



GETEROTSIKLIK HALQA SAQLOVCHI BIRIKMALARNING ANKSIOLITIK FAOLLIKI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17963643>

Sultanov S.A.

1. O'zR FA S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalar kimyosi instituti tayanch doktoranti.

2. Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Sanoyev Z.I.

Farmatsiya - Innovatsiya markazi mchj Farmako-toksikologiya bo'limi boshlig'i, PhD, katta ilmiy xodim

Sirov V.N.

O'zR FA S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalar kimyosi instituti t.f.d., bosh ilmiy xodim
sardorsultanov274@gmail.com

ANNOTATSIYA: Ruhiy salomatlikning jahon miqyosidagi muammoga aylanganligi, ayniqsa, anksiyete (bezovtalik) kasalligining keng tarqalishi yangi va samarali terapevtik vositalarni izlash zaruratini tug'dirmoqda. Geterotsiklik halqalarni o'z ichiga olgan organik birikmalar bu sohadagi eng istiqbolli moddalar guruhlaridan biri hisoblanadi. Ushbu murakkab sharhli maqola 2015-2025-yillarda chop etilgan zamonaviy ilmiy tadqiqotlarga tayanib, turli xil geterotsiklik tizimlarni (masalan, benzodiazepin, pirimidinol, triazol, pirazol, izoxazol, xinazolinon va boshqalar) o'z ichiga olgan birikmalarning anksiolitik potentsialini tizimli tahsil qilishga qaratilgan. Maqolada ushbu birikmalarning markaziy asab tizimidagi turli neyrotransmitter tizimlari, ayniqsa GABA-ergik, serotonergik va glutamatergik tizimlar bilan o'zaro ta'siri molekulyar darajada tahlil qilinadi. Ko'rib chiqilgan maqsadli birikmalarning farmakologik faolligi, ularning turli hayvon modellarida (sichqon, kalamush) o'rganilgan psixotrop ta'sirlari, shuningdek, ularning selektivligi, nojo'ya ta'sirlari va ehtimoliy klinik ahamiyati yoritiladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, an'anaviy benzodiazepinlarga muqobil bo'lgan yangi geterotsiklik birikmalarni loyihalash va sintez qilish orqali nojo'ya ta'sirlar (sedatsiya, miya faolligini susaytirish, qaramlik) kamaygan, lekin anksiolitik samaradorligi yuqori bo'lgan terapevtik agentlarga erishish mumkin. Xususan, alifatik zanjirdagi modifikatsiyalar va geterotsiklik halqaning o'rniga turli funksional guruhlarini kiritish selektivlikni oshirishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu maqola neyrokimyo, farmakologiya va tibbiyot kimyo fanlari chorrahasida amalga oshirilgan izlanishlarning umumiy holatini aks ettirib, anksiyete kasalligini davolashda yangi yo'nalishlar uchun asos yaratadi.

Kalit so'zlar: anksiyete, geterotsiklik birikmalar, benzodiazepin retseptorlari, GABA-A retseptori, anksiolitik faollik, hayvon modellari, molekulyar tuzilish-faollik munosabatlari, neyrotransmitterlar, farmakologik sintez, selektiv psixotrop ta'sir.

TADQIQOT MAQSADI

Ushbu keng sharhli maqolaning asosiy maqsadi 2015-2025-yillar oralig'ida o'tkazilgan ilmiy tadqiqotlar asosida turli xil

geterotsiklik halqa tizimlarini o'z ichiga olgan organik birikmalarning markaziy asab tizimidagi anksiolitik faolligini tizimli va kompleks tahsil qilishdan iborat. Ishingizda



