasi bilan erishish mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, salitsilatlarining yallig'lanishga qarshi ta'siri adrenal korteksga bog'liq emas.

Salitsilatlarining hozirgi vaqtda qo'llanilgan dozalarida (kuniga 3-4 g atsetilsalitsil kislotasi) nojo'ya ta'sirlari nisbatan kam uchraydi va kamdan-kam hollarda jiddiy asoratlarda namoyon bo'ladi. Eng tez-tez uchraydigan belching, yurak urishi, epigastral mintaqada og'irlik yoki og'riq hissi, ko'ngil aynishi, kamroq tez-tez tinnitus, engil vaqtinchalik eshitish halokati, engil bosh aylanishi. Ba'zida terlash, loyqa ko'rish, tashnalik, qusish qayd etiladi. Bu hodisalarning barchasi qaytariladi va preparatni qo'llash to'xtatilgandan keyin tezda yo'qoladi. Asetilsalitsil kislotasini uzoq muddat qo'llash bilan bog'liq eng dahshatli asorat oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi, oshqozon yarasi va eroziya tufayli oshqozon yoki ichakdan qon ketishining shakllanishi hisoblanadi. Asetilsalitsil kislotasining salbiy reaksiyalari orasida ürtiker, astma va anafilaktik shok holatlarini ta'kidlash kerak.

Adabiyotda salitsilatlarining miyokardga distrofogen ta'siri haqida ma'lumotlar mavjud bo'lib, bu yurak etishmovchiligining rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Hayvonlar ustida o'tkazilgan tajribalarda salitsil kislotasi hosilalarining teratogen va embriotoksik ta'siri aniqlandi.

Adabiyotda salitsilatlarining gepatotoksik ta'siri ham tasvirlangan.

Pirazol hosilalari yallig'lanish jarayoni bilan bog'liq ko'plab kasalliklarni davolashda keng qo'llaniladi: revmatik kasalliklar, gut, o'tkir tromboflebit va ba'zi yuqumli kasalliklar.

Zamonaviy revmatologiyada pirazol hosilalarining asosiy vakili butadion (fenilbutazon) hisoblanadi. Faoliyat nuqtai nazaridan uni faqat voltaren va Indometatsin bilan solishtirish mumkin. Butadion deyarli barcha revmatik kasalliklarda, ayniqsa podagra, ankilozan spondilit, revmatoid artritda samarali.

Pirazol hosilalari yallig'lanishga qarshi, analjezik va antipiretik ta'sirga ega. Pirazol hosilalarining yallig'lanishga qarshi ta'siri ularning yallig'lanish

jarayonining rivojlanishiga ko'p tomonlama ta'siri bilan bog'liq. Shu bilan birga, ularning yallig'lanish vositachilari bilan antagonizmi muhim o'rin tutadi: ular mast hujayralarining degranulyatsiyasini oldini olgan holda ularning chiqarilishini sezilarli darajada bostiradi.

Pirazol hosilalari lizosomal membranalarni barqarorlashtiradi, ularning o'tkazuvchanligi oshishi bilan yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lgan lizosomal fermentlarning muhim qismi chiqariladi.

Pirazol hosilalari yallig'lanish o'chog'ida energiya ta'minotini kamaytiradi, bu redoks jarayonlari va glikolizni bostirish orqali amalga oshiriladi.

Pirazol hosilalari qon tomirlarining o'tkazuvchanligini pasaytiradi, immunokompetent tizimlarga ta'sir qiladi, leykotsitlarning migratsiyasini va fagotsitar faolligini inhibe qiladi.

Pirazol hosilalarining antipiretik ta'siri termoregulyatsiya markaziga ta'siri, endogen pirogenlar sintezini inhibe qilish, teri tomirlarining kengayishi, terlashning kuchayishi bilan bog'liq. Analjezik ta'siri og'riq sezuvchanlik markazini, periferik asabni bevosita inhibe qilish bilan bog'liq. retseptorlari.

Pirazol hosilalari bir qator yon ta'sir va og'ir asoratlarni keltirib chiqaradi. Ko'pincha oshqozon-ichak trakti ta'sir qiladi. Dahshatli asorat - oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi shakllanishi, oshqozon yarasining kuchayishi, oshqozon-ichakdan qon ketishi.

Yurak-qon tomir tizimi tomonidan miyokard distrofiyasi va qon aylanishining buzilishi kuzatiladi.

Pirazol hosilalari buyrak etishmovchiligiga hissa qo'shishi mumkin. Ko'pincha gematopoetik tizim funksiyasining sezilarli inhibisyonu: leykopeniya va agranulotsitoz.

Tananing yuqori allergik reaktivligi bo'lgan pirazol hosilalari guruhidagi preparatlar Lyell va Stivens-Jonson sindromlarini keltirib chiqarishi mumkin.

Oxirgi o'n yillikda Toshkent tibbiyot akademiyasi farmakologiya, bioorganik va biologik kimyo kafedralari xodimlari tomonidan pirazolning bir

qator yangi hosilalari va ular bilan bog'liq birikmalar (Umuman olganda, 300 dan ortiq yangi dori vositalari sinovdan o'tkazildi). Ushbu tadqiqotlar bir qator yuqori faol va kam toksik birikmalarni aniqladi, shuningdek, ushbu birikmalarning yallig'lanishga qarshi faolligining kimyoviy tuzilishga bog'liqligini aniqladi. Sirka kislotasi hosilalarining asosiy vakili indometazindir. Yallig'lanishga qarshi ta'sirga ko'ra, indometasin salitsilatlardan bir necha marta ustundir va butadiondan kuchliroqdir. Indometazinning yallig'lanishga qarshi ta'siri revmatizmning turli shakllarini va o'ziga xos bo'lmagan yuqumli poliartritni davolashda klinik jihatdan tasdiqlangan.

Indometasin amaliy tibbiyotda revmatizm, ankilozan spondilit, revmatoid artrit, podagra va yallig'lanish etiologiyasining boshqa kasalliklarini davolashda keng qo'llaniladi.

Indometasin ATP ishlab chiqarishni cheklash, kapillyarlar va lizosoma membranalarining o'tkazuvchanligini kamaytirish, prostaglandinlar, gistamin va kininlarning sintezini inhibe qilish orqali yallig'lanishni inhibe qiladi.

Indometasin antipiretik ta'sirga ega, bu endogen pirogen moddalar sinteziga inhibitiv ta'sir ko'rsatadi, termoregulyatsiya markaziga ta'sir qiladi.

Preparatning analjezik ta'siri zaif ifodalangan. Ko'rinib turibdiki, bu og'riqni shakllantirishda ishtirok etadigan yallig'lanish vositachilariga ta'sir qilmasligi bilan bog'liq.

Indometasin ko'pincha turli xil yon ta'sirlar va asoratlarni keltirib chiqaradi. Ko'pincha oshqozon-ichak traktidan salbiy ta'sirlar kuzatiladi: Epigastral og'riq va yonish hissi, ko'ngil aynishi, qusish.

Xavfli asorat - oshqozon yarasi shakllanishi, yashirin qon ketish.

Markaziy asab tizimi tomonidan bosh og'rig'i, bosh aylanishi, tinnitus, depressiya, hushidan ketish kuzatiladi.

Yaqinda Indometasin gepatit, stomatit, pankreatit rivojlanishiga hissa qo'shishi va gematuriyaga olib kelishi mumkinligi isbotlangan.

Gematopoetik tizim tomonidan leykopeniya, trombositopeniya va agranulotsitoz kuzatiladi.

Allergik reaksiyalar teri toshmasi, qichishish, ürtiker shaklida mumkin.

Kam toksiklik va yuqori faollikka ega bo'lgan yallig'lanishga qarshi preparatlarga alkanik kislotalar guruhidan dorilar kiradi, alkanik kislota hosilalarining asosiy vakillari voltaren (ortofen, diklofenak-natriy) va ibuprofen (brufen). Yallig'lanishga qarshi faollik nuqtai nazaridan, ibuprofen salitsilatlar va pirazol hosilalari o'rtasida oraliq pozitsiyani egallaydi: u nafaqat voltaren va indometazin, balki atsetilsalitsil kislotasidan ham sezilarli darajada past.

Ibuprofenning terapevtik ta'sirida analjezik ta'sir haqiqiy yallig'lanishga qarshi ta'sirdan ustun turadi.

Voltaren yallig'lanishga qarshi faollikda butadion va Indometatsin dan ustundir. Alkanik kislota hosilalarining terapevtik ta'sirining mexanizmi yaxshi tushunilmagan. Ularning yallig'lanish vositachilariga ta'sir qilishi, hujayra membranalarini barqarorlashtirishi, qon tomirlarining o'tkazuvchanligini kamaytirishi va yallig'lanish jarayonining energiya ta'minotini cheklashi haqida dalillar mavjud.

Ibuprofen va Voltaren osteoartrit va revmatoid artrit uchun, bursit, tendovaginit, travmatik shikastlanish nevralfiyasi va boshqa kasalliklarni davolashda keng qo'llaniladi, bunda uning analjezik ta'siri asosan ishlatiladi.

Voltaren va ibuprofeni qo'llashda nojo'ya ta'sirlar kamdan-kam uchraydi. Noxush hodisalar orasida engil dispeptik kasalliklar, bosh og'rig'i, ta'm buzilishi, diabet insipidus sindromi, gepatoksik ta'sirlarni ta'kidlash kerak. Ibuprofenning nefrotoksik ta'siri haqida ma'lumot mavjud. Teri toshmasi shaklida allergik reaksiyalar mumkin. Qaytariladigan toksik ambliyopiya, bronxial astmaning kuchayishi va oshqozon qon ketishining peptik yarasining alohida holatlari mavjud.

Antranilik kislota hosilalariga mefenamik va flufenamik kislotalar ham kiradi. Samaradorlik nuqtai nazaridan ular salitsilatlariga taxminan mos keladi va

butadiondan pastroqdir. So'nggi paytlarda ular ko'pincha revmatizm, revmatoid artrit va nevralgiani davolash uchun qabul qilinadi.

Mefenamik va flufenamik kislotalar yallig'lanishning ekssudativ fazasini bostiradi, bu ushbu dorilarning membranalarning oqsil tarkibiy qismlarini barqarorlashtirish qobiliyati bilan bog'liq bo'lishi mumkin, buning natijasida u shikastlanishning oldini oladi va hujayra va hujayra ichidagi membranalarning o'tkazuvchanligini pasaytiradi. Bu lizosomal fermentlarning chiqarilishining pasayishiga va natijada qon tomir to'qimalarining umumiy o'tkazuvchanligini, ekssudativ ko'rinishlarning sezilarli darajada bostirilishiga olib keladi.

Antranilik kislota hosilalari, shuningdek, yallig'lanish o'chog'idagi proliferativ jarayonlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi, bu ularning bostirilishida namoyon bo'ladi. Granulyatsiya to'qimalarining massasini kamaytirish.

Antranilik kislota hosilalarining o'ziga xos xususiyati shundaki, ular proteazlarning faolligini inhibe qilishga qodir, ular yallig'lanish reaksiyasining rivojlanishida ham ishtirok etadilar.

Antranilik kislota hosilalari analjezik va antipiretik ta'sirga ega. Analjezik ta'sir kuchiga ko'ra, mefenamik kislota butadion va natriy salitsilatdan ustundir. Antipiretik ta'sirga ko'ra, antranilik kislota hosilalari salitsilatlardan, amidopirindan kuchliroq va taxminan butadionga tengdir.

Mefenamik va flufenamik kislotalardan foydalanish o'tkir revmatizm, revmatoid artrit, nevralgik va miyaljik og'riqlarning turli shakllari uchun ko'rsatiladi.

Terapevtik konsentratsiyalarda antranilik kislota hosilalari turli usullar bilan yuzaga kelgan eksperimental oshqozon yarasi shakllanishiga to'sqinlik qiladi, bu yarali nekrotik jarayonlarni davolash uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Antranilik kislota hosilalarining yon ta'siri nisbatan kam uchraydi. Giyohvand moddalarni uzoq muddat qo'llash bilan ko'ngil aynishi, ishtahani yo'qotish, diareya, bosh og'rig'i, teri toshmasi paydo bo'lishi mumkin va ko'pincha aniq albuminuriya, gematuriya, leykopeniya, anemiya ham qayd etiladi. Preparatni qo'llash

to'xtatilgandan so'ng, bu barcha nojo'ya hodisalar tezda yo'qoladi. Yuqori faollik va klinik foydalanishda kamroq yon ta'siri va asoratlari bu dorilarni eng samarali steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar qatoriga qo'yadi.

Shunday qilib, adabiyot ma'lumotlariga asoslanib, zamonaviy tibbiyotda yallig'lanishga qarshi dorilarning keng arsenaliga ega degan xulosaga kelish mumkin. Biroq, mavjud yallig'lanishga qarshi dorilar yangi dori vositalarini izlash imkoniyatlarini tugatgan deb hisoblash mumkin emas. Taxmin qilish mumkinki, so'nggi yillarda olib borilgan intensiv tadqiqotlar mavjud bo'lganlarga qaraganda tubdan boshqacha ta'sirga ega, samaraliroq va xavfsizroq dori vositalarini yaratishga olib keladi. Shu bilan birga, ma'lum bo'lgan yallig'lanishga qarshi dorilarning analoglari orasida qimmatli vositalarni topish mumkin. Shu munosabat bilan yangi yallig'lanishga qarshi va kam toksik yallig'lanishga qarshi moddalarni izlash va o'rganish katta amaliy qiziqish uyg'otadi.

II BOB. ZAMONAVIY NOSTEROID YALLIG'LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARI TA'SIR JARAYONLARINI TADQIQOTI VA TEKSHIRISH USULLARI TAVSIFI

Toshkent tibbiyot akademiyasi farmakologiya kafedrasida xodimlari tomonidan keyingi yillarda pirazol hosilalari orasidan past toksik va yuqori faollikdagi yallig'lanishga qarshi dori vositalarini izlash va o'rganish bo'yicha jadal ilmiy izlanishlar olib borilmoqda.

Ushbu ish ushbu tadqiqotlarning bir qismi bo'lib, Toshkent shahar bioorganik kimyo kafedrasida sintez qilingan yangi pirazol hosilasining (kodi k-72) yallig'lanishga qarshi va boshqa ba'zi farmakologik xususiyatlarini, toksikligini o'rganishga bag'ishlangan. Tibbiyot akademiyasi, prof. A. D. Jo'raev.

Bu birikma quyidagi tuzilishga ega: [4,4-bis(p-klorobenzoiloksimetil)]-3,3-dimetilsilanil-bis-pirazol.

K-72 - oq yoki biroz sarg'ish rangli kristall kukun, suvda yomon eriydi, lekin organik erituvchilar va o'simlik moylarida yaxshi eriydi. Sinov aralashmalari eksperimental hayvonlarga arab saqichiga suspenziya sifatida yuborildi. Preparatning suspenziyasi metall prob yordamida og'iz orqali yuborilgan. Tadqiqotlar har ikki jinsdagi jami 626 ta oq kalamushlar, vazni 140-230 g, 70 ta oq sichqonlar 18-24 g, vazni 2500-3500 g bo'lgan 60 ta quyonda o'tkazildi.

Pirazol hosilalarining yallig'lanishga qarshi ta'sirini o'rganishda eksperimental aseptik yallig'lanish (artrit) modellari ishlatilgan. Yallig'lanish shishi kalamush va sichqonlarda oyoq Bilagi zo'r bo'g'imning aponevrozining dorsal yuzasiga oz miqdorda (0,1-0,3 ml) turli xil flogogen moddalarni (formalin, dekstran, gistamin, serotonin, karragenan) kiritish orqali yuzaga kelgan.

Preparatning yallig'lanishga qarshi ta'siri nazorat va eksperimental kalamushlarning panjalari hajmining farqi yoki sichqonlarning kesilgan panjalarining massasi, kalamushlarning oyoqlari hajmini kiritishdan oldin va keyin o'lchash orqali baholanadi. dinamikaga flogogen stimul.

Ko'pgina tadqiqotchilar formalindan flogogen vosita sifatida foydalanadilar, chunki formalinning yallig'lanishi tez rivojlanishi, maksimal 5-6 soatdan keyin sodir bo'lishi va keyinchalik jarayonning teskari rivojlanishi bilan tavsiflanadi (G.Yu.Lavrentyeva va boshqalar, 1983). Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, formalin yallig'lanishi odamlarda kuzatiladigan yallig'lanish reaksiyalariga yaqin. Shuning uchun shishning formalin modeli yangi moddalarning yallig'lanishga qarshi faolligini o'rganishda nisbatan keng qo'llaniladi.

Bizning skrining tadqiqotlarimizda yallig'lanish dastlab 80 ta kalamushda (140-200 g) 0,2 ml 1% formalin eritmasini subplantar yuborish orqali qo'zg'atildi. Panjalarning hajmi formalinni yuborishdan oldin suv pletismometri (onkometrik) yordamida, so'ngra 3,6,24 soatdan so'ng kuniga bir marta boshlang'ich darajasi qaytgunga qadar o'lchandi.

O'rganilayotgan birikmalar ma'lum bir sxema bo'yicha og'iz orqali yuborildi: 72,48,24 va formalinni yuborishdan 2 soat oldin 50,100 va 150 mg / kg dozalarda. Nazorat hayvonlari tegishli miqdorda arab saqichini oldilar. Yangi birikmalarning samaradorligi eksperimental va nazorat hayvonlarining panjalarining yallig'lanish shishi hajmining o'zgarishi bilan baholandi.

Boshqa bir qator tajribalarda 30 ta sichqonning orqa panjasiga 0,1 ml 1% li formalin eritmasini plantar ostiga yuborish orqali yallig'lanishni keltirib chiqaradigan eng faol preparatning ta'siri o'rganildi.

Tadqiqot preparati formalinni yuborishdan 30 daqiqa oldin 50, 100 va 150 mg / kg dozalarda og'iz orqali, so'ngra formalin kiritilgandan keyin 7 kun davomida kuniga bir marta yuborilgan. O'rganilayotgan preparatning yallig'lanishga qarshi faolligi eksperimental hayvonlarning amputatsiya qilingan (davolashning 8-kuni) orqa oyoqlari (tizza bo'g'imi darajasida) og'irligidagi farq va ularni taqqoslash va oyoqlarning og'irligi bilan baholandi. nazorat guruhidagi sichqonlar.

Yallig'lanishga qarshi faollikni taqqoslash uchun tibbiyotda keng qo'llaniladigan pirazol hosilasi - butadion (100 mg / kg) va alohida tajribalar seriyasida voltaren (15 mg / kg), Indometatsin (10 mg / kg) olindi. V.N.Rojkova va

M.V.Komendantovalarning fikriga ko'ra va bizning dastlabki tadqiqotlarimiz natijalariga ko'ra, ushbu dorilar ko'rsatilgan dozalarda eng aniq yallig'lanishga qarshi faollikni namoyish etadi.

Ma'lumki, flogogen agentni yuborish joyida aseptik yallig'lanish jarayonida biologik faol moddalar (gistamin, serotonin, bradikinin va boshqalar) ajralishi va mobilizatsiyasi bilan hujayralarni, ayniqsa mastlarni yo'q qilish kuzatiladi. Bu qon tomir devorining o'tkazuvchanligini oshirishga, lizosomal fermentlar va proteazalarning faollashishiga yordam beradi, natijada yallig'lanish reaksiyasi rivojlanadi. Shu munosabat bilan, test preparatining gistamin, serotonin, dekstran va karagenan tufayli kelib chiqqan shishlarga ta'siri o'rganildi. Ular 200 ta kalamushning o'ng orqa panjasiga plantar ostiga yuborildi: dekstran - 0,1 ml 6% eritma, gistamin - 0,1 ml 0,1% eritma, serotonin - 0,1 ml 0,2% eritma, karagenan - 0,2 ml. 1% eritma. Kalamush panjasining hajmi ushbu moddalarni yuborishdan oldin onkometrik tarzda o'lchanadi, so'ngra har 30 daqiqada 6 soat va 24 soatdan keyin. Dekstran, gistamin, serotonin kiritilgandan so'ng kalamush panjalari hajmining sezilarli o'sishi 1-1,5 soatdan keyin kuzatildi, keyin shish asta-sekin kamaydi va 24 soatdan keyin panja hajmi deyarli dastlabki darajasiga qaytdi. Shuni ta'kidlash kerakki, karragenan kiritilgandan so'ng, kalamushlarning panjalarida eng katta o'sish 4 soatdan keyin kuzatildi, keyin shish asta-sekin kamaydi. O'rganilayotgan preparat og'iz orqali 72,48,24 va shish paydo bo'lishidan 2 soat oldin 50,100 va 150 mg / kg dozalarda yuborilgan. Nazorat hayvonlari tegishli hajmda saqich arab atalasini oldilar.

Ma'lumki, flogogen agent ta'sirida to'qimalarning yo'q qilinishi (birlamchi o'zgarishlar) yallig'lanishning boshlang'ich bosqichida yallig'lanish jarayonining boshqa tarkibiy qismlaridan sezilarli darajada ustunlik qiladigan va qon tomir kasalliklarining paydo bo'lishi bilan tavsiflangan eksudatsiya bilan kechadi. yallig'lanish shishining rivojlanishi, qon tomir to'shagidan qonning suyuq qismi va uning hosil bo'lgan elementlarining atrofdagi to'qimalariga chiqishi.

Yallig'lanishning haqiqiy ekssudativ bosqichi qorin bo'shlig'iga skipidar, kumush nitrat, neytral yog'dagi kreton moyi eritmasi, sirka kislotasi, serotonin, bradikinin, sensibilizatsiyalangan hayvonlarning o'ziga xos allergenlari, og'ir metallar sulfatlari, 10% ni kiritish natijasida yuzaga keladi. gipertonik natriy xlorid eritmasi, kaltsiy kristallarining 1% suspenziyasi.

48 ta erkak kalamushning (140-160 g) qorin bo'shlig'iga 1 ml 0,2% li kumush nitrat eritmasini kiritish orqali biz ekssudativ peritonitni keltirib chiqardik. Tinchlantiruvchi in'ektsiyadan olti soat o'tgach, hayvonlar qurbonlik qilindi, qorin bo'shlig'i ochildi va shprits bilan ekssudativ suyuqlik chiqariladi. Preparat kumush nitratning qorin bo'shlig'iga kiritilishidan 72, 48, 24 va 2 soat oldin 50,100 va 150 mg / kg dozalarda kiritilgan.

Preparatning yallig'lanishga qarshi samaradorligi mezoni nazorat va eksperimental hayvonlarda ekssudat miqdoridagi farq edi.

Yallig'lanish rivojlanishining kech bosqichida proliferativ hodisalar ustunlik qiladi, bu jarayonning surunkali kursida ayniqsa yaqqol namoyon bo'ladi. Shu munosabat bilan, biz Meyer va boshqalar tomonidan taklif qilingan "paxta pelleti" usuli yordamida preparatning yallig'lanishning proliferativ bosqichiga ta'sirini o'rganib chiqdik.

Ba'zi mualliflar teri ostiga implantatsiya qilish uchun jun va paxta tolalari yoki ma'lum bir massadagi gözenekli plastmassa bo'laklari yoki paxta rulosidan foydalanganlar.

Teri osti implantatsiyasi uchun 7 mg og'irlikdagi steril paxta tayoqchalaridan foydalandik. Sinov preparati implantatsiyadan 20 daqiqa oldin va 50,100 va 150 mg / kg dozalarda paxta chig'anoqlari implantatsiya qilinganidan keyin 7 kun ichida bir marta kiritildi. Sakkizinchi kuni tamponlar olib tashlanadi va nam tortiladi va 70 'S haroratda doimiy og'irlikda quritiladi. Ushbu tajribalar 30 ta oq (150-180 g) ustida o'tkazildi.

Preparatning ekssudativ va proliferativ jarayonlarga ta'sirini bir vaqtning o'zida o'rganish uchun Selye tomonidan taklif qilingan texnikadan foydalanilgan.

Cho'ntak granulomasi kalamushning orqa terisi ostidagi havo qopining bo'shlig'iga tirnash xususiyati beruvchi moddaning kiritilishidan keyin paydo bo'ladi. Tirndiruvchi sifatida formalin, xantal, skipidar, kreton yoki paxta yog'i, neytral yog'dagi kaolin ishlatiladi.

Kalamushlarning orqa tomonida (og'irligi 160-180 g) skapulalararo mintaqada va shu hududning teri osti yog'ida sochlar olib tashlandi va bu hududning teri osti yog'iga 20 ml havo yuborildi, keyin esa 0,5 ml a. Vazelin moyidagi 50% skipidar eritmasi. Sakkizinchi kuni cho'ntak granulomasi ajratildi, ekssudat shprints bilan aspiratsiya qilindi, sumkaning nam og'irligi aniqlandi, doimiy og'irlikda quritiladi va quruq holda tortiladi. Xaltadagi ekssudat hajmi, undagi oqsil miqdori Louri bo'yicha aniqlandi. (1951). Tadqiqot preparati kuniga bir marta 7 kun davomida 50,100 va 150 mg / kg dozalarda og'iz orqali yuborildi. Ushbu tajribalar 36 ta oq kalamushda o'tkazildi.

