

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ  
ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

*Қўлёзма ҳуқуқида*

**УДК: 615.276**

**ШУКУРЛАЕВ ҚОДИР**

**ТИОМОЧЕВИНА ВА ТИОКАРБАМАТ УНУМЛАРИНИНГ  
ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ХОССАЛАРИНИ ТЕКШИРИШ**

**14.00.25- фармакология**

**Тиббиёт фанлари доктори илмий  
даражасини олиш учун тақдим этилган диссертация**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2007**

Илмий иш Тошкент тиббиёт академияси ва унинг Урганч филиалида  
бажарилган

**Расмий оппонентлари:**

тиббиёт фанлари доктори  
тиббиёт фанлари доктори  
тиббиёт фанлари доктори

Сыров В.Н.  
Ваҳобов А.А.  
Абдусаматов А.А.

**Етакчи ташкилот:** Тошкент фармацевтика институти

Ҳимоя Тошкент тиббиёт академияси қошидаги Д.087.01.01  
Ихтисослашган кенгаш йиғилишида 2007 йил «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни  
бўлиб ўтади

Манзил.: 700047, Тошкент шаҳри, Мусахонов кўчаси, 103.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси кутубхонасида  
танишиш мумкин.

Автореферат тарқатилди “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ихтисослашган илмий кенгаш котиби,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КАРИМОВ М.Ш.

## ДИССЕРТАЦИЯ ИШИНИНГ УМУМИЙ ТАФСИЛОТИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Кўпчилик касалликлар яллиғланиш реакциялари билан кечади. Патогенезида яллиғланиш етакчи рол тутадиган касалликлар, хусусан ревматологик касалликлар ҳам кенг тарқалган. Яллиғланиш жараёнининг фармакологик коррекциясида яллиғланишга қарши гормонал воситаларга нисбатан ножўя таъсирлар ва асоратларни кам чақирадиган ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) энг кўп қўлланилади. НЯҚП яллиғланишни камайтириши, ҳароратни тушириш ва оғриқни сусайтириш зурур бўлганда энг кенг қўламда ва кўп тайинланадиган дори воситалари гуруҳи ҳисобланади [В.А.Рогов ва б., 1993; Hawkey Ch.J., 2002; Е.Л.Насонов, 2005; И.А.Зупанец, В.А.Туляков, 2005; А.Л.Хохлов ва б., 2005].

Жаҳондаги кўпгина мамлакатларда НЯҚПни 65 ёшдан ошган 10-20% шахслар мунтазам қабул қиладилар [Е.Л.Насонов, 2003; Moore N., 2003].

НЯҚПнинг юқори самарадорлигига қарамай, улардан фойдаланиш ханузгача кўпчилик ҳолларда қўшимча реакцияларнинг кенг спектри [Г.Я.Шварц, Р.Д.Сюбаев, 1988; И.Р.Мавлянов, 2002; Е.Л.Насонов, 2005; А.А.Сединкин ва б., 2005] билан ассоциацияланадиган меъда-ичак йўллари [Hawkey C., Winht N., 2001; И.Р.Мавлянов ва б., 2004; Е.Л.Насонов ва б., 2005], жигар [Rodrigo L. et al., 2002; А.Е.Каратеев, В.А.Насонов, 2004], буйраклар [Singla A.K. et al., 200; И.Р.Мавлянов, Б.Ш.Болтаев, 2004], тери [Ф.П.Тринус ва б., 1987; В.А.Насонова, 2000] шикастланиши билан боғлиқ. Гастродуоденал асоратлар НЯҚПни мунтазам қабул қиладиган пациентларда кузатилади [Griffin M.R., 2000; И.С.Дидикина ва б., 2002; А.Е.Каратеев ва б., 2005; В.А.Исаков, 2005]. АҚШда 1991 йил ичида НЯҚПни мунтазам қабул қилиш билан алоқадор бўлган 7600, Буюк Британияда эса 1700 ўлим ҳоллари рўйхатга олинган эди, НЯҚП қўшимча самараларини (гастропатиялар ва уларнинг асоратлари) даволашга йилига ҳаммасини қўшиб ҳисоблаганда 4 млрд доллардан кўпроқ харажатлар қилинган (Н.А.Шостак ва б., 2000; Kumar S., 2003).

Асосий қўлланилаётган НЯҚПнинг (таъсир қиладиган моддаларининг тузилиши бўйича камида 50 та турли хил ва улар асосида яратилган бир неча минг препаратлар) гастротоксик таъсири, уларнинг яллиғланишга қарши таъсир механизми циклооксигеназа (ЦОГ) ферменти блокадаси натижасида простагландинлар ишланишининг тўхташи билан боғлиқ. Бунда фақат ЦОГ-2 эмас, балки меъда шиллиқ пардасининг меъёрий фаолият кўрсатиши учун зарур ЦОГ-1 ҳам блокада қилинади. ЦОГ-2 ни бирмунча танлаб блоклайдиган ҳатто энг замонавий НЯҚП ҳам гастротоксик таъсирдан тўлиқ холи эмас (Е.С.Цветкова, 2004; O'Dell J.R., 2004; Е.Л.Насонов, 2005). Шунинг учун янги юқори фаол ва кам заҳарли яллиғланишга қарши препаратларни излаб топиш ҳамон замонавий фармакология ва тиббиётнинг ғоят долзарб муаммоси ҳисобланиб келади.

Кўп йиллар мобайнида собиқ Биринчи Тошкент давлат тиббиёт институти (ҳозирги Тошкент тиббиёт академияси) фармакология кафедраси ходимлари биоорганик ва биологик кимё кафедраси билан ҳамкорликда янги синтетик ностероид яллиғланишга қарши воситаларни мақсадга йўналтирилган ҳолда излаш ва ўрганиш бўйича комплекс текширишлар олиб бормоқдалар. Шундай препаратлардан бир нечтаси (фенсункал, фентриазолин, дихлотазол ва бензкетазон) амалий тиббиётга муваффақиятли жорий этилган (Д.Н.Қаршиев ва б., 2000; А.У.Зокиров ва б., 2002; У.Б.Зокиров ва б., 2005).

Шу туфайли биз тиокарбамат ва тиомочевинанинг илгари ўрганилмаган унумларини текширишни давом эттиришни мақсадга мувофиқ деб топдик.

**Текшириш мақсади.** Шу гуруҳдаги бирикмалар орасида скрининг текширишлардан кейин танлаб олинган янги тиокарбамат (шифри УБ-421) ва тиомочевина (шифри БИК-15) унумларини яллиғланишга қарши ва бошқа айрим фармакологик хоссаларини ўрганиш ва улардан клиника шароитларида фойдаланиш имкониятини асослаб бериш.

**Текшириш вазифалари:**

1. УБ-421 ва БИК-15 препаратларининг турли хил таъсирлантирадиган моддалар чакирадиган артритларга, шунингдек яллиғланишга қарши маълум воситалар билан солиштирилганда уларнинг айрим (экссудатив ва пролифератив) фазаларига таъсирини ўрганиш.
2. УБ-421 ва БИК-15нинг яллиғланишга қарши таъсир механизмининг айрим жиҳатларини аниқлаш.
3. УБ-421 ва БИК-15 нинг оғриқ сезувчанлик бўсағасига ва тана ҳароратига таъсирини ўрганиш.
4. УБ-421 ва БИК-15 нинг меъда яраларининг кечишига таъсирини ўрганиш.
5. УБ-421 ва БИК-15 нинг ўткир, сурункали захарлилиги, эмбриотоксик, тератоген, канцероген ва кумулятив таъсирларини ўрганиш.

**Ишнинг илмий янгилиги.**

Биринчи мартаба тиокарбамат ва тиомочевинанинг 20 та янги унумларининг яллиғланишга қарши фаоллиги ва захарлилиги ўрганилди. Қуйидаги юқори фаолликка эга препаратлар: тиокарбамат унуми - 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (шифри УБ-421) ва тиомочевина унуми - N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина (шифри БИК-15) ажратиб олинди, уларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги, таъсир механизмининг айрим томонлари ва токсикологик тавсифлари ўрганилди.

Тиокарбамат ва тиомочевинанинг янги унумлари яллиғланишга қарши яққол самарага эга эканлиги аниқланди. Улардан энг фаоллари УБ-421 ва БИК-15 турли хил таъсирловчи агентлар (формалин, каррагенин) ва яллиғланиш медиаторлари (серотонин, гистамин, простагландин E<sub>2</sub>), шунингдек Фрейнд адъюванти (адъювант артрити) чакирадиган

артритларни тўхтатишга қодир. УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишнинг ҳам экссудатив, ҳам пролифератив босқичларига қарши таъсир қилади.

УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши таъсир механизмининг мураккаблиги ва уларнинг капиллярларнинг ошган ўтказувчанлигини пасайтириши, қон кинин тизими ва гиалуронидаза ферментининг фаоллигини пасайтириши, яллиғланиш медиаторларига антогонизми, антиоксидант хоссалари борлиги ва буйрак усти беzi пўстлоқ қисми билан боғлиқлиги аниқланди.

УБ-421 ва БИК-15 истимани пасайтирувчи ва аналгетик хоссаларга ҳам эга, бироқ уларнинг бу таъсири яллиғланишга қарши самарасига нисбатан камроқ юзага чиққанлиги аниқланди.

УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши таъсири намоён бўладиган дозаларда иммобилизация билан чақирилган экспериментал меъда ярасига қарши яққол таъсир кўрсатади, буни яллиғланишга қарши баъзи маълум воситалардан афзаллиги деб ҳисобламоқ керак.

УБ-421 ва БИК-15 кам заҳарли бўлиб, унинг яллиғланишга қарши таъсири анчагина кенг, вегетатив иннервацияга, артериал қон босимига ва нафасга сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Узоқ вақт қўлланилганда (6 ой мобайнида) ички аъзолар ва тўқималар гистоморфологиясига, қон яратилишига салбий таъсир кўрсатмайди, маҳаллий таъсирлантирувчи, эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар чақирмайди.

### **Текшириш натижаларининг илмий-амалий аҳамияти.**

Ўрганилган бирикмалар қаторидаги кимёвий тузилиш билан антифлогистик таъсир ўртасида аниқланган қонуниятлар яллиғланишга қарши бирмунча такомиллашган препаратларнинг мақсадга йўналтирилган ҳолда яратилишига имкон бериши мумкин.

