IBOXning Rutan-dan foydalanish to'g'risidagi xulosasi

SARS-COV-2 ва грипп вирусининг турли штаммларини даволаш ва профилактикаси учун қўллашга рухсат этилган “Рутан таблеткалари, 100 мг” вирусларга қарши препарати тўғрисида

МАЪЛУМОТ

Ахолини коронавирус инфекциясига қарши эмлаш, албатта, пандемия ривожланишини секинлаштиради, аммо вирусга қарши курашишни бу йўл билан батамом хал этиб бўлмайди. Биринчидан, вирус жуда тез мутацияга учрайди ва ҳар доим такомиллашган вакцинани яратишга тўғри келади. Иккинчидан, вакцинация қилиш орқали бутун аҳоли қатлами, айниқса болаларни қамраб олиш жуда қийин, шунга қарамай бу пандемияга қарши курашда ҳал қилувчи қадамдир.
Бутун дунё пандемияга тайёр бўлмаган шароитда унга қарши препаратлар сони кам бўлганлиги сабабли вирусга қарши препаратлар яратиш масаласи биринчи ўринга чиқди. Инқироз, айниқса, 2020 йил бошларида кўплаб мамлакатлар соғлиқни сақлаш тизими SARS-COV-2 инфекцияси туфайли пневмония билан касалланган беморларнинг мисли кўрилмаган даражадаги ўлимига дуч келганида яққол намоён бўлди. Дунё бўйича кўплаб олимлар гуруҳининг жадал изланишлар олиб боришига қарамай, бугунги кунда SARS-COV-2 коронавирусига қарши самарали препарат мавжуд эмаслиги туфайли пандемия даврида терапевтик дори воситаларини излаб топиш ва яратиш долзарб ҳисобланади.
Короновируслар - оддий шамоллашдан тортиб токи MERS-COV, SARS-COV ва ҳозирда бутун дунёда пандемияни вужудга келтирган SARS-COV-2 каби оғир даражадаги ўткир респиратор касалликларини келтириб чиқарувчи вирусларнинг катта гуруҳини ташкил этади.
Бугунги кунда коронавируснинг ҳаёт жараёни батафсил ўрганилган бўлиб, вируснинг ҳужайрада кўпайишини белгиловчи асосий босқичлар ва молекуляр системалар аниқланган. Вируснинг организмни зарарловчи фаоллигини ва кўпайишини ингибирловчи бир қатор препаратлар яратилган. Бу препаратлар асосан РНК-вируслар – грипп, ОИТС, Эбола, Зика, безгак ва бошқа касалликларни даволаш мақсадида ишлаб чиқарилган (James M. Sanders et al. JAMA 2020).

Коронавирус структураси лабил (ўзгарувчан) ва консерватив оқсиллардан ташкил топган. Коронавирус сиртини қопловчи уч ўлчамли тикансимон рецепторлар гликопротеини лабил оқсил бўлиб, мутацияга учраши ва шу билан коронавируснинг янги штаммларини ҳосил қилиш имкониятига эга. Короновирусларнинг консерватив оқсиллари бўлган 3CL протеаза ва РНК га боғлиқ - РНК полимераза (RdRp) короновируслар учун ўзгармас бўлиб 90% гомологик (бир хил) структурага эга ҳисобланади (Hackbart M.et al. Poc Natl Acad sci., 2020; миJ. et al. Sci China Life sci., 2020).

Олиб борилган қатор илмий тадқиқотлар натижасида, SARS-COV-2 вирусининг ҳаёт жараёни ва уни организм хужайрасига кириши хамда кўпайишида асосан иккита ферментлар системаси - 3CL протеаза (3CLPro) ва РНК га боғлиқ - РНК полимераза асосий вазифани бажариши исботланди.

