

ENDOGEN INTERFERON INDUKSIYA BO`LISHIDA ORGANIZMNING GIPOREAKTIVLIK HOLATI VA UNI BARTARAF ETISH USULLARI

V.K.Rametullaeva

Biologiya fani o'qituvchisi

“Nukus temurbeklar maktabi harbiy akademik-litsey” E-mail: venera@gmail.com

b.f.n. O.M. NAMOZOV

Toshkent davlat texnika universiteti, “Umumiy kimyo” kafedrasida dotsenti

E-mail: namozov.o@mail.ru

t.f.n.dots. M.J.Ayimbetov

Qoraqalpoq davlat universiteti, E-mail: maksetbay1969@gmail.com

Tayanch doktorant. S.A.Kazakhbaev

Qoraqalpoq davlat universiteti, E-mail: sapar_91.91@list.ru

Abstract: This article discusses the medicinal properties and activity of Gossypium and its physiologically active derivatives isolated from plants in relation to viral and other infectious diseases. The period of hyperactivity of drugs rometin and megoferon was analyzed. Gossypol and megosine have been comparatively studied in animals. It has been established that gossypol derivatives - rometin and megoferon induce interferon synthesis at a high rate (up to 512–1024 unit/milliliter) compared to gossypol and improve water solubility. To eliminate the refractory state in the body, it is advisable to combine the first inductor and the second inductor.

Резюме: В данной статье рассматриваются лечебные свойства и активность госсипиума и его физиологически активных производных, выделенных из растений, в отношении вирусных и других инфекционных заболеваний. Проанализирован период гиперактивности препаратов рометина и мегоферона. Госсипол и мегозин были сравнительно изучены на животных. Установлено, что производные госсипола - рометин и мегоферон индуцируют синтез интерферона с большей скоростью (до 512–1024 ед/мл) по сравнению с госсиполом и улучшают растворимость в воде. Для устранения рефрактерного состояния в организме целесообразно сочетать первый индуктор а второй раз комбинация другого индуктора.

Annotatsiya: Ushbu maqolada o'simliklardan ajratib olingan Gossipol va uning fiziologik faol hosila moddalarning virusli va boshqa yuqumli kasalliklarga qarshi dorivor xususiyatlari va organizmdagi foaligi tasiri o'rganilgan. Rometin va Megoferon preparatning giperaktivlik davri tahlil qilingan. Gossipol va Megosin moddalari Hayvonlar organizmida nisbatan taqqoslab o'rganilgan. Gossipolning hosilalari – Rometin va Megoferon preparatlari Gossipol preparatiga nisbatan interferon sintezini yuqori darajada (512–1024 birlik/ml gacha) induksiya qilishi, suvda erishi ham yaxshilanganligi aniqlangan. Organizmdagi refrakterlik holatini bartaraf qilish uchun birinchi bir induktorni, ikkinchi marotaba esa boshqa induktorni kombinatsiya qilib kiritish maqsadga muvofiq bo`lishi aniqlangan.

Keywords: virus, resistance, inductor, interferon, polyphenol, Gossypol, glycyrrhizic acid, Kagosel, Gozalidon, Rometin, Megoferon, hyporeactive, cell

Ключевые слова: вирус, резистент, индуктор, интерферон, полифенол, Госсипол, глицирризиновая кислота, Кагосел, Гозалидон, Рометин, Мегоферон, гипореактив, клетка

Kalit so'zlar: virus, rezistent, induktor, interferon polifenol, Gossipol, glisirrizin kislotasi, Kagosel, Gozalidon, Rometin, Megoferon, giporeaktiv, hujayra

O`simliklardan ajratib olingan yangi moddalar yoki ular asosida sintez qilingan hosilalarning virusli kasalliklarga qarshi biologik faolligini, shu moddalarning organizmda endogen interferon sintezini induksiya qilishi orqali aniqlash, shuningdek, turli hujayralarning viruslarga qarshi rezistentligini organizmga moddani turli usullar bilan kiritish orqali kuchaytirish kabi qonuniyatlarni tajriba yo`li bilan aniqlash katta ahamiyatga ega bo`lmoqda. Virusli infeksiyalarga qarshi dorivor moddalar qo`llanilishi natijasida organizmning viruslarga qarshi kurashish faolligi oshadi [1, 2].