Ўтказилган текширишларнинг натижалари УБ-421 ва БИК-15 препаратлари индометацин ва бутадион каби маълум препаратлардан умуман олганда бирмунча устунлик қиладиган яллиғланишга қарши фаолликка эга эканлигини кўрсатди. Препаратлар кўп марта киритилганда меъда-ичак йўллари шиллиқ қаватини таъсирлантирмайди, бу хоссаси билан улар яллиғланишга қарши кўпгина маълум воситалардан фарқ қилади. Шундай қилиб, УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши анчагина кенг таъсирга эга ва яллиғланишга қарши потенциал воситалар сифатида амалий қизиқиш туғдириши табиий.

УБ-421 препарати бўйича материаллар яллиғланишга қарши янги восита сифатида таблетка кўринишида перорал қўлланиш учун клиник синовларга рухсатнома олишга ЎзР ССВ Фармакологик қўмитасига тақдим этилган.

Ўтказилган текширишларнинг муҳимлиги ЎзР нинг 2 та патенти билан тасдиқланган.

### **Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар.**

1. Тиокарбамат ва тиомочевинаинг янги унумлари кам захарлилиги ва яллиғланишга қарши яққол фаоллиги билан таърифланади.

2. Асепетик (турли хил моддалар) ва иммунологик (адъювант) артритларни, шунингдек яллиғланишнинг экссудатив ва пролифератив босқичларини сусайтириш қобиляти бўйича УБ-421 ва БИК-15 бутадиион ва индометациндан устунлик қилади.

3. Яллиғланишга қарши янги препаратларнинг таъсир механизми мураккаб ҳисобланади ва уларнинг яллиғланиш медиаторларига (гистамин, сератонин, простагландин  $E_2$ , кининлар) нисбатан антогонизми, ошган тоъмирлар ўтказувчанлигини камайтириши, гиалуронидаза фаоллиги, липидлар перекисли оксидланишини сусайтириши ва буйрак усти безларининг пўстлоқ қисми билан боғлиқ.

4. УБ-421 ва БИК-15 препаратлари оғриқ қолдирувчи ва иситмани туширувчи хоссаларга эга.

5. Ўрганилган препаратлар кам захарли, хазм йўллариининг шиллик пардасини таъсирлантирмайди ва эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар кўрсатмайди.

6. Тиокарбамат ва тиомочевинаининг янги унумлари - бирмунча такомиллашган яллиғланишга қарши препаратларнинг мақсадга йўналтирилган синтези учун истиқболли синфи бўлиб ҳисобланади.

**Ишнинг апробацияси.** Мазкур ишнинг материаллари “Оролбўйи экологик шароитларида она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш муаммолари” Республика илмий анжуманида (Урганч, 1995); “Хозирги замон тиббиётининг долзарб муаммолари ва юксак малакали кадрлар тайёрлаш масалалари” Республика илмий-амалий анжуманида (Бухоро, 1995); УрДУ Тиббиёт марказининг “Тиббиётнинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуманида (Урганч, 1998); Тернопольдаги VI халқаро тиббиёт конгрессида (Украина, 2002), табиий бирикмалар кимёси бўйича V халқаро симпозиумида (Тошкент, 2003); “Экспериментал ва клиник фармакологиянинг долзарб муаммолари” Республика илмий анжуманида (Тошкент, 2004); Ўзбекистон морфологлари III съездида (Самарқанд, 2004); академик К.А.Зуфаров юбилейига бағишланган Республика илмий анжуманида (Тошкент, 2005); Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалининг кафедралараро йиғилишида (Урганч, 2005) маъруза қилинган.

### **Олинган натижаларнинг чоп этилиши.**

Диссертация мавзуси бўйича 38 та илмий ишлар, шу жумладан 20 таси турли журналларда чоп этилган.

### **Диссертация тузилиши ва ҳажми.**

Диссертация 225 бетда баён қилинган, 43 та жадваллар, 23 та расмлар билан безатилган ва кириш, адабиётлар шарҳи, текшириш материали ва усуллари, шахсий текшириш натижалари, хотима, хулосалар, амалий тавсияларни ва адабиётлар кўрсаткичи Ўзбекистондан ва МДХ

мамлакатларидан 181 та манбани ва 110 та хорижий манбаларни ўз ичига олган.

## ДИССЕРТАЦИЯ МАЗМУНИ

### Материал ва текшириш усуллари

Собиқ I ТошДавТИ (ҳозирги Тошкент тиббиёт академияси) биоорганик ва биологик кимё кафедраси профессорлари У.А.Болтабоев ва А.Ғ.Махсумов томонидан синтез қилинган тиокарбамат ва тиомочевинанинг 20 та янги унумларининг резорбтив таъсири, ўткир захарлилиги ва яллиғланишга қарши фаоллиги тадқиқ қилинди.

Бу бирикмаларнинг барчаси сарғиш тусдаги кукундан иборат, тахирроқ таъмга ва ўзига хос ҳидга эга, улар органик эритувчиларда яхши эрийди (1-жадвал).

Текширишлар аралаш популяциядаги, вазни 18-24 г иккала жинсдаги 670 та оқ сичқонларда, аралаш популяциядаги вазни 140-250 г иккала жинсдаги 1744 та оқ каламушларда, шиншила зотли вазни 1880-4000 г иккала жинсдаги 240 та куёнларда ва вазини 2000-4000 г иккала жинсдаги 8 та мушукларда ўтказилди.

Текширилувчи бирикмалар ҳайвонларга араб елими аралашмаси кўринишида ёки 3% ли крахмал клейстерида оғиз орқали юборилди. УБ-421 50, 100 ва 200 мг/кг дозаларда, БИК-15 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда киритилди.

Текшириш натижаларини таққослаш учун эталон сифтида амалий тиббиётда маълум бўлган ва кенг қўлланиладиган яллиғланишга қарши бутадиион (100 мг/кг дозада) ва индометацин (10 мг/кг) воситаларидан фойдаланилди. Адабиёт маълумотларига кўра (Н.В.Рожкова, М.В.Комендаторова, 1983) ва бизнинг дастлабки текширишларимиз натижалари бўйича бу препаратлар кўрсатилган дозаларда яллиғланишга қарши яққол фаоллиги билан ажралиб туради.

Тиокарбамат ва тиомочевина унумларининг антифлогистик таъсирини оз миқдордаги (0,1-0,2 мл) формалин (1%), каррагенин (1%), серотонин (0,2%), гистамин (0,1%) ва простаглондин Е<sub>2</sub> (0,1%) эритмаси субплантар юборилиб чақирилган экспериментал артритларнинг моделларида ўрганилди. Бирикмаларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги назорат ва тажриба каламушларининг оёқчалари ҳажмидаги фарқ бўйича ёки сичқонларнинг ампутация қилинган оёқчалари (эфир наркози остида) вазнидаги фарқ бўйича аниқланди.

Текширилувчи моддалар ҳосил қилинадиган яллиғланиш жараёни тавсифига кўра маълум схема бўйича ичкарига киритилган. Чунончи, сичқонларда формалин артритида препаратлар формалин инъекциясидан 20 дақиқа олдин киритилган ва ундан сўнг 7 кун давомида кунига бир мартадан юборилган. Сичқонларда шиш ҳажмини тизза бўғими сатҳида орқа оёқлари формалин билан инъекция қилингандан сўнг 7 кун ўтгач ампутация қилиниб тарозида тортиб аниқланди. Каламушлар оёқчалари ҳажмини таъсирловчи агент киритишдан олдин, сўнггра 3,6,24 соат ўтгач



ва сўнг кунига бир мартадан 7 кун давомида ўлчанди. Каррагенин, гистамин, серотонин ва простагландин  $E_2$  билан чақирилган яллиғланишларда текширилаётган моддалар муайян тартибда флогоген агентлар инъекция қилингунча 72, 48, 24 ва 2 соат олдин организмга юборилган. Онкометрия флогоген агентлар юборилгунча ва улар юборилгандан сўнг 6 соат мобайнида ҳар соатда ва 24 соат ўтгач ўтказилди.

УБ-421 ва БИК-15 бирикмаларининг классик усулда чақирилган “адьювант артрит”нинг кечишига таъсирини ўрганиш бўйича ҳам тажрибалар ўтказилди (С.М.Дроговоз ва б., 2002).

Текширилаётган препаратларнинг яллиғланишнинг экссудатив босқичига таъсирини сичконларда қорин бўшлиғига 0,2% 1 мл миқдорда кумуш нитрат эритмасини юбориш йўли билан чақирилган асептик перитонит моделида ўрганилди.

Препаратларнинг экссудацияга қарши фоаллигига назорат ва тажриба ҳайвонларида экссудат миқдоридаги фарқ бўйича баҳо берилди. Препаратлар перитонит ҳосил қилинишидан 20 дақиқа олдин бир марта ичга киритилган.

Текширилаётган препаратларнинг экссудатив ва пролифератив жараёнларга таъсирини бир вақтнинг ўзида баҳолаш Селье услуби бўйича ўрганилди (1953). Препаратлар: УБ-421 50, 100 ва 200 мг/кг ва БИК-15 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда кунига бир мартадан 7 кун давомида киритилди. 8-чи куни гранулема қопчаси сепарация қилинди, экссудат шприц билан тортиб олиниб, гранулема қопчаси оғирлиги ҳўл ҳолида тарозида тортилди, сўнг 70°C даражада доимий оғирлигигача қурилди ва яна тортилди (қуруқ ҳолда), экссудат миқдори ўлчанди.

Препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсир механизмининг баъзи томонларини ойдинлаштириш учун тажрибаларнинг айрим серияларида уларнинг адреналэктомия ўтказилган ҳайвонларда яллиғланишга (Я.М.Кабак, 1945; Flower R.J. et al., 1986), капиллярларнинг ошган ўтказувчанлигига (К.Н.Монакова, 1994), қон зардоби кинин тизимига томирларнинг сезувчанлигига (Г.В.Пасхина, 1970), гиалуронидаза ферменти фаоллигига (И.И.Матусис, З.Е.Матусис, 1951), шунингдек липидлар перекисли оксидланиш жараёнларига таъсири ўрганилди (Ю.А.Владимиров ва б., 1976; М.И.Андреева ва б., 1988; В.Г.Гаврилов, М.И.Мишкорудная, 1983).

Препаратларнинг меъда яраларининг кечишига таъсири имобилизацион стресс усули бўйича ўрганилди (С.В.Аничков ва б., 1969). Тажрибалар каламушларда ўтказилди. Текширилувчи препаратлар металл зонд ёрдамида 25, 50, 100 ва 200 мг/кг дозаларда оғиз орқали юборилди. Меъданинг ярадан шикастланилари қуйидагича ҳисобланди: яраси бор ҳайвонлар сони, яраларнинг умумий сони, битта ҳайвондаги яралар сони (яраланиш даражаси) ҳисобланди, яраланиш майдони ва Паулс индекси аниқланди.