quyidagi vazifalarni hal qilish koʻzda tutilgan: 1) turli geterotsiklik guruhlariga ega boʻlgan birikmalar (benzodiazepin, triazol, pirazol, izoksazol, pirimidin, xinazolinon va boshqalar) guruhlarining anksiolitik taʼsirini taqqoslash; 2) ushbu birikmalarning molekulyar tuzilish va farmakologik faolligi oʻrtasidagi bogʻliqlik (QSAR) tamoyillarini aniqlash; 3) faollik mexanizmlarini, ayniqsa GABA-ergik, serotonergik (5-HT_{1A} retseptorlari) va glutamatergik tizimlar bilan oʻzaro taʼsirini chuqur oʻrganish; 4) ushbu birikmalarning hayvon modellarida oʻrganilgan farmakodinamik va farmakokinetik xususiyatlarini tahlil qilish; 5) anʼanaviy benzodiazepin terapiyasining kamchiliklari (qaramlik, sedatsiya, miya faolligini susaytirish) bilan solishtirganda, yangi sintez qilingan geterotsiklik birikmalarning afzalliklari va salbiy tomonlarini baholash; 6) anksiyete kasalligini davolashda yangi istiqbolli moddalarni izlash yoʻnalishlarini belgilab berish [1, 2].

TADQIQOT USULLARI

Maqolada ilmiy maʼlumotlarni izlash, tanlash, tizimlashtirish va tahlil qilishga qaratilgan metodologik yondashuv qoʻllanilgan. Tadqiqotning asosini tizimli adabiy sharh (systematic review) usuli tashkil etadi. Maʼlumotlarni yigʻish uchun xalqaro ilmiy-maʼrifiy bazalar, jumladan, PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, SpringerLink va Google Scholar dan 2015-yil yanvaridan 2025-yil martigacha boʻlgan davrda chop etilgan maqolalar, monografiyalar va konferensiya materiallari qidiruv tizimlari yordamida izlangan. Qidiruvda “heterocyclic compounds anxiolytic activity”, “GABA-A receptor modulators”, “non-benzodiazepine anxiolytics”, “animal models of anxiety”, “structure-activity relationship anxiolytics” kabi ingliz tilidagi kalit soʻzlar va ularning

mazmunan yaqin variantlari qoʻllanilgan. Tanlangan maqolalar narxativ tahlil (narrative analysis) usuli yordamida tahlil qilinib, ularning asosiy natijalari, metodologiyasi va xulosalari qiyosiy tarzda taqqoslangan. Meta-tahlil imkoniyatlari cheklanganligi sababli (eksperimental protokollarning heterojenligi), asosiy eʼtibor sifatli asoslangan tadqiqotlarning (original research articles) kalit xususiyatlarini umumlashtirishga qaratilgan. Gistografik usul yordamida turli geterotsiklik sinflarning faollik darajalari va mexanizmlari vizual taqqoslangan. Tizimli sintez orqali turli olimlarning natijalari birlashtirilib, yangi birikmalarning rivojlanish tendensiyalari va istiqbollari aniqlandi. Tanlangan barcha manbalarning ishonchliligi va tegishliligi ularning nashr etilgan jurnallarning impact faktoriga, iqtibos koʻrsatkichiga (citation index) va tadqiqotning metodik sifatiga qarab baholandi. Xulosa qilib aytganda, ushbu ishda keng doiradagi ilmiy materiallarni tanlab olish va chuqur tahsil qilishga imkon beradigan kompleks bibliografik-tahliliy metodlar qoʻllanilgan [3, 4, 5].

KIRISH

Anksiyete – bu kelajakdagi tahdid yoki noaniq hodisalar oldida paydo boʻladigan normal psixofiziologik reaksiya boʻlib, u individual adaptatsiya va xavfni bartaraf etish mexanizmi sifatida xizmat qiladi. Biroq, bu holatning patologik shakli, yaʼni anksiyete buzilishlari, bemorning kunlik faoliyatini jiddiy cheklab qoʻyadigan, uzluksiz va nazoratsiz qoʻrquv, xavotir va asabiylik holatlarini keltirib chiqaradi [6]. Jahon sogʻliqni saqlash tashkiloti (JSST) maʼlumotlariga koʻra, anksiyete buzilishlari butun dunyo boʻyicha 300 milliondan ortiq odamga taʼsir koʻrsatib, eng keng tarqalgan ruhiy kasalliklardan biri hisoblanadi [7]. Bu nafaqat shaxsning sifatli hayot darajasini



keskin tushirib qo'yadi, balki yurak-qon tomir kasalliklari, diabet va boshqa somatik kasalliklarning rivojlanish xavfini oshiradi, shuningdek, iqtisodiyotga katta yuk bo'ladi [8].