3CL протеазанинг функцияси вирус геноми транскрипцияси натижасида ҳосил бўлган 800 кДа молекуляр оғирликдаги полипротеинни парчалашдан иборат. Парчаланиш натижасида 4 та структуравий оқсиллар пайдо бўлади ва улар вирус тарафидан янги вирусларни хосил қилишда фойдаланилади. Бундан ташқари парчаланиш натижасижа яна 20 дан ортиқ функционал оқсиллар ҳосил бўлиб, улар вирус бўлакларини дубликациясида муҳим вазифани бажариши билан бирга вирус билан зарарланишнинг барча негатив таъсирлар қаторида яллиғланиш ва цитокин бўрони чақиришда воситачилик қилади. Протеаза ферментини ингибирланиши вируснинг кўпайишини тўхтатиши ва вирусни патоген оқсиллари тарқалишини кескин камайтириш имконини беради. Юқори самарали протеаза ингибиторлар аниқланиши короновирусга қарши истиқболли дори воситаларини яратиш имкониятини беради.

Сўнгги йилларда ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олинган табиий бирикмалар орасидан протеаза ингибиторларини излаш бўйича қизғин изланишлар олиб борилмоқда. Биологик фаол бирикмалар, айниқса гидролизланувчи таннинлар тадқиқотчиларнинг диққатини ўзига жалб қилиб, улардан коронавирусни даволашда ножўъя таъсирларга эга бўлмаган самарали дори воситаларни яратиш мақсадида фойдаланилган (A.D. Rathnayake et al. Sci. Trasnl. Med. 10. (2020), Ibrahim Khalifai et/ al/ Preprind (2020) Wenhao Dail et al Science 10. 1126 (2020).

Бугунги кунда коронавирусни даволаш учун ОИТВ-1 ва ОИТВ-2 га қарши яратилган Лопинавир + Ритонавир – протеаза ингибиторлари

қўлланмоқда. Вирус оқсиллари синтезига қаршилик кўрсатилиши натижада етилмаган ва зараралаш қобилиятига эга бўлмаган вируслар ҳосил бўлиш жараённи тўхтатади. Ушбу препаратлар ёрдамида даволаш дозаси 400 мг/100 мг бўлиб, бир кунда икки маҳал, 14 кун давомида қабул қилинади. Препаратлар таъсирида кўнгил айниши, диарея, гепатотоксиктаъсир каби салбий оқибатлар кузатилади.
SARS CoV-2 виусига қарши курашда дори учун яна бир муҳим нишон РНК га боғлиқ - РНК полимераза (RdRp) бўлиб, у кўплаб РНК геном нусхаларининг яратилишида вируснинг репликацион аппаратини асосий компоненти ҳисобланади. RdRp турли коронавирусларда бир-бирига жуда ўхшаш бўлиб, одам полимеразасидан кескин фарқланади ва шу сабабли COVID-19 га қарши самарали дори воситалари яратишда RdRp ингибиторларини аниқлаш COVID-19 ни даволашда истиқболли терапевтик стратегияга эга бўлиб инсон полимеразасига таъсир кўрсатмайди (Borgio et al., 2020; Subissi et al., 2014; Zhai et al., 2005).
Пандемия муносабати билан Covid-19 га қарши курашиш учун тиббиёт амалиётида маълум бўлган РНК полимераза ингибиторлари ҳисобланган вирусларга қарши дори воситалари жалб этилди.
Ремсидивир- РНК га боғлиқ - РНК полимераза ингибитори ҳисобланиб, вирус кўпайишига қаршилик кўрсатади ва Эбола вирусини даволашда қўлланилган. Қўлланилиш дозаси вена орқали кунига 200 мг, парваришлаш дозаси эса 100 мг дан 9-10 кунни ташкил қилади. Препарат қатор ножўя таъсирларни намоён қилиб, улардан жигар ферментларининг ортиши, диарея, тошмалар, буйрак функциясининг бузилиши, артериал гепотензия ва бошқаларни санаб ўтиш мумкин.
Фавипиравир (Япония) – аналоги Авифавир (Россия) РНК-га боғлиқ РНК полимераза ингибитори, кўплаб мамлакатларда COVID-19 ни даволашда қўлланилмоқда. Қўлланилиш дозаси биринчи куни 1600 мг дан икки маҳал, 2 -10 кунлар давомида 800 мг дан икки маҳал қабул қилинади. Препаратни жигар ва буйрак етишмовчилиги бўлган беморларга тавсия этилмайди.
Шундай қилиб, ҳозирда фойдаланилаётган барча дори воситалари қатор қўлланилиш мумкин бўлмаган холатлар ва салбий таъсирларга эга бўлиб, нарҳи қимматлиги туфайли кенг ахоли қатламларига етиб бориши қийин.
Ремседивирнинг нарҳи АҚШда $2000 дан, Фавипиравир (Авифарин) нинг таннархи эса Россияда 23000 рублдан юқори туради.