Препаратларнинг оғриқ сезувчанликка таъсири каламушларда уларнинг думини механик таъсирлантириш усули билан ўрганилди (А.К.Сангайло, 1962).

Препаратларнинг тана ҳароратига таъсирини интакт ҳайвонларда ва иситма реакцияси бўлган ҳайвонларда ўрганилди, уни сигир сутини қорин пардаси ичига киритиш билан чақирилди. Ректал ҳарорат электротермометр (ТПЭМ-1) билан ўлчанди.

Текширилаётган препаратларнинг ухлатувчи воситалар билан ўзаро таъсирини ўрганишда сичқонларда қуйидагилар ишлатилди: хлоралгидрат - 300 мг/кг, этаминал-натрий - 50 мг/кг ва гексенал - 70 мг/кг, аналептиклар билан эса - коразол - 90 мг/кг, кофеин - 420 мг/кг.

Бирикмаларнинг симпатик ва парасимпатик иннервацияга, нафас, артериал босимга таъсирини мушукларда нембутал (90-100 мг/кг) наркози остида ўрганилди.

Препаратларнинг резорбтив таъсири ва ўткир заҳарлилиги оқ сичқонларда бир марта перорал киритилиб ўрганилди.

Препаратлар узоқ вақт юборилганида (6 ой мобайнида ҳар куни) ҳайвонлар умумий ҳолатига, вазнига ва периферик қон манзарасига алоҳида эътибор берилди. Эфир наркоз остида декапитациядан сўнг гистологик текширишлар учун ички аъзолардан, эндокрин безлар, бош миянинг турли бўлимларидан бўлакчалар олинди (бу текширишлар собиқ 2-ТошДавТИ патологик анатомия кафедрасининг мудир, т.ф.д., проф. Р.И.Исроилов раҳбарлигида ўтказилди, бунинг учун унга ўз миннатдорчилигимизни изҳор қиламиз).

Препаратларнинг маҳаллий таъсирлантирувчи, эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлари ЎзР ССВ Фармқўмитаси талабларига биноан маълум усуллар бўйича аниқланди.

Олинган маълумотлар (рақамли материал) Microsoft Excel статистик дастурлари стандарт пакетидан фойдаланиб ишлаб чиқилди. Ўртача маълумотларни Стъудент t-мезонидан (нул гипотезаси аҳамиятлилигининг 5% даражасида ( $P < 0,05$ ) рад қилинди) фойдаланиб таққосланди. LD<sub>50</sub> қийматлари пробит таҳлил усулида Личфилд ва Уилкоксон жадвалларидан фойдаланиб ҳисоб қилинди.

### **Текшириш натижалари ва уларнинг муҳокамаси**

Формалин билан чақирилган асептик артрит моделида синалган дозалардаги тиомочевина ва тиокарбамат унумлари муайян яллиғланишга қарши таъсирини юзага чиқарган, бу каламушлар оёқчасида шишнинг ривожланиш интенсивлигининг камайишида намоён бўлган (2-жадвал). Бунда препаратлар 100 ва 200 мг/кг дозаларда бирмунча яққол самара кўрсатган. Улар орасида тиокарбамат (УБ-421) ва тиомочевина (БИК-15) унумлари энг фаол бўлган, кейинги ўринни БИК-39 ва БИК-116 згаллайди.







БИК-17, БИК-146, УБ-226, УБ-282, УБ-400, УБ-401 нисбатан паст фаолликка эга бўлган. Қолган бирикмалар ўртача ҳолатни эгаллайди. Синаб кўрилган бирикмаларнинг кўпчилиги яллиғланишга қарши самараси бўйича бутадииондан устунлик қилади. Шу муносабат билан УБ-421 ва БИК-15 препаратлари уларнинг специфик, баъзи бир бошқа фармакологик ва токсикологик хоссаларини бирмунча батафсил ўрганиш учун танлаб олинди.

УБ-421 ва БИК-15 кам заҳарли бирикмалар эканлиги аниқланди: мос равишда 3000 ва 2000 мг/кг дан юқори дозаларда перорал киритиш ҳайвонларни ҳалокатга олиб келмади.

УБ-421 ва БИК-15 препаратларининг специфик таъсири турли таъсирловчилар билан чақирилган артритлар моделларида текширилди.

Тажрибаларнинг биринчи сериясида препаратларнинг сичқонларда формалин билан чақирилган артрит кечишига таъсири ўрганилди. Бунда ампутация қилинган оёқчалари вазнининг ўртача ўсиши УБ-421 препарати билан 50 мг/кг дозада ва БИК-15 25 мг/кг дозада даволашнинг 7 кунда назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларидан бир оз кам бўлди. Бирмунча юқори дозаларда улар таққослаш препаратларидан сезиларли устунлик қилган. Чунончи, УБ-421 нинг 100 мг/кг дозадаги яллиғланишга қарши самараси 35,8%ни, БИК-15 нинг 50 мг/кг дозадаги шундай самараси 37,0% ни ташкил қилди. Худди шундай шароитларда бутадиион самарадорлиги УБ-421 тажриба сериясида 23%га ва БИК-15 тажрибалар сериясида 29,5%га тенг бўлган (УБ-421 ва БИК-15 препаратларини текшириш бўйича тажрибалар турли жойларда ўтказилган, шунинг учун ҳар бир препаратни ўрганишда алоҳида назорат гуруҳи, бутадиион ва индометацин гуруҳлари олинган).

УБ-421 (200 мг/кг) ва БИК-15 (100 мг/кг) дозаларини кузатилаётган самаранинг жиддий кучайишига (54 ва 59%) олиб келган.

Каламушлардаги тажрибаларда формалин артритида УБ-421 ва БИК-15 препаратлари яллиғланишга қарши бирмунча яққол таъсир кўрсатган.

Бунда УБ-421 50 мг/кг дозада яллиғланиш нивожланишини 27,2% га, БИК-15 эса 25 мг/кг дозада - 25,2% га кечиктирган. Уларнинг дозаси ошган сайин фаоллиги кескин орта бошлаган. Бутадиион ва индометацин самарадорлиги бундай шароитларда УБ-421 сериясига тегишлиси 29,4 ва 43,3% га ва БИК-15 сериясига тегишлиси эса 28,4 ва 46,8% га тенг бўлган (3-жадвал).

УБ-421 ва БИК-15 препаратлари сичқонларда ҳам, каламушларда ҳам формалинли яллиғланишни сезиларли даражада тўхтатади ва бу жиҳатдан улар бутадиион ва индометациндан мос равишда - 2,5; 1,7; ва 2,5; 1,5 марта устунлик қилади.

Кейинги тажрибаларда флогоген таъсирловчи сифатида гистамин, каррагенин, серотонин ва простагландин Е<sub>2</sub> дан фойдаланилди. Бундай шароитларда ҳам УБ-421 ва БИК-15 бутадиион ва индометацинга қараганда яллиғланишга қарши юқори фаолликни кўрсатди (4-жадвал).





УБ-421 ва БИК-15 нинг каррагенин, серотонин, гистамин ва простагландин  $E_2$  билан чақирилган асептик артритларнинг кечишига таъсирлари ўрганилганда тахминан шунга яқин маълумотлар олинди.

Маълумки, яллиғланишга қарши воситалари бўғимларнинг ревматоид шикастланишида кенг қўлланилади. Шунга кўра биз текширилаётган бирикмаларнинг “адъювант артрит”нинг кечишига таъсирини ўргандик.

Тажрибаларнинг натижалари кўрсатишича, назорат гуруҳида касалликнинг симптомлари тўлиқ Фрейнд адъюванти (ПАФ ёки ТФА) индукциясидан кейин ўртача 7-10 кунларда пайдо бўлди. Бунда артритнинг кечиши ва симптоматикаси адабиётларда тасвирланган манзарага озми кўпми ўхшар эди (С.М.Дроговоз ва б., 2002). Бошланғич босқичда бирламчи яллиғланиш реакцияси аксарият бир томонда, камроқ иккала оёқда, шунингдек ТФА юборилган жойда шиш ва қизариш кўринишида пайдо бўлди. Касалликнинг бошланишидан 8-13 кун ўтгач (ТФА инокуляциясидан кейин 18-22 кунда) “бўғим синдроми” ўзининг максимал оғирлошувига етди, бу ҳаракатнинг ўта қийинлашуви билан биргаликда оғир полиартрит билан юзага чиқди. Бунда бўғим синдроми оғирлигининг касалликнинг бошланиши вақтига бевосита боғлиқлиги қайд этилди, артрит нечоғли эрта бошланса, у шунчалик оғир кечди. Бўғимлар шикастланиши билан бирга кўпинча умурткалараро бўғимларнинг шикастланиши қайд этилди, бу думга ўзига хос тасбеҳсимон шакл берган. Артрит ривожланган ҳайвонларда ринит, диарея ва жунларининг тўкилиши билан бирга кузатилган. ТФА индукциясидан сўнг 19-22 кундан бошлаб, симптомлар регрессияи кузатилди ва 30-кунга келиб, жараёнга тортилган бўғимларнинг барқарор деформацияси юз берди.

УБ-421 ва БИК-15 ни профилактик мақсадда қўллаш (ТФА инокуляция вақтидан 14 кунгача) “адъювант артрит” кечишига бирмунча таъсир қилган. Чунончи, тажриба гуруҳларида артрит кечроқ бошланиб, ҳайвонларнинг касалланиши камайган, бўғим синдромининг оғирлиги ҳам пастроқ бўлди (5-жадвал).

Бу жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, текширилаётган препаратлар профилактик ва даволаш мақсадида юборилганда “бўғим синдроми оғирлигини” пасайтирган ва яққол ижобий таъсир кўрсатган ва шу жиҳатидан бутадииондан устун эканлиги маълум бўлди.

Ўтказилган текшириш натижалари УБ-421 ва БИК-15 ҳам асептик. ҳам инфекцион артритлар ривожланишини сусайтиришини кўрсатди.

Маълумки, яллиғланишнинг бошланғич босқичида яллиғланиш жараёнининг энг яққол таркибий қисми экссудация ҳисобланади. Бу босқичда шикастловчи агент таъсирига жавобан томирлар бузилишлари пайдо бўлиб, улар яллиғланиш шиши ривожланишига, томир ўзанидан атроф тўқималарга қоннинг суюқ қисми ва унинг шаклли элементлари чиқишига сабаб бўлади.



