DOI 10.66073/ReFocus-Conf/3010066

STREPTOMYCES SPECTABILIS IMB Uz-1 ҚУРУҚ БИОМАССАСИ ВА ПРОДИГИОЗИННИНГ *IN VIVO* ШАРОИТДА ЎТКИР ТОКСИКЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Абдуназаров Нўмонжон[1], **Мамарасулов Баҳодир Далихонович**[2], **Бойматова Муслима**[3].

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Микробиология институти таянч докторанти.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Микробиология институти биология фанлари номзоди, к.и.х.

Республика тиббиёт ва фармацевтика ходимларининг малакасини ошириш ва ихтисослаштириш маркази Наманган филиали ўқитувчиси.

Кириш

Микроорганизмлар томонидан синтез қилинадиган биологик фаол бирикмалар фармацевтика ва биотехнология соҳалари учун истиқболли манбалардан бири ҳисобланади. Хусусан, *Streptomyces* авлоди вакиллари турли иккиламчи метаболитларни ишлаб чиқариши билан ажралиб туради. Ушбу бирикмаларнинг биологик фаоллигини ўрганиш билан бир қаторда, уларнинг хавфсизлигини баҳолаш ҳам амалий қўллаш имкониятларини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Продигиозин — айрим бактериялар, жумладан *Serratia* авлоди вакиллари ҳамда бошқа микроорганизмлар томонидан ишлаб чиқариладиган қизил рангли, пиррол тузилишига эга иккиламчи метаболитдир. Адабиётларда унинг антибактериал, цитотоксик ва иммуномодулятор хусусиятлари ёритилган. Бироқ продигиозиннинг биологик фаоллиги унинг хавфсизлигини тўлиқ ифодаламайди. Шу сабабли унинг токсикологик хусусиятларини экспериментал баҳолаш зарур. Микробиологик маҳсулотлар хавфсизлигини ўрганишда мақсадли метаболит билан бир қаторда, уни ишлаб чиқарувчи микроорганизм биомассасини ҳам баҳолаш муҳимдир. Қуруқ биомасса ҳужайра компонентлари ва турли метаболитларни сақлаши мумкин. Шу сабабли *Streptomyces spectabilis IMB_Uz-1* қуруқ биомассаси ва ундан ажратилган продигиозиннинг токсикологик таъсирини алоҳида ўрганиш уларнинг хавфсизлик хусусиятларини фарқлаш имконини беради. Ўткир токсикликни in vivo шароитида баҳолаш текширилаётган модданинг қисқа муддатли таъсири билан боғлиқ ножўя оқибатларни аниқлашга хизмат қилади. Иқтисодий ҳамкорлик ва тараққиёт ташкилоти (OECD) томонидан ишлаб чиқилган 423 ва 425-сонли тест қўлланмалари оғиз орқали юбориладиган моддаларнинг ўткир токсиклигини баҳолаш бўйича халқаро методологик тавсияларни белгилайди. Бунда олинган натижалар қўлланилган доза, юбориш йўли, кузатув даври ва тажрибада қайд этилган кўрсаткичлар ҳисобга олинган ҳолда талқин қилиниши лозим.

Шу муносабат билан, мазкур тадқиқотнинг мақсади *Streptomyces spectabilis IMB_Uz-1* штаммининг қуруқ биомассаси ва ундан ажратилган продигиозиннинг in vivo шароитидаги ўткир токсиклигини баҳолаш ҳамда тажрибада кузатилган токсикологик кўрсаткичларни тавсифлашдан иборат.