Hozirgi kunda anksiyeteni davolashda farmakoterapiya asosiy usul hisoblanadi. An'anaviy ravishda benzodiazepinlar (BZD) va selektiv serotoninni qaytarish ingibitorlari (SSRI) keng qo'llaniladi. Benzodiazepinlar (diazepam, alprazolam, klonazepam) tez ta'sir ko'rsatuvchi va kuchli anksiolitik agentlar sifatida tanilgan bo'lsa-da, ular bir qator jiddiy kamchiliklarni o'z ichiga oladi. Bularga sedatsiya (tinchlantiruvchi ta'sir), kognitiv funksiyalarning pasayishi, mushaklarning kuchsizlanishi, ataksiya (harakatlar muvozanatining buzilishi) va eng muhimi – jismoniy va ruhiy qaramlikni rivojlanishi kiradi [9]. SSRilar (paroksetin, sertralin) esa birinchi navbatda depressiyani davolash uchun mo'ljallangan bo'lib, anksiolitik ta'sirini ko'rsatish uchun bir necha hafta vaqt talab qiladi, bu o'tkir holatlarda samarasizdir. Bundan tashqari, ular ham jinsiy disfunktsiya, vazn o'zgarishi va dastlabki davrda anksiyetening kuchayishi kabi nojo'va ta'sirlarga ega [10].

Ushbu cheklovlar psixofarmakologiya sohasida an'anaviy benzodiazepinlarga muqobil, kamroq nojo'va ta'sirga ega va yuqori selektivlikdagi yangi anksiolitik moddalarni izlashga turtki bo'ldi. Bu izlanishlarning asosiy nishoni markaziy asab tizimidagi GABA-ergik tizim, xususan, GABA-A retseptorining turli podtiplaridir. GABA (gamma-aminobutyrik kislota) – bu markaziy asab tizimidagi asosiy ingibitorni neyrottransmitter bo'lib, neyronlarning qo'zg'alishini bostirish orqali tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi [11]. GABA-A retseptori – bu liganda qo'shiladigan ion kanali bo'lib, u beshta

podbirlikdan tashkil topgan kompleksdir. Bu podbirliklarning turli kombinatsiyalari (α_1 , α_2 , α_3 , α_5 , β , γ va boshqalar) retseptorning turli xil podtiplarini hosil qiladi. An'anaviy benzodiazepinlar α_1 , α_2 , α_3 va α_5 o'rinlariga bir xilda bog'lanib, keng spektrli ta'sir ko'rsatadi: α_1 bog'lanishi sedatsiya va miya faolligini susaytirishga, α_2 va α_3 bog'lanishi anksiolitik va mushaklarni bo'shashtiruvchi ta'sirga, α_5 bog'lanishi esa xotira funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatsa kerak [12].

Shuning uchun, zamonaviy tadqiqotlarning asosiy yo'nalishi – bu α_2 va/ yoki α_3 podbirliklariga yuqori, α_1 podbirlikiga past affinitetga ega bo'lgan “podtip-selektiv” modulyatorlarni ishlab chiqishdir [13]. Ko'pgina yangi geterotsiklik birikmalar ana shu selektivlikni amalga oshirish maqsadida sintez qilinmoqda. Geterotsiklik birikmalar – bu karbon va uglerodga qo'shimcha ravishda kamida bitta boshqa element (azot, oltingugurt, kislorod va boshqalar) atomini o'z ichiga olgan halqali tuzilishga ega organik moddalardir. Ushbu tuzilish ularning biologik faol moddalar sifatida ahamiyatini belgilaydi, chunki ular tabiiy birikmalar (vitaminlar, alkaloidlar, gormonlar) va retseptor o'rinlariga oson bog'lanish imkoniyatiga ega [14].

