

NITROINULINNING O‘SMA VA O‘SMA BO‘LMAGAN HUYAYRALARGA O‘ZARO TA’SIRI

S.R.Umarova,

A.SH.Xusenov

Toshkent kimyo-texnologiya institute, Toshkent, O‘zbekiston

Annotatsiya. Ushbu ishda topinambur inulinini nitrolash orqali inulin nitrati (nitroinulin) sintez qilindi va uning antikanser potentsiali in silico (PASS Online) usulida baholandi. Nitroinulin o‘tkir T-limfoblastli leykoz (MOLT-4) va yo‘g‘on ichak adenokarsinolari (SW480) liniyalarida yuqori sitotoksiklik ko‘rsatdi. Moddaning normal o‘pka fibroblastlariga ta’sir ehtimoli past bo‘lib, uning yuqori selektivlikka va xavfsizlik profiliga ega ekanligini tasdiqladi. Olingan natijalar nitroinulinni kelajakda in vitro va in vivo sharoitda maqsadli antikanser agent sifatida o‘rganish uchun ilmiy asos bo‘ladi.

Kalit so‘zlar: inulin, nitroinulin, nitrolash, PASS Online, sitotoksiklik, o‘sma liniyalari, selektivlik.

Kirish. Hozirgi zamon kimyosi, bioorganik kimyo va farmatsevtika sanoatining eng dolzarb vazifalaridan biri — tabiiy polimerlar asosida yuqori biologik faollikka ega polifunksional va xavfsiz materiallar yaratish hamda ularni maqsadli modifikatsiyalash hisoblanadi. Ushbu yo‘nalishda o‘simlik xomashyolaridan ajratib olingan polisaxaridlar, xususan, inulin va uning hosilalari o‘zining o‘ziga xos kimyoviy tuzilishi, past toksikligi hamda yuqori biomoslashuvchanlik xususiyatlari tufayli tadqiqotchilarning alohida e’tiborini tortib kelmoqda. Inulin makromolekulasi tarkibidagi funksional gidroksil guruhlari uni kimyoviy jihatdan modifikatsiyalash, xususan, makromolekulaga yangi funksional guruhlarni kiritish orqali xossalari oldindan dasturlashtirilgan bio-agentlar sintez qilish uchun keng imkoniyatlar yaratadi.

Sellyuloza va boshqa tabiiy polisaxaridlarning nitrolash reaksiyalari qonuniyatlariga tayanib, inulin molekulasiga nitro- ($-ONO_2$) guruhlarni kiritish orqali uning fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlarini maqsadli ravishda o‘zgartirish mumkin. Inulin nitratlari (nitroinulin) nafaqat polimerlar kimyosida o‘ziga xos reaksiya qobiliyatiga ega birikmalar, balki zamonaviy tibbiyotda dori vositalarini hujayra ichiga yo‘naltirilgan holda yetkazib beruvchi transport tizimlari (drug delivery systems) va o‘ziga xos terapevtik agentlar sifatida ham katta amaliy ahamiyatga ega.

Sintez qilingan moddalarning biologik faollik spektrini dastlabki bosqichda in silico usullari bilan baholash maqsadida zamonaviy biotexnologik vositalardan, xususan, PASS

(Prediction of Activity Spectra for Substances) onlayn dasturidan foydalanish tadqiqotlarning samaradorligini sezilarli darajada oshiradi. PASS kompyuter skriningi tizimi orqali sintez qilingan nitroinulin hosilalarining farmakologik potentsiali, jumladan, ularning xavfli o'sma (saron) hujayralariga qarshi ingibitiv ta'sir ko'rsatish (antionkologik faollik) imkoniyatlari chuqur tahlil qilindi. Bu esa, o'z navbatida, inulin nitratlarining gipoglikemik samaradorligi — ya'ni qondagi shakar miqdorini tabiiy inulinga nisbatan ikki baravar yuqori darajada pasaytirishi bilan bir qatorda, ularning o'smalarga qarshi kurashishda ham istiqbolli biomakromolekula bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