O`simliklardan ajratib olinayotgan ko`pgina moddalar viruslarga qarshi faollikka ega bo`lishiga qaramasdan, ularning fizik-kimyoviy va biologik xossalarida ba'zi kamchiliklar kuzatiladi, jumladan, ular suvda yomon eriydi, mutagenlik, teratogenlik va oz bo`lsada organizm uchun zaharlilikni namoyon etadi [3]. O`simlik moddalari asosida ushbu kamchiliklardan holi bo`lgan, dorivor xususiyatga ega moddalar yaratish ustida olimlar tomonidan keng miqyosda ilmiy izlanishlar olib borilmoqda va bu tadqiqotlar o`z natijasini bermoqda. Natijada, suvda yaxshi eriydigan, biologik faolligi yuqori va organizm uchun deyarli zaharsiz bo`lgan moddalar – endogen interferon induktorlari yaratilmoqda [4, 5].

Gossipol (*Gossypium*) va uning fiziologik faol hosilalari asosida yaratilgan hamda ta'sir doirasi keng va biologik faolligi yuqori bo`lgan interferon induktorlari – Kagosel va Gozalidonlar yuqorida keltirgan fikrimizning to`g`riligini tasdiqlaydi [6, 7, 8]. Moddaning hujayralar bilan o`zaro ta'siri, fizikaviy muhitdagi konformasiyasi qanday bo`lishni va umuman, uning biologik faolligiga ta'sir etuvchi omillarni: funksional guruhlar, kimyoviy bog`lanishlar va shu kabi tuzilish xususiyatlarini aniqlash hozirgi kunda muhim bo`lib hisoblanmoqda.

O`simliklardan ajratib olingan fiziologik faol moddalarning virusli va boshqa yuqumli kasalliklarga qarshi dorivor xususiyatga egaligi adabiyotlardan ma'lum. Tibbiy davolashda keng doirada ta'sir ko`rsata oladigan, organizmga zaharli bo`lmagan polifenol tabiatli moddalar muhim ahamiyatga egadir [9, 10, 11].

Hozirgi paytda interferonning bir necha yuzlab turli-tuman kimyoviy tuzilishga ega bo`lgan induktorlari ma'lum. Ular yuqori va quyi molekulyar tabiiy va sintetik birikmalardan iboratdir. Bu moddalarning barchasi umumiy biokimyoviy xossaga ega bo`lib, hujayra kulturasida va tirik organizmda interferon hosil qila olishga moyilligi bor. Ko`plab quyi molekulyar induktorlarning biologik faolligi va kimyoviy tuzilishi orasida o`zaro bog`liqlik borligi va shuningdek, bu bog`liqlik hozirgacha to`liq aniqlanmaganligi olimlarda katta qiziqish uyg`otmoqda. Tabiiy va sintetik kimyoviy moddalar o`zlarining endogen interferon induksiya qila olish xossasini namoyon qilishi bilan davolashda keng qo`llashga yaroqli bo`lgan preparatlarga aylanishi mumkin.

Diqqatni ko`proq, o`simliklardan ajratib olingan quyi molekulyar birikmalar o`ziga tortmoqda [1]. Chunki bunday moddalar boshqa turdagi kimyoviy birikmalardan, kelib chiqishining tabiiyligi, antigen faolligi yo`qligi, oddiy kimyoviy tuzilishga ega bo`lib, biologik faolligi bilan kimyoviy tuzilishi orasidagi o`zaro bog`liqlikni aniqlash imkoni borligi va shunday qilib, tirik

organizm uchun zaharliligi kam, interferon sintezini induksiya qilishda yuqori faollikka ega bo'lgan, viruslarga qarshi faollikni namoyon eta oladigan yangidan-yangi induktorlarni yaratishda maqsadga muvofiqligi bilan ajralib turadi. Bunday induktorlar endogen interferon sintezini induksiya qila olishi bilan virusli va bakteriyali kasalliklarni davolashga nomzod dorivor moddalar hisoblanadi [4].

