QO‘QON DAVLAT PEDAGOGIKA INSTITUTI ILMIY XABARLARI
(2026-yil 8-son)

TABIIY FANLAR

NATURAL SCIENCES

https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i08.033

UDK 57.08:615.9:616-056.3

C-4 KOMPOZITSIYASINING ALLERGENLIK VA SENSIBILIZATSIYALOVCHI XUSUSIYATLARINI IN VIVO SHAROITDA EKSPERIMENTAL BAHOLASH

Mahmudov Lazizbek Umarjonovich.,
Yakubova Rana Abdrimovna., Tagayalieva Nigora Abdunabiyevna.
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akademik O. S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda C-4 kompozitsiyasining in vivo tajriba sharoitida allergenlik va sensibilizatsiyalovchi xususiyatlari kompazisiyani baholandi. Tadqiqotning asosiy yo‘nalishi preparatni takroriy yuborish fonida organizmda mahalliy va umumiy yuqori sezuvchanlik reaksiyalarining shakllanish ehtimolini aniqlashga qaratildi. Tajriba davomida eksperimental hayvonlarda C-4 kompozitsiyasiga nisbatan sensibilizatsiya belgilari, allergik javob reaksiyalarining namoyon bo‘lishi, umumiy fiziologik holat hamda preparat yuborilgan sohadagi mahalliy o‘zgarishlar kuzatildi. Olingan natijalar asosida C-4 kompozitsiyasining allergenlik potensiali va takroriy qo‘llashdagi xavfsizlik profili tavsiflandi. Mazkur tadqiqot natijalari C-4 kompozitsiyasining farmakologik va toksikologik xavfsizligini har tomonlama baholash, shuningdek, uni keyingi eksperimental hamda klinik tadqiqotlarga tavsiya etish uchun muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Kalit so‘zlar: C-4 kompozitsiyasi, allergenlik, sensibilizatsiya, yuqori sezuvchanlik reaksiyalari, xavfsizlik in vivo tadqiqot baholash.

Аннотация. В настоящем исследовании комплексно оценены аллергенные и сенсибилизирующие свойства композиции С-4 в условиях эксперимента in vivo. Основное направление исследования было направлено на определение вероятности формирования местных и системных реакций гиперчувствительности организма на фоне повторного введения препарата. В ходе эксперимента у лабораторных животных оценивали признаки сенсибилизации к композиции С-4, проявления аллергических реакций, общее физиологическое состояние, а также местные изменения в области введения препарата. На основании полученных результатов были охарактеризованы аллергенный потенциал композиции С-4 и профиль её безопасности при повторном применении. Результаты данного исследования служат важной научной основой для всесторонней оценки фармакологической и токсикологической безопасности

композиции С-4, а также для обоснования возможности её дальнейшего экспериментального и клинического изучения.
Ключевые слова: композиция С-4, аллергенность, сенсибилизация, реакции гиперчувствительности, безопасность, исследования in vivo, оценка безопасности.
Abstract. This study comprehensively evaluated the allergenic and sensitizing properties of the C-4 composition under in vivo experimental conditions. The main objective of the study was to determine the likelihood of local and systemic hypersensitivity reactions developing in the organism following repeated administration of the preparation. During the experiment, laboratory animals were monitored for signs of sensitization to the C-4 composition, manifestations of allergic reactions, general physiological condition, as well as local changes at the site of administration. Based on the obtained results, the allergenic potential of the C-4 composition and its safety profile following repeated administration were characterized. The findings of this study provide an important scientific basis for a comprehensive assessment of the pharmacological and toxicological safety of the C-4 composition, as well as for supporting its further experimental and clinical investigation.
Keywords: C-4 composition, allergenicity, sensitization, hypersensitivity reactions, safety, in vivo study, safety assessment.

Kirish. Yangi farmakologik vositalarni yaratish jarayonida ularning terapevtik samaradorligi bilan bir qatorda, organizm uchun xavfsizligini har tomonlama baholash muhim ahamiyatga ega. Dori vositalarining klinik amaliyotga joriy etilishidan oldingi toksikologik tadqiqotlar tarkibida umumiy toksiklik, genotoksiklik, reproduktiv toksiklik, immunotoksiklik hamda allergenlik xususiyatlarini aniqlash asosiy bosqichlardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, preparatning takroriy yoki uzoq muddat qo‘llanishi natijasida organizmda sensibilizatsiya rivojlanishi va turli darajadagi yuqori sezuvchanlik reaksiyalarining yuzaga kelishi uning klinik qo‘llanilishini cheklashi mumkin.