Maxsus eksperimentlar seriyasida o'rganilayotgan preparatning yallig'lanishga qarshi ta'siri mexanizmining ba'zi jihatlari o'rganildi. Xususan, preparatning adrenalektomizatsiyalangan hayvonlarda yallig'lanishga, kapillyar reaktivlikka, gialuronidaza fermenti va qon kinin tizimining faolligiga ta'siri o'rganildi.

Ya.M.Kabak usuli bo'yicha adrenalektomiya o'tkazildi. 36 ta oq kalamushda (150-180 g) geksenal behushlik ostida (qorin bo'shlig'iga 90-100 mg/kg) teri umurtqa pog'onasi bo'ylab 1,5-2 sm kesilgan. Keyin umurtqa pog'onasining ikki tomonidan 1,5-2 sm uzunlikdagi 12-qovurg'a ostidan yumshoq to'qima kesilib, anatomik pinset bilan ushlanib, buyrak usti bezi shu yuk va uning atrofidagi yog' to'qimalari, yumshoq to'qimalar va teri bilan birga olib tashlandi. mahkam tikilgan. Operatsiyadan so'ng hayvonlarga suv o'rniga 1% natriy xlorid eritmasi berildi va operatsiyadan oldingi kabi aralash dietada saqlangan. Hayvonlar operatsiyadan keyingi sakkizinchi kuni tajribaga olindi.

O'rganilayotgan preparat og'iz orqali 150 mg/kg dozada 72,48,24 va formalinni yuborishdan 2 soat oldin yuborilgan.

Preparatning teri kapillyarlarining reaktivligiga ta'siri K.N.Monakova usulida 2500-3500 g og'irlikdagi 30 ta quyonda o'rganildi.

Hayvonlar orqalari bilan mashinaga mahkamlangan, so'ngra qorin terisining 10x15 sm kvadrat qismi sochlardan tozalangan. Trypan ko'kning 1% eritmasi quloqning chekka venasiga 1 kg vaznga 2 ml eritma miqdorida yuborildi. 5,30 va 60 daqiqadan so'ng qorin bo'shlig'i terisiga ikki nosimmetrik sohada bo'yoq in'ektsiyadan so'ng, mikropipet bilan qo'llaniladi, 0,02 ml ksilen. Natijalar ksilenni qo'llash joylarida ko'k rangning paydo bo'lish tezligi bilan baholandi. O'rganilayotgan preparat og'iz orqali 50, 100 va 150 mg / kg dozalarda 72,48,24 va standart agentni qo'llashdan 2 soat oldin yuborilgan.

Preparatning gialuronidaza fermenti faolligiga ta'siri I.I.Matusis usuli bo'yicha 18 ta quyonda (2,5-3,5 kg) o'rganildi. Lidaza gialuronidaza sifatida ishlatilgan. U izotonik natriy xlorid eritmasida 128 U / ml tezlikda eritildi va 0,5 ml dan 0,8 ml gacha 0,75% tripan ko'k eritmasi qo'shildi. Olingan aralash 0,1 ml miqdorida intradermal AOK qilingan, shundan so'ng hosil bo'lgan dog'lar maydoni aniqlangan. Har bir quyon gialuronidaza bilan 3 ta namunadan o'tkazildi. Tadqiqot preparati og'iz orqali 50, 100 va 150 mg / kg dozada 72,48,24 va lidaza in'ektsiyasidan 2 soat oldin yuborilgan.

Preparatning qonning kinin sistemasi faoliyatiga ta'siri G.S.Pasxina usulida 40 ta oq kalamush (150-180 g) va 12 ta quyon (2,5-3,5 kg)da aniqlangan. Tiopental behushlik ostida kalamushlarda (80 mg/kg, qorin bo'shlig'iga) qon son venasidan silikonlangan probirkaga olindi va santrifuj qilindi. Kinin tizimini faollashtirish uchun 0,1 ml hosil bo'lgan sarum toza silikonlangan probirkaga solingan va 0,9 ml izotonik natriy xlorid eritmasi qo'shilgan. Bunday holda, aralashma 1:10 nisbatda olingan bo'lib, u eng yuqori kinin faolligi bilan qoplangan. Keyinchalik, unga fiziologik natriy xlorid eritmasini qo'shib, 1:20, 1:60, 1:240 va hokazo suyultirish olingan.

Qon kinin tizimining faoliyati qon zardobini suyultirishning eng yuqori darajasi bilan baholandi, intradermal in'ektsiya 0,1 ml dan quyon terisini in'ektsiya

paytidan boshlab 20 minut ichida bo'yashga olib keldi. O'rganilayotgan preparat og'iz orqali 50,100 va 150 mg/kg dozalarda 72, 48,24 va qon namunalarini olishdan 2 soat oldin yuborilgan.

Adabiyotlardan ma'lumki, steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar ma'lum darajada analjezik va antipiretik ta'sirga ega.

Shu munosabat bilan A.K. tomonidan taklif qilingan dumni mexanik stimulyatsiya qilish usuli yordamida 36 ta kalamushda (150-180 g) preparatning og'riq sezuvchanligiga ta'sirini o'rgandik. Sangailo. Analjezik faollikning mavjudligi analjeziya balandligida hayvonlar tomonidan qabul qilingan dastlabki bosimdagi farq bilan baholandi (o'lchovlar preparatni qo'llashdan keyin 5 soat davomida har 30 daqiqada amalga oshirildi). O'rganilayotgan preparat og'iz orqali 50, 100 va 150 mg/kg dozalarda qo'llanilgan.

Preparatning tana haroratiga ta'siri 60 ta oq kalamushda (150-180 g) ikkita tajriba seriyasida o'rganildi. Tana haroratini barqarorlashtirish uchun hayvonlar tajribalardan 2 soat oldin 24-26 C haroratli xonaga joylashtirildi.

Tajribalarning birinchi seriyasida buzilmagan hayvonlarda preparatning tana haroratiga ta'siri o'rganildi. Preparat 50,100 va 150 mg/kg dozalarda qo'llanilgan. Rektal harorat elektrotermometr (TPEM-1) bilan preparatni kiritishdan oldin har 10 daqiqada 3 marta va preparatni qo'llashdan keyin 60,120, 180, 240 va 300 daqiqada o'lchandi.

Eksperimentlarning ikkinchi seriyasida preparatning sigir sutini qorin bo'shlig'iga yuborish natijasida yuzaga keladigan febril reaksiyaga ta'siri (100 g kalamush vazniga 0,5 ml miqdorida) o'rganildi. Haroratning maksimal ko'tarilishi sigir suti kiritilgandan keyin 3 soat o'tgach kuzatildi, bu fonda preparat 50, 100 va 150 mg / kg dozalarda qo'llanilgan. Rektal harorat 3 marta, har 10 daqiqada qabul qilishdan oldin va administratsiyadan keyin 60, 120,180, 240 va 300 daqiqada o'lchandi.

Ko'pgina steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar oshqozon-ichak traktining shilliq qavatining yaralanishiga, oshqozon va o'n ikki barmoqli

ichakning oshqozon yarasining kuchayishiga yordam beradi. Shu munosabat bilan, preparatning neyrefleks oshqozon yarasi kursiga ta'siri o'rganildi. Ikkinchisi 48 soat davomida och qolgan kalamushlarning majburiy immobilizatsiyasi bo'lgan "g'ayrioddiy" stimulyordamida qo'zg'atildi. Buning uchun hayvonlar 24 soat davomida hayvon bilan mashinaga panjasi bilan bog'langan, shundan so'ng ular unutilgan va qorin bo'shlig'i ochilgan. Keyin kalamushlarning oshqozoni makroskopik tekshiruvdan o'tkazildi, yaralar soni va ularning maydoni hisoblandi. Preparatning yaraga qarshi faolligi nazorat va eksperimental kalamushlarning yarasi darajasi (1 kalamushga yaralarning o'rtacha soni) va maydoni (kalamushning o'rtacha umumiy maydoni), shuningdek o'zgartirilgan Pauls indeksi (%) bilan baholandi. oshqozon yarasi bo'lgan kalamushlarning, oshqozon yarasi maydoni bilan ko'paytiriladi). Preparat immobilizatsiyadan 2 soat oldin 50, 100 va 150 mg/kg dozalarda qo'llanilgan. Nazorat guruhidagi kalamushlar ekvivalent miqdordagi arab saqichini oldilar.

Hozirgi vaqtda dori vositalarining toksikologik tavsifiga, ulardan klinik foydalanish xavfsizligini ta'minlashga katta e'tibor berilmoqda. Sinov birikmasining rezorbtiv ta'siri va toksikligi og'irligi 18-24 g bo'lgan 40 ta oqsichqonlarda o'rganildi. Og'iz orqali yuboriladi. Hayvonlarning xatti-harakati 10 kun davomida kuzatilgan. 60 ta oqs kalamushda preparatni uzoq vaqt takroriy qo'llash bilan toksiklik o'rganildi. Preparat 6 oy davomida har kuni og'iz orqali yuborilgan. Ichki organlarning morfologiyasiga alohida e'tibor beriladi. Hayvonlarning organlari, ichki sekretiya bezlari va miyaning turli qismlarini gistologik tekshirish uchun ularning bo'laklari olindi, ularning bo'laklari 12% formalin eritmasida biriktirildi va gematoksilin-eozin bilan bo'yaldi.

Tadqiqotlar natijalari o'zgaruvchanlik statistikasi usullari va Student mezonini [80] yordamida, shuningdek, Lichfield a.Vilkoxon usuli bo'yicha Z.Rotning $P = 0,05$ modifikatsiyasida statistik qayta ishlandi.

Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar klinik foydalanish chastotasi bo'yicha birinchi o'rinlardan birini egallaydi. Bu ularning og'riq, yallig'lanish va ko'tarilgan tana haroratiga, ya'ni ko'plab kasalliklarga hamroh bo'lgan alomatlariga qarshi harakatlariga bog'liq. So'nggi yillarda steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dori vositalarining arsenali ko'plab yangi dorilar bilan to'ldirildi va yuqori samaradorlikni yaxshilangan bardoshlik bilan uyg'unlashtiradigan dori vositalarini yaratish yo'nalishi bo'yicha izlanishlar olib borilmoqda.

Qo'llanmada steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning zamonaviy tasnifi keltirilgan. Ularning farmakodinamikasi, farmakokinetikasi va dori vositalarining o'zaro ta'siri, klinik qo'llanilishining umumiy tamoyillari bo'yicha nazorat qilinadigan klinik tadqiqotlarda olingan so'nggi ma'lumotlar ko'rib chiqiladi. Noqulay reaksiyalar, ularning xavf omillari, oldini olish va tuzatish usullariga alohida e'tibor beriladi. Rossiyada klinik foydalanish uchun ruxsat etilgan dorilar, shuningdek, klinik sinovlarning so'nggi bosqichidan o'tgan va ro'yxatdan o'tish arafasida turgan dorilar kiradi. O'ziga xos, amaliy ahamiyatga ega, ularning harakat xususiyatlari, kattalar va bolalarda qo'llanilishi ta'kidlangan.

Qo'llanma turli mutaxassisliklar bo'yicha amaliyotchilar, farmakologlar va tibbiyot fakulteti talabalari uchun mo'ljallangan.

Ikkinchi nashrda aspirinni klinik qo'llash xususiyatlari, steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning bardoshlilikini oshirish usullari haqida yangi ma'lumotlar mavjud.

L.S. Strachunskiy, S.N. Kozlov

Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar (NSAID) klinik amaliyotda keng qo'llaniladigan dorilar guruhi bo'lib, ularning ko'pchiligini retseptsiz sotib olish mumkin. Dunyo bo'ylab o'ttiz milliondan ortiq odam har kuni NSAIDLarni qabul qiladi, bu bemorlarning 40 foizi 60 yoshdan oshgan. Statsionar bemorlarning taxminan 20% NSAID oladi.

NSAIDlarning katta "mashhurligi" ularning yallig'lanishga qarshi, og'riq qoldiruvchi va antipiretik ta'sirga ega bo'lishi va ko'plab kasalliklarda qayd etilgan tegishli simptomlari (yallig'lanish, og'riq, isitma) bo'lgan bemorlarga yordam berishi bilan bog'liq.

O'tgan 30 yil ichida NSAIDlar soni sezilarli darajada oshdi va hozirda bu guruhda harakat va foydalanish xususiyatlarida farq qiluvchi ko'plab dori vositalari mavjud. NSAIDlar yallig'lanishga qarshi faollik va kimyoviy tuzilishning og'irligiga qarab tasniflanadi. Birinchi guruhga aniq yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadigan dorilar kiradi. Kuchsiz yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lgan ikkinchi guruhning NSAIDlari ko'pincha "narkotik bo'lmagan analjeziklar" yoki "antipiretik analjeziklar" atamaları bilan ataladi.

Amaliy nuqtai nazardan, bir guruhga kiruvchi va hatto kimyoviy tuzilishga o'xshash dorilar ta'sir kuchida ham, rivojlanish chastotasi va salbiy reaksiyalarning tabiatida ham bir oz farq qilishi muhimdir. Shunday qilib, birinchi guruhdagi NSAIDlar orasida Indometatsin va diklofenak eng kuchli yallig'lanishga qarshi faollikka ega va eng kichik ibuprofenga ega. Indol sirka kislotasining hosilasi bo'lgan Indometatsin ushbu kimyoviy guruhga tegishli bo'lganidan ko'ra ko'proq gastrotoksik hisoblanadi.

Preparatning klinik samaradorligi ma'lum bir bemorda kasallikning turi va xususiyatlariga, shuningdek uning individual javobiga bog'liq bo'lishi mumkin.

**III BOB. HAR XIL TA`SIRLOVCHI MODDALAR KELTIRIB
CHIQRGAN ARTRITGA PARAXLORBENZOY KISLOTASINING (K-
72) YANGI KREMNIY TUTUVCHI PIRAZOL HOSILASINING TA'SIRI
TAJRIBA QISMLARI XUSUSIYATLARI**

**3.1. Paraxlorbenzoy kislotasining (K-72) yangi kremniy o'z ichiga olgan
pirazol hosilasining turli tirnash xususiyati beruvchi artritga ta'siri.**

3.1.1. K-72 ning formalin yallig'lanishiga ta'siri

Oq sichqonlarda o'tkazilgan tajribalarning birinchi seriyasida K-72 ni og'iz orqali yuborishning formalin yallig'lanishiga ta'siri o'rganildi. Olingan ma'lumotlar (1-jadval) shuni ko'rsatdiki, K-72 ning kiritilishi bilan yallig'lanish jarayoni nazorat guruhidagi hayvonlarga qaraganda sekinroq rivojlanadi. Nazorat guruhidagi hayvonlarga formalin kiritilganda (arab saqichini olgan) 7-kuni kesilgan panjalarning o'rtacha vazn ortishi o'rtacha 115,7 - + 6,16 mg ni tashkil etdi, keyin bu ko'rsatkich K. bilan davolashning etti kuniga teng edi. -72: 50 mg / kg dozada - 75,5 - + 4,10 mg, va 100 va 150 mg / kg dozalarda - mos ravishda 64,1 - + 0,90 va 49,5 - + 4,0 mg Shu bilan birga, anti- tokda K-72 ning yallig'lanish faolligi 50 mg / kg 100 mg / kg dozada 29,7 ni tashkil etdi - 46,6% va 150 mg / kg dozada - 57,4%. Eksperimental hayvonlarni bir xil sharoitda butadion bilan davolashda kamroq aniq ta'sir kuzatildi. Bunday holda, amputatsiya qilingan panjalarning o'rtacha vazni 101,3 - + 0,3 mg, yallig'lanishga qarshi ta'sirning samaradorligi esa 19,4% ni tashkil etdi. Ushbu natijalarni taqqoslash shuni ko'rsatadiki, K-72 sichqonlarida formalin shishi bilan yallig'lanishga qarshi faollik butadiondan taxminan 1,5-2 baravar kuchliroqdir.

K-72 VA BUTADIONI FORMALINGA TA'SIRI
OQ SICHCHALARDA OG'ZIY YO'Q YO'LGA YANGILISHI

Tayyorlash	Guruhdagi hayvonlar soni	Doza mg/kg	Kesilgan sichqon panjalarining o'rtacha og'irligi, mg.		Nisbatan amputatsiya qilingan panjalarning o'rtacha vazn ortishi, %		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %, %	P
			Normada	Formalin kiritilgandan keyin 7 kun	mg	%		
Nazorat	6	-	123.4	239.1	115.7 ± 6.15	93.8	0	-
K - 72	6	50	114.5	190.0	75.5 ± 4.10	65.9	29.7	< 0.001
K - 72	6	100	128.0	192.1	64.1 ± 0.90	50.1	46.6	< 0.001
K - 72	6	150	123.7	173.2	49.5 ± 4.00	40.0	57.1	< 0.001
Butadion	6	100	134.0	235.3	101.3. ± 0,30	75.6	19.4	< 0.001

Og'iz orqali yuborishdan keyin oq sichqonlarda k-72 va butadionning formalin yallig'lanishiga ta'siri

Eksperimentlarning ikkinchi seriyasi oq kalamushlarda o'tkazildi. Shu bilan birga, preparatning yallig'lanishga qarshi ta'siri dinamikada onkometrik tarzda qayd etilgan kalamush panjalarining hajmini o'zgartirish orqali baholandi. Nazorat guruhidagi kalamushlarda formalin kiritilgandan 6 soat o'tgach panja hajmining o'rtacha o'sishi $0,79 \pm 0,34$ ml, kalamushlarda esa $0,79$ ni tashkil etdi. Oldindan K-72 bilan $50,100$ va 150 mg / kg dozalarda davolangan, panja hajmining o'rtacha o'sishi mos ravishda $0,45 \pm 0,028$; $0,39-0,020$; $0,37_{\pm}0,030$ ml. Ko'rinib turibdiki, K-72 ning yallig'lanishga qarshi faolligi 50 mg / kg dozada $41,1\%$, 100 mg / kg dozada $49,6\%$ va 150 mg / kg dozada $52,6\%$ ni tashkil qiladi. Shu bilan birga, butadion bilan davolash qilingan hayvonlar guruhida panja hajmining o'rtacha o'sishi $0,56 \pm 0,033$ ml ni tashkil etdi va yallig'lanishga qarshi faollik $29,1\%$ ni, Voltaren bilan davolash qilingan hayvonlar guruhida esa o'rtacha o'sish kuzatildi. panja hajmi $0,44_{\pm}0,024$ ml, yallig'lanishga qarshi faollik esa $43,6\%$ ga teng. Indometatsin uchun bu ko'rsatkichlar mos ravishda $0,44 \pm 0,021$ va $42,8\%$ ga teng edi (2-jadval, 1-rasm).

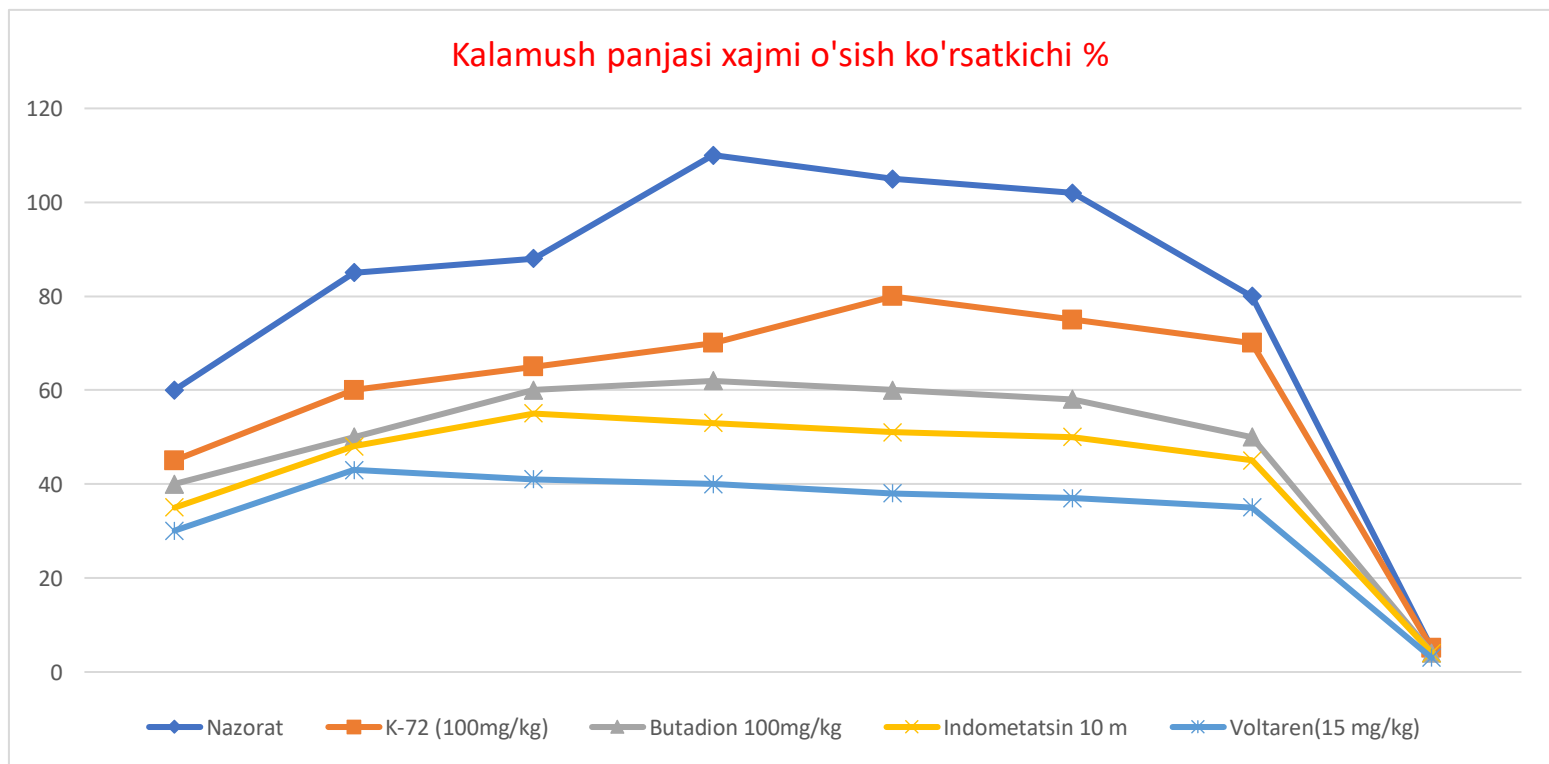
Aniqlik uchun, misol tariqasida, protokollar nazorat va eksperimental seriyalardan biri tomonidan boshqariladi.

Nazorat guruhi.

Og'irligi 170 g $72,48,24$ bo'lgan erkak kalamushga formalin in'ektsiyasidan 2 soat oldin og'iz orqali $0,5$ ml saqich arab suspenziyasi yuborilgan. Formalin qo'llashdan 30 minut oldin o'ng orqa panjaning to'piq bo'g'imi darajasiga qadar hajmi $0,73$ ml (100%) ni tashkil etdi. Ushbu panjaning plantar aponevrozi ostida $0,2$ ml 1% formalin eritmasi yuborildi. Panjaning hajmi: 6 soatdan keyin $1,52$ ml (dastlabki hajmning $108,2\%$).

**K-72 BUTADON, INDOMETASIN VA VOLTARENING FORMALINGA Ta'SIRI.
SALAMLARDA OG'ZIY YO'Q YO'LGA YILG'LANISH**

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Doza mg/kg	Sichqonlarning panjalarining o'rtacha hajmi ml.		Asl nusxaga nisbatan panjalar hajmining o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Meyor	Formalin kiritilgandan 6 soat o'tgach	mg	%		
Nazorat	6	-	0.73	1.52	0.79 ± 0.034	108.2	0	-
K – 72	6	50	0.68	1.13	0.45±0.028	63.76	41.1	< 0.001
K – 72	6	100	0.71	1.10	0.39±0.020	54.92	49.6	< 0.001
K – 72	6	150	0.72	1.09	0.37±0.030	51.38	52.6	< 0.001
Butadion	6	100	0.73	1.29	0.56±0.033	76.71	29.1	< 0.001
Indometatsin	6	10	0.71	1.15	0.44±0.021	61.57	42.8	< 0.001
Voltaren	6	15	0.72	1.16	0.44±0.024	61.11	43.6	< 0.001



1-rasm. K-72, Butadion, Indometatsin va Voltarenning formalin yallig'lanishiga ta'siri

Tajriba guruhi.

Og'irligi 170 g 72,48,24 bo'lgan erkak kalamush formalinni yuborishdan 2 soat oldin og'iz orqali 0,5 ml K-72 preparatining suspenziyasi bilan 150 mg / kg dozada yuborilgan. Formalin qo'llashdan 30 minut oldin o'ng orqa panjaning to'piq bo'g'imi darajasiga qadar hajmi 0,72 ml (100%) ni tashkil etdi. Ushbu panjaning plantar aponevrozi ostida 0,2 ml 1% formalin eritmasi yuborildi. Panjaning hajmi: 6 soatdan keyin - 1,09 ml (boshlang'ich hajmning 51,38%). Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, arab gumi yuborilgan nazorat hayvonida formalin kiritilgandan 6 soat o'tgach, orqa panjaning hajmi 108,2% ga oshgan. K-72 ta'sirida formalin kiritilgandan 6 soat o'tgach, tajriba kalamushlarida orqa panjaning hajmi 51,38% ni tashkil etdi.