Tibbiy davolashda ishlatish uchun o'simliklardan ajratib olingan moddalar orasida quyi molekulyar polifenollar va ularning hosilalari bilan bir qatorda glisirrizin kislotaning hosilalari ham istiqbolli preparatlar bo'lib hisoblanadi [7, 12]. Ko'p sonli o'simlik moddalari orasidan alohida e'tiborga ega bo'lgani, polifenollar, ya'ni Gossipol hosilalari va shunga o'xshash birikmalar bo'lib, ular noyob kimyoviy tuzilishga egaligi, funksional guruhlarining ko'p (polifunksional)ligi, tautomer holatlarga osongina o'ta olishi va yuqori darajada reaksiyaga kirishuvchanligi, keng doirada: saraton kasalligida va viruslarga qarshi immunitetni modullovchi hamda shu kabi boshqa biologik ta'sirlar ko'rsatishda faollikka ega bo'lishini ta'minlaydi [13, 14].

Rometin preparati – Megosinning N–polivinilpirrolidon (PVP) (molekulyar massasi 8000±2000) bilan hosil qilgan kompleksi [15] hamda Megoferon, ya'ni Megosinning glisirrizin kislota bilan hosil qilgan kompleksining interferon sintezini induksiya qilish faolligi (titri) tajriba hayvonlari organizmida, oldindan ma'lum bo'lgan Gossipol va Megosin moddalariga nisbatan taqqoslab o'rganildi.

Tanlab olingan moddalarining asos va nazorat moddalarga nisbatan fizikaviy, kimyoviy xossalari va biologik faolligidagi farqi

Modda nomi (shifri)	Tarkibi	Molekulyar tavsifi	Interferon faolligi, birlik/millitr	Suvda eruvchanligi
Gossipol (asos modda)	2,2'-bis-(1,6,7-trigidroksi-3-metil-5-izopropil-8-formil)-naftalin	Quyi molekulyar	16–32	Amalda erimaydi
Megosin (nazorat modda)	2,2'-bis-(1,6,7-trigidroksi-3-metil-5-izopropil-8-metiniminoetan-sulfat-natriy)-naftalin		64–128	Kam eriydi
Megoferon (hosila modda)	2,2'-bis-(1,6,7-trigidroksi-3-metil-5-izopropil-8-metiniminoetan-sulfat-natriy)-naftalinning glisirrizin kislota bilan hosil qilgan kompleksi		512–1024	Yaxshi eriydi
Rometin (hosila modda)	2,2'-bis-(1,6,7-trigidroksi-3-metil-5-izopropil-8-metiniminoetan-sulfat-natriy)-naftalinning N–polivinilpirrolidon bilan hosil qilgan kompleksi	Yuqori molekulyar	1024	Yaxshi eriydi

Gossipolning hosilalari – Rometin va Megoferon preparatlari Gossipol preparatiga nisbatan interferon sintezini yuqori darajada (512–1024 bk/ml gacha) induksiya qildi, suvda erishi ham yaxshilandi.

Preparatlarning faollik ketma-ketligini quyidagicha ifodalashimiz mumkin:

Gossipol < Megosin < Rometin < Megoferon.

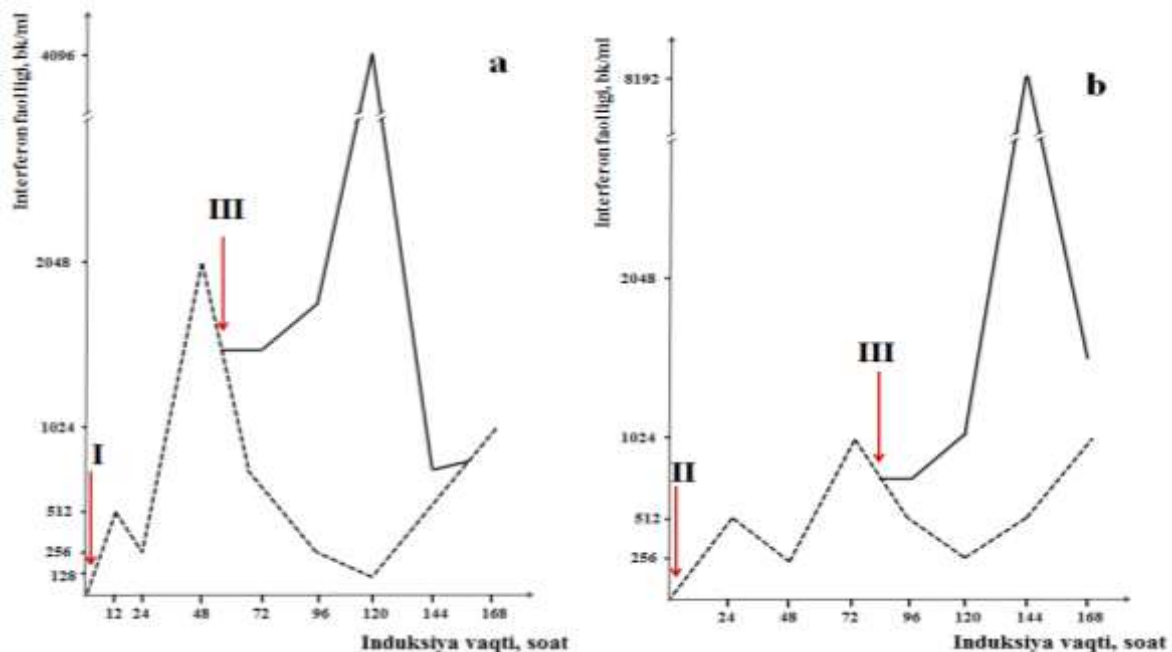
Induktorlarni tibbiy amaliyotda qo'llashdagi cheklanishlardan biri organizmning ma'lum induktorga nisbatan giporeaktivlik (refrakterlik) holati yuzaga kelishi, ya'ni organizmga yoki