Ularning bir kompozitsiya tarkibida birlashtirilishi farmakologik samaradorlikning oshishiga xizmat qilishi mumkin, biroq tarkibiy qismlar o‘rtasidagi molekulyar o‘zaro ta’sir natijasida kompozitsiyaning immunologik xavfsizlik xususiyatlari ham o‘zgarishi ehtimoldan xoli emas. Ko‘p komponentli farmakologik kompozitsiyalarni qo‘llashda faol moddalarning o‘zi, ularning metabolitlari yoki organizm oqsillari bilan hosil qilgan komplekslari antigenlik xususiyatini namoyon qilishi mumkin. Natijada immunokompetent hujayralarning faollashuvi, antitana hosil bo‘lishi, mediatorlarning ajralishi va organizmning takroriy yuborilishga nisbatan yuqori sezuvchanligi rivojlanishi mumkin.

Allergik reaksiyalar immun tizimining muayyan moddaga nisbatan ortiqcha va nomutanosib javobi natijasida shakllanib, tezkor yoki kechikkan tipdagi yuqori sezuvchanlik ko‘rinishida namoyon bo‘lishi mumkin. Bunday reaksiyalar teri qizarishi, shish, qichishish, tana haroratining o‘zgarishi, nafas olish buzilishlari, gematologik ko‘rsatkichlarning siljishi va og‘ir holatlarda anafilaktik reaksiyalar bilan kechishi ehtimoli mavjud. Shu sababli yangi farmakologik kompozitsiyalarning allergenlik va sensibilizatsiyalovchi potensialini tajriba sharoitida aniqlash ularning xavfsizlik profilini shakllantirishda muhim o‘rin tutadi.

Barcha potensial dori vositalari allergenlik xususiyatlarini o‘rganishdan o‘tkazilishi lozim, bu esa biologik faolligi yuqori bo‘lgan dori preparatlariga qo‘yiladigan zamonaviy xavfsizlik talablaridan kelib chiqadi. Allergenlik xususiyati deganda, moddaning organizmga kiritilganda immunologik mexanizmlar asosida yuqori sezuvchanlikni chaqirish qobiliyati tushuniladi. Sensibilizatsiya usuliga hamda irritatsion dozani qo‘llash joyiga bog‘liq holda allergik reaksiyalar tezkor tur (anafilaktik shok belgilari bilan) yoki kechikkan turda rivojlanishi mumkin.

Tadqiqotning maqsadi: C-4 kompozitsiyasining in vivo tajriba sharoitida allergenlik va sensibilizatsiyalovchi potensialini baholash, uning takroriy yuborilishi natijasida mahalliy hamda umumiy yuqori sezuvchanlik reaksiyalarining rivojlanish ehtimolini aniqlash xavfsizlik tavsiflashdan iborat.

Tadqiqot materiallari va usullari. Anafilaktik shok modeli.

Tajriba uchun tana vazni 480±20 g bo‘lgan 25 ta dengiz cho‘chqasi tanlab olindi va ular 5 ta guruhga (har birida 5 tadan) ajratildi. Hayvonlarga C-4 kompozisiyasidan 8,0 va 80,0 mg/kg dozalarida yuborildi. Birinchi doza terapevtik, ikkinchisi esa undan 10 baravar yuqori bo‘lib, mos ravishda 1- va 2-guruhlarni tashkil etdi [3,4].

Sensibilizatsiya quyidagi sxema asosida amalga oshirildi:

— birinchi in’eksiya teri ostiga,

— keyingi ikki in’eksiya har ikki kunda bir marta son mushagiga.

Ruxsat beruvchi (provokatsion) in’eksiya sensibilizatsiyadan 21-kun o‘tgach qorin bo‘shlig‘iga 24,0 va 240,0 mg/kg dozada (boshlang‘ich dozadan 3 baravar yuqori) yuborildi.

Ruxsat beruvchi in’eksiyadan so‘ng hayvonlar 30 daqiqa davomida kuzatildi. Anafilaktik reaksiyaning og‘irlik darajasi W.O. Weigll va boshq. (1960) shkalasi bo‘yicha baholandi [3,4].

burunning qisqa muddatli qashilishi, junlarning hurpayishi, tana haroratining kamida **1,0 C°** ga pasayishi; aniq ifodalangan tez-tez qashilish, yakka aksirishlar, tana haroratining pasayishi spazmatik yo‘tal, hayvonning yonboshlab yotishi, najas va siydik ajralishi;

nafas yo‘llari spazmi, tutqanoq sakrashlar, tirishishlar; hayvonlar odatda **5 daqiqa ichida nobud bo‘lgan.**

C-4 kompozisiyasini qorin bo‘shlig‘iga yuborilgandan keyingi anafilaksiya darajasi shokga tayyorlangan dengiz cho‘chqalari guruhi bilan taqqoslandi: ushbu guruhda ot zardobi 0,1 ml teri ostiga yuborilib, 3 hafta o‘tgach 0,3 ml ruxsat beruvchi doza kiritilganda 100 % hayvonlar nobud bo‘lgan (musbat nazorat, 3-guruh).