Yallig'lanish shishining teskari rivojlanish dinamikasini kuzatish shuni ko'rsatdiki, K - 72 ta'sirida kalamushlarning yallig'langan panjasi hajmi 5-6 kunlarda dastlabki darajasiga qaytdi. Hayvonlarning nazorat guruhida shishning teskari rivojlanishi 11-12 kunlarda kuzatiladi. Binobarin, K - 72 nafaqat shishning rivojlanishini kechiktiradi, balki uning teskari rivojlanishini tezlashtiradi.

Olingan ma'lumotlarni taqqoslash shuni ko'rsatadiki, K-72 preparati formalin keltirib chiqaradigan yallig'lanishni sezilarli darajada bostiradi va bu jihatdan u butadiondan taxminan 1,5 baravar ko'proq va Indometatsin va voltarendan biroz kuchliroqdir.

3.1.2. K-72 ning dekstran yallig'lanishiga ta'siri

Kalamushlarda o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, K - 72 ta'sirida dekstran shishi rivojlanishining intensivligi keskin bostirilgan (3-jadval, 2-rasm). 50 mg/kg dozada o'rtacha hajmning oshishi kuzatiladi. panjalari 73,39% ni, 100 mg/kg va 150 mg/kg dozalarda esa mos ravishda 65,71% va 57,97% ni tashkil etdi. Shu bilan birga, K-72 ning yallig'lanishga qarshi faolligi 50 mg / kg dozada 26,61%, 100 mg / kg dozada 34,39% va 150 mg / kg dozada 42,13% ni tashkil qiladi. Xuddi shu

sharoitda butadionning yallig'lanishga qarshi faolligi 28,36%, voltaren - 42,70%, Indometatsin - 40,30% ni tashkil etdi.

Shunday qilib, dekstran shishi bilan K-72 aniq yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi va butadiondan 1,5 barobar faolroq, taxminan Indometatsin va volterenga teng.

3.1.3. K-72 ning serotonin yallig'lanishiga ta'siri

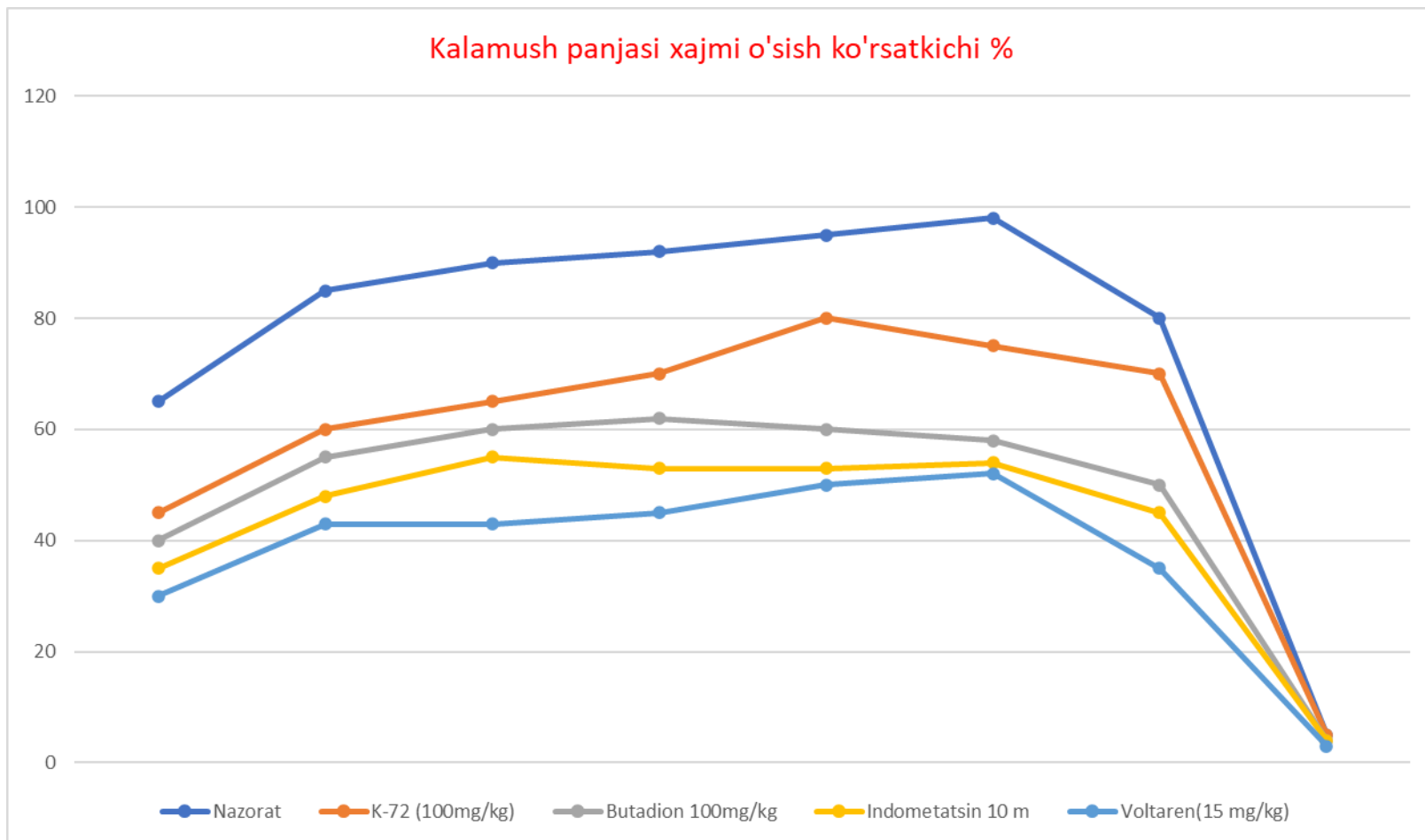
Aseptik yallig'lanishning rivojlanishida yallig'lanish vositachilari, xususan, serotonin katta ahamiyatga ega, ularning ta'siri ostida tomirlarning o'tkazuvchanligi kuchayadi, yallig'lanish shishi paydo bo'ladi. Shuning uchun biz K-72 ning serotonin yallig'lanishiga ta'sirini o'rganishga qaror qildik.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, K-72 serotonin shishi rivojlanishiga aniq inhibitiv ta'sir ko'rsatmaydi (4-jadval, 3-rasm). Agar nazorat hayvonlarida panjalar hajmining o'rtacha o'sishi 95,89% ni tashkil etgan bo'lsa, K-72 ta'sirida 50 mg / kg dozada tajriba kalamushlarida bu ko'rsatkich 67,60% va 100 mg / kg dozada va 150 mg / kg dozada mos ravishda - 62,60% va 56,33%. Bunday hollarda K-72 ning yallig'lanishga qarshi faolligi: 50 mg / kg dozada - 29,5%, 100 mg / kg dozada - 34,8% va 150 mg / kg dozada - 41,2%. . Xuddi shunday sharoitlarda yallig'lanishga qarshi faollik 25,1%, Indometatsin - 32,0%, voltaren - 39,8% ni tashkil qiladi.

Shunday qilib, serotonin shishi bo'lgan K-72 aniq yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega emas va butadiondan 1,5 baravar faolroq va indometazindan biroz kuchliroq va voltarenga teng.

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING DEKSTRAN YALLIG'LANISHIGA TA'SIRI

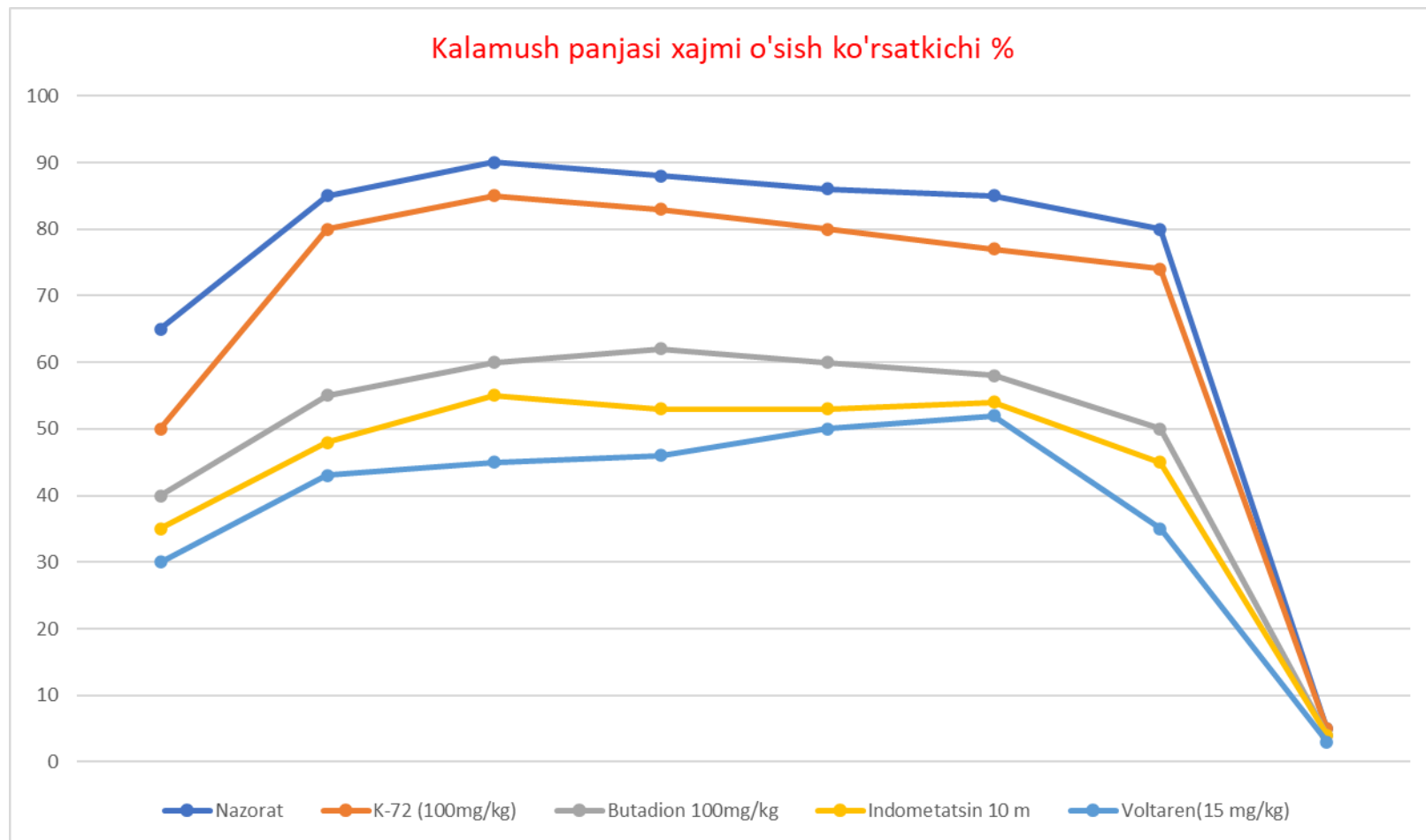
Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Sichqoncha oyoqlarining o'rtacha hajmi ml.		Oyoq hajmining boshlang'ichga nisbatan o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Odatda	dekstran in'ektsiyasidan 2 soat o'tgach	mg	%		
Nazorat	6	-	0.70	1.40	0.70 ± 0.032	100	0	-
K - 72	6	50	0.69	1.20	0.51 ± 0.039	73.39	26.61	< 0.02
K - 72	6	100	0.70	1.16	0.46 ± 0.026	65.71	34.39	< 0.002
K - 72	6	150	0.69	1.09	0.40 ± 0.022	57.97	42.13	< 0.001
Butadion	6	100	0.67	1.15	0.48 ± 0.034	71.64	28.36	< 0.01
Indometatsin	6	10	0.67	1.07	0.40 ± 0.033	59.70	40.30	< 0.001
Voltaren	6	15	0.68	1.07	0.39 ± 0.033	57.30	42.70	< 0.001



2-rasm. K-72, Butadion, Indometatsin va Voltarenning dekstran yallig'lanishiga ta'siri.

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENNING SEROTONIN YALLIG'LANISHIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Sichqoncha oyoqlarining o'rtacha hajmi ml.		Oyoq hajmining boshlang'ichga nisbatan o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Odatda	serotonin in'ektsiyasidan 90 daqiqa o'tgach	ml	%		
Nazorat	6	-	0.73	1.43	0.70 ± 0.053	95.89	0	-
K - 72	6	50	0.72	1.20	0.48 ± 0.36	67.60	29.5	< 0.02
K - 72	6	100	0.72	1.17	0.45 ± 0.021	62.50	34.8	< 0.01
K - 72	6	150	0.71	1.11	0.40 ± 0.024	56.33	41.2	< 0.01
Butadion	6	100	0.71	1.32	0.61 ± 0.038	85.91	25.1	< 0.25
Indometatsin	6	10	0.72	1.19	0.47 ± 0.043	65.27	32.0	< 0.02
Voltaren	6	15	0.71	1.12	0.41 ± 0.39	57.77	39.8	< 0.01



3-rasm. K-72, Butadion, Indometatsin va Voltarenning serotonin yallig'lanishiga ta'siri.

3.1.4. K-72, Butadion, Indometatsin va Voltarenning gistamin yallig'lanishiga ta'siri

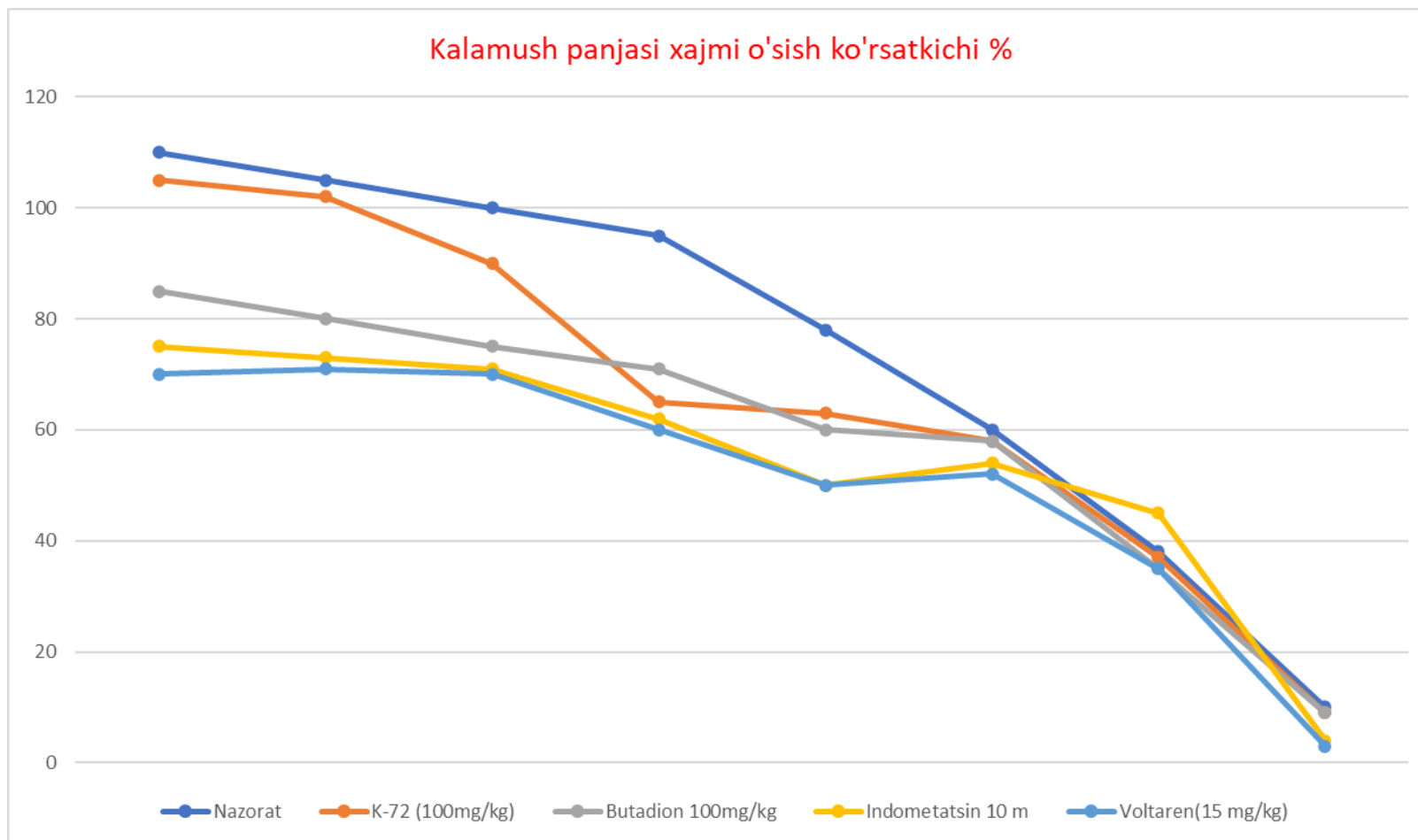
Ma'lumki, yallig'lanish vositachilaridan biri gistamin bo'lib, uning ta'siri ostida kapillyarlar kengayadi, giperemiya va shish paydo bo'ladi. Shu munosabat bilan K-72 ning gistamin yallig'lanishining rivojlanishiga ta'sirini o'rganish qiziqish uyg'otadi.

Tajriba natijalari shuni ko'rsatadiki, nazorat hayvonlarida panjalar hajmining o'rtacha o'sishi 102,8% ni tashkil qiladi. K-72 ning kiritilishi bilan kalamushlarda panjalar hajmining o'rtacha o'sishi 50 mg / kg dozada mos ravishda 59,62% va 53,10% ni tashkil etdi. Bu shuni anglatadiki, K-72 gistamin yallig'lanishining rivojlanishini 50 mg / kg dozada 30,1% ga, 100 mg / kg dozada 42,1% ga va 150 mg / kg dozada mos ravishda 48,4% ga bostiradi. (5-jadval, 4-rasm). Butadionni kiritish bilan yallig'lanishga qarshi ta'sir 28,2%, Indometatsin - 39,2%, voltaren - 42,4% ni tashkil qiladi.

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, K-72 gistamin shishini bostirish qobiliyatiga ko'ra, butadiondan taxminan 1,5 baravar kuchliroq va Indometatsin va voltarendan biroz faolroqdir.

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING GISTAMIN YALLIG'LANISHIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Sichqoncha oyoqlarining o'rtacha hajmi ml.		Oyoq hajmining boshlang'ichga nisbatan o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Odatda	gistamin in'ektsiyasidan 90 daqiqa o'tgach	ml	%		
Nazorat	6	-	0.71	1.44	0.73 ± 0.032	102.80	0	-
K - 72	6	50	0.74	1.27	0.53 ± 0.033	71.96	30.1	< 0.01
K - 72	6	100	0.73	1.16	0.43 ± 0.046	59.62	42.1	< 0.002
K - 72	6	150	0.73	1.12	0.39 ± 0.035	53.10	48.4	< 0.001
Butadion	6	100	0.71	1.23	0.52 ± 0.034	74.00	28.2	< 0.01
Indometatsin	6	10	0.72	1.17	0.45 ± 0.030	62.70	39.2	< 0.001
Voltaren	6	15	0.72	1.15	0.43 ± 0.030	59.62	42.4	< 0.001



Shkl:4. K-72, butadion, Indometatsin va Voltarenning gistamin yallig'lanishiga ta'siri.

3.1.5. K-72 ning karragen yallig'lanishiga ta'siri

Karragenning kiritilishi bilan shish sekin rivojlanadi va uzoq vaqt davom etadi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, K-72 preparati karragen shishi rivojlanishiga aniq inhibitiv ta'sir ko'rsatadi (6-jadval, 5-rasm). Agar nazorat hayvonlarida panjalar hajmining o'rtacha o'sishi 107,24% bo'lsa, K-72 ta'sirida tajriba kalamushlarida bu ko'rsatkich teng bo'lgan: 50 mg / kg dozada 69,69%, 100 mg dozada / kg 64,70% va 150 mg / kg 60,86%. Shu bilan birga, K-72 ning yallig'lanishga qarshi faolligi 50 mg / kg dozada 35,0%, 100 mg / kg dozada 39,7% va 150 mg / kg dozada 43,3% ga teng bo'ldi.

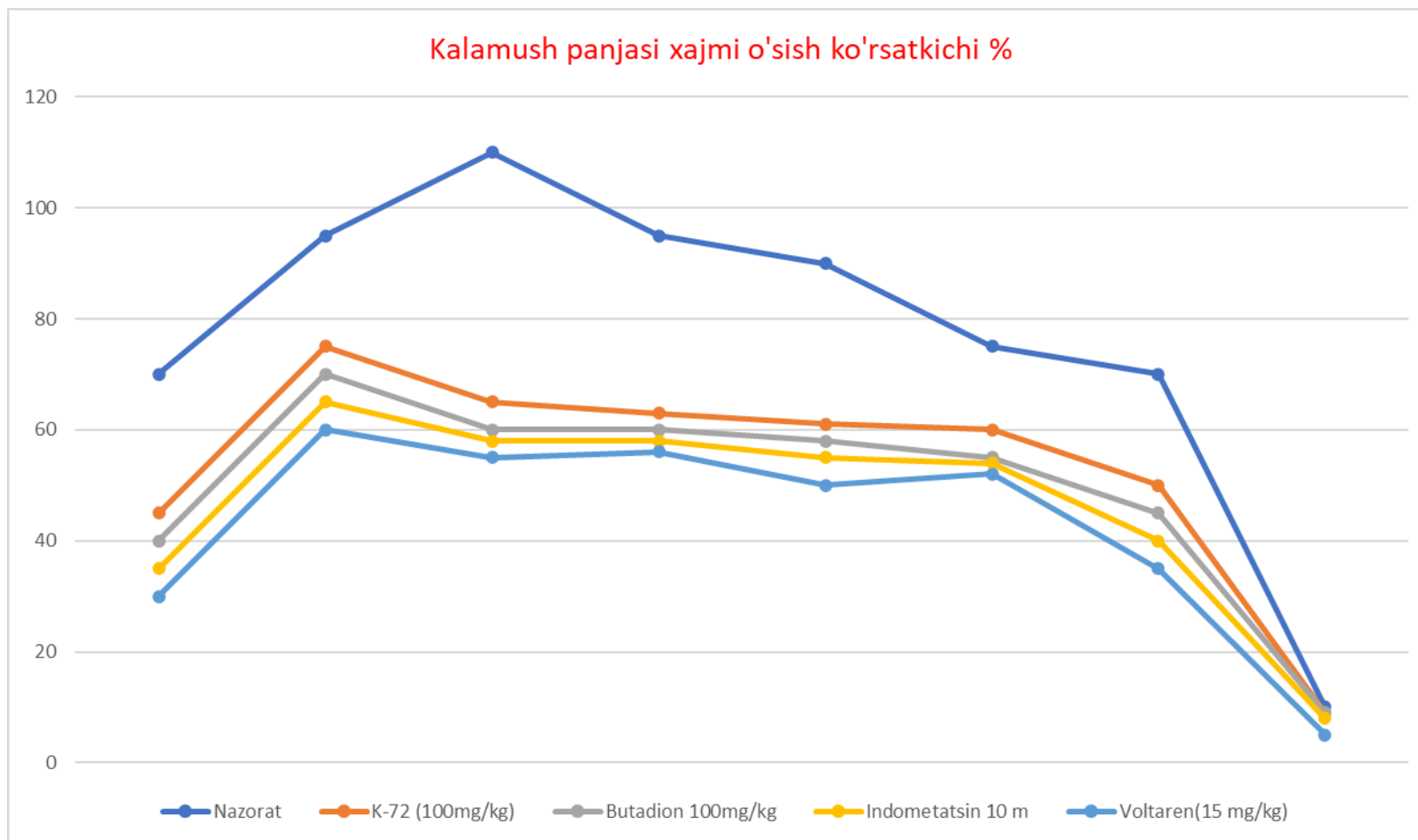
Xuddi shunday sharoitlarda butadionning yallig'lanishga qarshi faolligi 28,8%, Indometatsin - 36,5%, voltaren - 41,9% ni tashkil qiladi.

Ko'rinib turibdiki, karragen shishi bilan K-72 kuchli yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi va butadiondan 1,5 baravar faolroq va Voltarendagi indometazinga taxminan tengdir.

Yuqorida aytilganlarga asoslanib, shunday xulosaga kelish mumkinki, turli xil vositalar qo'zg'atadigan aseptik yallig'lanishda K-72 aniq yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi va bu jihatdan ma'lum yallig'lanishga qarshi dorilarga nisbatan ma'lum afzalliklarga ega.

