УДК: 616-092.9

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Джанаев Гайрат Юсупович – Ph.D., доцент
Азимов Журабек Шавкатжонович – студент
Зайдуллин Асад Шавкатович – студент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В настоящем исследовании изучалось влияние леводопы и бромокриптина по сравнению с диклофенаком натрия на особенности течения асептического воспаления, индуцированного декстраном, гистамином и каррагинаном. Было обнаружено, что изученные дофаминомиметики явно подавляют процесс экссудации при воздействии флогогенов различного механизма действия. Считается, что механизм антиэкссудативного действия агонистов дофаминовых рецепторов в значительной степени обусловлен их периферическим адреномиметическим эффектом, приводящим к сужению сосудов. В отдельной серии экспериментов с использованием методики "гранулема из ваты" было доказано антипролиферативное свойство агонистов дофаминовых рецепторов. Сделан вывод о том, что с точки зрения повышения эффективности фармакотерапии применение дофаминмиметиков в медицинской практике должно осуществляться с учетом их антиэкссудативных и антипролиферативных свойств.*

Ключевые слова: *дофаминомиметики, асептическое воспаление, декстран, гистамин, каррагинан, пролиферация.*

ASEPTIK YALLAG‘LANISH BORISHIGA DOFAMIN RETSEPTORLARI AGONISTLARINING TA’SIRI

Djanayev Gayrat Yusupovich – Ph.D., dotsent
Azimov Jo‘rabek Shavkatjon o‘gli – talaba
Zaydullin Asad Shavkatovich – talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu tadqiqotda levodopa va bromokriptinning dekstran, gistamin hamda karraginan yordamida chaqirilgan aseptik yallig‘lanish jarayoniga ta’siri natriy diklofenak bilan taqqoslanib o‘rganildi. Olingan natijalarga ko‘ra, o‘rganilgan dofaminomimetiklar turli mexanizmdagi fologogenlar ta’sirida ekssudatsiya jarayonini aniq ravishda susaytirishi aniqlangan. Dofamin retseptorlari agonistlarining antiekssudativ ta’siri asosan ularning periferik adrenomimetik xususiyati bilan, ya’ni tomirlar torayishiga olib kelishi bilan izohlanadi. “Paxta granulomasi” usuli qo‘llanilgan alohida tajriba seriyasida dofamin retseptorlari agonistlarining antiproliferativ xususiyati ham tasdiqlandi. Xulosa sifatida, farmakoterapiya samaradorligini oshirish nuqtai nazaridan, tibbiy amaliyotda dofaminomimetiklardan foydalanishda ularning antiekssudativ va antiproliferativ xususiyatlarini hisobga olish zarurligi ta’kidlandi.*

Kalit so‘zlar: *dofaminomimetiklar, aseptik yallig‘lanish, dekstran, gistamin, karraginan, proliferatsiya.*

THE EFFECT OF DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS ON THE COURSE OF ASEPTIC INFLAMMATION

Djanayev Gayrat Yusupovich – Ph.D., associate professor
Azimov Jurabek Shavkatjonovich – student
Zaydullin Asad Shavkatovich – student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This study examined the effects of levodopa and bromocriptine on aseptic inflammation induced by dextran, histamine, and carrageenan, comparing them with sodium diclofenac. The results showed that the investigated dopaminomimetics markedly inhibited the exudation process triggered by phlogogens with different mechanisms of action. The anti-exudative effect of dopamine receptor agonists is thought to be largely due to their peripheral adrenomimetic activity, which leads to vasoconstriction. In a separate experimental series using the “cotton granuloma” model, the antiproliferative properties of dopamine receptor agonists were also confirmed. It was concluded that, for improving the effectiveness of pharmacotherapy, the use of dopaminomimetics in medical practice should take into account their anti-exudative and antiproliferative properties.*

Keywords: *dopaminomimetics, aseptic inflammation, dextran, histamine, carrageenan, proliferation.*