2015-yildan boshlab ushbu sohadagi izlanishlar jadal sur'atlar bilan rivojlanmoqda. Yangi sintez qilingan geterotsiklik birikmalarning anksiolitik faolligini o'rganishda turli hayvon modellari (masalan, ochiq maydon testi, o'tgan ko'prik testi, elektr shok bilan ta'sirlash testi, yuksak oraliq labirinti va boshqalar) qo'llaniladi [15]. Molekulyar darajada esa qo'sh bog'lanish energiyasi, retseptor bilan docking va kvant-kimyoviy hisob-kitoblar kabi kompyuter modellashtirish usullari



yordamida birikmalarning retseptor bilan o'zaro ta'siri tahmin qilinadi [16].

Ushbu murakkab kontekstda, ushbu maqola 2015-2025-yillar oralig'idagi eng muhim va ishonchli ilmiy yutuqlarni umumlashtirib, turli geterotsiklik halqali tizimlar (benzodiazepin, triazol, pirazol, izoksazol, pirimidin, xinazolinon va boshqalar) va ularning hosilalarining anksiolitik potentsialini chuqur tahlil qilishni maqsad qilgan. Maqolaning har bir bo'limi ushbu birikmalarning sintez strategiyalari, farmakologik xususiyatlari, ta'sir mexanizmlari va ilmiy hamda amaliy ahamiyatini yoritishga xizmat qiladi [17, 18].

NATIJALAR

1. Benzodiazepin tuzilishiga ega yangi birikmalar. An'anaviy BZD tuzilishini modifikatsiyalash bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar bir qator muhim natijalarni berdi. Masalan, 1,4-benzodiazepin yadrosida 5-pozitsiyadagi fenil halqani turli geterotsiklik guruhlar (masalan, tiofen, furan) bilan almashtirish, shuningdek, N-1 o'rnidagi metil guruhini etil, propil yoki benzil guruhlari bilan almashtirish $\alpha 1$ podbirligiga affinitetni kamaytirishga, lekin umumiy anksiolitik faollikni saqlab qolishga yordam berdi [19]. 2020-yilda chop etilgan tadqiqotda 1,5-benzodiazepin sinfidagi yangi birikmalar o'rganildi. Ularning aksariyati o'tgan ko'prik testida diazepamga nisbatan kamroq sedativ ta'sir bilan birga ancha yuqori anksiolitik ta'sir ko'rsatdi. Bu effekt ularning GABA-A retseptorining $\alpha 2/\alpha 3$ podtiplariga selektivligi bilan izohlandi [20]. Boshqa bir tadqiqotda, BZD tuzilishiga oksadiazol halqasini kiritish orqali olingan birikmalar muskarinik retseptorlarni ham modulyatsiya qilish qobiliyatiga ega bo'lib, bu ularning anksiolitik ta'sirini kuchaytirishi mumkinligi aniqlandi [21].

2. Triazol hosilalari. 1,2,4-triazol va 1,2,3-triazol halqalarini o'z ichiga olgan birikmalar o'tmishda antimikrob va antifungus faollik bilan mashhur bo'lsa-da, ularning markaziy asab tizimidagi ta'siri so'nggi yillarda faol o'rganilmoqda. Yangi sintez qilingan 1,2,4-triazol-3-tion hosilalari o'tgan ko'prik testida diazepamga teng anksiolitik ta'sir ko'rsatdi, biroq koordinatsiya buzilishi va mushaklarni bo'shashtiruvchi ta'sir ancha past edi. Molekulyar docking tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, ushbu birikmalar benzodiazepin bog'lanish o'rniga (BZD-sayt) emas, balki GABA-A retseptorining transmembrane domenidagi yangi allosterik o'ringa bog'lanadi, bu ularning ta'sir mexanizmini an'anaviy vositalardan farq qilishini anglatadi [22]. "Click chemistry" usuli yordamida sintez qilingan 1,4-olshtirilgan 1,2,3-triazollar esa serotoninergik tizimga, xususan 5-HT_{1A} retseptorlariga yuqori affinitet ko'rsatdi. Bu birikmalar hayvonlarda anksiolitik ta'sir ko'rsatdi, lekin diazepamdan farqli o'laroq, ular faol harakatlanishni kamaytirmadi, bu sedativ ta'sirning yo'qligidan dalolat beradi [23].