Bir vaqtning o‘zida, sensibilizatsiyalovchi in’eksiyalar o‘rniga fiziologik eritma yuborilgan hayvonlarga ham sinov moddasining ruxsat beruvchi dozasi kiritildi (manfiy nazorat, 4- va 5-guruhlar) [5,6].

Doza hisoblash: kalamushlar uchun terapevtik doza 10 mg/kg. Dengiz cho‘chqalari uchun:

10 mg/kg × 6/7 = 7,5 mg/kg.

Olingan natijalar. butun tajriba davomida hamda ruxsat beruvchi dozadan keyin tajriba va manfiy nazorat guruhlarida tana vazni va xulq-atvorda sezilarli o‘zgarishlar

aniqlanmadi olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan. Ruxsat beruvchi doza yuborilgandan 1 soat o‘tgach, terapevtik dozani olgan hayvonlarda tana haroratining ishonchsiz ravishda 0,4 °C ga, dozani 10 baravar oshirib olgan guruhda esa ishonchli ravishda 1,5 °C ga pasayishi qayd etildi. Xuddi shunday holat manfiy nazorat guruhlarida ham kuzatildi.

1-jadval.

Anafilaktik shok modeli sharoitida C-4 kompozisiyasining dengiz cho‘chqalari tana vazni, tana harorati va nobud bo‘lishiga ta’siri

Preparatlar, doza (mg/kg)	Preparatning ruxsat beruvchi dozas	Hayvonlar vazni, g		Tana harorati, C° *(boshlang‘ich holatga nisbatan farqi, C°)*				Hayvonlar nobud bo‘lishi
		Boshlang‘ich holat	21 kun	Boshlang‘ich tana harorati, °C	5 daqiqa	1 soat	4 soat	
C-4, 8,0 mg/kg	24 mg/kg	488±20	482±23	38,9±0,4	38,6±0,4 (-0,3)	38,4±0,4 (-0,5)	39,0±0,2 (0)	Yo’q
C-4, 80 mg/kg	80 mg/kg	544±24	603±25	38,9±0,4	38,6±0,4 (-0,3)	38,2±0,4 (-0,7)	39,0±0,2 (-0,1)	Yo’q
Suv, 0,1 ml	24 mg/kg	569±12	617±12	38,6±0,4	38,6±0,4 (0)	38,9±0,4 (+0,3)	38,5±0,4 (-0,1)	Yo’q
Suv, 0,1 ml	80 mg/kg	555±12	482±12	38,9±0,4	38,5±0,4 (-0,4)	38,1±0,4 (-0,8)	38,5±0,4 (-0,4)	Yo’q
Ot zardobi, 0,1 ml (5 %)	0,3мл	425±12	436±12	39,5±0,4				++++

Shu tariqa, C-4 kompozisiyasining 8,0 mg/kg va 80,0 mg/kg dozalarida anafilaktik shok chaqirmaydi. Ruxsat beruvchi doza yuborilgandan 1 soat o‘tgach tana haroratining pasayishi, ehtimol, kompozisiyasining o‘ziga xos farmakologik ta’siri bilan bog‘liqdir.

Kechikkan turdagi yuqori sezuvchanlik reaksiyasi (GZT)

Tajriba uchun boshlang‘ich tana vazni 430±20 g bo‘lgan 24 ta dengiz cho‘chqasi tanlab olinib, 4 ta guruhga ajratildi (har bir guruhda 5 tadan). Tajriba guruhlaridagi hayvonlar bir martalik sensibilizatsiya qilindi: to‘rtta panja yostiqchasiga preparat Freydning to‘liq ad’yuvanti (FTA) bilan 1:1 nisbatda, 0,5 ml hajmda yuborildi [1,2].

C-4 C-4 kompozisiyasining 8,0 mg/kg va 80,0 mg/kg dozalarida qo‘llanildi (1- va 2-guruhlar). Nazorat guruhidagi hayvonlarga xuddi shu usulda FTA kiritildi (3- va 4-guruhlar). Tajribaning 21-kunida hayvonlarning orqa qismidagi jun qirqilgan teri maydoniga 0,05 ml hajmda preparatning ruxsat beruvchi dozasi intradermal tarzda yuborildi.

C-4 kompozisiyasining kiritilgandan 1, 6, 24 va 48 soat o‘tgach terining ijobiy reaksiya mavjudligi aniqlandi. Teri reaksiyasi teri sinamalari shkalasi bo‘yicha ballar asosida vizual baholandi.