Введение. Вегетативная нервная система способна оказывать модулирующее влияние на деятельность внутренних органов, используя одни и те же медиаторы. Это влияние проявляется в усилении или ослаблении интенсивности функционирования органов. Модуляция осуществляется, во-первых, за счёт электрофизиологических процессов, и во-вторых — посредством запуска биохимических реакций с участием вторичных медиаторов. Следует учитывать, что изменение соотношения активности симпатической и парасимпатической нервной системы в ряде случаев может служить пусковым механизмом развития различных воспалительных патологий. Несмотря на то, что влияние этих систем на воспалительные процессы изучено достаточно хорошо, роль дофаминергической системы в данном контексте остаётся недостаточно исследованной. Нейровоспаление играет ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона. В этой связи представляется важным изучить модулирующее действие препаратов, применяемых для лечения данной патологии и других экстрапирамидных нарушений. Из-за риска развития тяжёлых осложнений при несвоевременной диагностике и лечении заболеваний, в патогенезе которых решающую роль играет воспаление, такие заболевания относят к социально обусловленным, затрагивающим значительную часть общества. В связи с этим установление роли различных эндогенных, и особенно нейрогуморальных, процессов может стать одним из определяющих факторов, влияющих на течение и исход патологии. Так, в последние годы было показано модулирующее действие антидепрессантов [11], веществ, влияющих на холинергическую систему и на эфферентную иннервацию [6,9]. Однако значение дофаминергической системы в реализации провоспалительного действия флогогенов остаётся недостаточно изученным.

Цель данного исследования — выяснить патофизиологические особенности экссудативной и пролиферативной фаз воспалительного ответа под влиянием модулирующего действия агонистов дофаминовых рецепторов.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на половозрелых самцах аутбредных крыс массой 165–185 г, содержавшихся в стандартных условиях. В каждой группе было 6–7 животных. Антиэкссудативный эффект изучали на модели острого отёка задней лапы, вызванного субплантарным введением 0,1 мл декстрана, 0,1% гистамина или 1% карагенана [2,12]. За 2 часа до индукции воспаления препараты вводили внутрижелудочно: натрия диклофенак — 10 мг/кг, леводопа — 50 и 100 мг/кг (Teva), бромокриптин — 5 и 10 мг/кг (Gedeon Richter). Дозировки выбирали по литературным данным [3,21,22]. Контрольная группа получала эквивалентный объём дистиллированной воды.

Объём лапы измеряли через 60, 120, 180 и 240 минут с использованием плетизмометра (Ugo Basile Srl, Италия). Противовоспалительную активность (ПВА) рассчитывали по среднему увеличению объёма конечности.

Для оценки влияния препаратов на пролиферативную фазу применяли модель «гранулёмы из хлопкового тампона» у четырёх групп самцов. Стерильный тампон массой 10 мг имплантировали подкожно в межлопаточную область под общей эфирной анестезией. В течение 7 дней животным вводили натрия диклофенак (10 мг/кг), леводопу (50 мг/кг) и бромокриптин (5 мг/кг); контрольная группа получала воду. На 8-й день гранулематозную ткань иссекали, взвешивали, затем высушивали при 60 °C. Пролиферацию оценивали по разнице между сухой массой гранулёмы и массой тампона, экссудацию — по разнице между влажной и сухой массой [5,10].

Все процедуры выполняли согласно «Руководству по использованию экспериментальных животных» и Европейской конвенции ETS № 123. Статистическую обработку проводили в StatPlus 2009, значимыми считали различия при $p < 0,05$ ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Полученные экспериментальные данные показали, что в течение первого часа после введения декстрана объём конечности у крыс контрольной группы увеличивался на 132,9% по сравнению с исходными значениями. Повышенный отёчный ответ сохранялся в течение последующих двух часов, формируя фазу плато, после чего в более поздние сроки наблюдений отмечалось постепенное уменьшение выраженности отёка (см. Таблицу 1).

В идентичных условиях предварительное введение натрия диклофенака, леводопы и бромокриптина приводило к статистически значимому снижению выраженности воспалительного отёка лапы у крыс. Эти фармакологические препараты проявили заметную антиэкссудативную активность, эффективно замедляя прогрессирование воспалительного набухания тканей.

Таблица 1.