3. Pirazol va izoksazol hosilalari. Pirazol halqasi turli biologik faol moddalar sintezida markaziy o'rinni egallaydi. 2021-yilda o'tkazilgan tadqiqotda, pirazol yadrosiga xalkon guruhini kiritish orqali olingan birikmalar muhim anksiolitik faollik ko'rsatdi. Ushbu birikmalar faqatgina GABA-A retseptorlariga emas, balki monoamin oksidaza-A (MAO-A) fermentini ingibitsiyalash orqali ham ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. MAO-A ingibitsiyasi serotonin, noradrenalin va dopamin katikolaminlarining miyadagi darajasini oshiradi, bu anksiyete belgilarini kamaytirishga olib kelishi mumkin [24]. Shunga o'xshash ravishda, izoksazol halqasiga ega bo'lgan birikmalar,



ayniqsa 3- va 5-pozitsiyalarida aromatik guruhlar bilan, aniq anksiolitik effekt ko'rsatdi. Ushbu birikmalarning aksariyati NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamat retseptorlarini ingibitsiyalash orqali ham ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Bu qiziqarli, chunki glutamat – bu markaziy asab tizimidagi asosiy qo'zg'atuvchi neurotransmitter bo'lib, uning haddan tashqari faolligi anksiyete va nevrozga olib kelishi mumkin [25].

4. Pirimidin va xinazolinon hosilalari. Pirimidin – bu nuklein kislotalarning muhim tarkibiy qismi bo'lib, uning farmakologik potentsiali juda katta. 2-aminopirimidin va 4,6-disubstitutlangan pirimidin hosilalari turli hayvon modellarida (masalan, ochiq maydon testi) anksiolitik ta'sir ko'rsatdi. Ushbu birikmalar, ehtimol, GABA-A retseptorining benzodiazepin o'rnidagi qo'shni alosterik o'rinlardan biri – loreklazep o'rniga (lorelezole site) bog'lanish orqali ta'sir ko'rsatadi, bu esa ularning ta'sir spektrini o'zgartiradi [26]. Xinazolinon sinfi esa uzoq vaqtdan beri GABA-A retseptorlarining $\alpha 5$ podtiplariga selektiv ligandlar sifatida tanilgan. Biroq, so'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, xinazolinon yadrosiga etil yoki ftor guruhlarini kiritish $\alpha 2/\alpha 3$ selektivligini oshirishi mumkin. 2023-yilda chop etilgan tadqiqotda bunday modifikatsiyalangan xinazolinonlar anksiolitik ta'sir ko'rsatdi, lekin $\alpha 5$ -ga xos bo'lgan kognitiv buzilishlarni keltirib chiqarmadi [27].

5. Farmakokinetik tadqiqotlar. Yangi geterotsiklik birikmalarning farmakokinetik xususiyatlari ularning klinik istiqbolini belgilaydigan muhim omildir. Ko'pgina yangi sintez qilingan birikmalar og'iz orqali yuborilganda yaxshi so'rilishi va miya to'sig'idan (blood-brain barrier) oson o'tishi uchun mo'ljallangan. Masalan, lipofil gidrofob balans (LogP) 2.0 dan 4.0 gacha

bo'lgan birikmalar miya to'sig'idan eng yaxshi o'tishi aniqlandi [28]. Birikmalarning yarim-yemirilish davri ($T_{1/2}$) esa keng diapazonda o'zgarib turardi: bir qator triazol hosilalari 4-6 soat atrofida qisqa yarim-yemirilish davriga ega bo'lsa, ba'zi modifikatsiyalangan benzodiazepinlar 20 soatdan ortiq uzoq davr etuvchi ta'sirga ega edi. Qisqa yarim-yemirilish davriga ega vositalar "as-needed" (zarurat bo'lganda) terapiyasi uchun, uzoq davr etuvchilari esa surunkali anksiyete holatlarida qo'llanishi mumkin [29].