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING KARRAGENIN YALLIG'LANISHIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Sichqoncha oyoqlarining o'rtacha hajmi ml.		Oyoq hajmining boshlang'ichga nisbatan o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Odatda	KARRAGENIN INYEKSIYASIDAN 4 SOAT O'TGACH	ml	%		
Nazorat	6	-	0.69	1.43	0.74 ± 0.037	107.24	0	-
K - 72	6	50	0.66	1.17	0.51 ± 0.020	69.69	35.0	< 0.001
K - 72	6	100	0.68	1.17	0.49 ± 0.021	64.70	39.7	< 0.001
K - 72	6	150	0.69	1.16	0.47 ± 0.028	60.86	43.3	< 0.001
Butadion	6	100	0.69	1.10	0.41 ± 0.034	61.76	28.8	< 0.001
Indometatsin	6	10	0.69	1.16	0.42 ± 0.015	68.10	36.5	< 0.001
Voltaren	6	15	0.70	1.12	0.47 ± 0.024	62.31	41.9	< 0.001



Shakl:5. K-72, butadion, Indometatsin va Voltarenning karragenin yallig'lanishiga ta'siri.

3.2. K - 72 ning kumush nitratdan kelib chiqqan peritonitda ekssudat miqdoriga ta'siri.

K-72 ning kumush nitrat sabab bo'lgan yallig'lanishning haqiqiy ekssudativ bosqichiga ta'sirini o'rganish bo'yicha o'tkazilgan tajribalar natijalari shuni ko'rsatdiki, nazorat kalamushlarda qorin bo'shlig'ida ekssudativ suyuqlikning o'rtacha miqdori 2,54 ml ni, K. bilan davolash qilingan hayvonlarda esa. -72, perineal suyuqlik miqdorining kamayishi kuzatiladi. Demak, 50 mg/kg dozada uning o'rtacha miqdori 1,44 ml, 100 ml/kg dozada – 1,36 ml, 150 ml/kg dozada – 1,30 ml ni tashkil qilgan.

7-jadvaldan ko'rinib turibdiki, K - 72 qorin bo'shlig'idagi ekssudativ suyuqlik miqdorini statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. K - 72 ta'sirida 50 mg / kg dozada ekssudativ suyuqlikning pasayishi 43,31% ga, 100 mg / kg dozada - 46,46% ga va 150 mg / kg dozada - tomonidan kamayishi kuzatiladi. 48,82%. Shu bilan birga, butadionning ekssudativ faolligi 32,30%, Indometatsin 36,7% va voltaren 40,2% ni tashkil qiladi.

Shunday qilib, biz K-72 aniq ekssudativ ta'sir ko'rsatadi degan xulosaga kelishimiz mumkin. Ushbu ko'rsatkichga ko'ra, u butadiondan 1,5 barobar oshadi va indometazin, voltarendan sezilarli darajada kuchliroqdir (6-rasm).

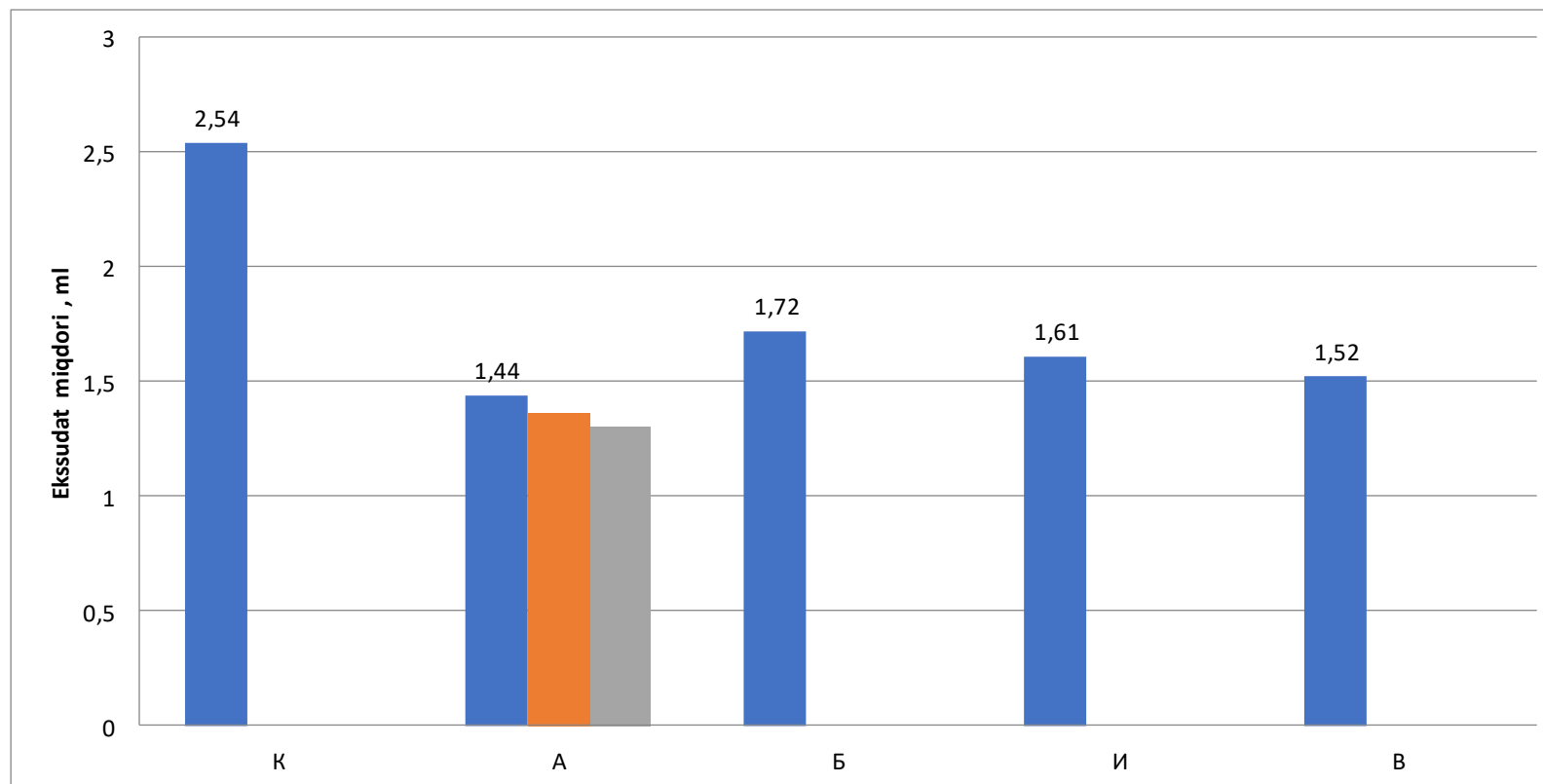
3.3. K-72 ning yallig'lanishning proliferativ bosqichiga ta'siri

Yallig'lanish jarayonining borishi, ma'lumki, uch bosqichga bo'linadi: alternativ, ekssudativ va proliferativ. Yakuniy yallig'lanishda proliferativ jarayonlar ustunlik qiladi. Shuning uchun K-72 ning yallig'lanishning proliferativ bosqichiga ta'sirini o'rganish biz uchun qiziqarli bo'lib tuyuldi. Shu maqsadda ikkita tajriba seriyasi o'tkazildi. Birinchi seriyada "paxta granulalari" usuli (paxta to'plari) ishlatilgan.

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING ASEPTIK PERITONITGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Qorin bo'shlig'idagi ekssudat miqdori, ml	Ekssudatsiyaga qarshi ta'sir, %	P
Nazorat	6	-	2.54 ± 0.060	100	-
K - 72	6	50	1.44 ± 0.040	43.31	< 0.001
K - 72	6	100	1.36 ± 0.018	46.46	< 0.001
K - 72	6	150	1.30 ± 0.019	48.82	< 0.001
Butadion	6	100	1.72 ± 0.037	32.30	< 0.001
Indometazin	6	10	1.61 ± 0.040	36.70	< 0.001
Voltaren	6	15	1.52 ± 0.033	40.20	< 0.001

6-rasm. K-72, Butadion, Voltaren va Indometatsinning aseptik peritonitda ekssudat miqdori.



K-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

B-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg) B-Voltaren(15mg/kg)

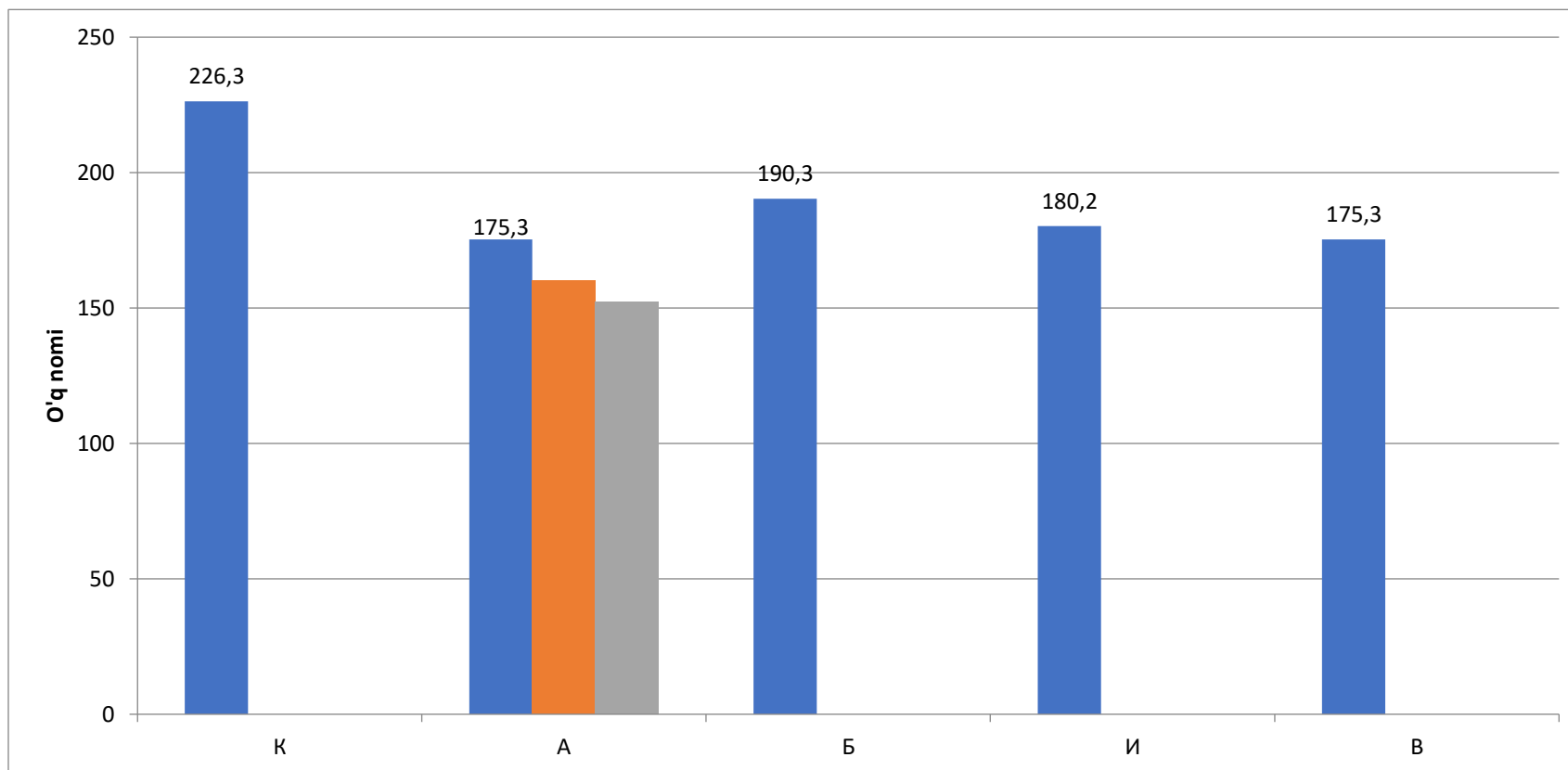
3.3.1. K-72 ning paxta pellet texnikasidan kelib chiqqan yallig'lanishga ta'siri

Tajriba natijalari shuni ko'rsatadiki, nazorat hayvonlarida (kalamushlarda) implantatsiya qilingan nam tamponlarning massasi $226,3 \pm 1$ mg ni tashkil qiladi. K-72 ostida bu ko'rsatkich: 50 mg / kg dozada $175,3 \pm 7,5$ mg, 100 mg / kg dozada - $160,2 \pm 6,3$ mg va 150 mg / kg dozada - $152,4 \pm$ ga teng edi. 5,5 mg. Ko'rinib turibdiki, k-72 ning antiproliferativ faolligi 50 mg / kg dozada 22,6%, 100 mg / kg dozada - 29,3% va 150 mg / kg dozada - 32,7% ni tashkil qiladi. K-72 ning kiritilishi bilan quruq implantlarning vazn ortishi ham kamayadi: 50 mg/kg dozada 23,6%, 100 mg/kg dozada 27,2% va 150 mg/kg dozada. 32,1%. Shu bilan birga, butadion ta'sirida bu ko'rsatkich 100 mg / kg dozada $190,3 \pm 4,5$ mg, 10 mg / kg dozada $180,2 \pm 4,5$ mg Indometatsin va Voltaren dozasida teng edi. 15 mg / kg - $175,3 \pm 7,5$ mg. Butadionning antiproliferativ faolligi 16,0%, Indometatsin 20,4% va voltaren 22,6% ni tashkil qiladi. Butadionning kiritilishi bilan quruq implantlarning vazn ortishi ham 16,1% ga, Indometatsin - 19,8% va voltaren - 22,0% ga kamayadi. (8-jadval, 7.8-rasm). Rasm uchun biz ushbu seriyadagi tajribalardan birining protokolini taqdim etamiz.

**K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING 7 KUNDAN KEYIN NAM VA QURUQ PAXTA
CHIG'ANOQLARINING MASSA O'SISHIGA TA'SIRI
TERI OSTI IMPLANTATSIYASI**

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	nam granuloma to'qimalarining massasi, mg	nazorat bilan bog'liq holda Lemna to'qimalarining granu massasini kamaytirish, %	R	quritgandan keyin granuloma to'qimalarining massasi, mg	nazorat bilan bog'liq holda Lemna to'qimalarining granu massasini olish, %	R
Nazorat	6	-	226.3 ± 1.5	0	-	32.4 ± 1.9	0	-
K - 72	6	50	175.3 ± 7.5	22.6	< 0.001	25.1 ± 1.6	23.6	< 0.05
K - 72	6	100	160.2 ± 6.3	29.3	< 0.001	23.2 ± 1.5	27.2	< 0.05
K - 72	6	150	152.4 ± 5.5	32.7	< 0.001	22.0 ± 1.8	32.1	< 0.02
Butadion	6	100	190.3 ± 4.5	16.0	< 0.001	27.2 ± 1.8	16.1	< 0.05
Indometatsin	6	10	180.2 ± 4.5	20.4	< 0.002	26.0 ± 1.4	19.8	< 0.05
Voltaren	6	15	175.3 ± 7.5	22.6	< 0.001	25.3 ± 1.7	22.0	< 0.05

7-rasm. K-72, Butadion, Voltaren va Indometazinning teri ostiga 7 kunlik implantatsiyadan keyin ho'l paxta tayoqchalarining kilogramm ortishiga ta'siri

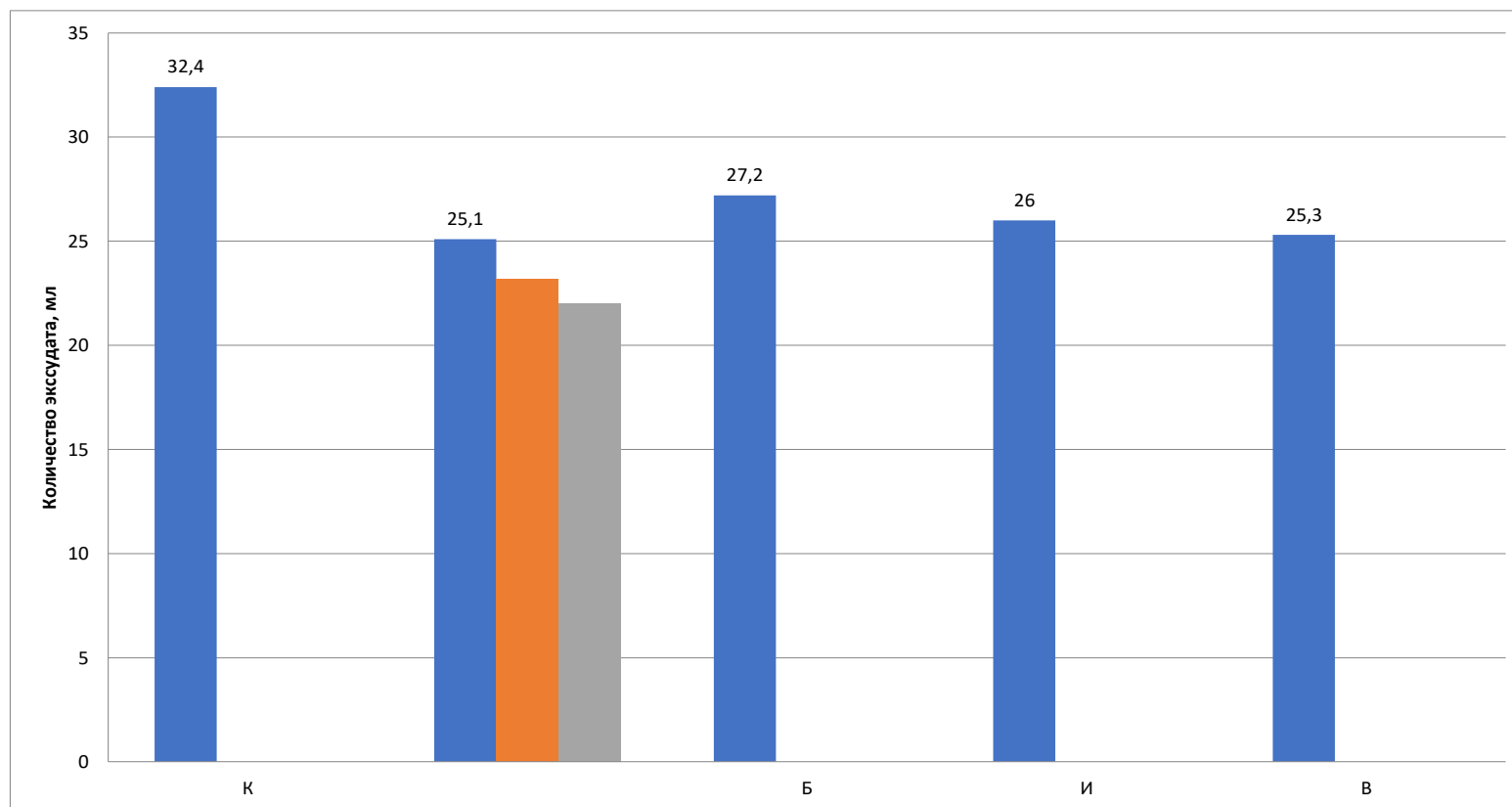


K-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

B-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg)

B-Voltaren (15 mg/kg)

8-rasm. K-72, Butadion, Voltaren va Indometazinning teri osti implantatsiyasidan 7 kun keyin quruq paxta tayoqchalarining kilogramm ortishiga ta'siri



K-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

B-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg)

B-Voltaren (15 mg/kg)

Nazorat guruhi

Tajribadan 1 soat oldin og'irligi 180 g bo'lgan erkak kalamushning chap qo'ltiq ostidagi tuklari olib tashlangan. Taxminan 1 sm o'lchamdagi kesma qilingan va teri ostiga 7 mg og'irlikdagi steril paxta tayoqchasi kiritilgan. Paxta novdasini implantatsiya qilishdan 20 daqiqa oldin va keyin har kuni 7 kun davomida kalamushga arab saqichining suspenziyasi og'iz orqali yuborilgan. Implantatsiyadan keyin sakkizinchi kuni kalamush qurbonlik qilindi, uni o'rab turgan kapsula bilan paxta sumkasi olib tashlandi va tortildi. Uning massasi 226,3 mg ga, ho'l holatda vazn yo'qotishi 219,3 mg ga teng edi. Ekstraksiya qilingan paxta sumkasi kapsula bilan termostatga solingan va 70 C haroratda doimiy og'irlikda quritilgan. Quritgandan keyin olingan implantning massasi 32,4 mg ni tashkil etdi. Shuning uchun kilogramm ortishi 25,4 mg ni tashkil etdi.

Tajriba guruhi

Tajribadan 1 soat oldin og'irligi 190 g bo'lgan erkak kalamushning chap qo'ltiq sohasidagi tuklari olib tashlangan. Taxminan 1 sm o'lchamdagi kesma qilingan va teri ostiga 7 mg og'irlikdagi steril paxta tayoqchasi kiritilgan. K-72 og'iz orqali kalamushga 150 mg / kg dozada paxta sumkasi implantatsiyasidan 20 daqiqa oldin va keyin har kuni 7 kun davomida yuborilgan. Implantatsiyadan keyin sakkizinchi kuni kalamush qurbonlik qilindi. Atrofdagi kapsula bilan paxta sumkasi chiqariladi va tortiladi. Uning massasi 152,4 mg, ho'l holatda vazn ortishi 145,4 mg. Ekstraksiya qilingan paxta sumkasi kapsula bilan termostatga joylashtirildi va 70 °C haroratda doimiy og'irlikda quritildi. Quritgandan keyin olingan implantning og'irligi 22,0 mg ni tashkil etdi. Shuning uchun kilogramm ortishi 15 mg ni tashkil etdi.

Xuddi shunday sharoitda butadion ho'l tamponlar vaznini 16,0% ga, Indometatsin 20,4% va voltaren 22,6% ga, quruq implantlar og'irligini butadion bilan 16,1% ga, Indometatsin 19,8% va voltaren 22,0% ga kamaytirdi.

Tajriba natijalaridan ko'rinib turibdiki, K - 72 ta'sirida ho'l va quruq granulomalarning massasining o'sishi sezilarli darajada kamayadi va preparat butadiondan taxminan 1,5 baravar faolroq va indometazinga qaraganda biroz faolroqdir. va voltaren.

3.3.2. K-72 ning Selye usulidan kelib chiqqan yallig'lanishga ta'siri

Eksperimentlarning ikkinchi seriyasi Selye usuli bo'yicha o'tkazildi. Ushbu texnikadan foydalanib, biz bir vaqtning o'zida o'rganilayotgan dorilarning antiexsudativ va antiproliferativ ta'sirini baholadik.

9-jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, K - 72 aniq ekssudativ ta'sirga ega. Agar nazorat kalamushlarida granuloma qopchasidagi ekssudat miqdori o'rtacha $5,40 \pm 0,0045$ ml ni tashkil qilsa, K-72 bilan 50 mg/kg dozada davolangan kalamushlarda 100 dozada ekssudat miqdori $4,10 \pm 0,0216$ ml ni tashkil etdi. mg / kg - $3,40 \pm 0,023$ ml va 150 mg / kg dozada - $3,0 \pm 0,031$ ml (9-jadval, 9-rasm).

Xuddi shu sharoitda butadion kamroq aniq antiexsudativ ta'sirga ega edi. Butadion bilan davolash qilingan hayvonlar guruhida granuloma qopchasidagi ekssudat miqdori $4,60 \pm 0,03$ ml, Indometatsin - $4,41 \pm 0,02$ va voltaren - $4,09 \pm 0,01$ ml ni tashkil etdi.

K - 72 ta'siri ostida proliferativ jarayonlar ham sezilarli darajada bostiriladi. Nazorat guruhida ho'l holatda granuloma qopining og'irligi o'rtacha $3,141 \pm 0,008$ g (10-jadval) va K-72 ta'sirida ho'l shakldagi granuloma qopining og'irligi: 50 mg/kg dozada $1,962 \pm 0,013$ g, 100 mg/kg dozada $1,561 \pm 0,011$ g, 150 mg/kg dozada $1,524 \pm 0,007$ g.

Shunday qilib, K-72 ho'l holatda 50 mg/kg dozada granuloma qopining vazn ortishini 38,79%, 100 mg/kg dozada 50,29% va 150 mg/kg dozada kamaytiradi. 51.46%.

Xuddi shunday sharoitda butadion ta'sirida ho'l shaklda granuloma qopining vazn ortishi 29,68% ga kamayadi (butadion bilan davolash qilingan hayvonlarda granuloma qopining massasi $2,208 \pm 0,009$ g ni tashkil etdi). Voltarenni qo'llashda ho'l shaklda granuloma qopining og'irligi 39,68% ga kamayadi (granuloma qopining og'irligi $1,894 \pm 0,009$ g). Indometatsin uchun bu ko'rsatkichlar 36,59% va $1,1991 \pm 0,007$ g.

Shuni ta'kidlash kerakki, K - 72 ta'sirida massa va quruq granuloma qopchasi sezilarli darajada kamayadi va ekssudat tarkibidagi oqsil miqdori kamayadi (9,10-jadval, 9,10,11-rasm). Ushbu ko'rsatkichlarga ko'ra, K - 72 butadiondan taxminan 1,5 baravar yuqori va Indometatsin va voltarendan biroz kuchliroqdir.