hujayra kulturasiga preparatni takroran berishga javoban interferonning kam miqdorda hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi [16, 17, 18].

Organizmga giporeaktivlik holati yuzaga kelishi va uni bartaraf etishni o'rganish maqsadida sichqonlarning qorin bo'shlig'iga preparat 2, 3, 4, 5 va 6 kun oralig'i bilan ikki marotaba kiritildi. Ikkinchi kiritilgan miqdor organizmda giporeaktivlik holatini aniqlash uchun zond vazifasini bajardi.

Tadqiqot natijalari Rometin va Megoferon induktorlari ikki marotaba kiritilganda giporeaktivlik holatining o'sishi, induktor kiritilgandan keyin uchinchi kunga kelib boshlanishini ko'rsatdi. Shuni ta'kidlash joizki, bu induktorlar har kuni ko'p marotaba organizmga kiritilganda interferon hosil bo'lishidagi refrakterlikning o'sish dinamikasi, shu preparatni ikki marotaba kiritilgandagi interferon induksiyasiga javoban yuzaga kelgan dinamikaga butunlay mos keladi. Preparatni birinchi marotaba kiritilgandan keyin oradan 144 soat (6 kun) vaqt o'tgach, tajriba hayvonlari organizmi hujayralari refrakterlik holatidan chiqa boshladi.

Organizmning refrakterlik holatini bartaraf etishga, induktorlarni almashlab, ya'ni birinchi bor bir preparatni, oradan ma'lum vaqt o'tgach esa boshqa tabiatga ega bo'lgan ikkinchi preparatni kiritish bilan erishish mumkinligini nazarda tutgan holda ma'lum induktorlar juftligi, birinchi va ikkinchi bo'lib kiritish uchun tanlab olindi. Oldin Rometinni va 3 kundan keyin Gozalidonni kombinatsiya qilib, og'iz orqali kiritish samaradorligi yuqori bo'lishi tajribalarda isbotlandi (1 a- rasm). Bunda ikkinchi marotaba induksiya qilish natijasida hosil bo'lgan interferon faolligi 4096 bk/ml gacha yetdi, ya'ni qon zardobida Rometin birinchi marotaba kiritilganida hosil bo'lgan interferon faolligi (2048 bk/ml)dan 2 barobar hamda Gozalidon bir marotaba kiritilganda hosil bo'lgan faollik (1024 bk/ml)dan 4 barobar yuqori bo'lgan faollik yuzaga keldi. Shunday qilib, organizmdagi refrakterlik holatini bartaraf qilish uchun birinchi bir induktorni, ikkinchi marotaba esa boshqa induktorni kombinatsiya qilib kiritish maqsadga muvofiq bo'lishi aniqlandi.



1- rasm. Rometin (a) va Megoferon (b) preparatlarini ma'lum bo'lgan Gozalidon induktori bilan kombinatsiya qilib og'iz orqali sichqon organizmiga berilganda interferon sintezini induksiya qilish faolligi. I — Rometin, II — Megoferon va III — Gozalidon. Preparatning berilish muddati yo'nalishli chiziq ("↓" strelka) bilan ko'rsatilgan.