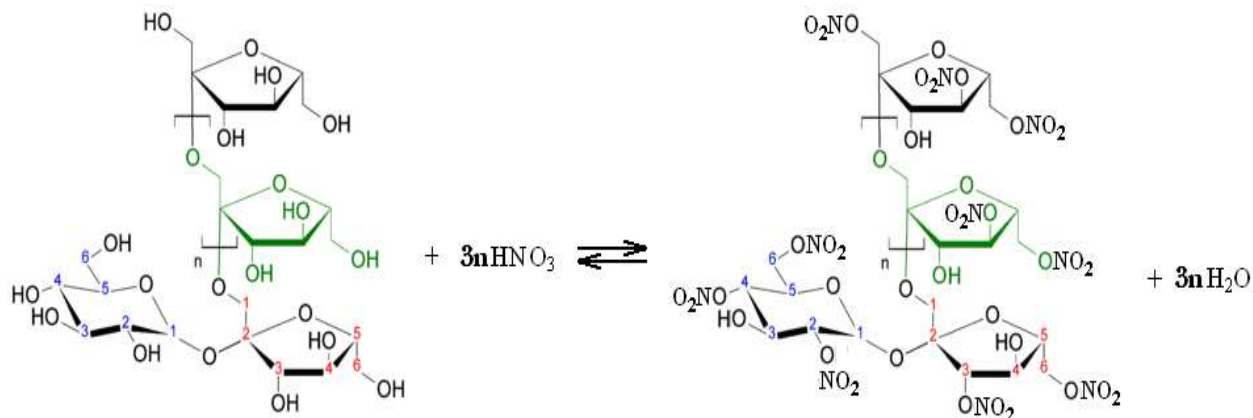
Ushbu tadqiqot ishining maqsadi — mahalliy xomashyo hisoblangan topinambur tugunaktomonlaridan ajratib olingan inulinni optimal sharoitlarda nitrash orqali inulin nitratlarini sintez qilish, jarayonga kislotalar konsentratsiyasi, vanna moduli va harorat parametrlarining ta'sirini o'rganish hamda olingan mahsulotning gipoglikemik xossalari bilan bir qatorda PASS dasturi yordamida aniqlangan o'sma hujayralariga qarshi ta'sir potensialini ilmiy jihatdan asoslashdan iborat.

Biz topinambur tugunaklaridan olingan inulinni efirlash orqali inulin nitrat oldik. Inulin nitrat (Inulin nitrate) — inulin polisaxaridining mineral kislotali efiri bo'lib, tarkibida molekulyar massasi 8500- 10500 bo'lgan bir nechta $-\text{ONO}_2$ radikallarini saqlaydi. U kristalli kukun bo'lib, suvda va atsetonda erimaydi, ishqoriy muhitda issiq suvda, shuningdek, efirlarda yaxshi eriydi [1].

Inulinning reaksiya qobiliyatini o'rganish va nitrash reaksiyasi rejimlarini ishlab chiqish bo'yicha bir qator tajribalar o'tkazildi. Nitrovchi aralashma quyidagi tarkibga ega edi: HNO_3 – 21.0%; H_2SO_4 – 70.0%; H_2O – 9.0%, bu odatda selyuloza polisaxaridini nitrash uchun qo'llaniladi. Nitrlash moduli (nisbati) 1:20 ni tashkil etdi, reaksiya harorati 10 dan 20 °C gacha bo'lgan oraliqda saqlab turildi, chunki reaksiyani 20 °C dan yuqori haroratda olib borish inulinning gidrolizi va oksidlanishi tezlashishi sababli maqsadga muvofiq emas. Nitrlash vaqti 10 daqiqani tashkil qildi [2-3].

Jarayon quyidagicha amalga oshirildi: reaksiya aralashmasi bo'lgan apparatga 10 g inulin (namligi 2.8–3.0%) yuklandi. Nitrlash paytida kuchli aralashtirish ostida har 2 daqiqada beshta namuna olindi (natijalarni o'rtachalashtirish uchun) va kimyoviy reaksiyani to'xtatish maqsadida muzli sovuq suvning katta miqdordagi ortiqchasiga joylashtirildi hamda ulardagi azot miqdori aniqlandi.