Shunday qilib, so'nggi ikki qator tajribalar natijalariga ko'ra, K-72 yallig'lanishning proliferativ bosqichida aniq inhibitiv ta'sirga ega degan xulosaga kelishimiz mumkin.

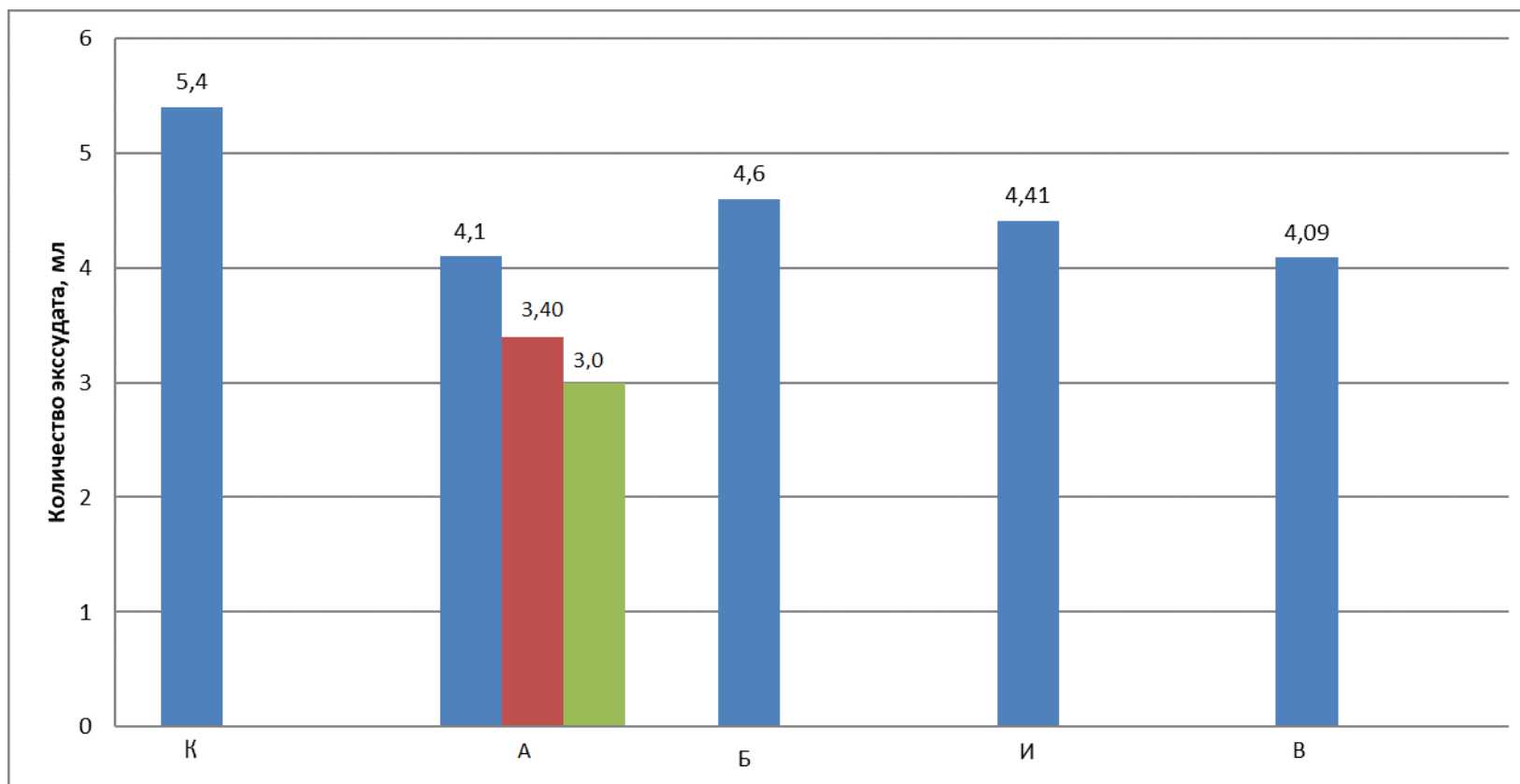
K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING EKSSUDAT MIQDORIGA VA SELYE USULI BILAN YALLIG'LANISH PAYTIDA UNDAGI OQSIL TARKIBIGA Ta'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Dozasi mg/kg	Eksudatlar miqdori		Undagi protein miqdori, mg %	P
			ml	%		
KONTROL	6	-	5.40 ± 0.0445	100	3.62 ± 0.0582	-
K - 72	6	50	4.10 ± 0.0216	75.93	2.19 ± 0.0240	< 0.001
K - 72	6	100	3.40 ± 0.0231	62.96	2.01 ± 0.0380	< 0.001
K - 72	6	150	3.0 ± 0.0311	55.56	1.90 ± 0.0560	< 0.001
BUTADION	6	100	4.60 ± 0.0344	85.19	2.55 ± 0.0033	< 0.001
INDOMETATSIN	6	10	4.41 ± 0.0236	81.67	2.94 ± 0.0331	< 0.001
VOLTAREN	6	15	4.09 ± 0.0181	75.74	1.95 ± 0.0567	< 0.001

NAM GRANULOMA SUMKASINING MASSASI SELYA TOMONIDAN TO'LDIRILGANDA K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Dozasi mg/kg	Nam granuloma sumkasining massasi		p	Nam granuloma sumkasining massasi		P
			gr	%		gr	%	
KONTROL	6	-	3.141 ± 0.0080	100	-	2.240 ± 0.0672	100	-
K - 72	6	50	1.962 ± 0.0132	61.21	< 0.001	1.310 ± 0.0392	58.48	< 0.001
K - 72	6	100	1.561 ± 0.0115	49.71	< 0.001	0.901 ± 0.0119	40.22	< 0.001
K - 72	6	150	1.524 ± 0.0077	48.54	< 0.001	0.862 ± 0.0090	38.48	< 0.001
BUTADION	6	100	2.208 ± 0.0090	70.32	< 0.001	1.440 ± 0.0107	64.29	< 0.001
INDOMETATSIN	6	10	1.991 ± 0.0079	63.41	< 0.001	1.211 ± 0.0082	54.06	< 0.001
VOLTAREN	6	15	1.894 ± 0.0095	60.32	< 0.001	1.180 ± 0.0606	52.68	< 0.001

Rasm.9. K-72 Butadion, Voltaren va Indometatsin ning Selye usuli bilan kelib chiqqan yallig`lanish uchun eksudat miqdoriga ta`siri.

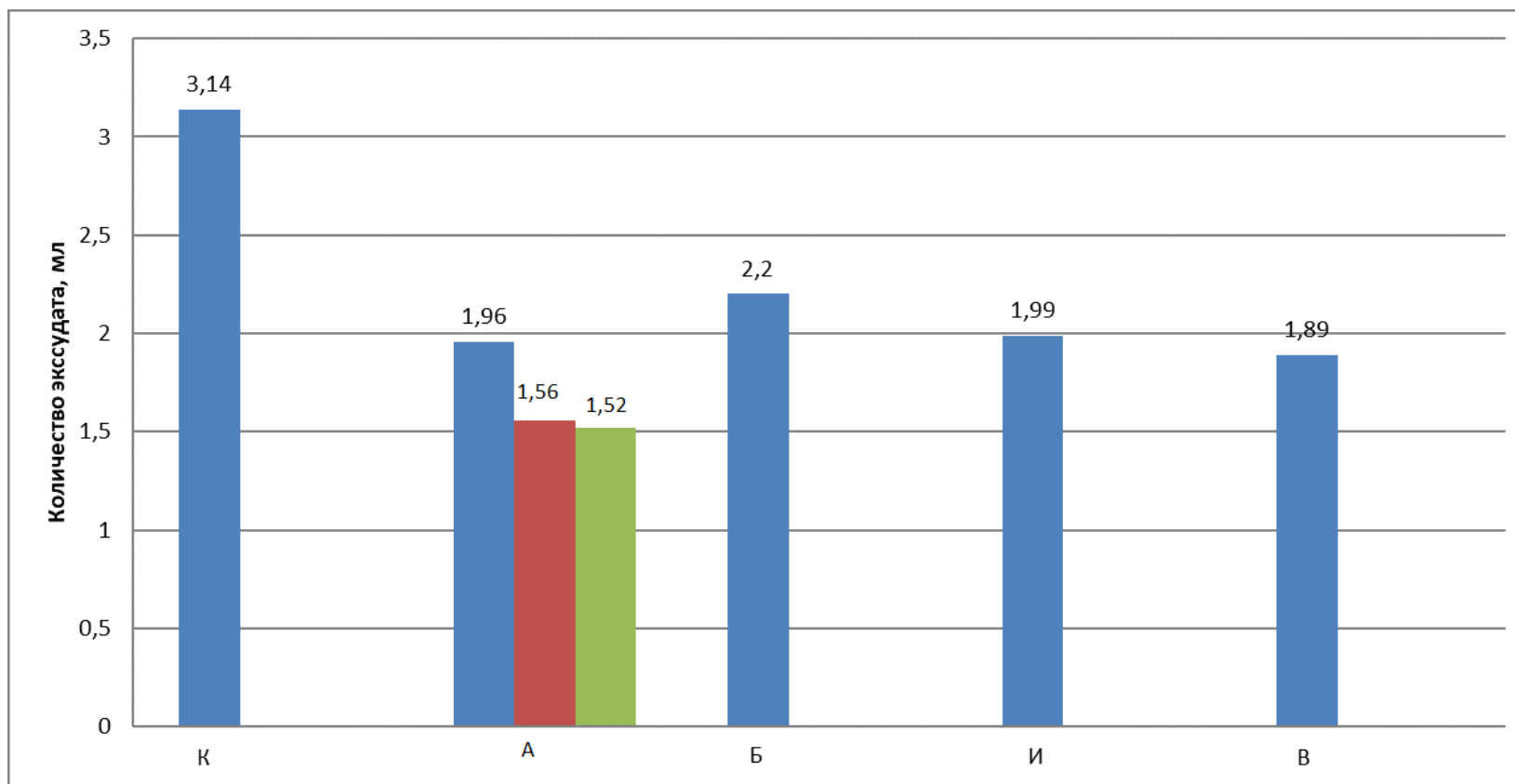


К-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

В-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg)

В-Voltaren (15 mg/kg)

Rasm.10. K-72 Butadion? Voltaren va Indometazinning granuloma sumkasining massasiga ta`siri Selye usuli bilan yallig`lanishi (nam granuloma sumkasining massasi

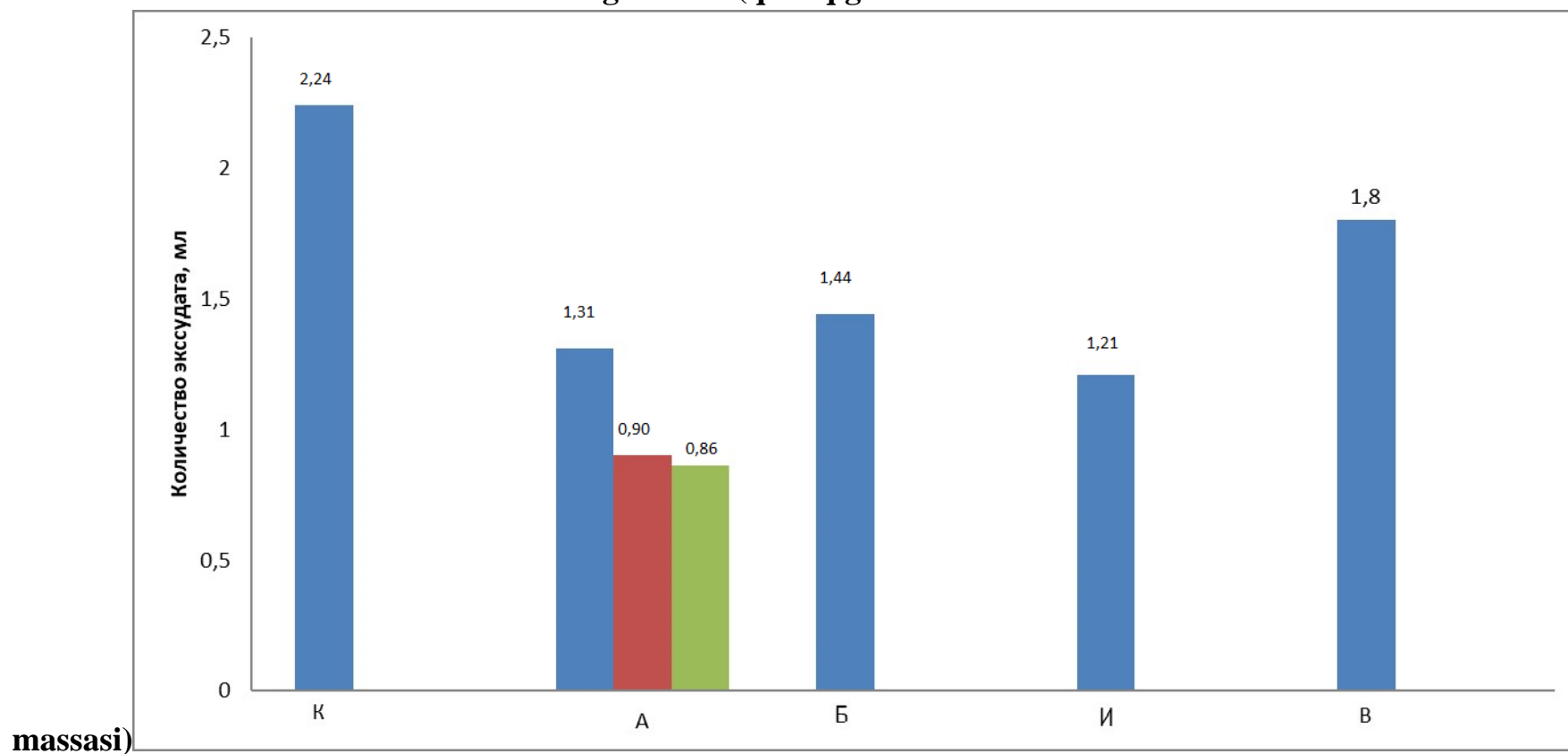


K-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

B-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg)

B-Voltaren (15 mg/kg)

Shakl:11. K-72, butadion, voltaren va indometazinning Selye usuli bilan yallig'lanish paytida granuloma xaltasi massasiga ta'siri (quruq granuloma xaltasi



К-nazorat k-72 (1-50 mg / kg, 2-100 mg / kg, 3-150 mg / kg)

В-butadion (100 mg/kg) va-Indometatsin (10 mg / kg)

В-Voltaren(15mg/kg)

3.4. K-72 ning adrenalektomiya qilingan hayvonlarda yallig'lanishga ta'siri.

K-72 ning yallig'lanishga qarshi ta'sirida buyrak usti korteksining ishtiroki darajasini aniqlash uchun biz adrenalektomizatsiya qilingan kalamushlarda tajribalar o'tkazdik.

Tajribalarning birinchi seriyasida preparatning yallig'lanishga qarshi ta'siri buzilmagan hayvonlarda o'rganildi.

50 mg / kg dozada K - 72 ta'sirida yallig'lanish jarayoni 41,10%, 100 mg / kg dozada - 49,60% va 150 mg / kg dozada inhibe qilinganligi ko'rsatilgan. - 52,60% ga. Ushbu sharoitlarda butadionning yallig'lanishga qarshi faolligi 30,80% ni tashkil etdi (11-jadval, 12-rasm).

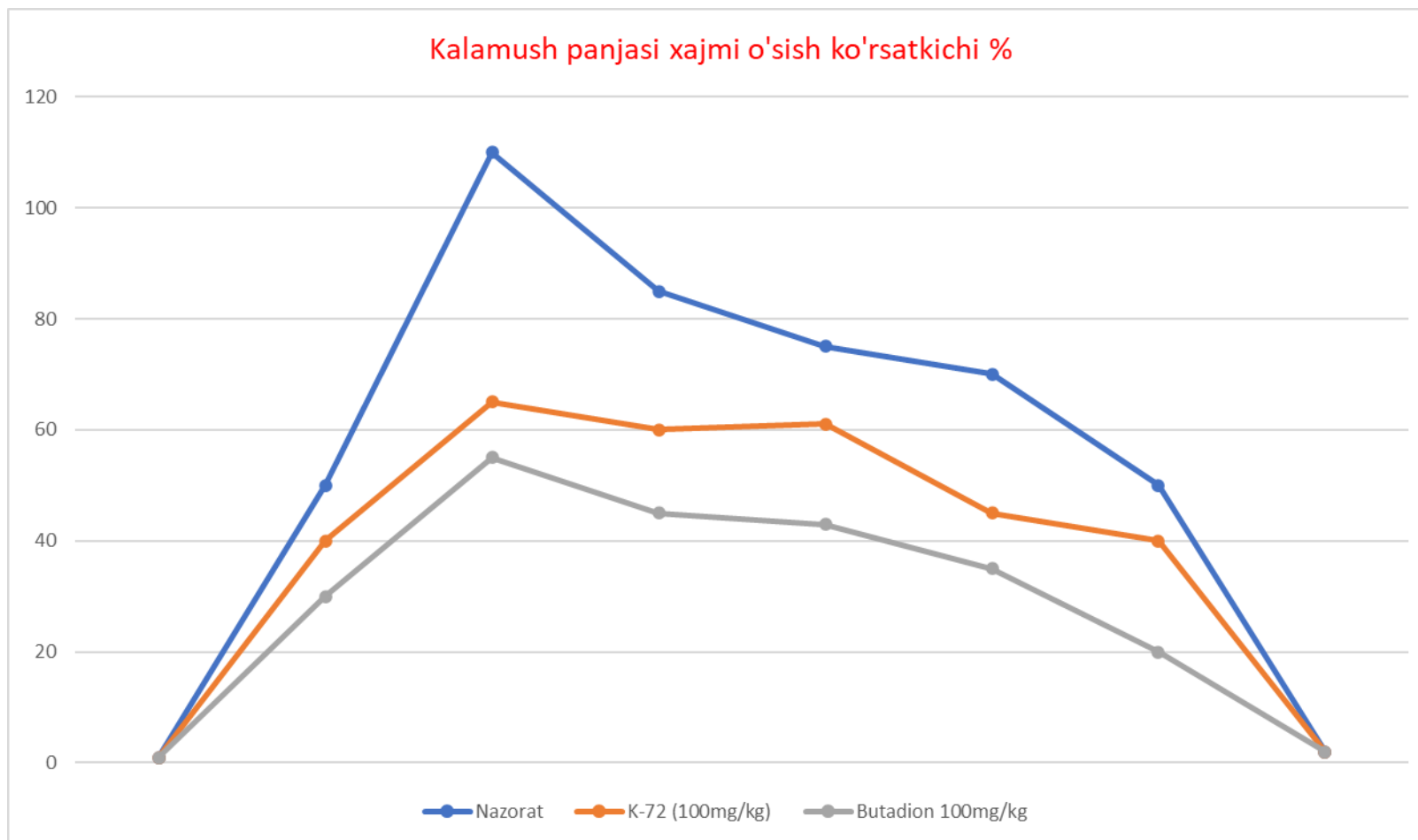
Eksperimentlarning ikkinchi seriyasi adrenalektomizatsiya qilingan kalamushlarda o'tkazildi. Tadqiqot preparati bir xil dozalarda qo'llanilgan. Olingan ma'lumotlar (11-jadval, 13-rasm) adrenalektomizatsiya qilingan kalamushlarda K-72 ham statistik ahamiyatga ega yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi.

Ammo adrenalektomizatsiya qilingan kalamushlarda preparatning bu ta'siri buzilmagan hayvonlarga qaraganda kamroq aniqlanadi, masalan, K-72 ta'sirida adrenalektomizatsiya qilingan hayvonlarga 50 mg / kg dozada yallig'lanish jarayoni 22,80% ga, da 100 mg/kg dozada - 30% .60% va 150 mg / kg dozada - 39,50%.

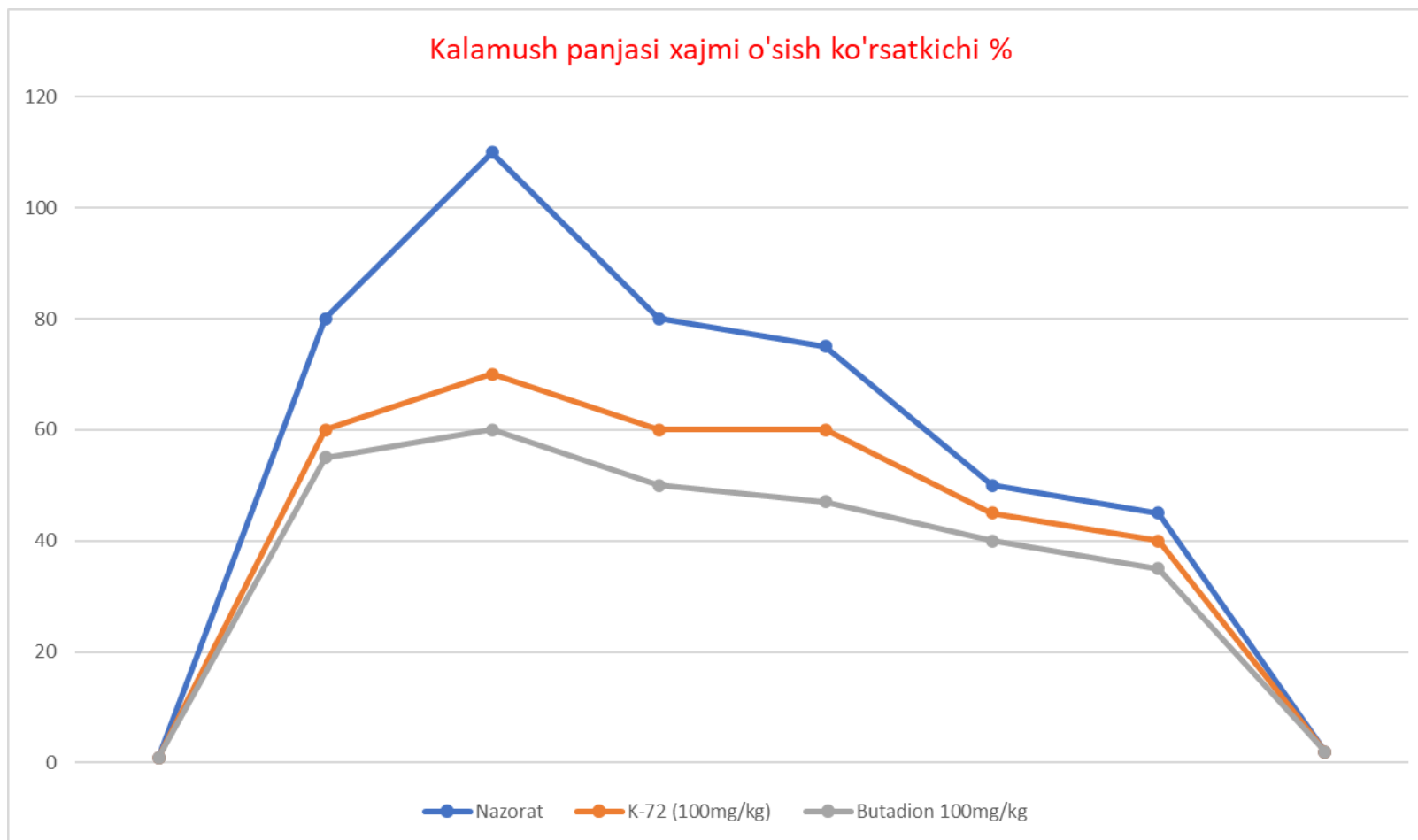
Ushbu qator tajribalar natijalariga ko'ra, buyrak usti bezlari mo''tadil rol o'ynashi mumkin.

**K-72 BUZILMAGAN VA ADRENALEKTOMIYA QILINGAN KALAMUSHLARDA FORMALIN
YALLIG'LANISHIGA TA'SIRI**

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Sichqoncha oyoqlarining o'rtacha hajmi ml.		Oyoq hajmining boshlang'ichga nisbatan o'rtacha o'sishi		Yallig'lanishga qarshi ta'sir, %	P
			Odatda	formalin inyeksiyasidan 6 soat o'tgach	ML	%		
BUZILMAGAN KALAMUSHLARDA								
Nazorat	6	-	0.73	1.52	0.79 ± 0.040	108.20	0	-
K - 72	6	50	0.69	1.13	0.44 ± 0.012	63.76	41.10	< 0.001
K - 72	6	100	0.71	1.10	0.39 ± 0.016	54.92	49.60	< 0.001
K - 72	6	150	0.72	1.09	0.37 ± 0.017	51.38	52.60	< 0.001
Butadion	6	100	0.72	1.24	0.52 ± 0.07	72.20	30.80	< 0.001
ADRENALEKTOMIYA QILINGAN KALAMUSHLARDA								
Nazorat	6	-	0.72	1.48	0.76 ± 0.017	105.5	0	-
K - 72	6	50	0.70	1.27	0.57 ± 0.010	81.42	22.80	< 0.001
K - 72	6	100	0.71	1.23	0.52 ± 0.012	73.24	30.60	< 0.001
K - 72	6	150	0.72	1.16	0.46 ± 0.021	70.88	39.50	< 0.001
Butadion	6	100	0.70	1.21	0.51 ± 0.030	72.85	28.22	< 0.001



Shakl:12. K-72 ning buzilmagan kalamushlarda formalin yallig'lanishiga ta'siri.