Yuqorida aytilganlardan kelib chiqqan holda, tanlab olingan induktorlarni ko'p marotaba qo'llash sxemasi ishlab chiqildi.

Olingan natijalardan ma'lum bo'lishicha, sichqon organizmida giporeaktivlik holati preparat kiritilgandan so'ng ikkinchi va uchinchi kunlari rivojlanib, oltinchi kunga yetganda tugaydi. Shuning uchun tajriba hayvonlari organizmidagi interferon miqdorini oshirish maqsadida oldindan tanlab olingan induktorlar juftligini har uchinchi kunda sichqon organizmiga navbatma-navbat kiritish lozim bo'ldi. Ayni paytda, giporeaktivlik holati birinchi induktorni kiritishga javoban odatdagicha, ya'ni 3 kundan keyin rivojlandi. Bu davr mobaynida kiritilgan ikkinchi induktor esa interferon sintezini to'liq amalga oshirdi. Yana 3 kundan keyin, ya'ni birinchi induktor organizmga kiritilgandan keyin oradan 6 kun vaqt o'tgach, sichqonlar birinchi induktorga nisbatan giporeaktivlik holatidan chiqishi lozim, shuning uchun ularga bu preparat yana berildi. Navbatdagi ikkinchi induktorni yana takroran kiritish oradan 3 kun o'tib, ya'ni tajriba boshlangandan keyin 9 kun vaqt o'tgach, amalga oshirildi. Chunki organizm bu vaqtga kelib, ikkinchi preparatga nisbatan giporeaktivlik holatidan chiqdi. Induktorlarni navbatlab kiritish shu tariqa davom ettirildi.

Megoferon preparatini sichqon organizmiga og'iz orqali kiritilgandan keyin oradan 72 soat vaqt o'tgach, organizm giporeaktivlik holatiga tusha boshlashi aniqlandi (1 b- rasm). Megoferon birinchi marotaba berilgandan keyin oradan 84 soat vaqt o'tib, ya'ni organizm giporeaktivlik holatiga tusha boshlagandan 12 soat vaqt o'tganda Gozalidon preparati kombinatsiya qilib berildi.

Tajribalarda aniqlanishicha, oradan yana 12 soat vaqt o'tgandan keyin organizmida interferon faolligi orta boshladi va Gozalidon preparati berilgan vaqtga nisbatan 60 soat, ya'ni 2,5 kun o'tib, Megoferon preparati berilganda hosil bo'lgan interferon faolligi (1024 bk/ml)dan 8 barobar yuqori bo'lgan faollik kuzatildi. Bu sxema yana shunisi bilan e'tiborga loyiqki, Rometinning ham, Megoferonning ham interferon induksiyasiga javoban yetarlicha yuqori miqdorda induksiya qilingan interferoni 3 kun mobaynida hayvonlar qonida aylanishda davom etadi. Shunday qilib, induktorlarni navbat bilan kiritish orqali qon oqimida 19 kun davomida interferonni doimiy yuqori miqdorda saqlab turish mumkin bo'ldi.

O'simliklardan ajratib olingan induktorlarni ko'p marotaba qo'llashning biz ishlab chiqqan ko'rinishi — bitta preparatni organizmning giporeaktivlik holatini vaqt bo'yicha hisobga olgan holda takroran kiritish sxemasidir. Bitta induktorni 24 soat vaqt oralig'i bilan ketma-ket 2 marotaba kiritish mumkinligi ham tajribada aniqlandi. Bu paytda nafaqat refrakterlik holati rivojlanmadi, balki har bir kiritish, keyingi 48 soat vaqt mobaynida interferon hosil bo'lishini yanada kuchaytirdi. Demak, induktorni ikkinchi va uchinchi bor kiritish orasida refrakterlik fazasiga to'g'ri keluvchi 4 kunlik oraliq vaqt bo'lishi zarur, shundan keyingina induktorni yana 24 soat vaqt oralig'ida 2 marotaba kiritish mumkin bo'ladi.