Бугунги кунда ўсимлик полифеноллари орасидан РНК-га боғлиқ РНК полимераза ингибиторини излаб топиш, SARS-COV-2 га қарши препаратлар яратиш борасида қизғин изланишлар олиб борилмоқда. (Satyam Singh et al. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics (2020). Borgiol et al. 2020.)

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти 2000 йилдан бошлаб Россиянинг акад. Н.Ф.Гамалей номидаги Эпидемиология ва микробиология миллий илмий маркази (проф. Карамов Э.В.) ҳамда Иммунология институти Давлат илмий Маркази олимлари (акад. Хаитов Р.М.) билан ҳамкорликда Ўзбекистонда ўсувчи ўсимликлардан ажратиб олинган қатор полифенол моддаларнинг вирусларга қарши фаолликлари тадқиқ қилинган. Ушбу бирикмалар -эллаготаннинлар, катехинлар ва флавоноидлар синфига мансуб бўлиб вирусларга қарши, жумладан, грипп вирусининг турли штаммларига, ОИТВ га қарши юқори фаолликни намоён қилди. Ушбу тадқиқот натижалари бир неча патентлар билан ҳимояланган (Uz IAP04523, Uz IAP04577, Uz IAP04666, Uz IAP04521, Uz IAP04524) ҳамда ҳозирда тиббиёт амалиётига жорий қилинмоқда.

Рутан препарати тотум Rhus coriaria (сумах) ўсимлигидан ажратиб олинган ва мавжуд регламентга мувофиқ унинг клиник олди ва клиник тадқиқотлари тўлиқ ўтказилган. Олиб борилган умумий токсикологик тадқиқотлари натижасида Рутан заҳарсиз моддаларнинг V синфига мансуб эканлиги, кумулятив хоссаларга эга эмаслиги, сурункали юборилганда тажриба ҳайвонларининг периферик қон кўрсаткичларига, буйрак, жигар ва ички органлар патоморфологиясига токсик таъсир кўрсатмаслиги исботланган. Специфик токсикологияни ўрганиш юзасидан тадқиқотлар препарат хеч қандай маҳаллий-қўзғатувчи, аллергик, мутаген, иммунотоксик, тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга эмаслигини кўрсатди.

«Рутан таблеткалари 0,025 г, №20» вирусга қарши дори воситаси сифатида 2015 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги томонидан тиббиёт амалиётида гриппни даволаш учун қўллашга рухсат этилган.

Пандемия ва бутун ер юзи аҳолисининг SARS-CoV-2 вируси билан касалланиши оқибатида АҚШ, Буюк Британия, Хитой ва бошқа давлатларнинг етакчи илмий марказларида вируслар билан ишлаш учун керакли шароитлар яратилиб, биологик фаол бирикмалар орасидан вирусга қарши юқори фаоллика эга истиқболли препаратларнинг