Shakl:13. K-72 ning adrenalectomiyada formalin yallig'lanishiga ta'siri

3.5. K-72 ning kapillyar o'tkazuvchanlikka ta'siri

Terida yallig'lanish jarayonining paydo bo'lishining dastlabki namoyonlaridan biri qon tomirlarining o'tkazuvchanligini buzishdir. Kapillyarlarning yallig'lanish zonasida o'tkazuvchanlik keskin oshadi, giperemiya paydo bo'ladi, undan keyin ekssudatsiya paydo bo'ladi. Agar qonda rang beruvchi modda bo'lsa, u holda qonning suyuq qismi teriga kirib, unda dog ' hosil qiladi. Agar terining kapillyarlari yallig'lanish agenti ta'siriga ko'proq javob bersa, bu ularning reaktivligi yuqori ekanligini ko'rsatadi. Dog'ning namoyon bo'lish vaqti teri kapillyarlarining yallig'lanish agenti ta'siriga reaktivligining ob'ektiv ko'rsatkichi bo'lib xizmat qilishi mumkin. Yuqoridagilarni hisobga olgan holda, biz k – 72 ning qon tomir o'tkazuvchanligiga ta'sirini o'rganishga qaror qildik.

Tajribalarning nazorat seriyasida (quyonlarda) ksilenni vena ichiga yuborilgandan 5 minut o'tgach, ksilenni qo'llash va ko'k rang paydo bo'lishi o'rtasidagi vaqt oralig'i $5,19 \pm 0,020$ minutni tashkil etdi.

**K-72 , BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING KAPILLYAR REAKTIVLIGIGA TA'SIRI
TERI YALLIG'LANISH STIMULI TA'SIRIGA**

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Teri orqali ko'k rang paydo bo'lishi:					
			5 daqiqa	p	30 daqiqa	p	60 daqiqa	P
Nazorat	6	-	5.19 ± 0.0200	-	5.26 ± 0.0300	-	5.42 ± 0.0100	-
K - 72	6	50	6.24 ± 0.4400	< 0.001	6.64 ± 0.0290	< 0.001	7.02 ± 0.0408	< 0.001
K - 72	6	100	6.40 ± 0.0340	< 0.001	7.20 ± 0.0285	< 0.001	7.82 ± 0.0457	< 0.001
K - 72	6	150	6.61 ± 0.0246	< 0.001	7.72 ± 0.0361	< 0.001	7.95 ± 0.0238	< 0.001
Butadion	6	100	6.22 ± 0.0318	< 0.001	6.61 ± 0.0373	< 0.002	7.48 ± 0.0430	< 0.002
Indometatsin	6	10	6.28 ± 0.0292	< 0.001	6.72 ± 0.0373	< 0.001	7.61 ± 0.0373	< 0.001
Voltaren	6	15	6.35 ± 0.0188	< 0.001	7.18 ± 0.0407	< 0.001	7.71 ± 0.0432	< 0.001

6,24 ± 0,440 daqiqadan so'ng, 100 mg/kg dozada - 6,40 ± 0,034 daqiqadan so'ng, 150 mg/kg dozada – 6,61 ± 0,024 daqiqadan so'ng, 30 daqiqadan so'ng, ksilenni qo'llash joyida terida ko'k rang paydo bo'lish vaqti teng edi 6,64 + 0,029; 7,20+0,028; 7,72 ± 0,036 ming, va bo'yoq kiritilgandan 60 minut o'tgach, u quyidagilarni tashkil etdi 7,02 ± 0,040; 7,82 ± 0,45; 7,95± 0,023 dozalarga mos ravishda min.

Nazorat guruhi Tajriba boshlanishidan bir kun oldin 3400 g og'irlikdagi quyonda 10-15 sm o'lchamdagi qorin terisidan sochlar ehtiyotkorlik bilan olib tashlandi. quloqning chekka tomiriga quyonga 6,4 ml 1% tripan ko'k eritmasi kiritildi. Bo'yoq kiritilishidan 72, 48,24 va 2 soat oldin quyonga 6,4 ml Arab saqichining suspenziyasi og'iz orqali yuborilgan. Bo'yoq kiritilgandan 5 minut o'tgach, qorin bo'shlig'ining o'rta chizig'ining har ikki tomonida, qorin bo'shlig'ining ikkita nosimmetrik terisiga 0,02 ml ksilen qo'llaniladi. Ksilenni qo'llash joylarida zaif binoni paydo bo'ldi, o'ng tomonda 5 daqiqa 15 soniyadan keyin, chapda – 5 daqiqa 25 soniya, o'rtacha – 5 daqiqa 19 soniya. 30 mi orqali

K-72 BUTADION, INDOMETATSIN VA VOLTARENING GIALURONIDAZA FERMENTI FAOLLIGIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Plaza rastrateridagi bo'yoq (mm ²)	Nazorat bilan bog'liq holda terining bo'yalgan maydonini kamaytirish %	p
Nazorat	6	-	294.0 ± 3.67	100.00	-
K - 72	6	50	220.1 ± 2.91	25.14	< 0.001
K - 72	6	100	202.6 ± 3.30	31.09	< 0.001
K - 72	6	150	192.1 ± 2.84	34.66	< 0.001
Butadion	6	100	205.4 ± 3.67	30.14	< 0.002
Indometatsin	6	10	198.6 ± 3.87	32.45	< 0.001
Voltaren	6	15	194.5 ± 3.47	33.90	< 0.001

3.8. K-72 ning og'riq sezuvchanligiga ta'siri

Ma'lumki, steroid bo'lmagan strukturaning yallig'lanishga qarshi vositalari antiflogistik ta'sir bilan birga analjezik ta'sirga ega. K-72 ning analjezik faolligini aniqlash uchun uning og'riq sezgirliги chegarasiga ta'siri o'rganildi.

Nazorat guruhidagi hayvonlarda og'riq sezuvchanligi chegarasi Arab kamediyasining suspenziyasi kiritilgunga qadar saqlanib qolganligi aniqlandi (1-jadval). 14). Sinov hayvonlarida K-72 ni 50 mg/kg dozada kiritgandan keyin 60,120,180,240 va 300 daqiqadan so'ng og'riq sezuvchanligi chegarasi biroz oshdi. 150 mg/kg dozada preparat 60 daqiqadan so'ng og'riq sezuvchanligi chegarasini 120 daqiqadan so'ng 50,52% ga – 56,19% ga va 180 daqiqadan so'ng – 59,30% ga , 240 daqiqadan so'ng 45,48% ga va 300 daqiqadan so'ng –24,23% ga oshiradi.

K-72 ning nisbatan kichik dozalarda kiritilishi kuzatilgan ta'sirning pasayishiga olib keldi.

Berilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, K-72 aniq og'riq qoldiruvchi vositani namoyish etadi

K - 72 NING KALAMUSHLARDA OG'RIQ SEZUVCHANLIGIGA Ta'SIRI (P \ U003D 0.05)

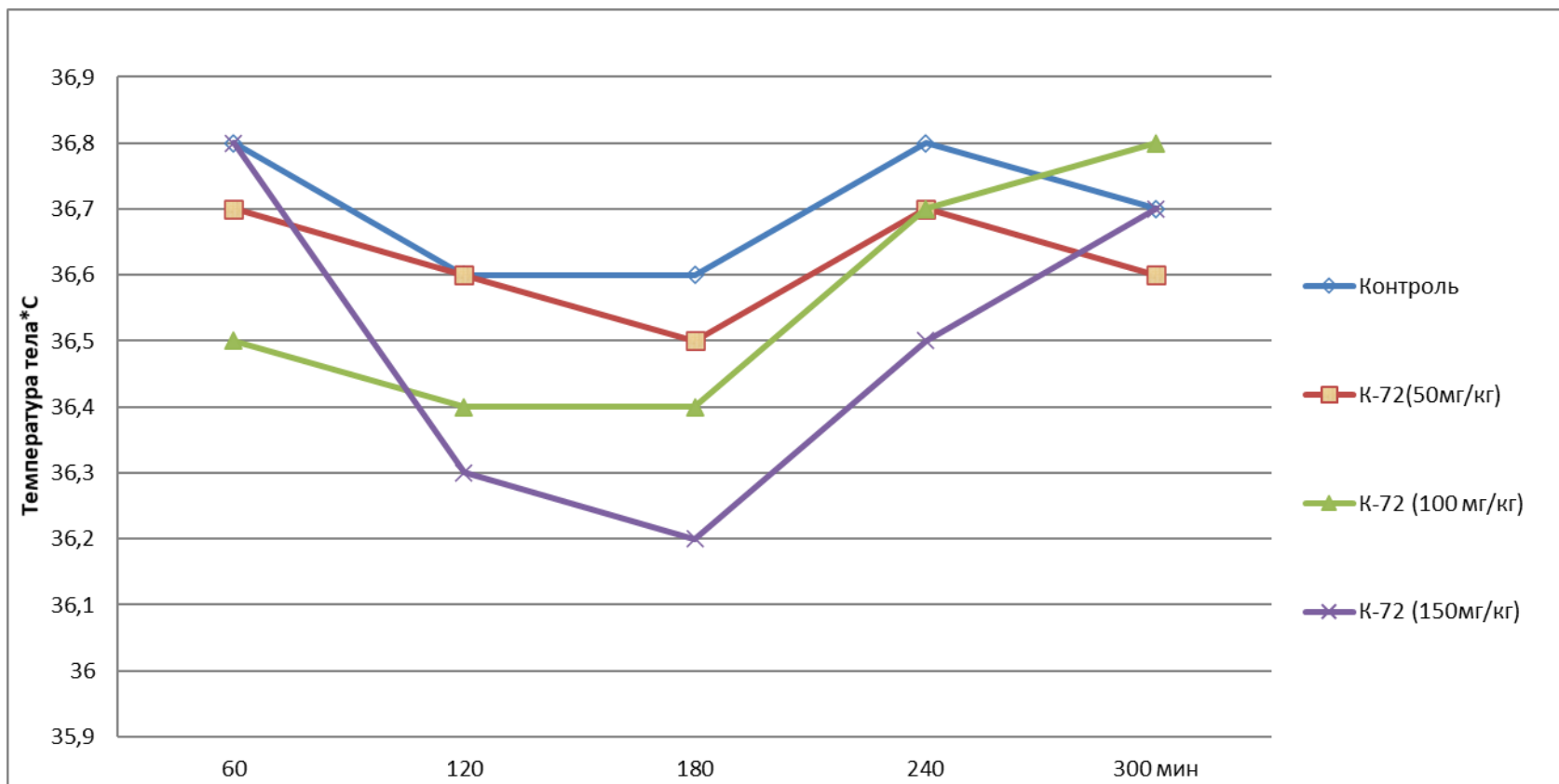
dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Shartli birliklarda (mm)og'riq sezuvchanligi chegarasi					
			Preparatni qabul qilishdan oldin	Preparatni qo'llashdan keyin (daqiqada)				
				60	120	180	240	300
Nazorat	6	-	20.3(19.9±20.7)	20.9(19.5±22.3)	21.2(20.5±21.8)	20.8(20.2±21.3)	20.5(19.9±21.1)	20.6(19.9±21)
K - 72	6	50	18.4(17.5±19.2)	25.3(24.7±25.8)	26.4(25.5±27.2)	26.5(26.1±26.8)	25.4(24. ±25.8)	23.1(22.6±23)
K - 72	6	100	18.6(18.2±18.9)	27.6(27.2±27.9)	27.9(27.1±28.6)	28.8(28.9±29.3)	27.3(26.6±27.9)	23.2(22.7±23)
K - 72	6	150	19.4(18.9±19.8)	29.2(28.7±29.6)	30.3(29.8±30.7)	30.9(30.3±31.4)	28.2(27.7±28.6)	24.1(23.6±24)

3.10. K – 72 ning eksperimental kursiga ta'siri oshqozon yarasi

Ko'pgina zamonaviy yallig'lanishga qarshi vositalar oshqozon va ichak shilliq qavatiga tirnash xususiyati beruvchi ta'sir ko'rsatishi, eroziya, oshqozon yarasi paydo bo'lishiga, surunkali yaralarning kuchayishiga olib kelishi sababli, biz k – 72 preparatining mumkin bo'lgan ta'sirini o'rganish uchun bir qator eksperimentlarni o'tkazdik.

K-72 NING BOSHQA KALAMUSHLARDA TANA HOLATIGA TA'SIRI

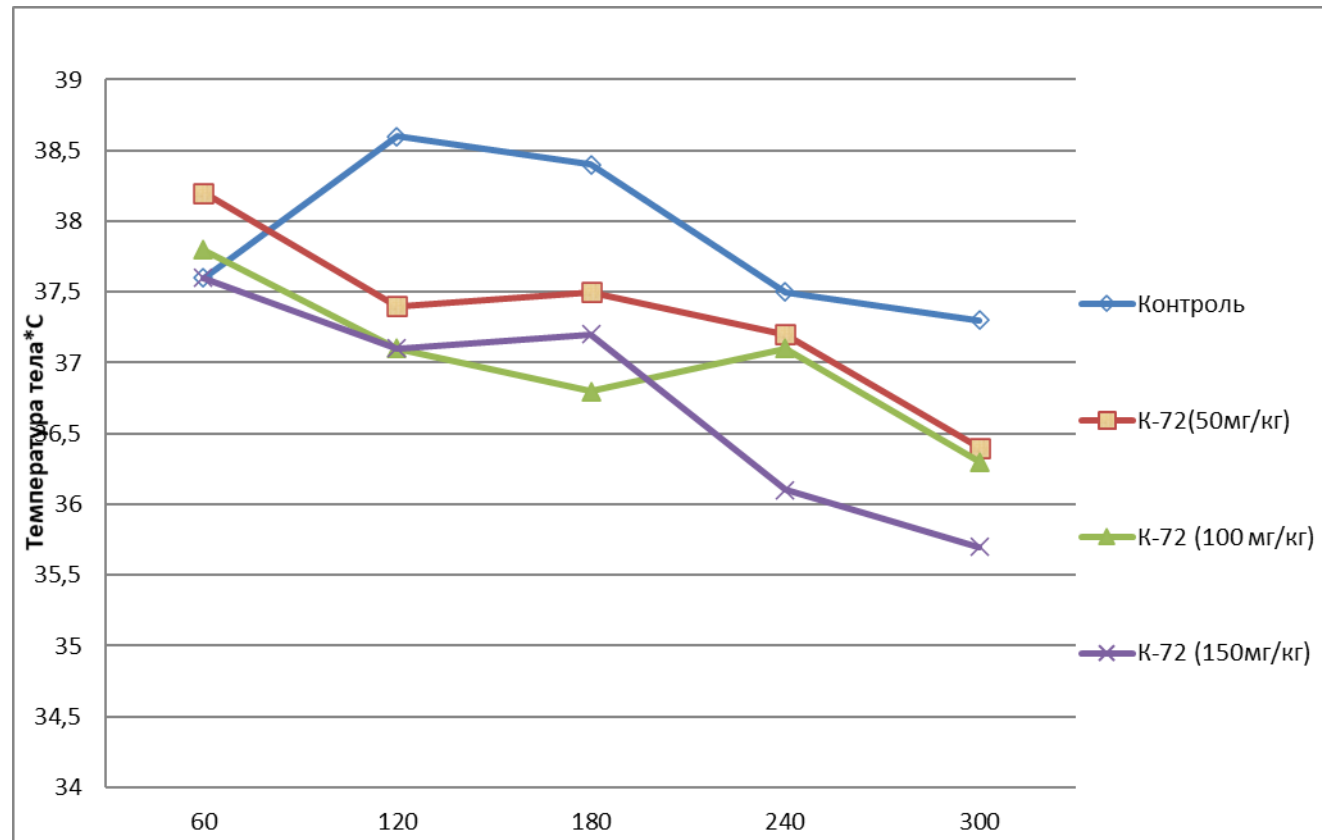
Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Tana harorati °C					
			Preparatni qabul qilishdan oldin	Preparatni qo'llashdan keyin (daqiqada)				
				60	120	180	240	300
Nazorat	6	-	36.7±0.46	36.6±0.61	36.7±0.46	36.7±0.56	36.8±0.61	36.7±0.56
K - 72	6	50	36.9±0.41	36.6±0.023	36.5±0.03	36.5±0.03	36.8±0.41	36.8±0.06
K - 72	6	100	36.9±0.41	36.5±0.33	36.4±0.56	36.4±0.56	36.7±0.46	36.8±0.61
K - 72	6	150	36.8±0.60	36.3±0.33	36.2±0.41	36.2±0.41	36.6±0.23	36.7±0.46



Shakl:14. K-72 ning buzilmagan hayvonlarning tana haroratiga ta'siri.

K-72 NING SIGIR SUTINI OLDINDAN QABUL QILGAN KALAMUSHLARNING TANA HARORATIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Tana harorati C						
			Sut kiritilishidan oldin	Sut kiritilgandan keyin	Preparatni qo'llashdan keyin (daqiqada)				
					60	120	180	240	300
Nazorat	6	-	37.0 ±0.33	39.1±0.91	37.6±0.36	38.6±1.69	38.5±0.65	37.5±0.24	37.2±0.85
K - 72	6	50	36.9±0.22	38.9±0.13	38.2±2.10	37.4±0.99	37.5±1.31	37.3±0.97	36.3±0.48
K - 72	6	100	37.1±0.28	39.0±1.10	37.8±1.10	37.3±0.71	37.4±0.66	37.0±1.38	35.6±0.73
K - 72	6	150	37.0±0.61	39.1±2.33	37.6±0.92	37.1±0.28	37.3±0.97	37.0±0.84	36.1±0.61



Shakl:15. K-72 ning sigir sutini mushak ichiga yuborish natijasida kalamushlarning tana haroratining ko'tarilishiga ta'siri

Eksperimental oshqozon yarasi.

Kalamushlarda olib borilgan tadqiqotlar (oshqozon yarasi immobilizatsiya tufayli ro'za tutish bilan birga) shuni ko'rsatdiki, nazorat guruhida oshqozon shilliq qavatida yarasi bo'lgan kalamushlar soni 100% ni tashkil qiladi (jadval. 17).

K – 72 preparatining ta'siri ostida 50, 100 va 150 mg/kg dozalarda bu ko'rsatkich mos ravishda 60,0,50,0 va 50% gacha kamaydi.

Preparatning profilaktik kiritilishi oshqozon shilliq qavatining yarasi darajasining sezilarli darajada pasayishiga yordam berdi. Shunday qilib, 50 mg/kg dozada preparat oshqozon yarasining o'rtacha miqdorini 51,43% gacha, 100 mg/kg dozada – 48,57% gacha va 150 mg/kg dozada – 45,71% gacha kamaytiradi.

K-preparatining ta'siri ostida oshqozon yarasi maydoni ham kamayadi. Preparatning dozalariga (50,100 va 150 mg/kg) 52,78 %, 50,0% va 47,22% gacha kamayadi va ma'lum regeneratsiya stimulyatori metiluratsil yuborilgan hayvonlar guruhida bu ko'rsatkich 30,6% ni tashkil qiladi.

Shuni ta'kidlash kerakki, preparat ta'siri ostida –

K-72 METILURATSILNING IMMOBILIZATSIYA STRESSIDA KALAMUSHLARDA OSHQOZON YARASIGA TA'SIRI

Dori	Guruhdagi hayvonlar soni	Mg/kg dozasi	Oshqozon yarasi bo'lgan kalamushlar soni		Darajasi Izvaznlar		P	Izyazvaniya maydoni		P	Pauls indeksi
			Mutlaq Raqamlar	%	O'rtacha miqdor Oshqozon yarasi.mm2	%		Mm2	tomonidan nazoratga munosabat		
Nazorat	10	-	10	100	3.5±0.052	100.00	-	3.6±0.57	100.0	-	3.60
K - 72	10	50	6	60	1.8±0.070	51.43	<0.001	1.9±0.010	52.78	<0.001	1.14
K - 72	10	100	5	50	1.7±0.070	48.57	<0.001	1.8±0.012	50.00	<0.001	0.90
K - 72	10	150	5	50	1.6±0.070	45.71	<0.001	1.7±0.040	47.22	<0.001	0.85
METIL-URASIL	10	10	4	40	0.9±0.047	25.71	<0.001	1.1±0.042	30.60	<0.001	0.44

3.11. K – 72 toksikligini o'rganish

3.11.1. Bir martalik yuborish bilan

Oq sichqonlarda o'tkazilgan kuzatishlar shuni ko'rsatdiki, K - 72 300 – 500 mg/kg dozada bitta og'iz orqali yuborilganda hayvonlarning xatti-harakatlariga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Preparatni 1000 mg/kg gacha bo'lgan dozalarda yuborish bilan sichqonlar harakatsiz bo'lib qoldi, dozaning oshishi bilan uning depressant ta'siri kuchaydi. Preparat ta'sirida 2000 mg/kg dozada 6 sichqondan ikkitasi vafot etdi. 2100 mg/kg dozada 4, 2150 mg/kg dozada 5 va 2200 mg/kg dozada guruhdagi barcha 6 sichqon halok bo'ldi.

O'rtacha o'ldiradigan dozani hisoblash shuni ko'rsatdiki, og'iz orqali qabul qilinganda K – 72 2000 ($1971,5 \pm 2100,2$) mg/kg uchun $P = 0,05$.

Shunga o'xshash sharoitlarda 1 D 50 butadien 430 (344 ± 538) mg/kg ni tashkil etdi, bu adabiyot ma'lumotlariga mos keladi (ya Sigidin va boshqalar 1988).

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, yangi pirazol hosilasi past toksik birikma bo'lib chiqdi.

3.11.2. Bir nechta in'ektsiya bilan

Uzoq muddatli foydalanish bilan k – 72 preparatining kalamushlarda toksikligi o'rganildi. Ular teng ravishda (20) 3 guruhga bo'lingan. Nazorat kalamushlari Arab saqichini, tajribali guruhlarning hayvonlari esa olti oy davomida har kuni mos ravishda 100 va 150 mg/kg dozada dori oldi. Shu bilan birga, hayvonlarning massasi va o'sishiga, organlar va to'qimalarning gistomorfologiyasiga e'tibor qaratildi. Har oydan so'ng, butun kuzatuv davrida hayvonlarning bir qismi dekapitatsiya bilan so'yilgan.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, K – 72 eksperimental hayvonlarning o'sishi va massasiga salbiy ta'sir ko'rsatmaydi.

Nazorat guruhidagi barcha guruhlar va hayvonlardagi organlar va to'qimalarning makroskopik tasviri normadan hech qanday og'ishlarsiz aniq edi. Barcha hayvonlarning seroz qobig'i silliq va porloq.

6 oy davomida K – 72 bilan davolangan hayvonlarning organlarini gistologik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, barcha organlarda va miyada qon tomirlari, hujayralar holati va bu davrda Arab saqichi bilan davolangan nazorat kalamushlari organlarining gistosayyorasidan deyarli farq qilmaydi.

Quyida k–72 (150 mg/kg) kunlik kiritilishidan 3 oy o'tgach so'yilgan hayvonlar organlarining gistologik tasviri keltirilgan.:

Miya-tomirlar biroz kengaygan, qon bilan to'ldirilgan, transaskulyar shish, neyronlarning hujayra tuzilishi o'zgarishsiz qayd etilgan.

Jigar-normal konfiguratsiyaning jigar lobulalari, Markaziy tomirlar sohasidagi kupfer hujayralarining giperplaziyasi, sinusoidal kapillyarlarning ozgina kengayishi, triadalar sohasidagi o'rtacha shish, o't yo'llari kengaygan, stromada kichik, zaif ifodalangan fokal limfoid gistotsitik infiltratsiya, tomirlar kengaygan.

x) - ushbu tadqiqotlar zaf bilan maslahatlashgan holda o'tkazildi.kaf. Urganch filiali TMA normal anatomiyasi va gistologiyasi prof.

Yurak - kardiyomiyositlarning ko'ndalang va bo'ylama chiziqlari mushak tolalarining ozgina shishishi bilan saqlanib qoladi, stroma kapillyarlarining kengayishi va qon bilan to'ldirilishi farq qiladi.

O'pka-o'pka to'qimasi havodor, interalveolyar septa kattalashmagan, qon tomirlari kengaygan, qon bilan to'ldirilgan. Ayrim tomirlar atrofida limfoid-gistotsitik infiltratsiya, bronxlar bo'ylab limfoid elementlarning sezilarli darajada to'planishi, o'pka va bronxlar va bronxiolalarda kichik shilimshiq va epiteliya hujayralarining shishishi kuzatiladi.

Buyraklar-proksimal va distal tubulalar kengaygan, tubulalar lümeninde oz miqdordagi sekretiya mavjud. Glomerulusda Bauman – Shumlyanskiy bo'shlig'ining kengayishi kesiladi, miya zonasining kichik tomirlari kengayadi.

Buyrak usti bezlari-kortikal va miya zonalarida o'zgarishlar kuzatilmaydi.