ИҚТИБОС УЧУН
Абдуназаров Н., Мамарасулов Б., Бойматова М. Streptomyces spectabilis IMB Uz-1 қуруқ биомассаси ва продигиозиннинг in vivo шароитда ўткир токсиклигини баҳолаш // Фундаментал ва амалий микробиологиянинг бугунги ҳолати ва ривожланиш истиқболлари: ёш олимлар нигоҳи: Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2026. – Б. 241–244.
DOI: https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/3010066

Тадқиқот методологияси

Streptomyces spectabilis IMB_Uz-1 штаммининг қуритилган биомассаси ҳамда ундан ажратиб олинган тозаланган продигиозиннинг in vivo шароитдаги ўткир токсиклик хусусиятлари лаборатория ҳайвонларида баҳоланди. Тадқиқот лаборатория ҳайвонларида биомедицин тадқиқотлар ўтказишнинг халқаро биоэтик меъёрлари ҳамда OECD Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method) талабларига мувофиқ амалга оширилди. Тажриба учун соғлом вояга етган эркак оқ сичқонлар (20–25 g) танланди. Ҳайвонлар тажриба бошланишидан олдин стандарт виварий шароитида сақланди (22±2°C ҳарорат, 50–60% нисбий намлик, 12 соат ёруғлик/12 соат қоронғилик режими), озуқа ва сув билан эркин таъминланди. Тажриба олдидан ҳайвонлар 12 соат давомида оч қолдирилди, сув эса эркин берилди. Ҳайвонлар тасодифий равишда тажриба ва назорат гуруҳларига ажратилди. Ҳар бир гуруҳда 5 тадан ҳайвон бўлди. Қуруқ биомасса 2000 mg/kg дозада, тозаланган продигиозин эса 800, 1500 ва 2000 mg/kg дозаларда бир марта перорал усулда юборилди. Назорат гуруҳига шу ҳажмда физиологик эритма (ёки препаратни эритишда ишлатилган эритувчи) берилди. Препарат юборилгандан кейин ҳайвонлар дастлабки 4 соат давомида узлуксиз кузатилди, кейин эса 14 кун мобайнида ҳар куни мониторинг қилинди. Кузатувлар давомида ўлим ҳолати, умумий хулқ-атвор, ҳаракат фаоллиги, нафас олиш, овқат ва сув истеъмоли, жун қопламининг ҳолати, тана вазнининг ўзгариши ҳамда интоксикациянинг бошқа клиник белгилари баҳоланди. Тана вазни тажрибанинг 1-, 7- ва 14-кунларида ўлчанди. Кузатув даври тугагач, ҳар бир доза учун ўлим кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, препаратларнинг ўртача летал дозаси (LD_{50}) OECD тавсиялари асосида баҳоланди. Шунингдек, қуруқ биомасса ва продигиозиннинг хавфсизлик даражаси уларнинг клиник белгилари, тирик қолиш кўрсаткичлари ҳамда тана вазни динамикаси асосида баҳоланди.

Натижа

Streptomyces spectabilis IMB Uz-1 штамми ҳамда ундан ажратиб олинган продигиозиннинг ўткир токсиклиги OECD TG 420 (Fixed Dose Procedure) халқаро қўлланмаси асосида лаборатория сичқонларида баҳоланди (2-жадвал). Тадқиқот давомида ҳайвонларнинг умумий ҳолати, клиник белгилари, тана массасидаги ўзгаришлар, тирик қолиш даражаси ҳамда летал ҳолатлар мунтазам кузатиб борилди. *Streptomyces spectabilis IMB Uz-1* штамми 2000 mg/kg дозада интрагастрал юборилганда ҳайвонларда дастлабки 10 дақиқа ичида нафас олиш тезлашиши ва қисқа муддатли ҳаракат фаолиятининг пасайиши кузатилди. Бироқ ушбу функционал ўзгаришлар 50–55 дақиқа давом этиб, 4-5 соатдан кейин ҳайвонларнинг умумий ҳолати тўлиқ меъёрлашди. Кейинги 14 кунлик кузатув давомида ўлим ҳолатлари қайд этилмади (5/5 тирик), кечиккан интоксикация белгилари ҳам аниқланмади. Шунингдек, тана массасида статистик жиҳатдан аҳамиятли салбий ўзгаришлар кузатилмади. Продигиозин 2000 mg/kg дозада юборилганда ҳайвонларда нафас олиш тезлашиши, ҳаракат фаоллигининг пасайиши ҳамда бир жойда тўпланиб қолиш каби клиник белгилар кузатилди. Ушбу ҳолатлар тахминан 1-1,5 соат сақланди.