Антиэкссудативная активность диклофенака натрия, леводопы и бромокриптина в модели отека, вызванного декстраном

Группы	Доза мг/кг	Объем конечности, см³				
		Исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Контроль	-	0,85±0,02	1,98±0,05*	1,98±0,05*	1,72±0,05*	1,67±0,03*
Диклофенак	10	0,85±0,03	1,52±0,08*	1,37±0,07*	1,22±0,07*	1,12±0,06*
Леводопа	50	0,82±0,03	1,65±0,03*	1,54±0,05*	1,31±0,04*	1,29±0,09*
Леводопа	100	0,85±0,02	1,76±0,06*	1,66±0,06*	1,66±0,01*	1,12±0,02*
Бромокриптин	5	0,84±0,01	1,60±0,05*	1,54±0,04*	1,45±0,05*	1,27±0,05*
Бромокриптин	10	0,87±0,02	1,68±0,04*	1,63±0,04*	1,39±0,04*	1,24±0,03*

*Примечание: ** - статистически значимые различия по сравнению с исходными данными

Как видно из Таблицы 1, эффект натрия диклофенака проявлялся уже через один час после его введения: антиэкссудативная активность составляла 40,7%, и в последующие часы исследования она ещё более возрастала. Очевидно, что натрия диклофенак обладает выраженной противовоспалительной активностью (ПВА) в данной модели асептического воспаления. В отличие от него, в группе животных, получавших леводопу, антиэкссудативный эффект был менее выражен в начале эксперимента и усиливался позже. Так, снижение интенсивности отёка под действием препарата через 1 час составляло 26,5% и 19,5%, а через 2 часа — 36,3% и 28,3% при дозах 50 и 100 мг/кг соответственно. В последующие сроки наблюдения этот эффект усиливался, и к концу эксперимента значения ПВА достигали 43,7% и 67,1% соответственно. Аналогичные изменения наблюдались у животных, получавших профилактическое введение бромокриптина. Уже через один час от начала воспалительного процесса препарат значительно снижал выраженность отёка: увеличение объёма лапы по сравнению с исходными значениями составляло 190,5% и 193,1% при дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. В последующие часы наблюдений выраженность эффекта нарастала. Расчёт ПВА через один час после начала эксперимента составил 32,7% для дозы 5 мг/кг и 28,3% для дозы 10 мг/кг, повышаясь в дальнейшем до 48,8% и 54,9% соответственно. Хорошо известно, что развитие декстран-индуцированного отёка в течение первого часа и далее связано с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением медиаторов воспаления, таких как гистамин и серотонин. Эти медиаторы повышают проницаемость кровеносных сосудов, преимущественно венул и капилляров [7,8,12]. В связи с этим была проведена отдельная серия экспериментов, направленная на изучение влияния агонистов дофаминовых рецепторов на течение гистамин-индуцированного воспаления.

Результаты этой серии экспериментов показали, что подлантарное введение 0,1% раствора гистамина приводит к выраженному развитию экссудативного процесса, что проявляется значительным увеличением объёма лапы. Как видно из Таблицы 2, наибольшая степень отёка регистрировалась через 30 минут после введения флогогена — увеличение объёма конечности достигало 254,4% по сравнению с исходными значениями. Хотя в последующие периоды выраженность эффекта несколько снижалась, к концу первых суток наблюдения она всё ещё превышала исходный уровень более чем в два раза. Этот факт ещё раз подчёркивает ключевую роль гистамина в развитии экссудации, что связано прежде всего с его способностью увеличивать проницаемость сосудов [7,12,17].

Гистамин оказывает многостороннее действие: через Н1-рецепторы сосудов, бронхов и желудка он повышает сосудистую проницаемость, вызывает бронхоспазм, снижает артериальное давление и усиливает желудочную секрецию [5,10]. В очаге воспаления он появляется сразу после повреждения тканей, вызывая дилатацию микрососудов, повышение их проницаемости и раздражение болевых рецепторов. Его высвобождение связано с дегрануляцией тучных клеток, которые дополнительно синтезируют медиаторы из липидов мембраны — протеазы, протеогликаны, хемотаксические факторы, кинины, компоненты комплемента, эйкозаноиды, лейкотриены, PAF и др.

У животных, получавших натрия диклофенак профилактически, экссудация была значительно ниже на всех этапах: ПВА составляла 41% в ранний период и 38,3% через час, оставаясь сниженной до конца эксперимента. У крыс, получавших леводопу, ПВА находилась в пределах 33,5–47%. Несколько меньший эффект наблюдался при введении бромокриптина — 26,7–40,9%.

Результаты серии экспериментов показывают, что стимуляторы дофаминовых рецепторов предотвращают развитие экссудативной фазы асептического воспаления, индуцированного гистамином, и по антифлогогенной активности не уступают натрия диклофенаку. Эти данные подтверждают предыдущие наблюдения.