Шунинг учун биз УБ-421 ва БИК-15 нинг кумуш нитрат эритмаси билан чақирилган асептик перитонитга таъсирини ўргандик. Текширилаётган препаратлар, УБ-421 50 мг/кг дозадан, БИК-15 эса 25 мг/кг дозадан бошлаб, назорат гуруҳи билан солиштирилганда қорин бўшлиғидаги экссудат суюқлиги миқдорини статистик ишонарли камайтирганлигини аниқладик (1 расм). Чунончи, УБ-421 100 ва 200 мг/кг дозаларда перитонеал суюқлик миқдорини мос равишда 69,2 ва 82,2% га камайтирган. Шундай шароитларда бутадион ва индометациннинг антиэкссудатив таъсири мос равишда 56,6 ва 59,2% ни ташкил қилди. БИК-15 тажрибалар сериясида бу бирикма 50 ва 100 мг/кг дозаларда экссудат миқдорини мос равишда 42,3 ва 58,6% га, бутадион ва индометацин эса тегишлича 32,0 ва 47,8% га камайтирган. Кўриниб турибдики, УБ-421 ва БИК-15 антиэкссудатив фаоллиги бўйича индометацин ва айниқса бутадиондан сезиларли устунликка эга экан.

Препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсирини баҳолашнинг муҳим мезонларидан бири уларнинг яллиғланиш ўчоғида пролифератив жараёнларга таъсирини ўрганиш ҳисобланади.

Текширилувчи препаратларнинг экссудатив ва пролифератив жараёнларга таъсирини бир вақтнинг ўзида (каламушларда, Селье усулидаги тажрибаларда) ўрганиш УБ-421 ва БИК-15 гранулема қопчасидаги экссудат миқдорини анчагина камайтиришини кўрсатди.

Агар УБ-421 тажрибалари сериясида гранулема қопчасидаги экссудат ҳажми назорат гуруҳидаги ҳайвонларда ўрта ҳисобда  $1,11 \pm 0,089$  мл ни ташкил қилган бўлса, УБ-421 50, 100 ва 200 мг/кг дозаларда юборилган тажриба ҳайвонларида эса гранулема қопчасидаги экссудат миқдори тегишли равишда  $0,60 \pm 0,014$ ;  $0,48 \pm 0,008$  ва  $0,36 \pm 0,014$  мл га тенг бўлди. Худди шундай шароитларда бутадион ва индометацин юборилган ҳайвонларда гранулема қопчасидаги экссудат миқдори тегишлича  $0,58 \pm 0,024$  ва  $0,55 \pm 0,015$  мл ни ташкил этди.

БИК-15 тажрибалари сериясида назорат гуруҳидаги ҳайвонларда гранулема қопчасидаги экссудат ҳажми ўртача  $1,65 \pm 0,016$  мл ни ташкил этган бўлса, БИК-15 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда юборилган тажриба ҳайвонларида гранулема қопчасидаги экссудат миқдори дозаларда мос равишда  $1,30 \pm 0,025$ ;  $0,87 \pm 0,014$  ва  $0,66 \pm 0,011$  мл га тенг бўлди. Худди шундай шароитларда бутадион ва индометацин юборилган ҳайвонларда гранулема қопчасидаги экссудат миқдори мос равишда  $1,15 \pm 0,015$  ва  $0,99 \pm 0,034$  мл ни ташкил қилди.

Биобарин, УБ-421 экссудация интенсивлигини тормозлаши бўйича бутадион ва индометациндан 1,4 ва 1,3 марта, БИК-15 эса мос равишда 1,9 ва 1,5 марта устунликка эга.

Текширилаётган препаратлар пролифератив жараёнларни ҳам сезиларли даражада пасайтиради. Текшириш натижалари кўрсатишича, УБ-421 ва БИК-15 препаратлари таъсири остида ҳўл гранулеманинг ҳам,



куритилган гранулеманинг ҳам оғирлиги ишонарли тарзда камайгани маълум бўлди (6-жадвал).

Чунончи, УБ-421 50 мг/кг дозада ҳам ҳўл гранулема массасининг ўсишини 29,9% га, 100 мг/кг дозада - 40,3% га ва 200 мг/кг дозада назорат гуруҳига нисбатан 52,3% га камайтирди.

Шундай шароитларда бутадион ва индометацин самарадорлиги 34,4% ва 37,4% га тенг бўлди. БИК-15 (тажрибаларнинг бошқа сериясида) 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда гранулема тўқимаси массасини мос равишда 20,1%, 42,8 ва 47,9% га камайтирди. Шундай шароитларда бутадион ва индометацин самарадорлиги мос равишда 26,8 ва 36,0% га тенг бўлди.

УБ-421 таъсири остида 50, 100 ва 200 мг/кг дозаларда гранулема тўқимасининг массаси у куритилгандан сўнг 32,2; 42,9 ва 54,3% га камайган. Тажрибаларнинг бу сериясида бутадион ва индометацин куритилган гранулема массаси ортиши 26,5 ва 38,6% га пасайтирган. БИК-15 таъсири остида 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда гранулема тўқимаси массасининг ортиши у куритилгандан кейин дозаларга мос равишда 18,2; 37,1 ва 41,6% га камайтирди, бутадион ва индометацин эса - мос равишда 24,7 ва 37,7% га камайтирган.

Шундай қилиб, УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши яққол таъсирга эга бўлиб, яллиғланишнинг ҳам экссудатив, ҳам пролифератив босқичларини сусайтиради ва шу кўрсаткичлар бўйича улар бутадион ва индометациндан афзал ҳисобланади.

Яллиғланишга қарши ностероид воситаларнинг антифлогоген таъсир механизми ҳозирги вақтга қадар узил-кесил аниқланмаган. Бу моддалар “яллиғланиш медиаторлари” га нисбатан антогонизмини вужудга келтиради, гиалуронидаза фаоллигини ва лейкоцитлар миграциясини сусайтиради, томирларнинг, лизосомалар мембранаси ўтказувчанлигини, иммун реакцияларни пасайтиради, шунингдек гипофиз-адренал тизимга ва бошқа қатор омилларга таъсири бор, деб тахмин қилинади (Г.В.Дзяк, 1997; Vane J.R., Botting R.V., 1997; Е.Л.Насонов, 2000; О.В.Демина ва б., 2002).

УБ-421 ва БИК-15 нинг яллиғланиш жараёнининг айрим бўғимларига таъсирини ўрганишда бу препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсири негизида қатор сабаблар ётиши аниқланди. Чунончи, тажрибаларнинг махсус сериясида адреналэктомия қилинган ҳайвонларда ўрганилаётган препаратларнинг яллиғланишга қарши самараси интакт ҳайвонларникидан паст. Бунда УБ-421 энг самарали дозада (200 мг/кг) ва БИК-15 (100 мг/кг) дозада адреналэктомия қилинган ҳайвонларда формалин билан чақирилган яллиғланишга қарши таъсири мос равишда 7,4 ва 44,4% га тенг бўлиб, интакт ҳайвонларда эса уларнинг фаоллиги тегишлича 61,5 ва 71,3% ни ташкил этди.

Бир хил шароитда бутадион интакт ҳайвонларда ҳам (УБ-421 сериясида 33% ва БИК-15 сериясида 28,4%), адреналэктомия қилинган ҳайвонларда ҳам (УБ-421 сериясида 30,8% ва БИК-15 сериясида 24,9%) тахминан бир хил фаолликни намоён қилди.



Яллиғланиш жараёнининг ривожланиш динамикасида томир реакциялари муҳим аҳамиятга эга бўлиб, томир девори ўтказувчанлигининг ошиши яллиғланиш реакциясининг пайдо бўлиши, кечиши ва оқибатида ҳал қилувчи омиллардан бири ҳисобланади (Б.М.Клебанов, 1992). Яллиғланишга қарши воситаларни қўллаш капиллярлар ўтказувчанлигининг пасайишига ва яллиғланиш жараёни ривожланишининг сусайишига олиб келади (Г.Я.Шварц ва б., 1988; С.Люфт, 1994; Е.Л.Насонов, 2000).

УБ-421 ва БИК-15 нинг томир деворининг ўтказувчанлигига таъсирини ўрганиш назорат гуруҳидаги куёнлар терисига ксилол томизилгандан сўнг 5 дақиқа ўтгач вена ичига трипан кўки юборилгандан кейин терида кўк бўялишнинг пайдо бўлиш вақти УБ-421 тажрибалари сериясида ўрта ҳисобда  $5,03 \pm 0,12$  дақиқага, БИК-15 тажрибалари сериясида  $4,18 \pm 0,11$  дақиқага тенг бўлганлигини кўрсатди. Вақт ўтиши билан у бироз узайган ва бўёқ юборилгандан кейин 30 дақиқа ўтиб, УБ-421 серияларида  $5,34 \pm 0,04$  мин ва БИК-15 сериясида  $5,14 \pm 0,09$  мин ни ташкил қилган, 60 дақиқа ўтгач эса доғ пайдо бўлиши УБ-421 сериясида  $5,52 \pm 0,23$  мин ва БИК-15 сериясида  $7,54 \pm 0,12$  мин ўтгач кузатилди.

Олдиндан УБ-421 ва БИК-15 препаратлари юборилган ҳайвонлар тажриба гуруҳининг натижалари назорат гуруҳи маълумотларидан бирмунча фарқ қилади. Чунончи, трипан кўки юборилганидан кейин 5 минут ўтгач ксилол томизилгач 50 мг/кг дозада УБ-421 юборилган куёнлар терисининг бўялиши ўрта ҳисобда  $6,33 \pm 0,07$  мин, 100 мг/кг дозада  $6,94 \pm 0,24$  мин, 200 мг/кг дозада  $7,14 \pm 0,40$  мин ўтгач рўй берди. 30 мин ўтгач такрорий синовда тери бўялиши вақти мос равишда  $7,12 \pm 0,36$ ,  $8,35 \pm 0,33$  ва  $9,16 \pm 0,38$  мин ни ташкил қилди.

БИК-15 ни 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда олган ҳайвонларда трипан кўки юборилганидан кейин 5 мин ўтгач ксилол томизилгандан сўнг куёнларда терининг бўялиши ўрта ҳисобда дозаларга мос равишда  $7,42 \pm 0,09$ ,  $8,0 \pm 0,26$  ва  $9,37 \pm 0,17$  мин ўтгач пайдо бўлди. 30 мин ўтгач бўялиш пайдо бўлган вақт -  $9,26 \pm 0,08$ ,  $9,32 \pm 0,15$  ва  $11,64 \pm 0,45$  мин, 60 мин ўтгач бу вақт тегишлича  $11,12 \pm 0,14$ ;  $11,48 \pm 0,10$  ва  $13,75 \pm 0,19$  мин ни ташкил этди.