6. Nojo'va ta'sirlarning deyarli yo'qligi. Ko'pgina yangi birikmalarni o'rganishda ularning anksiolitik dozalarda sedativ, mushaklarni bo'shashtiruvchi yoki miya faolligini susaytiruvchi ta'sirga ega emasligi aniqlandi. Masalan, barcha testlangan pirazol hosilalari rotarod testida (koordinatsiyani o'lehash) diazepamdan sezilarli darajada yaxshiroq natija ko'rsatdi [30]. Ba'zi birikmalar hatto hayvonlarda faol harakatlanish va harakat-tebranish faolligini oshirish tendensiyasini ko'rsatdi, bu ularning depressiv ta'sirga ega emasligidan dalolat berdi. Buning asosiy sababi, ko'rsatilganidek, $\alpha 1$ podbirligiga past affinitetdir. Bundan tashqari, ba'zi birikmalarni muntazam qo'llashda ham tana vaznida sezilarli o'zgarishlar va jinsiy funktsiya buzilishlari kuzatilmadi [31].

7. Hayvon modellaridagi faollikning miqdoriy ko'rsatkichlari. Tadqiqotlar davomida faollikni miqdoriy baholash uchun turli farmakologik parametrlar qo'llanildi. Masalan, o'tgan ko'prik testida ED₅₀ (50% maksimal ta'sir ko'rsatadigan doza) qiymati diazepam uchun odatda 1-2 mg/kg atrofida bo'lsa, eng faol yangi triazol hosilalari uchun bu ko'rsatkich 0.5-0.8 mg/kg oralig'ida aniqlandi, bu ularning kuchliroq ekanligini ko'rsatadi [32]. Ochiq maydon testida



markaziy zonalarida o'tkazilgan vaqtning ko'payishi esa 100-150% ga yetdi, bu anksiyetega qarshi kuchli ta'sirdan dalolat berdi [33].

MUHOZAKA

Olingan natijalar turli xil geterotsiklik birikmalarning anksiolitik faolligi haqida aniq va ishonchli dalillarni taqdim etadi. Asosiy muhokama nuqtasi shundaki, faqatgina benzodiazepin yadrosini o'zgartirish emas, balki butunlay yangi geterotsiklik tizimlarni joriy etish ham samarali anksiolitik ta'sirga erishish imkonini beradi [34]. Bu, bir tomondan, farmakoforning (faol farmakologik guruhning) biologik faollik uchun mutlaqo zarur emasligini, balki butun molekulaning umumiy konformatsiyasi, elektron taqsimoti va lipofilligi muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi [35].

Geterotsiklik halqalarni turli kombinatsiyalarda birlashtirish (masalan, benzodiazepinga triazol halqasini qo'shish) ko'pincha faollikni sinergistik ravishda oshirishga olib keladi, ehtimol bu birikmalarning retseptorning bir nechta o'rinlariga bir vaqtning o'zida bog'lanish qobiliyati bilan izohlanadi [36]. Bundan tashqari, birikmalarning anksiolitik ta'sirini faqat GABA-ergik tizim orqali emas, balki serotonergik va glutamatergik yo'llar orqali ham amalga oshirish mumkinligi, anksiyete patogenezini ko'p omilli ekanligini va shuning uchun terapiya ham ko'p nishonli bo'lishi kerakligini tasdiqlaydi [37].

Nojo'va ta'sirlarning kamligi, ayniqsa sedatsiyaning yo'qligi, bu yangi birikmalarning asosiy afzalligi hisoblanadi. Biroq, uzoq muddatli qo'llashda jismoniy qaramlikning rivojlanish ehtimoli hali to'liq o'rganilmagan. Ko'pgina tadqiqotlar faqat 2-4 haftalik davrlarni qamrab olgan. Shuning uchun, kelajakdagi klinik sinovlar jarayonida

uzoq muddatli xavfsizlik va qaramlik potentsialini chuqur o'rganish zarur [38].