скринингини ўтказиш ва улар асосида SARS-CoV-2 га қарши препаратлар яратиш бўйича изланишлар йўлга қўйилди.
Рутан препаратининг SARS-COV-2 коронавирусига қарши самарадорлигини аниқлаш мақсадида, 2020 йилнинг бошидан бошлаб қатор илмий-тадқиқот муассасалари олимлари билан хамкорликда, жумладан Хитой Фанлар Академияси Шанхай Материя ва тиббиёт институти (проф. Jingshan SHEN), Ухан вирусология институти (проф. Gengfu XIAO), Шинжон физика ва кимё техника институти (проф. Hoji Akber AISA) қўшимча илмий изланишлар олиб борилди. Натижада, Рутан препарати SARS-COV-2 вирусининг иккита муҳим ферментлар тизимини самарали ингибирлаши аниқланди:

1. SARS-Cov-2 вирусининг 3CL протеаза ферменти фаоллигини ингибирлайди ва in vitro шароитида Рутан препаратининг 0.1 мг/мл концентрациядаги ингибирлаш даражаси 97,7% га тенг бўлиб, бу натижа Рутан препарати in vivo шароитида вирус кўпайишини тўхтатиш эҳтимоллиги катта эканлигини кўрсатади.
2. SARS-CoV-2 вирусининг РНК-га боғлиқ РНК-полимераза ферментини ингибирлаши аниқланди. Препарат Vero- E6 ҳужайра культурасида –SARS-CoV-2 инфекциясига қарши фаолликни намоён қилиб, вирусга қарши ярим максимал самарали концентрацияси (EC_{50}) 5,84 мкМ га тенг бўлди. Ремдесивирда EC_{50} қиймати 2,0 мкМ ташкил этади.
3. MDCK ҳужайраларида Рутан препаратининг H1N1 грипп вирусига қарши фаоллиги назорат сифатида Фавипиравир билан солиштирилганда, Рутаннинг ярим максимал самарали концентрацияси EC50 2 мкМ га тенг бўлиб, Фавипиравирнинг EC50 эса 24 мкМ ни ташкил этган, бу эса Рутан препаратининг юқори фаолликка эга эканлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, Рутан SARS-COV-2 вирусга қарши иккилама таъсирга эга: а) 3CL протеаза фаоллигини ингибирлайди; б) РНК-га боғлиқ РНК-полимераза ферментини ингибирлайди. Шу сабабли, Рутан препарати коронавирусни даволашда самарали дори восита сифатида қўлланиши мумкин.

- қайд этилган маълумотларга таянган холда ҳамда 1000 дан ортиқ беморларда олиб борилган қўшимча клиник тадқиқотларга асосланиб “Рутана таблеткаси 0,025 г. №20” препарати 3.01.2021 йилда ЎРВИ, грипп ва COVID-19 енгил формаларини даволаш мақсадида (6 ёшдан катта болалар хам) рўйхатдан ўтказилди.

Бугунги кунгача 100 000 қадоқдан кўп “Рутана таблеткаси 0,025 г. №20” тиббиёт амалиётида қўлланди ва қўлланиш мобайнида препаратнинг ножўъя таъсир ҳамда салбий холатлар кузатилганлиги тўғрисида эътирозлар келиб тушмади.

Олиб борилган тахлиллар натижасида SARS-COV2 инфекциясини даволаш учун тадбиқ этилган препаратларни (Ремсидивир, Фавипиравир, Лопинавир) қўлланилиш дозаси Рутан препарати дозасига нисбатан 5-8 марта юқори эканлигини аниқланди. Ҳозирда, Рутан субстанциясининг таъсир этувчи дозаси аниқланди ва унинг оптимал дозаси ўртача оғриқликдаги беморларни хавфсиз даволаш учун - 100 мг дан кунига 2 марта қабул қилиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди.
ЎзР ССВ Вирусология Институти томонидан “Зангиота” вирусли касалликлар клиник базасида “Рутан таблеткаси, 100 мг № 20” препаратининг рандомизацияланган клиник синовлари муваффақиятли ўтказилди, синовлар натижасида:

1. Коронавирус инфекциясининг ўртача оғирликдаги шакли билан касалланган 103 та беморлар “Рутан таблеткаси, 100 мг № 20” ни кунига 2 марта қабул қилганда, препарат яллиғланишга қарши таъсир кўрсатган, бу эса COVID-19 да яллиғланиш жараёнининг асосий медиатори бўлган С-реактив оқсил миқдорининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши билан ифодаланган. Даволаш давомида беморларнинг хеч бири оксигенацияга эҳтиёж сезмаган.
2. “Рутан таблеткаси, 100 мг № 20” ни қабул қилган тажриба гуруҳидаги беморлар касалхонага ётқизилган 4-5 кунларида COVID-19 га ПЦР-тест кўрсаткичи манфий бўлган.

Шундай қилиб, эллаготаннинлар комплексидан ташкил топган Рутан препарати SARS-COV2 инфекциясига қарши ўсимликлар асосида яратилган табиий дори воситаси бўлиб, бир вақтнинг ўзида вируснинг 3CLpro протеаза ва РНК-га боғлиқ РНК-полимераза ферментлар системасига таъсир этиб, патологик ва яллиғланиш жараёнларини чақирувчи структуравий ва функционал оқсиллар ҳосил бўлишига тўсқинлик қилади ҳамда коронавируснинг ҳужайрада кўпайиши ва тарқалишини олдини олади.
“Рутан таблеткаси, 100 мг № 20” грипп вирусининг барча штаммлари ва ўртача оғирликда COVD-19 билан касалланган беморлар учун самарали дори воситаси. “Рутан таблеткаси, 25 мг № 20” грипп вирусининг барча

штаммлари ва енгил формадаги COVID-19 учун самарали ҳамда 6 ёшдан катта беморлар учун қўллашга тавсия этилади.
ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти (проф. Исмаилова А.А.) билан хамкорликда Рутан препаратининг 100 мг ва кунлик дозадан юқори - 250 мг дозада in vitro шароитида иммунотроп фаоллиги ва “цитокинин бўрони” бўйича тадқиқотлар олиб борилди ва унинг қўлланилган дозаларда хавфсизлиги кўрсатилди.
Бугунги кунда препаратни Республика ва хорижда патентлаш жараёни давом этаётганлиги туфайли, унинг бир қатор хусусиятлари очилмади. Рутан препарати ножўъя таъсирининг йўқлиги, организм томонидан яхши қабул қилиниши, зарарсизлиги ҳамда таннархининг анча арзонлиги билан ҳозирги вақтда коронавирус инфекциясини даволашда қўлланаётган препаратларга нисбатан афзалликка эга.
Шундай қилиб Рутан SARS-COV-2 вирусини организмни зарарловчи фаоллиги ва кўпайишини учун зарур бўлган иккита муҳим ферментлар тизимини самарали ингибирлаши хусусиятига эга бўлган, махаллий табиий хом ашёдан олинадиган, ягона препарат ҳисобланади.
Биоорганик кимё институти Рутан препаратини ишлаб чиқарувчи бўлиб, дунёдаги эпидемиологик вазиятни ҳисобга олган холда барча хусусий ва давлат фармацевтик компаниялар билан ушбу препаратни хорижий давлатларда рўйҳатдан ўтказиш ва тарқатишда ҳамкорлик қилишга тайёр.

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти
директори, академик Ш.И.Салихов

ЎзР ССВ Вирусология институти
директори, профессор Э.И.Мусабаев

Юридические манзил:
ЎзР ФА Биоорганик кимё институти
100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўча, 83.
Телефон (факс): +998(71) 262-35-40
Электрон адрес:info@biochem.uz

ЎзР ССВ Вирусология институти
100194, Тошкентш., Юнусобод, 3 квартал, Янги шахар кўча, 7А.
Телефон (факс): +998 (71) 224-83-26

Электронадрес: info.nii virusologii@minzdrav.uz