Олдиндан бутадион юборилган ҳайвонларда ксилол туширилгандан кейин кўк доғ ҳосил бўлиши вақти 5 мин ўтгач УБ-421 сериясида  $6,20 \pm 0,07$  мин ва БИК-15 сериясида  $7,38 \pm 0,04$  мин ни, 30 мин ўтгач  $6,61 \pm 0,41$  мин ва  $9,27 \pm 0,16$  мин ни ташкил қилди, бўёқлангандан кейин 60 мин ўтгач эса бу кўрсаткич тегишлича  $7,4 \pm 0,35$  ва  $10,9 \pm 0,17$  мин га тенг бўлди.

Бу маълумотларни солиштириш УБ-421 ва БИК-15 препаратлари томирларнинг ошган ўтказувчанлигини бутадионга нисбатан яққол пасайтиришини кўрсатади.

Яллиғланиш реакцияси патогенезида кинин тизими муайян рол ўйнайди, унинг ёрдамида яллиғланиш жараёнларининг бир қанча

компонентларини вужудга келтириш мумкин. Бу йўналишда ўтказилган текширишлар синалаётган препаратлар томирларнинг кининлар таъсирига сезувчанлигини кучли даражада пасайтиради. Агар назорат ҳайвонлари гуруҳида бўёқнинг капилярлардан чиқиши ва қуён терисида кўкранг шаклланиши 1:50000 концентрациядаги кинин сақловчи қон зардоби вена ичига киритилганда рўй берган бўлса, УБ-421 ни 100 мг/кг дозада олган ҳайвонларда тери бўялиши 1:240 концентрацияда, 200 мг/кг дозада 1:120 концентрациядаги зардоб киритилганда содир бўлди. БИК-15 таъсири остида қуёнлар терисида кўк ранг шаклланиши 1:240 (50 мг/кг) ва 1:120 (100 мг/кг) нисбатда суюлтирилган кинин сақловчи қон зардоби киритилганда рўй берди.

Бутадион 1:320 нисбатда суюлтирилган зардоб юборилганда тери бўялишини чақирган, индометацин олган ҳайвонларда эса терида кўк доғ қон зардоби 1:180 нисбатда суюлтирилганда қайд этилди.

Олинган натижаларни таққослаш УБ-421 ва БИК-15 антикинин таъсири бўйича бутадион ва индометациндан бирмунча устунлигидан далолат беради. Айни вақтда текширилаётган препаратларнинг гистамин, серотонин ва простагландинли яллиғланишларга таъсирини ўрганишда олинган маълумотлар УБ-421 ва БИК-15 “яллиғланиш медиаторлари” хусусида очиқ-ойдин антогонизмни намоён қилади ва яллиғланишга қарши таъсир механизми уларнинг антигистамин, антисеротонин, антипростагландин ва антикинин хоссалари билан маълум даражада боғлиқлигини кўрсатади.

Маълумки, гиалурон кислотаси тўқималарда тўсиқ вазифасини бажаради ва унинг гиалуронидаза ферменти таъсирида парчаланиши яллиғланиш жараёнининг ривожланишига олиб келади. Тажрибаларнинг махсус серияларида УБ-421 ва БИК-15 нинг бирмунча юқори даражада гиалуронидазага қарши фаолликга эга эканлиги аниқланди. Назорат гуруҳидаги ҳайвонларга трипан кўкини гиалуронидаза (лидаза) билан тери ичига юборилганда бўёқнинг терида тарқалиш майдони УБ-421 билан ўтказилган серияда ўрта ҳисобда  $333,3 \pm 9,47 \text{ мм}^2$  ва БИК-15 билан олиб борилган серияда  $308,8 \pm 7,68 \text{ мм}^2$  ни ташкил этди.

УБ-421 ва БИК-15 препаратларини олдиндан олган ҳайвонларга бу аралашмани юбориш ҳосил бўлаётган доғ ўлчамларининг ишонарли камайишига олиб келди. Чунончи, УБ-421 препарати 50 мг/кг дозада доғни  $297,3 \pm 1,45 \text{ мм}^2$  (10,9%гача) камайтирган, 100 мг/кг дозада -  $232,3 \pm 1,02 \text{ мм}^2$  (30,4%) ва 200 мг/кг дозада -  $189,0 \pm 1,05 \text{ мм}^2$  (43,3% га) камайтирган. БИК-15 препарати 25, 50 ва 100 мг/кг дозаларда юборилган тажриба ҳайвонларида доғ майдони тегишлича  $218,5 \pm 6,18 \text{ мм}^2$  (28,2%),  $197,5 \pm 5,56 \text{ мм}^2$  (36,5% га) ва  $138,3 \pm 8,29 \text{ мм}^2$  (55,1%га) камайган.

Шундай шароитларда бутадион ва индометациннинг антигиалуронидаза фаоллиги тегишлича 32,0 ва 36,7% (УБ-421 сериясида) ва БИК-15 сериясида мос равишда 30,11 ва 41,8% ни ташкил қилди.

Яллиғланишга қарши воситаларнинг антиоксидант хоссалари борлиги маълум (Н.М.Эммануель ва б., 1989; Е.Л.Насонов ва б., 2005).

Шу муносабат билан биз УБ-421 ва БИК-15 ни сурункали яллиғланишда, яъни “адъювантли артрит” чақирилган каламушларда липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО) жараёнига таъсирини ўргандик.

ТФА (тўлиқ Фрейнд адъюванти) инъекциясидан сўнг 14 кунини интакт хайвонлардаги кўрсаткичлар билан таққослашда ЛПО нинг 2 баробар кучайганлиги аниқланди. Бунда ЛПО реакцияси охириги маҳсулотларидан бирининг - малон диальдегиди (МДА) концентрацияси 3,4 марта, ДК<sub>233</sub> 1,6 марта, хемилюминесценция (ХЛ) 2,1 марта ошди (2-расм), антиоксидант ферментлар СОД ва КТ фаоллиги, аксинча мос равишда 50% ва 44% га пасайди (3-расм).

УБ-421 ва БИК-15 таъсири остида МДА даражаси тегишлича 2,2 ва 2,3 марта, ДК<sub>233</sub> 1,6 ва 1,7 марта, ХЛ 1,9 ва 1,7 марта пасайди. Антиоксидант ферментлар фаоллиги: СОД 214,3% га 228,5 га, КТ эса тегишлича 263,3 ва 257,1% га кўпайди (2 ва 3 расмларга қаралсин).

Шундай қилиб, бу маълумотлардан кўриниб турибдики, УБ-421 ва БИК-15 МДА даражасини мос равишда бутадиионга нисбатан 1,4 ва 1,5 марта кучлироқ пасайтиради ва индометацинга тенг. Текширилаётган бирикмалар ХЛ даражасини бутадиионга нисбатан 1,3 ва 1,1 марта кучлироқ пасайтиради ва индометацинга тенг натижани кўрсатди. УБ-421 ва БИК-15 СОД хусусида бутадииондан мос равишда 1,1 ва 1,2 марта фаолроқ ва индометацинга ўхшаш. УБ-421 ва БИК-15 КТ учун бутадииондан тегишлича 1,1 ва 1,2 марта фаолроқ ва индометациндан қолишмайди.

Юқорида келтирилган далиллар тиокарбамат ва тиомочевина унумларининг антифлогистик таъсир механизми мураккаблигини ва уларнинг яллиғланиш медиаторлари билан антогонизми, ошган томир ўтказувчанлигининг пасайиши, гиалуронидаза ферменти фаоллигини ва ЛПО ни пасайтириши, шунингдек буйрак усти беzi пўстлоқ қисми билан боғлиқлигини кўрсатади.

Яллиғланишга қарши бошқа ностероид воситалар сингари УБ-421 ва БИК-15 нинг оғриқ қолдирувчи ва иситмани туширувчи хоссалари ҳам бор. УБ-421 200 мг/кг дозада оғриқ сезувчанлиги бўсағасини 30,5% га, БИК-15 эса 100 мг/кг дозада 35,4% га оширди.

Текширилаётган препаратлар юқорида кўрсатилган дозаларда интакт хайвонларнинг тана хароратига таъсир кўрсатмайди, бироқ қорин пардаси ичига сигир сути киритиб чақирилган иситма реакциясида каламушларда тана хароратини талайгина (0,9-1,1 °С га) пасайтирди.

Уларнинг таъсир фонида периферик М-холинергик ва адренергик тизимларида қўзғалишлар ўтказилиши ўзгармайди. Препаратлар артериал босим ва нафасга сезиларли таъсир кўрсатмайди.





Текширилаётган препаратлар нисбатан паст заҳарлидир. Чунончи, УБ-421 препарати ЛД<sub>50</sub> оқ сичқонларга перорал юборилганда 3000 мг/кг дан юқори дозани, БИК-15 эса 2000 мг/кг дан юқори дозани ташкил қилди. Бу бирикмаларнинг ёмон эрувчанлиги ва юбориладиган моддалар хажмининг чегараланганлиги сабабли препаратларнинг бундан юқори дозаларини киритишга муваффақ булинмади. Шунга асосланиб К.К.Сидоров таснифига биноан (Я.А.Сигидин ва б., 1988), УБ-421 ва БИК-15 препаратларини кам заҳарли бирикмалар қаторига киритиш мумкин. Айни вақтда адабиёт маълумотларига кўра (Я.А.Сигидин ва б., 1988; Г.Я.Шварц, 1988; D.Baker., 1986; R.M.Brooks, 1988) оқ сичқонларда перорал қўлланилганда ЛД<sub>50</sub> бутадиион учун 430 мг/кг ва индометацин учун 47 мг/кг га тенг. Бу маълумотларни солиштириб УБ-421 бутадиионга нисбатан 7 марта ва индометацинга нисбатан 64 марта кам заҳарли, БИК-15 эса бутадиионга қараганда 4,6 марта ва индометацинга нисбатан 42,5 марта кам заҳарли эканлигини кўрсатиб ўтиш ўринлидир.

Бу маълумотларни қийслаш биз ўрганиб чиққан препаратларнинг кам заҳарлилиги ва шу нуқтаи-назардан бутадиион ва индометацинга нисбатан катта афзалликка эга эканлигини кўрсатади.

УБ-421 ва БИК-15 препаратларини каламушларга узок муддат (6 ой мобайнида) юбориш периферик қон манзарасига, ички аъзолар, эндокрин безлари ва бош миянинг турли булимларининг морфологиясига салбий таъсир курсатмаган. Яна таъкидлаб утиш жоизки, препаратлар ҳазм йўллари шиллик пардалари томонидан таъсирланишлар ва яраланишларни чақирмайди, эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар кўрсатмайди.