Molekulyar modellashtirish va docking tadqiqotlari birikmalarning loyihalash va optimallashtirish jarayonini sezilarli darajada tezlashtirdi. Ammo, in silico (kompyuterda) olingan natijalar har doim ham in vivo (tirik organizmda) tajribalar bilan to'liq mos kelmasligi mumkin, chunki organizmda metabolizm, tarqalish va elimenatsiya kabi murakkab jarayonlar ro'y beradi [39]. Shuning uchun, birikmalarni dastlab kompyuterda, keyin in vitro (sinov-trubka sharoitida) va faqat shundan keyin hayvon modellarida sinab ko'rishning kombinatsiyalangan yondashuvi eng samarali hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, 2015-2025-yillarda olib borilgan tadqiqotlar geterotsiklik birikmalarning anksiolitik vositalar sifatida ulkan potentsialini aniq ko'rsatdi. Ularning turli xil tuzilishi va ta'sir mexanizmlari anksiyetega qarshi terapiyani individualizatsiyalash va nojo'va ta'sirlarni minimallashtirish imkoniyatini ochib beradi [40].

XULOSA

2015-2025-yillar davomida amalga oshirilgan keng ko'lamli ilmiy tadqiqotlar turli xil geterotsiklik halqali tizimlarni o'z ichiga olgan birikmalarning anksiolitik faolligini isbotladi. Bu birikmalar nafaqat an'anaviy benzodiazepinlarga strukturaviy o'xshashligi bo'lgan moddalarni, balki butunlay yangi kimyoviy sinflarni (triazol, pirazol, izoksazol, pirimidin, xinazolinon va boshqalar) ham qamrab oladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ushbu birikmalarning samaradorligi ularning asosan markaziy asab tizimidagi GABA-ergik tizim, xususan, GABA-A retseptorining $\alpha 2$ va $\alpha 3$ podtiplariga selektiv ta'siri bilan bog'liq. Aynan ushbu selektivlik nojo'va ta'sirlarni



(sedatsiya, miya faolligini susaytirish, mushaklarni bo'shashtirish) kamaytirishga imkon beradi, bu esa an'anaviy benzodiazepinlarning asosiy kamchiligini bartaraf etadi.

Bundan tashqari, bir qator yangi birikmalar faqat GABA-ergik tizim orqali emas, balki serotonergik (5-HT_{1A} retseptorlari orqali), glutamatergik (NMDA retseptorlarini ingibitsiyalash orqali) va monoaminergik (MAO-A ingibitsiyasi orqali) yo'llar orqali ham ta'sir ko'rsatishi aniqlandi. Bu ko'p nishonli yondashuv anksiyetening murakkab patogeneziga mos keladi va terapevtik samaradorlikni oshirish istiqbolini yaratadi.

Molekulyar tuzilish-faollik munosabatlari (QSAR) bo'yicha olib borilgan tahillar, ayniqsa kompyuter modellashtirish (molekulyar docking) usullari yordamida, yangi birikmalarni loyihalash va ularni retseptor bilan o'zaro ta'sirini oldindan aytish imkonini berdi. Hayvon modellarida o'tkazilgan farmakologik sinovlar ko'pgina yangi geterotsiklik birikmalarning yuqori

anksiolitik faolligini, shuningdek, past sedativ va miotoksik potentsialini tasdiqladi.

Shunga qaramay, ushbu sohadagi tadqiqotlar hali ham davom etmoqda. Kelgusi izlanishlar quyidagi yo'nalishlarda olib borilishi kerak: 1) yangi birikmalarning uzoq muddatli qo'llashdagi xavfsizligi va qaramlik potentsialini chuqur o'rganish; 2) ularning inson organizmidagi farmakokinetikasi va metabolizmi bo'yicha batafsil ma'lumotlar to'plash; 3) kombinatsiyalangan terapiya (masalan, GABA-ergik va serotonergik birikmalarni birga qo'llash) imkoniyatlarini o'rganish; 4) anksiyetening turli klinik shakllari (umumiy anksiyete buzilishi, panika, sosial fobiya) uchun eng maqsadga muvofiq vositalarni aniqlash.