Taloq-trabekulyar tomirlar kengaygan, qon bilan to'ldirilgan, oq pulpada qon tomirlari devorlari qalinlashgan, endoteliy biroz shishgan, qizil pulpada venoz tomirlar kengaygan, qon bilan to'ldirilgan.

Oshqozon-oshqozon chuqurlari aniq ko'rinadi, naychali bezlar lümen ichida biroz kengayadi. Oshqozon osti bezi sohasida qoplama va asosiy hujayralar ustunlik qiladi. Qatlamli kledlarda ozgina shish paydo bo'ladi, submukoza biroz shishadi.

Ingichka ichak-o'z to'qimalarining ozgina infiltratsiyasi, qadah hujayralarining ko'payishi, kriptlarda osilish mavjud.

Yo'g'on ichak-shilliq va submukozal membrana juda ko'p o'zgarishsiz. Olingan ma'lumotlarni tahlil qilib, K – 72 past toksik birikma bo'lib chiqdi degan xulosaga kelishimiz mumkin. Preparatni belgilangan dozalarda uzoq muddat qo'llash organlar va to'qimalarda o'ziga xos makro va mikroskopik o'zgarishlarga olib kelmaydi.

XOTIMA

Ushbu guruhning yangi dori-darmonlarini ishlab chiqish bir qator muassasalarning kimyogarlari va farmakologlarining katta guruhlari tomonidan amalga oshiriladi. So'nggi 15 yil ichida TMA farmakologiya kafedrasida xodimlari boshqa ilmiy guruhlar bilan birgalikda sintetik (pirazol, triazol, tiokarbomat, tiourea va boshqalar) va tabiiy (glycyrrhetic kislota) birikmalarining ayrim sinflari orasida yangi yuqori samarali yallig'lanishga qarshi antiaritmik va aterosklerotik dorilarni sintez qilish, izlash, o'rganish va amaliy tibbiyotga joriy etish bo'yicha kompleks tadqiqotlar olib borishmoqda. bu borada ma'lum yutuqlarga erishildi. Ushbu ish yallig'lanishga qarshi va boshqa ba'zi farmakologik xususiyatlarni, shuningdek, paraklorobenzoy kislotasining yangi kremniy o'z ichiga olgan pirazol hosilasining toksikligini o'rgangan ushbu keng qamrovli tadqiqotning bir qismidir.

Ma'lumki, yallig'lanish jarayoni shartli ravishda uch bosqichga bo'linadi: muqobil, ekssudativ va proliferativ. Tajriba sharoitida yallig'lanishning so'nggi ikki bosqichi nisbatan aniq namoyon bo'ladi. Shu munosabat bilan biz k-72 preparatining ekssudativ va yallig'lanishning proliferativ bosqichiga ta'sirini alohida o'rganib chiqdik. Shu bilan birga, taqqoslash uchun, butadiondan tashqari, ba'zi bir qator tajribalarda Indometatsin va voltaren klinikada ishlatiladigan steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning eng faollari sifatida olingan.

Kalamushlarda o'tkazilgan tajribalarda, og'iz orqali yuborilganda, K-72 genezisi bo'yicha farq qiluvchi flogogen moddalar – formalin, dekstran, gistamin, serotonin va karragenin tufayli kelib chiqqan aseptik yallig'lanishning ekssudativ bosqichiga sezilarli inhibitiv ta'sir ko'rsatishi aniqlandi. Shu bilan birga, antiflogistik ta'sirga ko'ra k-72 yallig'lanishining formalin modelida u butadiondan 1,5 baravar yuqori va Indometatsin va voltarendan biroz kuchliroqdir. Karragenin va dekstran yallig'lanishi fonida K - 72 butadionga qaraganda 1,5 baravar faolroq va taxminan Indometatsin va voltarenga to'g'ri keladi.

K-72 preparatining yallig'lanishning ekssudativ bosqichiga ta'siri kumush nitrat eritmasini AOK qilish natijasida kelib chiqqan peritonit modelida o'rganilgan qorin bo'shlig'i, bu erda yallig'lanish jarayonining zo'ravonligining asosiy mezoni qorin bo'shlig'ida hosil bo'lgan ekssudat miqdori. Ushbu ko'rsatkich bo'yicha K-72 butadiondan 1,5 baravar yuqori va indometotsin va voltarendan sezilarli darajada kuchli.

Preparatning ekssudativ va proliferativ va proliferativ jarayonlarga ta'sirini bir vaqtning o'zida o'rganish uchun Selye (1953) usuli ishlatilgan. K-72 ta'siri ostida massa va quruq granuloma qopining sezilarli darajada pasayishi va ekssudatda oqsil miqdori kamayishi kuzatiladi. Ushbu ko'rsatkichlar bo'yicha K-72 butadiondan taxminan 1,5 baravar yuqori va Indometatsin va voltarendan biroz kuchliroqdir.

Dori vositalarining proliferativ fazaga ta'siri paxta chig'anoqlarini teri ostiga implantatsiya qilish usuli ("paxta pellet") yordamida o'rganildi. Tajribalar natijalari shuni ko'rsatdiki, K-72 ta'siri ostida nam va quruq granulomalarning massa o'sishi sezilarli darajada kamayadi va preparat butadiondan taxminan 1,5 baravar oshadi.

Shunday qilib, so'nggi ikki qator eksperimentlar natijalariga ko'ra, k-72 ta'siri ostida nam va quruq granulomalarning massa o'sishi sezilarli darajada kamayadi va preparat butadiondan taxminan 1,5 baravar oshadi.

Shunday qilib, eksperimentlarning so'nggi ikki seriyasining natijalariga asoslanib, k-72 yallig'lanishning proliferativ bosqichiga aniq depressant ta'sir ko'rsatadi degan xulosaga kelish mumkin.

Ma'lumki, steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning antiflogogen ta'sir mexanizmi hali aniq o'rnatilmagan. Ular yallig'lanish vositachilariga qarshi antogonizmni namoyon qiladi, gialuronidaza faolligini va leykotsitlar migratsiyasini inhibe qiladi, qon tomirlarining o'tkazuvchanligini, lizosoma membranalarini, immunitet reaksiyalarini pasaytiradi, shuningdek gipofiz-adrenalin tizimiga va boshqa bir qator omillarga ta'sir qiladi [84, 103] K-72 ning yallig'lanishga qarshi ta'sirining mumkin bo'lgan mexanizmini aniqlash

bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, adrenalectomiya qilingan hayvonlarda preparat buzilmaganlarga qaraganda kamroq aniq yallig'lanishga qarshi faollikni namoyish etadi. Bu bilan u butadiondan farq qiladi, uning yallig'lanishga qarshi faolligi adrenalectomiya qilingan kalamushlar fonida ko'rinmaydi.

Shunday qilib, yuqoridagi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, k-72 ning yallig'lanishga qarshi ta'sirini amalga oshirishda buyrak usti korteksi muhim rol o'ynaydi.

Yallig'lanish jarayonining rivojlanishining dastlabki bosqichida shakllanishiga yordam beradigan flogogen omillardan biri bu qon tomirlarining o'tkazuvchanligini oshirishdir [83] va yallig'lanishga qarshi vositalar uni ma'lum darajada kamaytiradi [86, 87,92].

Bizning tadqiqotlarimiz natijalari (quyonlarda) ko'rsatganidek, K-72 kapillyarlarning o'tkazuvchanligini aniq pasaytiradi va shuning uchun bu ko'rsatkich butadiondan kuchliroq bo'lib chiqdi.

Shu bilan birga, boshqa bir qator tajribalar ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, K-72 kininning qon tomir o'tkazuvchanligiga ta'sirini sezilarli darajada kamaytiradi (quyonlarda). Ushbu ma'lumotlar va yuqorida aytib o'tilganidek, k-72 gistamin va serotonin tufayli kelib chiqqan yallig'lanishni kuchli inhibe qiladi, bu sinov birikmasi "yallig'lanish vositachilari"ga nisbatan aniq antogonizmni namoyish etadi deb taxmin qilish uchun asos yaratadi.

Bundan tashqari, alohida tajribalar seriyasida (quyonlarda) K-72 gialuronidaza fermentining faolligini inhibe qilishi aniqlandi va shu bilan u butadiondan ham ustundir.

Shunday qilib, berilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, k-72 preparatining yallig'lanishga qarshi ta'sir mexanizmi ma'lum darajada yallig'lanish vositachilariga antogonizmi, qon kinin tizimi va gialuronidaza fermentining faolligini inhibe qilish, qon tomirlarining o'tkazuvchanligini pasayishi va ma'lum darajada buyrak usti korteksi bilan bog'liq. Yuqoridagi tajribalar natijalari k-72 yallig'lanishga

qarshi ta'sirning murakkab mexanizmiga ega degan xulosaga kelishimizga imkon berdi. Yallig'lanishga qarshi vositalar antipiretik va og'riq qoldiruvchi ta'sirlarni keltirib chiqarishi ma'lum va bu xususiyatlar amaliy tibbiyot uchun ma'lum ahamiyatga ega.

Ushbu yo'nalishda K-72 sinovi (oq kalamushlarda o'tkazilgan tajribalar) analjezik va antipiretik ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi. Biroq, ular preparatning yallig'lanishga qarshi xususiyatlariga qaraganda kamroq namoyon bo'ladi.

Adabiyotdan ma'lumki, bemorlarni davolash jarayonida ko'plab yallig'lanishga qarshi vositalar turli xil yon ta'sirlarni va dahshatli asoratlarni keltirib chiqaradi [15, 30, 119, 125, 132], bu ularning klinikada muvaffaqiyatli qo'llanilishini sezilarli darajada cheklaydi. Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning eng dahshatli asoratlari orasida, xususan, oshqozon-ichak trakti shilliq qavatining yarali shikastlanishi, kuchayishi va ba'zida oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yaralarining teshilishi kuzatiladi. 15. Shakl: 14).

Tajribalarning ikkinchi seriyasida K - 72 ning sigir sutini oldindan olgan hayvonlarning tana haroratiga ta'siri o'rganildi. Sut kiritilgandan 3 soat o'tgach, barcha sinov hayvonlarida tana haroratining 1,8 – 2,3 S ga ko'tarilishi kuzatiladi, k-72 ni 150 mg/kg dozada olgan kalamushlarda, sut kiritilgandan 60 minut o'tgach, tana haroratining sezilarli pasayishi kuzatildi, bu 3-4 soatdan keyin maksimal darajaga etdi (preparat kiritilgandan beri).). Bunday holda, hayvonlarning tana harorati preparatni 50 mg/kg dozada 0,6°C ga, 100 mg/kg dozada 0,3°C ga va 150 mg/kg dozada 0,9°C ga yuborilganda pasayadi (jadval 2000-2000). 16, rasm. 15).

Biroq, 5 soatlik kuzatuvga kelib, hayvonlarda tana harorati haqida o'ylash tendentsiyasi kuzatildi. Shuni ta'kidlash kerakki, Arab saqichini olgan nazoratchilar tajriba tugaguniga qadar tana haroratini ozgina tebranishlar bilan yuqori darajada ushlab turishgan.

Shuning uchun preparat normal tana haroratiga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi va shu bilan birga uni aniq pasaytiradi

ko'p steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo'lgan yuqori haroratli hayvonlar dorilar gemopoetik organlarning funksiyasini inhibe qilish (masalan, agranulotsitoz) va boshqalar [9,91,95].

Shu munosabat bilan, maxsus tajribalar seriyasida K-72 (yallig'lanishga qarshi ta'sirga olib keladigan dozalarda) kalamushlarda oshqozon yarasini jarayoniga ta'siri o'rganildi. K-72 ni og'iz orqali qabul qilish nafaqat oshqozon-neyro-refleks yaralarini (ro'za bilan birgalikda immobilizatsiya natijasida kelib chiqqan) yomonlashtirmaydi, balki unga qarshi aniq ta'sir ko'rsatadi. oshqozon yarasini ta'siri, bu ko'plab ma'lum yallig'lanishga qarshi dorilar oldida ushbu preparatning afzalligi sifatida qaralishi kerak.

Shuni ta'kidlash kerakki, k-72 preparati past toksiklikka ega. K – 72 preparati past toksiklikka ega ekanligi. Uning LD50 oq sichqonlarda og'iz orqali yuborilganda $p=0,05$ da 2000 ($1910,5 \pm 2100,2$) mg/kg ni tashkil qiladi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra [50], butadionning LD50 k 430 (344 ± 538) ga teng. Ushbu ma'lumotlarni taqqoslab, k – 72 butadionga qaraganda 4,5 baravar kam toksik ekanligini ta'kidlash mumkin.

O'rganilayotgan birikmaning o'tkir toksikligining o'zgarishini (indikatorini) hisobga olgan holda, K. K. Sidorov [50] tasnifiga ko'ra, uni past toksik preparatga kiritish mumkin, chunki k – 72 ning o'rtacha o'ldiradigan dozasi 500 mg/kg dan oshadi.

K – 72 hayvonlarga uzoq muddatli (6 oy ichida) kiritilishi o'sish dinamikasiga, ichki organlar va miyaning turli qismlari morfologiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatmadi. Preparat mahalliy tirnash xususiyati xususiyatiga ega emas va oshqozon – ichak trakti shilliq qavatining yarasini keltirib chiqarmaydi.

Yuqoridagilar k – 72 ni kam toksik va yuqori faol yallig'lanishga qarshi moddalar deb hisoblash uchun asos yaratadi. Yallig'lanishga qarshi ta'sir doirasi jihatidan u butadion, Indometatsin va voltarendan ancha ustundir va potensial yallig'lanishga qarshi dori sifatida amaliy qiziqish uyg'otadi.

Shu bilan birga, olingan natijalar maqsadli tadqiqotlar va yangi, yanada takomillashtirilganlarni o'rganish istiqbollarini ko'rsatadi bir qator kremniy o'z ichiga olgan pirazol hosilalari tarkibidagi yallig'lanishga qarshi dorilar xlorobenzoy kislotasi juftligi va ular bilan bog'liq birikmalar.

XULOSALAR

1. Xlorobenzoy kislotasi (K – 72) ning yangi kremniy o'z ichiga olgan pirazol bug ' hosilasi turli agentlar (formalin, dekstran, serotonin, gistamin va karragenin) keltirib chiqaradigan artritni bostirish qobiliyati va yallig'lanishning ekssudativ va proliferativ fazalariga ta'siri bo'yicha butadiondan o'rtacha 1,5 – 2 marta va Indometatsin va voltarendan bir oz kuchliroqdir.
2. K – 72 ning yallig'lanishga qarshi ta'sir mexanizmi uning yallig'lanish vositachilariga antagonizmi, qon tomirlarining o'tkazuvchanligini pasayishi va gialuronidaza faolligini bostirishi bilan bog'liq va ma'lum darajada buyrak usti korteksi bilan bog'liq.
3. K – 72 analjezik va antipiretik xususiyatlarga ega, ammo ular yallig'lanishga qarshi ta'siridan kamroq darajada ifodalanadi.
4. K – 72 ni uzoq muddat qo'llash ichki organlar va to'qimalarda, shu jumladan ovqat hazm qilish traktining shilliq qavatida patologik o'zgarishlarga olib kelmaydi, bu preparatning ma'lum yallig'lanishga qarshi dorilarga nisbatan afzalligi.
5. K – 72 juda past toksiklikka va antiflogistik ta'sirning sezilarli kengligiga ega va preparatning potentsial yallig'lanishga qarshi ta'siri sifatida amaliy qiziqish uyg'otadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Адо А.Д. Некоторые вопросы патогенеза воспаления в свете современных данных // Акуш. И гин. – 2010. – №: 6. – с. 6 – 10.
2. Азимов м.м. Закиров У.Б. Раджапова Ш.Д. фармакологическое изучение противовоспалительного средства глидерина // фармакол. И токсикол. – 2018.-№:4. – с. 90 – 93.
3. Азимов Р.И. противовоспалительная активность некоторых производных арилтиомочевины. – Афтореф. Дис. ... канд. Мед. Наук. – Ташкент, 2010. – с. 21 – 22.
4. Альперен Д.Е.воспаление (вопросы патогенеза) – М.: медгиз, 1999. – с. 281 – 289.
5. Александров Н.И., сперанская Г.В. влияние простагландина Е. на микрососудистые и клеточные реакции при воспалении //Патол. Физиол. И эксп.тер. – 1999. – №:4. – с. 55 – 57.
6. Александрова О.В. влияние аспирина и вольтарена на состояние микроциркуляции, транскапиллярного обмена* и гемокоагуляции у больных ревматизмов //Казан.мед.журн. – 2008. – №:5. – с. 343 – 345.
7. Андросова С.О., кутырина И.М. Побучные действия нестероидных противовоспалительных препаратов на функцию почек //Ревматол. – 1999. – №:2. – С. 57 – 61.
8. Ангелуца П.А., Бурлейный М.А., Тер – Вартамян С.Х. Аллергические осложнения у больных ревматизмов. //Врач. Дело. – 1999. N: 9. – С. 9 – 12.

9. Апоян Н.А. Экспериментальный отек лапки крысы как модель для одновременного определения противовоспалительного и анальгетического действия химических соединений. // Биол. Журн. Армении. – 1999. – №: 6. – С. 516 – 518.
10. Апоян Е.А., Подольская Л. П. Особенности противовоспалительного и анальгетического действия некоторых гидрохлоридов α - амина- α - Н(фенил) –(3- фтор-4-метокси) ацетофенонов и вольтарена. //Химю- фармац. Журн.- 1999.-№:7. С. 36-37.
11. Балтина Л. А. Давыдова В. А.. Толстикова Т. Г. Тризамещенные соли В-глицирризиновой кислоты обладающие противовоспалительной и противоязвенной активностью. // Хим- фармац. Журнал.-2001.-№:3.- С. 45-47.
12. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.- Л.: Медриз , 1999. С. 150-156.
13. Березнякова А. И. , Кузнецова В.М. К Механизму антигипоксического действия индомитацина , вольтарена и ибупрофена. // Фармакол. И токсикол. – 1999.- № : 5 .- С. 62-65.
14. Березнякова А. И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на проницаемость гистологических барьеров. // Фармакол. и токсикол .-2008. -№: 5.- С. 61-65.

15. Бридзе Х., Азимов М.М., Джураев А.Д., Шаисломов Б.Ш. Противовоспалительная активность некоторых производных пиразола. Сб. науч. Тр. ТашГосМИ.- Ташкент , 1999. – С. 8-10.
16. Беридзе Х. Влияние нового производного пиразола на пролиферативную фазу воспаления. // Анализ , синтез и фармакологическое изучение некоторых физиологически активных веществ. Сб. науч.тр. ТашГосМИ .-Ташкент, 1999.- С. 12-13.
17. Бурдейный А. П. Двойное слепое испытание эффективности вольтарена и индометацина при болезни Бехтерева. // Терю арх.-2011 -№ : 7.- С. 107-112.
18. Бусурина З. А., Комиссаров И. В. , Сорока В. Р. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на содержание белка и нуклеиновых кислот в очаге асептического пролиферативного воспаления. // Фармакол. и токсикол.-1999 .- № : 5.- С. 64-66
19. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные биорегуляторы: биокинетика, биохимия, медицина. – М., 2013. – С. 3 – 4.
20. Витебский Е.М., островский И.М., дац М.С. Роль простагландинов в предупреждении и лечении экспериментальных поражений желудка // Патол. Физиол.и эксп. тер.- 2012, - N:5. – С. 48 – 51

21. Вовк О.Г., Станисловчук Н.А., Пентюк А.А. модификация фармакокинетики и анальгетического эффекта напроксена циметидином, фенобарбиталом и тиаминдифосфатом, // Эксп. И клинич. Фармакология. – 2020. - N: 2. – С. 35 – 37.
22. Гапонюк П.Я. Участие кининовой системы в воспалении. // Патол. физиол. и эксп. Тер. – 1968. – Т.12, - N: 5.- С. 81 – 87.
23. Гуобис Г., Юшенайте Я. Фармакодинамика и фармакология современных нестероидных противоревматических средств. // Тер. Арх. 1989. - N: 7. – С. 142 – 151.
24. Дукшас В.К., Гайдалес П.Г., Удренайте Э.Б. синтез и противовоспалительная активность структурных аналогов 1 – (3-диметиламинопропионил) – 4 – метоксибензола. // Хим. – фармац. Журн. – 2013. - N: 2. – С. 28 – 30.
25. Дац М.С., островский И.М. Цитопротективное действие простагландинов // Патол. Физиол. И эксп. Тер. 1999.- N: 3. – С. 81 – 85.
26. Джузепова Б.С. Сравнительная оценка эффективности преднизолона и современных нестероидных противовоспалительных препаратов (вольтарен и индометацин) в терапии острого ревматизма // Тер. Арх. – 2019. - N: 7. – С. 114 – 118.
27. Джураева К.А., Березде Х. А., Джураев А.Д., Махкамов А.И. сб. науч. Тр. ТашГосМИ. – Ташкент, - 1999. – С. 6 – 8.
28. Дорминонтов Е.Н., Коршунов Н.И., Фризен Б.И. ревматоидный артрит. – м.: Медицина, 1999. – 176с.

29. Дроговоз С.М., Яковлева Л.В., Зупанец И.А. О гепатотропных свойствах нестероидных противовоспалительных средств. //фармакол. и токсикол. – 1999. – Т. 52, - N: 6. – С. 76 – 79.
30. Евстропов А.Н., Грешенко О.Н., орловская И.А. Иммуномодулирующие свойства нестероидных противовоспалительных средств. // Бюл.эксп.биол.и мед. – 2011. - N: 1. – С. 55 – 57.
31. Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. О закономерности связи между химическим строением и антифлогистическим действием среди новых производных 3 – 4 – бис (бензоил оксиметил) пиразола. //Киме ва фармация.: ж. 1996. N: 6 – с. 35 – 38.
32. Закиров У.Б., Абдуллаев А.Х. Гиполипидемическое и противоатеросклеротическое свойства аммонийной соли глицерретовой кислоты и 18 – дегидроглицерретовой кислоты. //эксперим. И клинич. Фармакология. – 1999. Т. – 59. - N: 5. – С. 53 – 55.
33. Зацепилова Т.А., Кудрин А.Н. Влияние лекарственных веществ на плод. //фармация. – 1999. - N: 2. – С. 68 – 70.
34. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Бездетко Н.В. Влияние глюкозолина на антиэкссудативный эффект нестероидных противовоспалительных средств.//фармакол. И токсикол. – 2021. - N: 2. – С. 61 – 63.
35. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. – М.: Медицина, 1999. – 209 с.

36. Каршиев Д.Н. Противовоспалительная активность некоторых новых производных а – кетокарбоновых кислот. – авто – реф. Дис. . . . канд. Мед. Наук. – Ташкент, 1999. – С. 8 – 10.
37. Климова Е.И., Постнов В.Н., Мелешонок Н.Н., Заис А.С., Мукичев Е.М. Противовоспалительная и анальгетическая активность 1,3,5 – триферроценил – 1 – (ферроценилэтенил) циклогексана. //Хим. – фармац. Журн. –2013. - N: 7. – С. 34– 35.
38. Клебанов Б.М., Тринус Ф.П. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на энергетически обмен при воспалении.//фармакол. и токсикол. – 1999. - N: 5. – С. 578-581.
39. Клебанов Б.М. Влияние ингибиторов энергетического обмена на развитие экспериментального воспаления. //Патол. Физиол. И эксперим. Тер. – 1999. - N: 2. – С. 70 – 71.
40. Клебанов Б.М., Черноштан К.А. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на некоторые компоненты кининовой системы у животных с экспериментальным воспалением. // фармакол. и токсикол. – 1999. – Т. 40, N: 4. – С. 428 – 431.
41. Клебанов Б.М. Действие нестероидных противовоспалительных веществ на медиаторы воспаления. // фармакол. и токсикол. – 2012. – Т.42, N: 1. – С.43 – 47.
42. Королев Ю.Ф. Тяжелые осложнения медикаментозной терапии (Синдромы Лайла и стивенса Джонсона). //Сб. Науч. Трудов Беларус. НИ кож – венерол. Ин – т. – 1999. - N: 23, с. 94 - 98.

43. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я. эффективность нестероидных противовоспалительных и психотропных средств у больных ревматоидным артритом. //тер. Арх. – 1999. – Т.56, N: 11. – С. 77 – 81.
44. Лазарев Н.В. Лекарственная регуляция противовоспалительного процесса.-Л.: Медицина, 1958.–209 с.
45. Матусис А., Гуобис Г., Вильджюнене Б. Механизм действия противовоспалительных препаратов. //Тр. НИИ exper. И клин. Медицины. – Вильнюс, 1999. 1983. – Т.18. – С. 4 – 11.
46. Матусис И.И. Изучение влияния препаратов на активность гиалуронидазы животных. //фармакол. и токсикол. – . – Т.13, N: 1. – С. 9 – 12.
47. Махкамов А.И., Беридзе Х., Джураева К.А. Сравнительное изучение противовоспалительной активности новых производных пиразола. // межорганные и межсистемные взаимосвязи при заболеваниях неспецифической природы. Таш.Гос.мед. ин – т. – Ташкент, 1999. – С. 86 – 90.
48. Махкамов А.И., Раджапова Ш.Д. противовоспалительная активность некоторых пиразолсодержащих соединений в зависимости от их химической структуры. // Вопросы гомеостаза. Сб. науч. Тр. ТашГосМИ, 1989. – С. 56 – 58.
49. Махкамов А.И. О противовоспалительной активности некоторых пиразолсодержащих соединений. //Изыскание и изучение новых фармакологических веществ, влияющих на

- сердечно – сосудистую систему. Сб. науч. тр. ТашГосМИ. – Ташкент, 1999. – С. 55 – 57.
50. Машковский М.Д. современные анальгетики и эндогенные механизмы боли и обезболивания. // Вестн. АМН – 1999. - N: 9. – С. 52 – 57.
51. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – Москва: Медицина, 2011. – 258 с.
52. Маянский Д.Н. Острое воспаление: Ключевые события и новые проблемы. // патол. Физиол. И эксп.тер. – 2012. - N: 2. – С. 80 – 89.
53. Меликянц А.Г., Куликов В.И., Колоскава Е.Е. противовоспалительная активность структурных аналогов фактора активации тромбоцитов. // фармакол. и токсикол. – 2021. - N: 3.С. 43 – 45
54. Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. – М., 1999. – С. 88 – 98.
55. Могилевич С.Е., Кульчицкий А.Г., Клебанов Б.М. Связывание вольтарена и пироксикама с мембранами тений эритроцитов и липосомами. //фармакол. и токсикол. – 1999. – Т.51, - N: 4. – С. 87 – 90.
56. Мохорт Н.А. Влияние НПВС на пролиферативные процессы в очаге воспаления. //фармакол. и токсикол. – 1998. – Т. 34,- N: 3 – С. 297 – 301.

57. Мохорт Н.А. противовоспалительная, анальгезирующая и жаропонижающая активность пиримиданта. //фармакол. и токсикол. – 2016. - N: 3. – С. 94 – 97.
58. Муратов В.К., Варфоломеев С.Д., Ингуленова Н.Д. о механизме взаимодействия ибупрофена и напроксена с эндопероксидпростагландинсинтетазой. //фармакол. и токсикол. – 194. – Т.47, N: 1 – С. 71 – 75.
59. Муратов В.К., Ингумнова Н.Д., Басевич В.В. О механизмах взаимодействия ацетилсалициловой кислоты и индометацина с эндопероксидпростогландинсинтетазой. // Фармакол. и токсикол. -1999. –Т.46, N:5. –С. 44-48.
60. Муратов В.К. , Мевх А.Т. , Игумнова Н.Д. Двухкомпонентное ингибирование простагландин-Н-синтезы нестероидными препаратами. //Фармакол. и токсикол. -1987. –N:1. –С. 46-50.
61. Муратов В.К. О механизме действия противоревматических средств. // Сов.мед.1999. N:9. –С. 57-64.
62. Наджимутдинов К.Н., Мусаев М.У., Якубов А.В. Влияние ортофена и бензонола на биотрансформирующую функцию печени. //Мед.журн.Узбекистана-1999. –N:4. –С. 50-51.
63. Носонова В.А., Сигидин П.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. –М.: Медицина, 1999.-288 с.
64. Насыров Х.М., Насибуллин Р.С., Бузыкаев Б.А. Радиоспектрофическое исследование взаимодействия молекулы пиразола с фосфолипидами. // Фармакол. и токсикол. -1999. –N:3.-С. 59-60.

65. 65 йук
66. Ойвин И.А., Гапонюк П.Я., Ойвин В.И. Механизм повышения проницаемости сосудов под влиянием факторов проницаемости, гистамин, серотонин, брадикинин и воспалительных раздражителей. //Патол.физиол. и эксп. Тер. - 2015. N:4.-С 19-237.
67. Ойвин И.А. о биологическом значении воспалительного отека.// Бюл.эксп.биол.и мед.-1994. Т.51,-С. 29-33.
68. Ойвин И.А., Гапонюк П.Я., Цклонская Л.И Актуальные вопросы патогенеза и терапии острого воспаления. //Патол. Физиол. И эксп. Тер.-2013. –N:2.–С. 3-10.
69. Пасхина С.Т., Ярова Г.А., Лауфер Л.Л. Содержание и активность основных компонентов кининовой системы в сыворотке крови больных ревматизмом. //Вопр.мед.химии. - 2010. –Т.16, N:2. –С. 152-160.
70. Пасхина Т.С. Биохимические факторы воспаления. //Патол.физиол. и экспер. Тер.-2013. –N:4. –С. 3-13.
71. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Количественное определение калликрейна и калликрейногена в сыротке (плазме) крови человека. //Современные методы в биохимии – М., 1999. – N:3.- С. 157-163.
72. Пасхина Т.С. Метаболизм кининов и современные перспективы его изучения. //Кинины и кининовая система крови. – М., 1999. –С. 3-11.

73. Рожкова В.Н., Либерман Я.М. Сравнительная оценка действия некоторых нестероидных противовоспалительных средств в эксперименте и клинике. // Фармакол. и токсикол. -2013 –N:5. – С. 79-82.
74. Рожкова В.Н., Комендатова М.В. Болеутоляющее действие вольтарена и метадинола, определяемое на воспаленной ткани. // Фармакол. и токсикол.-2013. –N:2.-С. 75-78.
75. Рудаков И.А., Фролов Е.П., Сахарова О.П. Медиатор воспаления лейкотриен В4. //Патол.физиол. и эксп. Тер. -1987.- N:2. –С. 80-82.
76. Саратиков А.С., Прищеп Т.П. Современные концепции антифлогистического действия нестероидных противовоспалительных средств. // Фармакол. и токсикол. - 2022. –N:2.-С. 133-138.
77. Саратиков А.С., Прищеп Т.П., Яровская К.Е. Противовоспалительные средства группы пмразола. –Томск: Изд. Томского ун-та, 1999.-198 с.
78. Сангайло А.К. Методические пути изучения фармакологии боли. // Тр. Свердловск. Мед. Ин-та. -1962. –Т.35. –С. 5-21
79. Свинницкий А.С., Ревенюк Е.Н., Фурсова Н.Я. Опыт лечения поражений гастродуоденальной и гепатобилиарной систем у больных с ревматическими заболеваниями. // Врач. Дело.- 1999. - N:1. - С. 76 – 79.

80. Сигидин Я.А. Современные принципы противовоспалительной терапии в ревматологии. // Тер. арх. – 1978. - N: 2. - С. 138 – 145.
81. Сигидин Я.А. Салициалаты. // Сов. Мед. – 1972.-N: 9.-С.50-55.
82. Сигидин Я.А. Новые подходы к местной антиревматической терапии. //Тер. Арх. – 1990. – Т.62, N:1. – С.52 – 57.
83. Сигидин Я.А., Покришкин В.И. Новый нестероидный Противовоспалительный препарат пипрофен (ренгазил) в терапии РА и остеоартроза. //Тер. Арх. – 1987.-N: 4. – С. 73-76.
84. Сигидин Я.А. Современная терапия ревматоидного артрита. / /клин. Мед. – 1983. – Т. 61, N: 5. – С. 105 – 111.
85. Сигидин А.П., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. лекарственная терапия воспалительного процесса. – М: медицина, - 1988. – 240 с.
86. Сигидин Я.А. Механизм лечебного действия антиревматических средств. – М: Медицина, 1972. – 212 с.
87. Синицкий А.С., Ревенюк Е.Н., Фурсова Н.Я. опыт лечения поражений гастродуоденальной и гепатобилиарной систем у больных с ревматическими заболеваниями. // Врач. Дело. - 1980 N: 1, - С. 75 – 79.
88. Степанюк Г.И., Столярчук А.А., Мевх А.Т., Игумнова Н.Д. Влияние бензафуракаина на острое воспаление у крыс и активность протагландинсинтетазы *in vitro*. //фармакол. и токсикол. – 1990. - N: 2. – С. 37 – 39.

89. Степанюк Г.И. К механизму противовоспалительного и болеутоляющего и волтарена. // фармакол. и токсикол. 1988 - N: 2. – С. 66 – 68.
90. Степанюк Г.И. Столярчук А.А. влияние нестероидных противовоспалительных средств на сердечно – сосудистую систему. //фармакол. И токсикол. – 1987. - N: 5. – С. 89 – 93.
91. Тилиндис Б.С., Тайдяляс П.Г. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на миграционную активность макрофагов на фоне адьювантного артрита. // Синтез и изучение физиол. Активных веществ. Тез. Докл. Респ. Науч. Конф. При участии фармакологов Латв. И ЭССР, Вильнюс, - 1988. – С. 127 – 128.
92. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Кондратюк В.И. Методические рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. //М. – 1983. – 16 с.
93. Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клеванов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровья, 1987, - 144 с.
94. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганджа И.М., сейфулла Р.Д. фармакологическая регуляция воспаления. – Киев: Здоровья, 1987. – 144 с.
95. Харта Ф.Д. лечение ревматических заболеваний: пер. С англ. //М.: Медицина, 1986. – 256 с.

96. Чернух А.М. воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии. – М.: 1979. – 448 с.
97. Шайдров В.В., Ионов И.Д. К оценке иммунотоксичности некоторых сульфаниламидных, противовоспалительных и противогистаминных препаратов. //фармакол. и токсикол. – 1988. - N: 3. – С. 35 – 37.
98. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. экспериментальное и клиническое изучение ибупрофена. //Хим. – фарм. Журн. – 1984. - N: 2. – С. 243 – 245.
99. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. Поиск и изучение новых нестероидных противовоспалительных препаратов. //фармакол. и токсикол. – 1988. - N: 2. – С. 15 – 21.
100. Шварц Г.Я. Новые направления в создании противовоспалительных препаратов.: обзор //Хим. – фарм. Журн. – 1988. - N:11. – С. 1317 – 1326.
101. Шварц Г.Я., Пасхина Т.С., Якубовская Р.И. Сравнительная оценка действия нестероидных противовоспалительных препаратов на калликреин плазмы крови и биологически эффекты брадикинина // фармакол. и токсикол. – 1984. - N:4. – С. 31 – 33.
102. Шварц Г.Я. Успехи в изучении механизма действия нестероидных противовоспалительных препаратов //Хим. – фарм. Журн. – 1980. - N: 9. – С. 22 – 41.
103. Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. Соотношение антиэкссудативного, анальгетического и жаропонижающего

- компонентов в действии нестероидных противовоспалительных препаратов //фармакол. и токсикол. – 1982. - N: 1. – С. 50 – 52.
104. Яковлева Л.В., Дроговоз С.М., Зупанец И.А. Сравнительное изучение индометацина, вольтарена и пироксикама //Хим. – фарм. Журн. – 1989.. – 23, N 6. – С. 765 – 768.
105. Ясиновский М.А., Лешинский А.Ф., Руденко Н.В., Терлецкая Т.М. Противоревматические средства. – Киев: Здоровья, 1972. – 188 с.
106. Alexander D.M., Mathew G.E.A., Wilson B.J. Methabolism of phenilibutazone in rats //Xenobiottica, - 1985. – vol. 15, N 2. – P. 123 – 128.
107. Anderson Janet A., chen chi /Multiple dosing increases the ocular bioavailability of topically administered flubriprofen //Arch. Ophthalmol. – 1988. – vol. 106, N 8. – P. 1107 – 1109.
108. Aspirin – like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition /K. Brune, S. Menzel – soglowck, B.H. Peskar et al. //Experientia. – 1991. – Т. 47, N 3. – P.257 – 261.
109. Auer T.O. Fortschritte und perspektiven der Prophylaxe und Therapie gastrointestinalar Nebenwirkungen der medikamentosen Therapie mit nichtstecidalen antirheumatica // Ak. – tuel. Rheumatol. – 1986. – Bd. 11, N 6. – S. 210 – 216.

110. Baker D.G., Rabinowitz J.L. Current concepts in the treatment of rheumatoid arthritis //J. Clin. Pharmacol. – 1986.- vol. 26, N 1.- p. 2 – 21.
111. Battin J. Eloge de l'aspirine //prat. Sudonest. – 1989. – T.3, N 5. – P. 17 – 20.
112. Boardman P.L., Hart F.D. Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis // Brit. J.- 1967. – N 4. – P. 264 – 266.
113. Borsch G., Schmidt G. What's new in steroid and nonsteroid drugs effects on gastroduodenal mucosa ? //pathol. Res. Pract. – 1985. – vol. 180. – N 4. – P. 437 – 444.
114. Brooks P.M. side effects of non –steroidal anti–inflammatory drugs // med. J. Austr . – 1988. Vol. 148, N 5. – P. 248 – 251.
115. Brune K. Tenn years research on inflammation revisited // Agents and actions. – 1989. – vol. 26, N61 – 2. – P. 4 – 8.
116. Bubes N.B., Foley R.Y., Weinman E.Y. Nephrotoxicity from non –steroidal anti–inflammatory drugs //south med. J. – 1985. – vol. 78, N 3 . – P. 318 – 322.
117. Anti–inflammatory action of feluric acid and its esters in carragenin induced rat pawoedema model /A.S. chawla, Singh Manjeet , M. Murthy et al. // Ind. J. Exp. Boil. – 1987. – vol. 25, N 3. – P. 187 – 189.
118. Cho C.H., ogle C.W. paracetamol potentiateres stress – indused gastrit unceration in rats //J. Pharm. Pharmacol. – 1990. – vol. 42, N 7. – P. 505 – 507.

119. Collier D.st. J., pain J.A. non –steroidal anti–inflammatory drugs and peptic ulcer perforation //Gut. – 1985. – vol. 26, N 4. – p. 359 – 363.
120. Cortet B., Duquenshay B. Action des anti–inflammatoires non –steroidens sur le systeme immunitaire // Rev. rhem et malad. Osteoartic. – 1991. – 58, N 5. – P.379 – 386.
121. Cylgielman S., Robson J. The effect of irritant substances in the deposition of granulation tissue in the cotton pellet test J. Pharm. Pharmacol. – 1963. – 1963. – vol. 15, N 12. – P. 794 – 797.
122. Dandona P., Jeremy J.Y. non – steroidal anti–inflammatory drug therapy and gastric side effects: does nabumetone provide a solution //drugs. – 1991. – vol. 40, Suppl. N 5. – P. 16 – 24.
123. Day R. mode of action of non – steroidal anti–inflammatory drugs // med. J. Austr. – 1988. – vol. 148, N 4. – P. 195 – 199.
124. De Pas L.R., wedver E.V. Comparison of teratogenic effects of aspirin and hydroxynree in the Fisher 344 as wistar Strain rats // J. Toxicol. Environm. Hl the. – 1982. – vol. 10, N 2. – P. 297 – 305.
125. Dibona G.F. Prostaglandins and non – steroidal anti–inflammatory drugs: effects on renal hemodynamics // Amer. J. med. – 2013. – vol. 80, N 1A. – P. 12 – 21.
126. Diclofenal bindingto albumin and lipoproteins in human serum /O.M. Chamonard, J. Barre, S.Urien et al. //Biochem . Pharmacol. – 1985. – vol. 34, N10. – P. 1695 – 1700.
127. Effects of ketoprofen and indomethacin on leucocyte migration in two models of pleurisy induced by carrageenan of

- zymosanactivated serum in rats /E. Vannier , M. Roch – Arveiller, B. Molinie et al. //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1989. – vol. 248, N 1. – P. 286 – 291.
128. Effects de la prise d'antiinflammatoires non – steroïdés sur le facteur natriurétique de sujet sains: Resultats pré'liminaires /F. Oberlin, G. Maistre, D. Alcaix et al. // Rev rhumm. Malad. Osteoartic. – 1990. – T. 57, N 5. – P. 401 – 403.
129. Effecti tossici central dopo somministrazione di indometacina e indoprofene: (studio sperimentale) /A.F. Saboto, A. Mascaro, S. Barbi et al. //Dolort. – 2016. – T. 7, N Unico. – p. 7 – 10.
130. Effects of the newer non-steroidal anti-inflammatory agents ibuprofen, fenoprofen, and sulindac, on neutrophil adherence /Venezio Frank R., Divecenco Cathy, peariman Fred et al. // J. infec. Diseasei. – 1985. – T. 152, N 4. – P.689 – 693.
131. Fahrer H. Nichtsteroidale Antiphlogistica (NSA) – welche, wie und wann einsetzen //Ther. Umsch. – 1985. – Bd. 42, N10. – S. 714 – 718.
132. Fillastre J.P. Nephrotoxicite medicamen teuse: mechanisms of action // Ann. Boil. Clin. – 1989. – vol.47, N2. – P. 91 – 97.
133. Fossaf C. Effecti collaterali e tossici da farmaci – antirheumatici non-steroidal // Clin. Ter . – 1979. – T. 90, N 3.- P. 273 – 305.
134. Four – (1H – pyrazol – 1 – GL) – 2 – butylamine derivatives as inhibitors of blood platelet aggregation /R. Ferroni, L. Milani, D. Simoni et al. // Farmaco . – 2016. – T. 44, N 5. – P.

135. Action of various kallikreins and enzymes on synthetic arginine and lysine derivatives as substrates /G. Matsuda , K. Miyasaki, G. Fujimoto et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1982. – vol. 30, N 5. – P.1771 – 1775.
136. Giles H., Leff P. The biology and Pharmacology of PGD₂ // Prostaglandins . – 1988. – vol. 35,N 2. – P. 277 – 300.
137. Gomes J.C., Pearce F.L. Comparative studies on the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on histamine release from mast cells of the rat and guinea pig // Agents and Actions. – 2021. – vol. 24, N 3 – 4. – P. 266 – 272.
138. Hannequin J.R., Dottoel M., Schmutz G. Les hépatites secondaires aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens récents // Rev. rheum. Osteoarthrit. – 1988. – T. 55, N 12 . – P. 983 – 988.
139. Hart F.D., Boorman P.L. Indomethacin: a non-steroidal anti-inflammatory agent //Brit. Med. J. – 2019. – N2. – P. 965 – 986.
140. Hepatic safety of two analgesics used over the counter: Ibuprofen and aspirin /G. K. Fleeland, R.S.Northington, D.A. Hedrich, B.R. Malke // Clin. Pharmacol. Ther. – 1988. – vol. 43, N5. – P. 473 – 479.
141. Higgins A.J., Lees P. The acute inflammatory process arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs //Eguitre Vet. J. – 1984. – vol. 16, N 3. – P. 163 – 175.
142. Ibuprofen – associated renal dysfunction: Pathophysiological mechanisms of acute renal failure, hyperkalemia, tubular necrosis

- and proteinuria / A. Marascho waynem w. Kas P., R. Arziz – Baumgarther et al. // Arch. Intern. Med. – 1987. – vol. 147, N 12. – P. 2107 – 2116.
143. Jeremy J.J., Mikhailidis D.P. NSAID efficacy and side effects: Are they wholly prostaglandin – mediated // J. Drug. Dev. – 1990. – vol. 3, N 1. – P. 3 – 4.
144. Kauffman G. Aspirin – induced gastrit mucosal injury: Lessons Learned from animal models // Gastroenterology. – 1989. – vol. , N 2, Pt. 2. – P.606 – 614.
145. Lands W.E.M. Actions of anti-inflammatory drugs // Trends Pharm. Sci. – 1982. – N 3. – P. 78 – 80.
146. Langman H.J.S. Ulcer complications and non-steroidal anti-inflammatory drugs // Amir. J. Med. – 2021. – vol. 84, N 2 A.- P. 217 – 221.
147. Lifschitz M.D. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory agents // J. Lab., Clin. Med. – 1983. – vol. 102, N3. – P.313 – 323.
148. Luzcjer P.W., schnitker J. Eine neue retardzubere I tung von Diclofenac – Natrium ziir Behandlungrheumatischer Erkrankungen // Therapiewoche. – 1999. – Bd. 35, N 6. – P.524 – 528.
149. Mastier R.A., Khande R. Hyperkalemia induced by indomethacin and naprozen ana reversed by fludrocortisones // Med.J. – 1988. – vol. 81, N 6. – P. 799 – 801.

150. Mechanism of anti-inflammatory action of etodolac / K. Inonne, A. Motonada, T. Nishimura et al. // *Arzneim. Forsch.* – 1991. – vol. 41, N 3. – P. 235 – 239.
151. Mirushima G. Recent advances in non – steroid anti – inflammatory drugs // *Exp. Clin. Res.* – 1987. – vol.13, N 11. – P. 689 – 694.
152. Moskowitz R.W. Sustained. Release indomethacin in the comprehensive management of osteoarthritis // *Amer. J. Med.* – 1985. – vol. 79, N 4 C. – P. 13 – 23.
153. Movat H. the inflammatory reaction. – Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier, 1985. – 365 P.
154. Movat H.Z. Inflammation, imunity and Hypersensitivity. - New York, 19. – P. 178.
155. Nolf R.E. Nonsteroidal anti – inflammatory drugs // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – vol. 144, N 8. – P. 1568 – 1660.
156. Ohuchi R. Analysis of shemical mediators in inflammatory drugs // *J.Pharm. Sco. Lap.* – 1988. – vol. 108, N 4. – p. 251 – 270.
157. O’nell L.A.J., Lewis G.P. Inhibitory effects of diclofenac and indomethasin on interleukin – 1 – induced changes in PGE₂ realease: A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells // *Biochem. Pharmakol.* – 1989. – vol. 38, N 21. – P. 3707 – 3711.
158. Pharmacologie des salicales / C.B. Bannwarth, P. Net. Ter, C. Monot et al. // *conkurs med.* – 1984. – T. 106, N 34. – P.3249 – 3253.

159. Pomarelli P., Berti M., Gatti M.T., Mosconi P. //Fatnaco Ed. Sci. – 1980. – T. 35. – P. 836 – 842.
160. Poster R.S. Factors determining efficacy of NSAID'S //Drugs inter. Clin. Pharm. – 1984. – vol. 18, N 1. – P. 42 – 54.
161. Prostaglandins / M. Livio, A. Del Machio, C. Cerlette, G. de gaetano // Experientia. – 1982. – vol. 23, N 6. – P. 787 – 796.
162. Rose B.S. NSAID's in the elderly // Drug intel. Clin. Pharm. – 1999. – vol. 14, N 7. – P. 11 – 14.
163. Roth S.H. non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We sterted it – can we stopid ? // Arch. Intern. Med. – 1986. – vol. 146, N 6. – P. 1075 – 1076.
164. Roth S.H. NSAID gastropathy: The central issue // Drugs. – 1990. – vol.40, Suppl N 5. – P. 25 – 28.
165. Roubin R., Benveniste J. Release of lipid mediators from macrophages and it's pharmacological modulation // Reticuloedothel. Syst. – Compr. Treatise. New York; London, 2013. – vol. 8 . – P. 73 – 96.
166. Schroder H., Schror K. Benzydamin: Entzumdunshemmung und analgesia durch membranstabilisierung und Hemmung der Leukozytenfuktion //Arzneimitteltherapie. – 1990. – Bd.8, N 11. – S.362. – 366.
167. Sharma J.N., Watson J., Buchaman W. Kinin system in clinical and experimental rheumatoid inflammation: a short review //Curr. Med.Res. – 2015. – vol. 6, N5. – P. 314 – 321.

168. Shorrock CH.J., Prescoff R.J., Rees W.D.W. The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach // *Gastroenterology*. – 1990. – vol.99, N 2. – P. 334 – 339.
169. Sodium salicylate teratogenicity in vitro / Greenaway J.C., Shepard T., Fantel A.G., Juchan M.R. // *Teratology*. – 1999. – vol. 26, N 2. – P. 167 – 176.
170. Spector W.G., Willoughby D.A. Histamine and 5 – hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1957. – vol. 74, N 1. – P. 57 – 58.
171. Stypulkowski P.H. Mechanism of salicylate ototoxicity // *Hear Res.* – 2020. – vol. 46, N 2. – P. 113 – 146.
172. Sunshine A. Introduction: A new analgetic/ anti-inflammatory agent – Flurbiprofen (ausaid) // *Amer. J. Med.* – 1999. – vol. 80, N34. – P. 1 – 2.
173. Szzzeklik A. Adverse reactions to aspirin and non – steroid anti-inflammatory drugs // *Ann. Allergy.* – 2018. – vol. 59, N 5. – P. 113 – 118.
174. Tartai E., Ungarol G. The effect acetylsalicylic acid on the development of the skeletal system in rats // *Exp. Pathol.* – 1999. – vol. 43, N 12. – P. 33 – 36.
175. Tranochy J., Pavelka K. Medikamentöse Behandlung der rheumatoid arthritis und der osteoarthrose // *Z. ges. Inn. Med. Grenzgeb.* – 1999. – Bd. 42, N 45. – S. 434 – 435.

176. Vapaatalo. Leukotriens and their antagonists in inflammatory and rheumatic reactions // Naunyn – Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2019. – vol. 340, suppl. – P. 14.
177. Wallace J.L., Keenan C.M., Granger D.N. Gastric ulceration induced by non – steroid anti-inflammatory drugs is a neutrophildependent process // Amer. J. Physiol. – 1999. – vol. 259, N 3, pt. 1. – P. 461 – 467.
178. Williams N. anti-inflammatory Compounda. – New York, 2016. – 485 p.