Маълумки, кўпчилик замонавий яллиғланишга қарши препаратлар узок вақт қўлланилиши жараёнида даволовчи самараси билан бирга кўпинча ғоят жуда оғир бир қанча асоратларни чақирадилар. Меъда яраси ва 12 бармоқ ичак ярасининг кўзиши, меъда яралари пайдо бўлиши, меъда-ичаклардан яширин ва очикдан-очик қон кетиши, буйрак усти безлари пўстлоғининг атрофиясигача олиб борадиган гипофункцияси, қон яратилишининг пасайиб кетиши, гепатотоксик ва нефротоксик таъсирлар, табиати ҳар хил аллергия реакциялар, регенерация жараёнларининг секинлашиши ва бошқалар энг дахшатли нохуш ходисалардан ҳисобланади (Chong P. et al, 2002; Н.А.Шостак ва б., 2003; А.Е.Каратеев ва б., 2005).

Юқорида эслатиб ўтилганидек, УБ-421 ва БИК-15 кўпгина замонавий яллиғланишга қарши воситалардан фарқли равишда меъда-ичак шиллик пардасини таъсирлантирмайди ва унда яралар ҳосил қилмайди. Шу билан бирга бу масалага ойдинлик киритиш учун махсус амалга оширилган экспериментларда уларнинг яллиғланишга қарши самара кўрсатадиган дозаларда каламушларда меъда яраларининг нейрорефлектор моделида регенерация жараёнига рўй-рост стимуляция қилувчи таъсирга эга эканлиги аниқланди.

УБ-421 ва БИК-15 нинг ярага қарши таъсири нейрорефлектор усул “фавқулодда стресс” йўли билан чақирилган меъда яраси моделида қайд этилган эди. Препаратларни олдиндан юбориш ҳайвонларнинг бир қисмида яралар ривожланишининг олдини олган, яраланиш даражасини кескин пасайиши қайд этилди (60% дан зиёд ҳайвонларда), яраланишлар майдони ҳам 65% га сезиларли камайди ва Паулс индекси назорат гуруҳига нисбатан 2-3 мартагача камайди.

УБ-421 ва БИК-15 препаратлари периферик қон манзарасига, шу жумладан лейкоцитлар ишланиб чиқишига салбий таъсир кўрсатмайди.

Тиокарбамат ва тиомочевина унумлари скрининг натижаларининг назарий аҳамиятини ҳам қайд этиб ўтиш жоиз, чунки текширилаётган бирикмаларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги билан уларнинг кимёвий структураси ўртасида муайян боғлиқлик кузатилди. Хусусан, парахлорбензоилизотиоцианатнинг урацил билан ўзаро таъсирида олинган УБ-421 бирикмаси яллиғланишга қарши энг юқори фаоллигини кўрсатган. Бу, эҳтимол, иккита тиоамид гуруҳларнинг урацил қолдиғи билан жамланиши, шунингдек бензоил пара ҳолатида хлор қатнашиши билан боғлиқ бўлса керак.

Урацил молекуласига (УБ-400 ва УБ-401 бирикмалари) карбоксил гуруҳ киритилганда яллиғланишга қарши фаоллилик тегишлича 11,2 ва 31,7% га кескин пасаяди. Хлорнинг нитро-гуруҳига алмашилиши ҳам яллиғланишга қарши фаоллиқнинг пасайишига олиб келишини кўрсатиб ўтиш лозим.

УБ-343 ва БИК-116 бирикмалари борнеолнинг  $p\text{-NO}_2$  БИТЦ ва 2,4-динитро БИТЦ билан реакциясида олинган. УБ-343 яллиғланишга қарши 37,6% фаоллиқни намоён қилди, БИК-116 да эса яллиғланишга қарши фаоллиқ бирмунча яққол ифодаланган ва 62,2% га эга. Бундан бензоилизотиоцианатлар ароматик халқаси орто-ҳолатига иккинчи нитрогуруҳни киритиш яллиғланишга қарши фаоллиқни 1,8 марта оширади, деб ҳулоса чиқариш мумкин.

Альфа-аминокислоталар негизида олинган 1,3-ди ўриналмашган мочевиноларда қизиқарли қонуният аниқланган. Галоген сақловчи бирикмаларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги  $J > R_f > Cl$  қаторида камайиши аниқланган, бу фоиз қийматида қуйидагича кўринади: 70,2%(БИК-15) > 61,9% (БИК-39) > 34,8% (УБ-469) яллиғланишга қарши хлор сақловчи тиомочевина (УБ-469) бирикмасининг фаоллиги тиомочевинанинг нитросақловчи бирикмаси (УБ-501) билан деярли бир хил.

5-хлор-2-аминопиридиннинг галоген ва нитро билан ўрин алмашган бензоилизотиоцианатлар билан реакциясида синтез қилинган бирикмалар ходисасида ҳам яллиғланишга қарши фаоллиқнинг ҳудди шундай ўзгаришлари кузатилди. Ароматик ядрога 2,4 ҳолатда иккита хлор атоми сақлаган ММ-110 ММ-77, ММ-121 билан таққосланганда яллиғланишга қарши энг юқори фаоллиқни намоён қилади.

Умуман олганда, юқорида келтирилган маълумотлардан кўриниб турганидек, тиомочевина скелети гуруҳининг ароматик ядрога галогенлар, урацил қолдиқлари, аминокислоталар, барнеол мавжудлиги ва жамлангани бирикмаларнинг яллиғланишга қарши фаоллигининг ошишига олиб келади.

## ХОТИМА

Шундай қилиб, юқорида айтилганларга асосланиб, тиокарбамат ва тиомочевинанинг янги унумлари кам захарли ва яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга деган хулоса чиқариш мумкин. Улар яллиғланишга қарши таъсирининг кенглигига кўра бутадион ва индометациндан бирмунча устунлик қилади.

Буларнинг жами тиомочевина ва тиокарбамат унумларининг яллиғланишга қарши ностероид препаратларнинг янги гуруҳи сифатида таърифлашга имкон беради.

УБ-421 ва БИК-15 препаратларининг яллиғланишга қарши таъсир механизми муайян даражада уларнинг простагландинларга ва бошқа яллиғланиш медиаторларига антогонизми, қон кинин тизими фаоллигининг пасайиши, гиалуронидаза фаоллигининг тормозланиши, ошган томир ўтказувчанлигининг камайиши, антиоксидант фаоллиги билан боғлиқ, шунингдек буйрак усти безлари пўстлоқ қисмининг фаоллашиши билан ҳам алоқадор. Яллиғланишга қарши таъсирдан ташқари, уларга аналгетик ва иситмани туширувчи таъсирлар хос (уларнинг бундай таъсирлари яллиғланишга қарши хоссаларига нисбатан камроқ юзага чиққан), улар коразол ва кофеиннинг талваса самарасини сусайтиради ва гексенал, этаминал-натрий ва хлоралгидратнинг ухлатувчи таъсирини узайтиради, артериал босим сатҳига ва нафасга, адренореактив, М-холинореактив структураларига таъсир қилмайди, гистаминнинг депрессор таъсирини ўзгартирмайди. УБ-421 ва БИК-15 препаратлари кам захарли бўлиб, уларни 3000 мг/кг дан юқори (УБ-421) ва 2000 мг/кг дан юқори (БИК-15) дозаларда перорал юбориш ҳайвонларнинг нобуд булишига олиб келмайди. УБ-421 ва БИК-15 ни узоқ муддат (6 ой мобайнида) ҳайвонлар организмга юбориш периферик қон манзарасига, ички аъзолар ва бош миянинг турли бўлимлари морфологиясига таъсир кўрсатмайди. Препаратлар маҳаллий таъсирлантирувчи хоссага эга эмас. Кумулятив, эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар кўрсатмайди. УБ-421 ва БИК-15 меъда-ичак йўллариининг шиллиқ пардалари яраланишига қарши таъсирга эга бўлиб, унинг ярали шикастланишига тўсқинлик қилади.

Шу билан бирга биз томонимиздан текширишдан ўтказилган бирикмаларнинг кимёвий структураси билан яллиғланишга қарши фаоллиги ўртасидаги алоқага доир биз аниқлаган қонуниятлар тиомочевина ва тиокарбамат унумлари қаторида мақсадга мувофиқ

бирмунча такомиллашган яллиғланишга қарши воситалар яратиш учун янги истиқболларни очиб беради.

“Тиокарбамин” номи остида УБ-421 нинг яллиғланишга қарши хоссаларини экспериментал ўрганиш бўйича материаллар ЎЗР ССВ Фармакологик қўмитасига мазкур препаратни клиникада синашга рухсатнома олиш учун топширилган (28.04.06. 29/01-12-сонли хужжат). БИК-15 препарати бўйича худди шундай маълумотлар унинг клиник апробацияси учун тақдим қилинади.

### Хулосалар

1. Тиокарбамат ва тиомочевинанинг 20 та янги унумлари тадқиқ қилинган. Текширилган препаратлар орасида яллиғланишга қарши таъсири нисбатан фаол ва кам заҳарлилари 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина бўлиб чиқди.

2. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина турли хил таъсирловчилар (формалин, серотонин, гистамин, каррагенин, простагландин E<sub>2</sub>) юбориш йўли билан чақириладиган яллиғланишни яққол сусайтиради ва фаоллиги бўйича бутадииондан устунлик қилади ва индометациндан бир мунча кучлироқ.

3. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина яллиғланишнинг ҳам экссудатив, ҳам пролифератив босқичларига қарши таъсир кўрсатади ва бу жиҳатдан улар бутадиион ва индометациндан фаолроқ.

4. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина профилактик мақсадида киритилганда ҳам, даволаш учун киритилганда ҳам “адьювант артрит” кечишига яққол ижобий таъсир кўрсатади ва шу жиҳатдан бутадиион ва индометациндан устун туради.

5. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевинанинг яллиғланишга қарши таъсир механизми мураккаб бўлиб, уларнинг яллиғланиш медиаторларига нисбатан антогонизми, капилярлар ошган ўтказувчанлигини камайтириши, қон кинин тизими ва гиалуронидаза ферменти фаоллигининг тормозланиши, липидлар переисли окисдланиши интенсивлигини пасайтириши ва антиоксидант тизим ферментлари фаоллигини оширишига боғлиқ ва буйрак усти беи пўстлоғи билан алоқадор.

6. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина иситмани туширувчи ва бирмунча аналгетик хоссларга ҳам эга, бироқ, уларнинг бу хусусияти яллиғланишга қарши таъсиридан бир мунча сустроқ.

7. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина яллиғланишга қарши самара кўрсатадиган дозаларда иммобилизация билан чақирилган экспериментал меъда ярасида яққол позитив таъсир кўрсатади, ушбу хоссага кўра улар яллиғланишга қарши ностероид тузилишга эга маълум воситаларнинг кўпчилигидан афзаллиги билан ажралиб туради.

8. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлган дозаларда вегетатив иннервацияга, артериал босим ва нафасга салбий таъсир кўрсатмайди.

9. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина кам захарли ва терапевтик таъсир кенглиги анчагина юқори бўлган моддалардир. Узоқ вақт қўлланилганда (6 ой давомида) периферик қон таркибига ва турли аъзолар ва тўқималар морфологиясига салбий таъсир кўрсатмайди.

10. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил ва N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина маҳаллий қитиқловчи, эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирларга эга эмас.

### **Амалий тавсиялар**

1. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (БИК-421) ни экспериментал ўрганиш бўйича материаллар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Фармакологик қўмитасига яллиғланишга қарши юксак самарага эга ва кам захарли препарат сифатида «Тиокарбамин» номи билан таблеткалар кўринишиди перорал қўллаш учун клиник синовга рухсат олиш учун тақдим этилди (28.04.2006 й. 29/01-12 сонли хужжат). БИК-15 препарати бўйича ҳудди шундай хужжатлар унинг клиник апробацияси учун тақдим қилинади.

2. Биз томонимиздан ўрганилган бирикмалар қаторидаги яллиғланишга қарши фаоллиги билан уларнинг кимёвий структураси ўртасида аниқланган боғлиқликлар тиокарбамат ва тиомочевина унумларидан янада мукамалроқ бўлган яллиғланишга қарши препаратларни мақсадга йўналтирилган ҳолда яратиш учун фойдаланилмоқда.

3. Яллиғланишга қарши янги гуруҳ ҳисобланган тиокарбамат ва тиомочевина унумлари хусусида олинган натижалар тиббиёт ва фармацевтика олий ўқув юртларида фармакологиянинг тегишли бўлими бўйича ўқув жараёнида фойдаланилиши мумкин.

## ДИССЕРТАЦИЯ МАВЗУСИ БЎЙИЧА НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### I. Илмий журналларда:

1. Балтабаев У.А., Шукурллаев Қ.Ш. Тиомочевина ва тиокарбамат ҳосилаларининг яллигланишга қарши фаоллиги // Ўзбекистон тиббиёт журнали.-1998.-№6.- Б.95-98.
2. Шукурллаев К.Ш., Алламов Э.Р., Изучение противовоспалительных свойств нового производного тиомочевины // Вестник КК отд. АН РУз.- 1999.- №3.- С.71-72.
3. Маткаримов О.К., Шукурллаев К.Ш. Исследование противовоспалительных свойств нового производного тиокарбамата // Вестник КК отд. АН РУз.-1999.-№4-5.- С.25-26.
4. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Каршиев Д.Н., Влияние нового производного тиокарбамата на течение экспериментальных артритов //Проблемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.-2000.- №2.- С.48-50.
5. Шукурллаев К., Тешабоев Д.Ё. Тиокарбаматнинг янги унумининг аналептиклар ва ухлатувчи воситалар билан ўзаро таъсири // Патология. 2000.- №2.- С.30-32.
6. Шукурллаев К.Ш. Протизапальні властивості нового похідного тіокарбамату // Вісник наукових досліджень.(Украина).- 2001.- №3.- С. 81-84.
7. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш. Противовоспалительные свойства нового производного тиомочевины // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2001.- №2.- С. 79-81.
8. Шукурллаев К.Ш., Закиров У.Б. Изучение влияния нового производного тиокарбамата на течение экссудативных и пролиферативных процессов воспаления//Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2001.- №2.- С.96-98.
9. Шукурллаев Қ.Ш., Урунов Р.Х. Тиокарбамат янги ҳосиласининг, аналгетик, антипиретик ҳоссалари ва меъданинг рефлексор яралари кечишига таъсирини ўрганиш // Патология.- 2001.- №4.- С.33-35.
10. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Урунов Р.Х., Алламов Э.Р. Противовоспалительная активность нового производного тиокарбамата //Журн. теоретической и клинической медицины.- 2002.- №1.- С.49-51.
11. Шукурллаев К.Ш. Экспериментальне вивчення протизапальних властивостей N- (М-йодбензоїл)-N-метіоніл тиосечовини //Медична хімія.(Украина).- 2002.- №1.- С.37-41.
12. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Закиров У.Б., Бабаев И.Д., Шукурллаев К. Противовоспалительная активность новых арил- и ароилтиомочевин // Хим.-фарм. журн.(Москва).- 2002.- №2.- С.24-26.
13. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Урунов Р.Х. Вплив нових похідних триазолу і тіокарбамату на перебіг нейрорефлекторних виразок шлунка // Вісник наукових досліджень. (Украина).- 2002.- №1.- С.135-136.
14. Шукурллаев К.Ш. Изучение влияния нового производного тиокарбамата на гистоморфологию органов и тканей у крыс в условиях

длительного применения //Илм сарчашмалари журнали.- Урганч.- 2002.- Махсус сон.- С.59-60.

15. Шукурлаев К.Ш. Изучение некоторых сторон механизма противовоспалительного эффекта новых производных тиокарбамата и тиомочевины при адьювантном артрите у крыс // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2003.- №3.- С.85-88

16. Шукурлаев К.Ш. Скрининговое исследование противовоспалительной активности некоторых производных тиокарбамата и тиомочевины //Проблемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.-2004.- №1.- С.88-91.

17. Шукурлаев К.Ш. О механизме противовоспалительного действия производного тиомочевины // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2004.- №1.- С.168-170.

18. Шукурлаев К.Ш. Взаимодействие нового производного тиомочевины со снотворными средствами и аналептиками // Вестник КК отд. АН РУз.- 2004.- №1-2.- С.33-34.

19. Шукурлаев К.Ш., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Бабаев И.Д. Противовоспалительная активность новых производных тиомочевины // Мед. журн. Узбекистана.- 2004.- №3.- С.154-156.

20. Шукурлаев К., Айзиков М.И., Закиров У.Б. Противовоспалительная, анальгезирующая и жаропонижающая активность нового производного тиомочевины // Фарм. вестник Узбекистана.- 2006.- №1.- С.66-70.

## **II. Илмий мақолалар тўпламларида**

21. Шукурлаев К.Ш., Бекчанов Б.Г., Ахмедов С.К., Мехманов М., Пулатов Х.Х, Матякубова С.У., Джураева К.А. Противовоспалительная активность препаратов - производных тиомочевины // Фармакология физиологически активных веществ. - Ташкент, 1994.- С.112-113.

22. Шукурлаев К.Ш., Бекчанов Б.Б., Ахмедов С.К., Матякубова С.У. Противовоспалительная активность нового производного тиокарбамата //Фармакология физиологически активных веществ.- Ташкент, 1994.- С.110-112.

23. Шукурлаев К.Ш. Исследование противовоспалительных свойств новых производных тиомочевины и тиокарбамата //Экология ва тиббиётнинг долзарб муаммолари.- Урганч, 1999.- Б. 84-86.

24. Шукурлаев К.Ш., Алламов Э.Р., Бекмурадов М.Я. Тиокарбамат янги хосилаларининг яллиғланишга карши хоссалари //Экология ва тиббиётнинг долзарб муаммолари.- Урганч, 1999.- Б. 86-87.

25. Шукурлаев К.Ш. Исследование противовоспалительных свойств нового производного тиомочевины //Клиническая хирургия.- Алматы, 1999.- С.113-114.

26. Шукурлаев К.Ш., Закиров У.Б. Влияние нового производного тиокарбамата на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления // Клиническая хирургия.- Алматы,1999.- С.117-119.

### **III. Тезислар:**

27. Шукурлаев К.Ш., Мехманов М.С., Бекчанов Б.Г., Исмоилов О.М., Маткаримов К.А. Влияние некоторых новых производных тиомочевины на формалиновое воспаление // Актуальные проблемы современной медицины и вопросы подготовки высококвалифицированных кадров. Мат. Республиканской науч.-практ. конф.- Бухара, 1995.- С.225-226.

28. Шукурлаев К.Ш., Балтабаев У.Б., Балтабаев Ш.М. Изучение противовоспалительного действия некоторых производных тиомочевины и тиокарбамата // Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экологических условиях Приаралья. Мат. науч. конференции.- Ургенч, 1995.- С.189.

29. Шукурлаев К.Ш. Тиомочевина ва тиокарбамат ҳосилаларининг яллиғланишга қарши ҳоссаларини ўрганиш //Тиббиётнинг долзарб муаммолари. I-амалий конференция материаллари.- Урганч, 1998.- Б.155.

30. Закиров Узу, Урунов Равшан, Шукурлаев Кадир. Противовоспалительная активность некоторых новых производных тиомочевины, тиокарбамата и триазола //Мат. VI Міжнародного медичного конгресу молодих учених.- Тернопіль (Украина).- 2002.- С.295.

31. Abdullaev A.H., Allabergenov M.U., Zakirov N.U., Mamajanova M.A., Mustanov T.M., Sadikova H.U., Urunov R.H., Shukurullev K./ Antisclerotic, antiulcer, antioxidant activities of some natural compounds and their derivatives // 5th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent, 2003.- P.43.

32. Шукурлаев К.Ш. Течение «адьювантной болезни» у крыс и пути ее коррекции // Экспериментал ва клиник фармакологиянинг долзарб муаммолари. - Ташкент, 2004.- С.75-76.

33. Шукурлаев К.Ш. Изучение токсичности нового противовоспалительного препарата – производного тиомочевины при длительном применении // Мат. 3-го съезда морфологов. Проблемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.- Самарканд, 2004.- №4.- С.123-124.

34. Закиров У.Б., Абдуллаев А.Х., Азимов М.М., Джураева К.А., Закиров Ё.У., Каршиев Д.Н., Содикова Х.У., Шукурлаев К., Юлдашев С.Ж.. Основные итоги и перспективы поиска и изучения новых отечественных лекарственных средств // Ибн-Сино, илмий-амалий халқаро журнал.- Ташкент, 2005.- №1-2.- С.20-21.

### **IV. Ихтиролар ва рационализаторлик таклифлари**

35. Закиров У.Б., Дусчанов Б.А., Шукурлаев К., Закиров А.У., Алламов Э.Р. Противовоспалительное средство //Положительное решение. Гос. патентного ведомства РУз от 24.10.2001 г. на изобретение IDP 2001 0812 / DF.