Inulinning nitrlash reaksiyasini sxematik ravishda quyidagicha tasvirlash mumkin:



Nitrlash reaksiyasiga ko'plab omillar ta'sir ko'rsatadi, jumladan: nitrat kislota konsentratsiyasi va uning tarkibi (azot oksidi miqdori); sulfat kislota nisbiy miqdori; nitrolovchi aralashmadagi suv miqdori; vanna moduli; harorat; ushbu omillarning ta'siri o'rganildi. Tarkibida 10% azot bo'lgan olingan nitroinulin gipoglikemik (qondagi qand miqdorini kamaytiruvchi) faollikka tekshirildi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, nitroinulin teng dozalarda qondagi qand miqdorini pasaytirishda inulinga qaraganda ikki baravar samaraliroqdir.

1-jadval.

Nitroinulinning o'sma hujayra liniyalariga sitotoksik faollik tahlili

№	Hujayra liniyasi	To'qima/organn turi	Patologiya/O'sma turi	P_a (Faollik ehtimoli)	P_i (Faolsizlik ehtimoli)
1	MOLT-4	Qon (Blood)	O'tkir-T-limfoblastli leykoz	0.878	0.004
2	SW480	Yo'g'on ichak (Colon)	Yo'g'on ichak adenokarsinolari	0.763	0.004
3	MDA-MB-231	Sut bezi (Breast)	Sut bezi adenokarsinolari	0.677	0.008
4	CCRF-CEM	Qon (Blood)	Bolalar o'tkir T-limfoblastli leykozi	0.671	0.005
5	A549	O'pka (Lung)	O'pka karsinolari	0.645	0.032

6	Hs 683	Bosh miya (Brain)	Oligodendroglioma (Glioma)	0.57 4	0.033
7	HCT-15	Yo‘g‘on ichak(Colon)	Yo‘g‘on ichak adenokarsinolari	0.53 0	0.018
8	HeLa	Bachadon bo‘yni(Cervix)	Bachadon bo‘yni adenokarsinolari	0.52 9	0.021
9	BXPC-3	Oshqozon osti(Pancreas)	Me‘da osti bezi adenokarsinolari	0.52 8	0.004
10	LOX IMVI	Teri(Skin)	Melanoma	0.47 5	0.017

2-jadval.**Nitroinulinning o‘sma bo‘lmagan (normal) hujayra liniyalariga sitotoksiklik ehtimoli**

№	Hujayra liniyasi	To‘qima/organ turi	Patologiya/O‘sma turi	P_a (Faollik ehtimoli)	P_i (Faolsizlik ehtimoli)
1	HEL299	O‘pka(Lung)	Normal fibroblast	0.421	0.004
2	WI-38 VA13	O‘pka(Lung)	Embrional o‘pka fibroblastlari	0.337	0.046

Natijalar tahlili. Sintez qilib olingan nitroinulin moddasining saraton hujayralariga ta’sirini va organizm uchun qanchalik xavfsiz ekanligini bilish maqsadida PASS Online dasturi orqali kompyuter skrininingini o‘tkazdik. Olingan natijalarni faollik ehtimoli (P_a) va faolsizlik ehtimoli (P_i) ko‘rsatkichlari bo‘yicha tahlil qildik (1- va 2-jadval). Ilmiy amaliyotdan ma’lumki, agar dasturda $P_a > 0.5$ dan yuqori natija chiqsa, bu moddaning laboratoriya sharoitida ham xuddi shunday yuqori samara berishini anglatadi. 1-jadval dagi natijalarga qaraganda, biz olgan nitroinulin eng yaxshi natijani qon saratoni (leykoz) hujayralariga qarshi ko‘rsatdi. Ayniqsa, o‘tkir T-limfoblastli leykoz (MOLT-4) hujayralariga ta’sir qilish ehtimoli $P_a = 0.878$ ($P_i = 0.004$) ga teng bo‘lib, bu jadvaldagi eng yuqori ko‘rsatkichdir. Shuningdek, bolalar o‘tkir leykozi liniyasida ham (CCRF-CEM) faollik ko‘rsatkichi ancha yuqori ($P_a = 0.671$) chiqdi. Bu bizga nitroinulin moddasining qon tizimi o‘smalarini to‘xtatishda katta potensialga ega ekanligini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, moddamiz boshqa turdagi qattiq o‘smalarga ham yaxshi ta’sir qilishi

aniqlandi. Masalan, yo'g'on ichak saratoni (SW480) uchun $Pa = 0.763$, sut bezi saratoni (MDA-MB-231) uchun $Pa = 0.677$ va o'pka saratoni (A549) hujayralari uchun $Pa = 0.645$ natija qayd etildi. Shuningdek, miya o'smasi (Hs 683, $Pa = 0.574$), bachadon bo'yni saratoni (HeLa, $Pa = 0.529$) va me'da osti bezi o'smalarida ham (BXPC-3, $Pa = 0.528$) faollik ehtimoli 0.5 dan yuqori bo'ldi. Bu esa nitroinulinning dori sifatida ta'sir doirasi kengligidan dalolat beradi.