Предполагается, что агонисты дофаминовых рецепторов обладают антигистаминным эффектом, однако взаимодействие дофаминовых и гистаминовых рецепторов изучено недостаточно, поэтому антиэкссудативное действие, вероятно, связано в основном с их периферическим адреномиметическим влиянием. Полученные результаты указывают, что стимуляция дофаминергической системы препятствует экссудации, вызванной медиаторами острой фазы воспаления. Учитывая ключевое значение кининов и простагландинов, особый интерес представляет изучение экссудативной фазы асептического воспаления, индуцированного карагенином, в котором выделяют ранний период (кинины) и поздний — с ведущей ролью простагландинов [4,12,20].

Таблица 2.

Влияние леводопы, бромокриптина и диклофенака натрия на течение асептического воспаления, вызванного гистамином

Группы	Объем конечности, см³					
	Исходный	30 минут	60 минут	120 минут	180 минут	240 минут
Контроль	0,69 ± 0,05	1,73±0,06*	1,62±0,05*	1,51±0,03*	1,42±0,04*	1,34±0,05*
Леводопа	0,61 ±0,02	1,31±0,07*	1,22±0,05*	1,12±0,06*	1,06±0,04*	0,97±0,07*
Бромокриптин	0,63 ±0,04	1,42 ±0,06*	1,30±0,07*	1,21±0,06*	1,11±0,07*	1,04±0,05*
Диклофенак натрия	0,64 ±0,03	1,26 ±0,08*	1,22±0,06*	1,01±0,07*	0,93±0,05*	0,88±0,07*

*Примечание: ** - статистически значимые различия по сравнению с исходными данными

Результаты этой серии экспериментов показали, что подкожное введение 1% раствора каррагинана приводило к постепенному увеличению объема лапы по сравнению с исходным уровнем, причем увеличение составило 63%, 87,7%, 113,7% и 95,9%, соответственно, через 1, 2, 3 и 4 часа после начала введения об эксперименте. Очевидно, что увеличение объема лап было заметно более выраженным на 3-м и 4-м часах по сравнению с более ранними этапами измерения. Профилактическое введение диклофенака натрия демонстрирует явный ингибирующий эффект на процесс экссудации. Мы обнаружили аналогичный эффект у крыс, которые ранее получали леводопу и бромокриптин. Расчет противовоспалительной активности исследуемых препаратов показал, что в первый час значение коэффициента ПВА составило 26,1%, 37,0% и 26,1%, а во второй - 40,6%, 42,2% и 35,9% соответственно у диклофенака натрия, леводопы и бромокриптина. Примечательно, что в последующие сроки значение ПВА последнего было несколько высоким и составило 50,6%, 47% и 42,2% через 3 часа, а также 52,9%, 58,6% и 50% через 4 часа соответственно. Полученные данные ясно показывают, что исследуемые препараты в большей степени подавляют простагландиновую фазу коррагенина. Таким образом, можно предположить, что в антифлагогенном действии агонистов дофаминовых рецепторов важное место занимает ингибирование процесса образования простагландинов. Противовоспалительный эффект диклофенака натрия обусловлен тем, что он подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, который регулирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины, медиатор воспаления [5,13,14].

Таблица 3.

Влияние диклофенака натрия, леводопы и бромокриптина на течение асептического воспаления, вызванного каррагинаном

Группы	Объем конечности, см³				
	Исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Контроль	0,73 ± 0,02	1,19 ±0,06*	1,37 ± 0,05*	1,56 ± 0,08*	1,43 ± 0,05 *
Леводопа	0,71 ± 0,03	1,05 ±0,04*	1,09 ± 0,03*	1,12± 0,04*	1,0 ± 0,04*
Бромокриптин	0,77 ± 0,02	1,06 ±0,06*	1,14 ± 0,05*	1,21 ± 0,04*	1,06 ± 0,05 *
Диклофенак натрия	0,80 ± 0,04	1,14 ±0,05*	1,21 ± 0,05*	1,28 ± 0,07*	1,15± 0,04*

*Примечание: ** - статистически значимые различия по сравнению с исходными данными

Помимо ингибирования простагландинов, у натрия диклофенака выявлены и другие механизмы действия. Экспериментально установлено, что он значительно подавляет миграцию лейкоцитов и модулирует цитокиновый баланс, снижая уровень интерлейкина-6 и повышая интерлейкин-10 [18], что уменьшает секрецию провоспалительных медиаторов. Кроме того, диклофенак снижает выработку свободных радикалов, что ослабляет воспаление и уменьшает повре-

ждение тканей [12,16]. На основании этих данных можно предположить, что предшественник дофамина снижает высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками и подавляет активность ферментов синтеза простагландинов и лейкотриенов. Поскольку леводопа превращается в дофамин с участием ДОФА-декарбоксилазы, обладающей адреномиметическим эффектом, вероятно, противовоспалительное действие препарата связано преимущественно с подавлением экссудативной фазы и периферическими адреномиметическими влияниями. Это важно учитывать при оптимизации терапии у пациентов с дефицитом дофаминергической системы.