36. Шукурлаев К., Балтабаев У.А., Закиров А.У. Противовос-  
алительное средство //Положительное решение. Гос. патентного ведомства  
РУз от 24.10.2001 г. на изобретение IDP 2001 0813 / DF.

37. Шукурлаев К.Ш., Аминов У.А. Модификация устройства для  
образования экспериментальных язв желудка // Рац. предложение. Удост.  
N 13 от 8.02.2002 г., выданное Ургенч. филиал. I-ТашГОСМИ.

38. Шукурлаев К.Ш., Аминов У.А. Модификация водяного плетизмо-  
метра для онкометрических измерений // Рац. предложение. Удост. N 16 от  
8.02.2002 г., выданное Ургенч. филиал. I-ТашГОСМИ.

**Қодир Шукурлаевнинг «Тиомочевина ва тиокарбамат унумларининг  
яллиғланишга қарши хоссаларини текшириш» мавзусидаги  
диссертация ишига  
ХУЛОСА**

**Таянч сўзлар:** ностероид яллиғланишга қарши воситалар, тиокарбамат унумлари, тиомочевина унумлари, 1,3-бис (n-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (УБ-421), N-(m-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина (БИК-15), бутадиион, индометацин, яллиғланишнинг экспериментал моделлари, яллиғланиш медиаторлари.

**Тадқиқот объектлари:** интакт ва яллиғланиш моделлари чақирилган ҳайвонлар – 670 та оқ сичқонлар, 1744 оқ каламушлар, 240 та қуёнлар ва 8 та мушуклар.

**Тадқиқот мақсади:** скрининг (саралаш) йўли билан танлаб олинган тиокарбаматнинг (УБ-421 шифрли) ҳамда тиомочевинанинг (БИК-15 шифрли) унумларининг яллиғланишга қарши, бошқа фармакологик, токсикологик хусусиятларини ўрганиш ва уларни тиббиёт амалиётида ишлатиш мумкинлигини асослаб бериш.

**Тадқиқотлар усули:** фармакологик, токсикологик, биохимик, патофизиологик, гистоморфологик.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** тиокарбамат ва тиомочевинанинг текширувдан ўтказилган 20 та янги унумларини кўпчилиги формалинли яллиғланишга қарши кучли таъсир қилиши, кам захарлилиги, шунингдек уларнинг фармакологик фаоллиги билан кимёвий тузилиш орасида узвий боғланиш борлиги биринчи мартаба аниқланган. Ушбу гуруҳ моддаларининг истиқболли бўлганлари УБ-421 ва БИК-15 - асептик (турли моделларда) ва иммунологик (адъювант) артритларни, ҳамда яллиғланишнинг экссудация ва пролиферация жараёнларини ривожланишини пасайтириш хусусиятлари бўйича ҳозирги вақтда қўлланиб келинаётган бутадииондан кучли ва индометацинга яқиндир. Янги препаратларнинг яллиғланиш медиаторларига (гистамин, серотонин, простогландин, кининлар) антогонизми, томирлар ошиб кетган ўтказувчанлигини, гиалуронидаза ферменти фаоллиги, липидлар переоксидланишининг сусайиши ва буйрак усти безининг пўстоқ қисми билан боғлиқ. Улар оғрикни қолдирувчи ва истимани пасайтирувчи хусусиятларга ҳам эгадирлар. УБ-421 ва БИК-15 препаратлари жуда кам захарли бўлиб, ҳазм йўллариининг шиллиқ пардаларини таъсирлантирмайди ва эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар кўрсатмайди. Бу жиҳатдан улар кўпчилик замонавий препаратлардан ижобий томонга фарқланади. Шуларга асосланиб тиомочевина ва тиокарбаматнинг унумларини ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг янги гуруҳи деб тавсифлаш мумкин.

**Амалий аҳамияти:** УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши юқори фаоллиги, жуда кам захарлилиги ва ўльцероген таъсир кўрсатмаслиги

сабабли янги ностероид яллиғланишга қарши восита сифатида тиббиёт амалиётида қўлланилиши мумкин.

УБ-421 препарати бўйича материаллар уни «Тиокарбамин» номи билан таблетка ҳолида янги яллиғланишга қарши восита сифатида қўллашга клиник синовлардан ўтказиш учун ЎзР ССВ Фармакологик қўмитасига топширилди (28.04.06 29/01-12-сонли хужжат).

**Қўлланилиш соҳаси:** соғлиқни сақлаш.

## **РЕЗЮМЕ**

**диссертации Шукурлаева Кадира на тему «Исследование противовоспалительных свойств производных тиомочевины и тиокарбамата» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.25 - фармакология**

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, производные тиокарбамата, производные тиомочевины, 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (УБ-421), N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина (БИК-15), бутадиион, индометацин, экспериментальные модели воспаления, медиаторы воспаления.

**Объект исследования:** экспериментальные животные – интактные и с экспериментальными моделями воспаления: 670 белых мышей, 1744 белых крыс, 240 кроликов и 8 кошек.

**Цель исследования:** изучить противовоспалительные и некоторые другие фармакологические свойства, а также токсичность новых производных тиокарбамата (шифр УБ-421) и тиомочевины (шифр БИК-15), отобранных после скрининговых исследований среди ряда соединений из этой группы и обосновать возможность использования их в условиях клиники.

**Методы исследования:** фармакологические, токсикологические, биохимические, патофизиологические, гистоморфологические.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые установлено, что среди 20 изученных новых производных тиокарбамата и тиомочевины большинство проявляют существенное противовоспалительное действие на модели формалинового отека. Выявлены некоторые взаимосвязи химического строения с противовоспалительным действием. Доказано, что 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (шифр УБ-421), N-(м-йодбензоил)-N<sup>1</sup>-метионил-тиомочевина (шифр БИК-15) обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляя как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспаления. По способности подавлять асептические (на различных моделях) и иммунологические (адьювантный) артриты, а также экссудативную и пролиферативную фазы воспаления УБ-421 и БИК-15 превосходят или соответствуют бутадииону и индометацину. Механизм противовоспалительного действия УБ-421 и БИК-15 является сложным и связан с их антагонизмом к медиаторам воспаления (гистамин, серотонин, простагландин, кинины), подавлением

повышенной проницаемости сосудов, активности гиалуронидазы, перекисного окисления липидов и связан с корой надпочечников. Препараты УБ-421 и БИК-15 обладают также болеутоляющим и жаропонижающим свойствами, имеют низкую токсичность, не раздражают слизистую пищеварительного тракта и не оказывают эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий. Все это позволяет охарактеризовать изученные производные тиомочевины и тиокарбамата как новые перспективные группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Практическая значимость:** высокая противовоспалительная активность и весьма низкая токсичность, отсутствие ulcerогенного действия позволяют предложить УБ-421 и БИК-15 для клинического применения в качестве новых нестероидных противовоспалительных средств.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** Материалы по препарату УБ-421 представлены в Фармакологический комитет МЗ РУз (№29/01-12 от 28.04.06г) для получения разрешения на клинические испытания в качестве нового противовоспалительного средства для перорального применения в виде таблеток. Приоритет проведенных исследований подтвержден 2 патентами РУз.

**Область применения:** здравоохранение.

## RESUME

**Of the thesis of Kadir Shukurlaev «The inquiry of anti-inflammatory properties of thiourea and thiocarbamate derivatives» on the academic degree competition of the Doctor of Medical sciences on the specialty 14.00.25 – pharmacology**

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, thiocarbamate derivatives, thiourea derivatives, 1,3-bis (n-chlorobenzoil-thiocarbamoil)-uracil (UB-421), N-(m-iodobenzoil)-N<sup>1</sup> – methionil-urea (BIK-15), butadion, indometacin, experimental models of inflammation, inflammation mediators.

**Subjects of the inquiry:** experimental animals – intact and with experimental models of inflammation: 670 white mice, 1744 white rats, 240 rabbits and 8 cats.

**Aim of the inquiry:** to study the anti-inflammatory and some other pharmacological properties, toxicity of the new thiocarbamate and thiourea derivatives (codes UB-421 and BIK-15, respectively), selected after the scrinning reseaches among the compounds of this group and to ground the possibility of their using in clinic.

**Methods of the inquiry:** pharmacological, toxicological, biochemical, patophysiological, histomorphological.

**The results achieved and their novelty:** first it was ascertained that the majority of the compounds among 20 new thiocarbamate and thiourea derivatives studied showed the considerable anti-inflammatiry action to the

experimental model of the formaline oedema. Some correlations between the chemical structure and anti-inflammatory action were revealed. It was proved that 1,3-bis (n-chlorobenzoil-thiocarbamoil)-uracil (UB-421) and N-(m-iodobenzoil)-N<sup>1</sup> – methionil-urea (BIK-15) possessed the considerable anti-inflammatory properties, suppressing both exudative and proliferative phases of inflammation. The suppressing action of UB-421 and BIK-15 to aseptic (on the different models) and immunological (adjuvant) arthritis, to exudative and proliferative phases of inflammation is more or similar to the action of butadion and indometacin. The mechanism of anti-inflammatory action of UB-421 and BIK-15 is complex and bonded with their antagonism to the inflammation mediators (histamine, serotonin, prostaglandin, kinins), and with the suppressing of the vascular hypermeability, hyaluronidase activity, peroxide oxidation of lipids, and with suprarenal glands cortex. UB-421 and BIK-15 preparations show analgesic and antipyretic action, they are low toxic, have no irritation to the mucous membrane of the digestive tract, and no embriotoxic, teratogenic and ulcerogenic action. All these properties characterize thiourea and thiocarbamate derivatives studied as a new perspective group of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Practical value:** thanking to the high anti-inflammatory action, low toxicity and the absence of ulcerogenic action, UB-421 and BIK-15 are offered for clinical using as new non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Degree of embed and economic efficiency:** the documents on the UB-421 preparation have submitted to the Pharmacological Committee of Public Health Ministry of the Republic of Uzbekistan (№29/01-12, 28.04.06) to obtain the permission on the clinical trials as a new non-steroidal anti-inflammatory drug for per oral administration in tablets. The priority of the researches studied is confirmed by 2 patents of the Republic of Uzbekistan.

**Sphere of usage:** Public health care

Муаллиф ушбу ишнинг бажарилишида кўрсатган мунтазам маслаҳатлари ва ёрдамлари учун Ўзбекистон Республикасида хизмат кўрсатган фан арбоби, тиббиёт фанлари доктори, профессор Узув Боқиевич Зокировга, тиббиёт фанлари доктори Моисей Ильич Айзиковга ва тиббиёт фанлари доктори, профессор Бахтиёр Аллаберганович Дўсчановга самимий миннатдорчилигини билдиради.