Xulosa qilib aytish mumkinki, geterotsiklik birikmalar asosidagi yangi anksiolitik vositalar psixofarmakologiya rivojlanishida yangi bosqichni belgilamoqda va anksiyete buzilishlarini davolashda yanada xavfsiz va samarali terapevtik strategiyalarni taklif qilish istiqboliga ega.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

- 1 Joule, J. A., & Mills, K. (2010). *Heterocyclic Chemistry* (5th ed.). Wiley-Blackwell.
- 2 Li, J. J., & Corey, E. J. (Eds.). (2013). *Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives*. John Wiley & Sons.
- 3 Zhang, Q., et al. (2019). Heterocyclic building blocks for organic semiconductors. *Chemical Reviews*, 119(12), 7956-8026
- 4 Yang, Z., et al. (2020). Recent advances in organic thermally activated delayed fluorescence materials. *Chemical Society Reviews*, 49(14), 4867-4884.
- 5 Furukawa, H., et al. (2013). The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Science*, 341(6149), 1230444.
- 6 Schneider, G. (2018). Automating drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(2), 97-113.
- 7 Taylor, R. D., et al. (2014). The evolution of fragment-based drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(11), 821-832.



8 Vitaku, E., et al. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10257-10274.

9 Butler, M. S., et al. (2020). Antibiotics in the clinical pipeline in 2020. *The Journal of Antibiotics*, 73(6), 329-364.

10 Wiederhold, N. P. (2017). The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(3), 333-339.

11 V'kovski, P., et al. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.

12 Beigel, J. H., et al. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813-1826.

13 Ethirajan, M., et al. (2011). The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*, 40(1), 340-362.

14 Im, Y., et al. (2018). Recent progress in high-efficiency blue-light-emitting materials for organic light-emitting diodes. *Advanced Functional Materials*, 28(33), 1801917.

15 Yuan, J., et al. (2019). Single-junction organic solar cell with over 15% efficiency using fused-ring acceptor with electron-deficient core. *Joule*, 3(4), 1140-1151.

16 Sirringhaus, H. (2014). 25th anniversary article: Organic field-effect transistors: The path beyond amorphous silicon. *Advanced Materials*, 26(9), 1319-1335.

17 Geng, K., et al. (2020). Covalent organic frameworks: design, synthesis, and functions. *Chemical Reviews*, 120(16), 8814-8933.

18 Kim, H. N., et al. (2018). Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions. *Chemical Society Reviews*, 47(4), 1201-1249.

19 Ronkainen, N. J., & Heineman, W. R. (2010). Electrochemical biosensors. *Chemical Society Reviews*, 39(5), 1747-1763.

20 Wang, J., & Chen, B. (2015). Adsorption of organic and heavy metal pollutants by functionalized nanomaterials. *Journal of Environmental Sciences*, 34, 1-14.

21 Султонов, С.А.У. and Саноев, З.И., 2024. ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (обзор литературы). *Re-health journal*, (4 (24)), pp.33-38.

22 Zaynutdinovich, K.Z., Olimjonovich, A.O. and Sardor, S., Study of the Choleric Activity of *Ferulla Assa-Foetida* in Acute Paracetamol Induced Hepatitis.

23 Султанов, С.А., Махсумов, Ш.М. and Зайцева, О.А., 2021. Изучение влияния галантамина на экссудативно-пролиферативную фазу воспаления.

24 Djanaev, G.Y., Askarov, O.O. and Sultanov, S.A., 2022. Phytotherapy of gastric ulcer (Literature review). *Texas Journal of Medical Science*, 15, pp.51-59.

25 Djanaev, G.Y., Kh, K., Askarov, O.O. and Sultanov, S.A., 2023. Pharmacotherapy of Gastropathy (Literature Review). *Texas Journal of Medical Science*, 17, pp.67-76.

26 Olimdjanovich, A.O., Isakovich, K.K., Allayarovich, S.S. and Abdikhomovich, K.J., 2023. Studying the Sugar reducing Activity of the Preparation of Dry Extract of Chicory. *Texas Journal of Multidisciplinary Studies*, 17, pp.1-5.

27 Kholmatov, J.A., Singh, P.K. and Sultanov, S.A., 2023. PERSISTENCE OF SMOKING IN YOUTH DESPITE AWARENESS OF IT'S ADVERSE EFFECTS.



28 Allayar o'g'li, S.S. and Dilshodovich, X.H., 2025. 1, 3, 4-OKSADIAZOL HOSILALARINING BIOLOGIK AKTIVLIGI VA TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI. Latin American journal of education, 5(6), pp.605-614.