Бромокриптин оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствует уменьшение отека лап, наблюдаемое у крыс в условиях асептического воспаления. Значения ПВА для бромокриптина существенно не отличаются от значений диклофенака натрия. Интересно, что при более низких дозах бромокриптин, по-видимому, проявляет более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с более высокими дозами. Этот наблюдаемый эффект, вероятно, может быть объяснен несколькими факторами. Во-первых, бромокриптин может снижать высвобождение гистамина и серотонина, повышающих сосудистую проницаемость; экссудативная фаза воспаления при действии декстрана связана именно с дегрануляцией тучных клеток и выделением этих медиаторов [7]. Во-вторых, препарат, вероятно, оказывает сосудосуживающее действие, нормализуя проницаемость сосудов. В-третьих, он может модулировать синтез и высвобождение интерлейкинов и других цитокинов. Наконец, учитывая роль простагландинов, можно предположить, что бромокриптин ингибирует их синтез или рецепторы, возможно, через влияние на циклооксигеназу — что согласуется с данными о негативном воздействии агонистов дофаминовых рецепторов на желудочный слизистый барьер. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью пациентам с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ [1].

Важно также отметить, что бромокриптин, широко используемый в клинической практике для лечения таких состояний, как паркинсонизм, мужской гипогонадизм, пролактинома, доброкачественные заболевания молочной железы и акромегалия, обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Эти эффекты следует учитывать при разработке схем фармакотерапии вышеупомянутых патологий.

Таким образом, активация дофаминовых рецепторов приводит к значительному снижению интенсивности образования отека при асептическом артрите, что подчеркивает роль активации дофаминовых рецепторов в модулировании воспалительной реакции. Изученные препараты, применяемые для лечения патологий, в патогенезе которых ведущую роль играет снижение функциональной активности дофаминовой системы, - леводопа и бромокриптин, обладают выраженным противовоспалительным действием. Установлено, что экссудативная стадия воспаления с повышенной проницаемостью различных капилляров заканчивается пролиферацией мезенхимальных клеток [9,10,12,15].

Таблица 4.

Влияние диклофенака, леводопы и бромокриптина на пролиферативную фазу воспаления у крыс

Группы	Доза, мг/кг	Влажная масса, мг	Сухая масса, мг	Разница, мг
Контроль	-	356,0±10,90	78,00±7,04	278,0±3,8
Леводопа	10	183,0±5,95*	51,10±6,01*	131,9±10,2*
Бромокриптин	50	218,7±26,07*	49,17±3,53*	169,5±22,5*
Контроль	5	229,3±20,16*	53,50±5,82*	175,8±14,3*

*Примечание: ** - статистически значимые различия по сравнению с исходными данными

Результаты отдельной серии экспериментов показали, что соединения, активирующие дофаминергическую систему, оказывают значительное влияние на интенсивность пролиферативных процессов. Как показано в данных, представленных в таблице № 4, лечение эталонным нестероидным противовоспалительным препаратом диклофенаком натрия привело к существенному снижению не только влажной массы “ватного тампона”, но и его сухой массы, что составило 48,6% и 34,5% соответственно, по сравнению с контрольной группой животных. Аналогичный эффект наблюдался у животных, которым вводили леводопу и бромокриптин. Данные в таблице № 4 также указывают на то, что наблюдаемые эффекты в этих группах незначительно отличались от тех, которые наблюдались у животных, получавших диклофенак натрия, хотя общая картина результатов оставалась неизменной.