2-jadvalda keltirilgan ma’lumotlardan ko‘rinib turibdiki, C-4 kompozisiyasining 8,0 mg/kg va 120,0 mg/kg dozalarida ruxsat beruvchi doza yuborilgandan 4 va 24 soat o‘tgach ham dengiz cho‘chqalarining jun qirqilgan teri maydonida hech qanday reaksiyani chaqirmadi.

2-jadval.

C-4 kompozisiyasining allergen ta’sirini baholash uchun teri sinamalari shkalasi (ballar bo‘yicha)

Reaksiya tavsifi	Ballar bo‘yicha baholash	C-4 kompozisiyasining dozalari (mg/kg)	
		8,0	80,0
Eritema va infiltrat (shish) hosil bo‘lishi			
Eritema yo‘q	0	0	0
Juda kuchsiz eritema (zo‘rg‘a seziladi)	1		
Sezilarli eritema	2		
O‘rtacha darajadagi eritema	3		
Yaqqol ifodalangan eritema (yorqin qizil rangda, infiltrat hosil bo‘lishi bilan)	4		
Shish (ödem) hosil bo‘lishi			
Shish yo‘q	0	0	0
Juda kuchsiz shish (zo‘rg‘a seziladi)	1		
Sezilarli shish	2		
O‘rtacha darajadagi shish	3		
O‘rtacha darajadagi shish	4		
Maksimal ballar soni	8	0	0

O‘tkazilgan tadqiqotlar natijalari shuni ko‘rsatdiki, C-4 kompozisiyasining terapevtik dozada hamda undan 10 baravar yuqori dozada qo‘llanganda kechikkan turdagi yuqori sezuvchanlik reaksiyasini (GZT) chaqirmaydi.

Teri ustiga aplikatsiya qilish usuli

Tajriba tana vazni 320±10 g bo‘lgan 10 ta dengiz cho‘chqasida o‘tkazildi, har bir guruhda 5 tadan hayvon bo‘ldi. Hayvonlarning tanasining yon sathida, gavdaning o‘rta qismiga yaqin joylashgan jun qirqilgan teri maydoniga 0,3 ml hajmda C-4 kompozisiyasining 0,1 % (1-guruh) va 1,0 % (2-guruh) li eritmalari (distillangan suvda tayyorlangan) surtilib borildi. C-4 kompozisiyasining 4 hafta davomida, haftasiga 5 marta qo‘llandi.

Teri reaksiyasi har kuni yuqorida keltirilgan teri sinamalari shkalasi bo‘yicha baholandi. Ushbu tajriba moddaning dozaga bog‘liq holda noallergik kontakt dermatit chaqirish xavfini aniqlash imkonini beradi. C-4 kompozisiyasining sensibilizatsiyalovchi ta’siri 20 martalik takroriy teri aplikatsiyalari orqali baholandi.

Birinchi testlash 10 aplikatsiyadan so‘ng o‘tkazildi va manfiy natija qayd etilgach, aplikatsiyalar soni 20 tagacha yetkazildi. C-4 kompozisiyasining 0,1 % va 1,0 % konsentratsiyalarda butun tajriba davomida (20 aplikatsiya) dengiz cho‘chqalari terisida hech qanday reaksiya chaqirmadi.

Shu tariqa, C-4 kompozisiyasining noallergik kontakt dermatit chaqirish qobiliyatiga ega emas.

Xulosa. C-4 kompozisiyasining 0,1 % va 1,0 % konsentratsiyalarda teriga mahalliy qo‘llanganda qo‘zg‘atuvchi ta’sir ko‘rsatmaydi, noallergik kontakt dermatit chaqirmaydi; dengiz cho‘chqalariga 8 va 80 mg/kg dozada yuborilganda anafilaktik shok va kechikkan

turdagi yuqori sezuvchanlik reaksiyasini keltirib chiqarmaydi. Demak, C-4 kompozisiyasining mahalliy qo‘zg‘atuvchi va allergen ta’sirga ega emas.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010. Official Journal of the European Union, L 276/33- L276/79

2. *Руководство по проведению доклинических исследований* лекарственных средств. Часть первая /Под ред. А.Н. *Миронова. М*.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

3. OECD (2001) Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure No 420.

4. ICH harmonised tripartite guideline guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. S2(r1). Current *Step 4* version dated 9 November 2011.

5. ГОСТ Р 57146—2016 Лекарственные средства. для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ (ЮН S1A:1995, Guideline on need for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD) (S1B:1997, Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD) (S1C(R2):2008, Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, MOD.

6. Дыбан А.П. и др. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. М. - 1986.- с. 62