Tibbiyotda saratonga qarshi yangi modda yaratishda eng muhim narsa — bu dori faqat kasallangan hujayrani o'ldirishi va sog'lom to'qimalarga zarar yetkazmasligi, ya'ni tanlovchan (selektiv) bo'lishidir. Nitroinulinning sog'lom (o'sma bo'lmagan) hujayralarga ta'sirini o'rganganimizda (2-jadval), uning xavfsizlik darajasi yuqoriligi ma'lum bo'ldi. Sog'lom o'pka fibroblastlari (HEL 299) uchun faollik ehtimoli $Pa = 0.421$, embrional hujayralar uchun esa (WI-38 VA13) yanada past, ya'ni $Pa=0.337$ ni tashkil qildi.[4] 1- va 2-jadvallarni o'zaro solishtirsak, nitroinulinning sog'lom hujayralarga zarar yetkazish ehtimoli, saraton hujayralarini yo'q qilish ehtimolidan (masalan, MOLT-4 da 0.878 va SW480 da 0.763) qariyb ikki baravar past ekanini ko'ramiz. Hozirgi kimyoterapiya dori vositalarining eng katta kamchiligi sog'lom odamni ham zaharlashidir. Biz sintez qilgan inulinning nitrat hosilasi esa maqsadli (selektiv) ta'sirga ega bo'lgani uchun, kelajakda uni laboratoriya (in vitro va in vivo) sharoitida chuqurroq o'rganish uchun to'liq ilmiy asos bo'la oladi.

Xulosa. Tadqiqot doirasida topinambur tugunaklaridan ajratib olingan inulinni mineral kislotalar aralashmasi (HNO_3/H_2SO_4) muhitida nitrash orqali inulin nitrati (nitroinulin) makromolekulasi muvaffaqiyatli sintez qilindi. In silico (PASS Online) skrining tadqiqotlari natijasida olingan yangi moddaning keng doiradagi o'sma hujayralariga qarshi yuqori sitotoksiklik faolligiga ega ekanligi aniqlandi. Bunda eng yuqori ko'rsatkichlar o'tkir T-limfoblastli leykoz (MOLT-4, $Pa = 0.878$) hamda yo'g'on ichak adenokarsinolari (SW480, $Pa = 0.763$) liniyalarida qayd etildi. Muhimi shundaki, sintez qilingan nitroinulinning normal (o'sma bo'lmagan) o'pka fibroblastlariga (HEL 299 va WI-38 VA13) ta'sir ehtimoli sezilarli darajada past ($Pa=0.421$) bo'lib, bu moddaning sog'lom to'qimalarga zarar yetkazmaydigan yuqori xavfsizlik profiliga va selektiv (tanlovchan) antikanser potensialiga ega ekanligidan dalolat beradi. Olingan ushbu fundamental natijalar sintez qilingan inulin nitrat hosilasini kelajakda maqsadli yo'naltirilgan dori vositalari sifatida in vitro va in vivo laboratoriya sharoitlarida chuqurroq o'rganish uchun to'liq ilmiy asos bo'la oladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Хусенов А.Ш. Технология получения производных инулина из порошка клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.): Дис. ... канд. хим. наук. Ташкент – 2011. – С 90-91.
2. Abdukhamidova F, Khusenov A, Ibragimova K, Rakhmanberdiev G. Synthesis of nitro-containing derivatives based on modified carboxymethylinulin. The Austrian Journal of Technical and Natural Sciences, 2026 №3-4,16-21p/
3. А.Ш. Хусенов, А.Н.Набиев, Г.Р. Рахманбердиев, Р.Т. Туляганов, О.Ш.Кадиров. Синтез, физико-химические и отдельные фармакологические свойства нитрата инулина. Ўзбекистон фарматсевтик хабарномаси. Тошкент-2010. №4. с.24-27.
4. <https://www.way2drug.com/passonline/index.php>