Olingan natijalarni tahlil qilib, giporeaktivlik jarayonini bartaraf etish uchun induksiyada qatnashadigan preparatlar juftligini tanlash, shuningdek, refrakterlik fazalarini vaqt bo'yicha hisobga olgan holda, ularni kiritish sxemasi ishlab chiqildi. Tanlangan ikkala preparatlar juftliklari (Rometin—Gozalidon hamda Megoferon—Gozalidon) ham yaxshi samaradorlikni yuzuga keltirishi aniqlandi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Ершов Ф.И. — «Противовирусные средства». //«Клиническая фармакология и терапия», Москва, 1995, Т.4, №4, С.72—75.
2. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Игнатъев Г.М. и др. «Особенности формирования противовирусной устойчивости при местном применении индуктора интерферона Ридостина». //«Вопросы вирусологии», 1997, №3, С.126—128.

3. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С. и др. «Классификация индукторов интерферона». //В кн.: «Индукторы интерферона», Ташкент, «ФАН», 1978, С.193–236.
4. Ершов Ф.И., Сайиткулов А.М., Тазулахова Э.Б., Асланова Д.Х. «Растительные вещества — активные индукторы интерферона». //В сб.: «Интерферон—89», Москва, 1989, С.37–42.
5. Ершов Ф.И. — «Новые поколение антивирусных препаратов». //В кн.: «Антивирусные препараты», Москва, «Медицина», 1998, С.141–167.
6. Ершов Ф.И., Сайиткулов А.М., Сарымсаков А.А. и др. — «Производные целлюлозы и Госсипола, обладающие интерферониндуцирующими противовирусным действием». //Российск. патент № 2002755. от 15.11.1993 г.
7. Исмаилов А.И., Барам Н.И., Зияев Х.Л. и др. — «Таблетки Гозалидона, обладающий антихламидийным действием». //Патент. Приоритет. № 9900355.1 полож. реш. от 13.03.2001.
8. Сарымсаков А.А., Пак Т.С., Тынчерова Э.Ш. и др. — «Способ получения индуктора интерферона». //Заявка для получ. патента, № ИДП 980871.1. полож. реш. от 17.03.1999.
9. Асланов Х.А., Рахманбердиев Г., Ершов Ф.И. и др. — «Производные аминокетилцеллюлозы и Госсипола — обладающие интерферониндуцирующими и противовирусными свойствами». //Авт. свид.,—№ 1695639 от 01.08.1991 г.
10. Ершов Ф.И., Чижов Н.П. — «Лечение вирусных инфекции». //«Клиническая фармакология и терапия», Москва, 1995, №4, С.75–78.
11. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. — «Индукторы интерферона». //В кн.: «Система интерферона в норме и при патологии», Москва, «Медицина», 1996, С.222–239.
12. Сайиткулов А.М., Виноград Н.А., Зияев Х.Л. и др. — «Индуктор интерферона на основе Госсипола». //В сб.: «Интерферон—92», Москва, 1992, С.149–153.
13. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. — «Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов». //«Аллергология», 1998, №4, С.26–32.
14. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б.— «Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов». //«Вестник Российской Академии медицинских наук», 1999, №4, С.52–56.
15. Режепов К.Ж., Казанцева Д.С., Эрматов А.М., Намазов О.М. и др. — «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». //«Материалы IX Международного симпозиума», Москва, 2015, С.636–638.
16. Тазулахова Э.Б., Сайиткулов А.М., Ершов Ф.И. — «Возможности преоделения гипореактивности к индукции интерферона». //«Вопросы вирусологии», 1983, №3, С.334–336.
17. Фам Дык Мань, Сайиткулов А.М., Жураева У.М. — «Противовирусная активность растительных индукторов интерферона при экспериментальной гриппозной инфекции». //«Истеъдод», Ташкент, 1998, №8, С.36–37.
18. Фам Дык Мань — «Закономерности продукции интерферона при использовании индукторов растительной природы». //«Клиническая и теоретическая медицина Узбекистана», Ташкент, 2000, №1, С.52–55.
19. ГИПОРЕАКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ПРИ ИНДУКЦИИ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА И СПОСОБЫ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЕ
20. Изучение возможности регуляции эндогенного интерферона методам гипореактивности организма позволяют преодолеть кратковременность действия

индукторов, результатом чего является длительная продукция эндогенного интерферона.

21. NEPOREACTIVE CONDITION OF ORGANISM AT AN INDUCTION ENDOGEN INTERFERON AND ITS OVERCOMING

22. Studying possibilities of endogenic interferon regulation by the methode of hiperactivation allow to overcome short-term influence of inductors and the result was long production of endogenic interferon.