Выводы. Таким образом, леводопа и бромокриптин, фармакологические препараты, обычно применяемые в клиническом лечении патологий, связанных с дисфункцией дофаминергической системы, проявляют выраженный противовоспалительный эффект в условиях асептического воспаления, вызванного флагогенами. Эти эффекты возникают благодаря раз-

личным механизмам действия, наблюдаемым в экспериментальной модели, которые проявляются в значительном уменьшении отека лап крыс. Как леводопа, так и бромокриптин заметно снижают интенсивность не только экссудативной, но и пролиферативной фаз воспалительной реакции. С точки зрения противовоспалительного действия агонисты дофаминовых рецепторов демонстрируют активность, сопоставимую с активностью эталонного нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия, без существенных различий в их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло, А. Т., Шабров, А. В. Современные лекарственные средства / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров. — Москва : OLMA Мед. Групп, 2007. — 798 с.
2. Венгеровский А.И., Буркова В.Н., Юдина Н.В., Яценкова А.И. Противовоспалительное, анальгезирующее действие полярных липидов пантов марала и торфа при экспериментальном воспалении // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 6. С. 31–35.
3. Каратеев А.Е. Критерии безопасности нестероидных противовоспалительных средств // Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 1. С. 74–80.
4. Конг Хонг Хань, Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. Моделирование воспалительного отёка: взаимозаменяемы ли модели? // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 7. С. 24–31.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
6. Нежинская Г.И., Владыкин А.Л., Сапронов Н.С. Эффекты модуляции холинергической системы при воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71, № 2. С. 65–69.
7. Порядина, Г. В. Воспалительные медиаторы: метод. пособие / Г. В. Порядина. — Москва, 2006. — 22 с.
8. Савохина, М. В. Противовоспалительная активность метакрукса / М. В. Савохина // Медицина сегодня и завтра. — 2007. — № 3. — С. 16–20.
9. Скрухин Е.Г., Хмелевская Е.С., Першина О.В. и др. Механизмы противовоспалительного и антифибротического действия силпатолитика при токсическом пневмофиброзе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153, № 5. С. 590–595.
10. Талалаева О.С., Мищенко Н.П., Брюханов В.М. и др. Влияние гистохрома на экссудативную и пролиферативную фазы экспериментального воспаления // Бюллетень СО РАМН. 2012. Т. 32, № 4. С. 28–31.
11. Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. Противовоспалительные свойства антидепрессантов (обзор результатов экспериментальных исследований) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 11. С. 38–43.
12. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Мавлянов Ш.Р. Противовоспалительная активность смеси экстрактов лекарственных растений: монография. Ташкент, 2022. 215 с.
13. Giuliano F, Warner TD. Ex vivo assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Pharmacol. 1999 Apr;126(8):1824-30. doi: 10.1038/sj.bjp.0702518. PMID: 10372826; PMCID: PMC1565969.
14. Kamilov Kh., Abraeva Z., Yusupova S., Djanaev G. Development of composition and technology of antidiabetic tablets based on medicinal plants // BIO Web of Conferences. 2024. Vol. 149. 01047.
15. Kamilov Kh. et al. Development of composition and technology of antidiabetic tablets based on medicinal plants BIO Web Conf., 149 (2024) 01047 DOI: https://doi.org/10.1051/bioconf/202414901047
16. Karam-Allah S., Mahmood H., Jawad et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), free radicals and reactive oxygen species (ROS): a review of literature // Medical Journal of Basrah University. 2009. Vol. 27, № 1. P. 46–53.
17. Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh. Investigation of the influence of medical colletion containing flavonoids on the course of histamine-induced inflammation// Scientific journal “Fundamentalis Scientiam”.- 2018.-№21.- p.45-47.
18. Mahdy A.M., Galley H.F., Adbel-Wahed M.A. et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery // British Journal of Anaesthesia. 2002. Vol. 88, № 6. P. 797–802.
19. Mantovani A., Garlanada C., Locati M. et al. Regulatory pathways in inflammation // Autoimmunity Reviews. 2007. Vol. 7. P. 8–11.
20. Necas J., Bartošíková L. Carrageenan: a review // Veterinarni Medicina. 2013. Vol. 58, № 4. P. 187–205.
21. Park H.J., Joo H.S., Kim Y.H. et al. Anti-allodynic effects of Levodopa in neuropathic rats // Yonsei Medical Journal. 2013. Vol. 54, № 2. P. 330–335.
22. Sharifkhodaei Z., Naghdi N., Oryan Sh. Interaction between dopaminergic and angiotensinergic systems on thirst in adult male rats // Neuroscience & Medicine. 2012. № 3. P. 75–82.