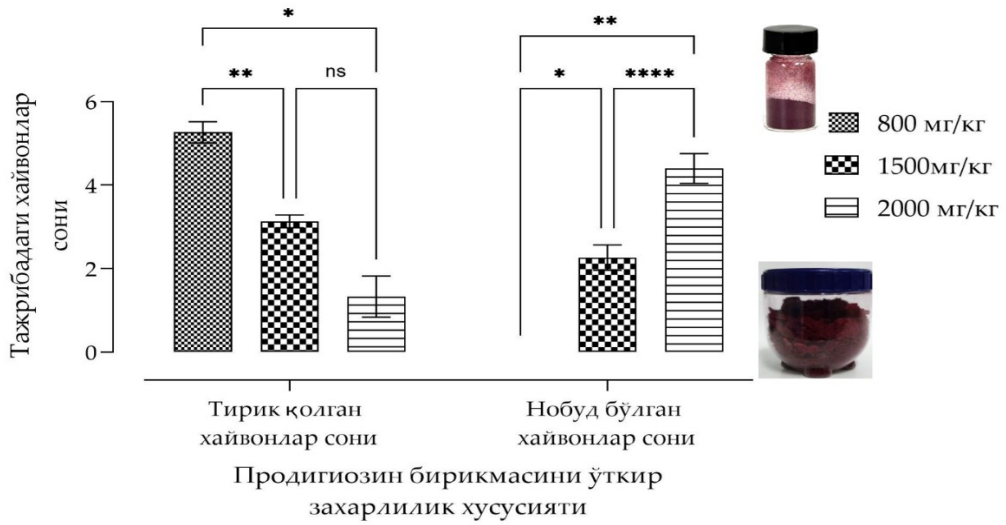
1-жадвал. *S. spectabilis IMB_ Uz-1* штамми биомассаси ва продигиозин бирикмасининг ўткир заҳарлилик хусусияти

Гуруҳлар	Ҳайвон тури ва жинси	Доза мг/кг	Гуруҳдаги нобуд бўлган ҳайвон сони	ҳайвон массаси (г)			LD_{50}
				1	7	14	
Биомасса	Оқ эркак сичқонлар	2000	5/0	22	24	25	>2000 мг/кг
Продигиозин		2000	5/4	22	20	18	

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010066

		1500	5/2	21	20	20	800 - 2000 мг/кг
		800	5/0	21	22	23	
Назорат		0,4 мл	5/0	21	22	24	

Кейинги кузатувларда тажрибанинг иккинчи кунида ҳайвонларнинг 60 % ида, учинчи кунида эса 80 % ида ўлим ҳолати қайд этилди (4/5). Тирик қолган ҳайвонларда эса тана массасининг камайиши ва ўткир интоксикацияга хос функционал ўзгаришлар сақланиб қолди. Токсиклик даражасини аниқроқ баҳолаш мақсадида продигиозиннинг 1500 ва 800 mg/kg дозалари ҳам синовдан ўтказилди. 1500 mg/kg дозада умумий ҳолатнинг сусайиши, ҳаракат фаоллигининг пасайиши, нафас олиш тезлашиши ҳамда ташқи таъсирларга реакциянинг камайиши қайд этилди. Ушбу гуруҳда 14 кунлик кузатув давомида ҳайвонларнинг 40 % ида (2/5) ўлим ҳолати кузатилди. Тирик қолган ҳайвонларда тана массасининг бироз пасайиши ҳамда енгил функционал ўзгаришлар сақланди (1-расм).



1-расм. Турли дозаларда продигиозиннинг лаборатория сичқонларида ўткир токсиклиги (OECD TG 420) бўйича тирик қолган ва нобуд бўлган ҳайвонлар сони

(Изоҳ: Қийматлар ҳар бир гуруҳдаги ҳайвонлар сони (n = 5) бўйича келтирилган. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.0001; ns – статистик аҳамиятга эга эмас)

Продигиозиннинг 800 mg/kg дозасида эса аҳамиятли токсик таъсир кузатилмади. Айрим ҳайвонларда ҳаракат фаоллигининг вақтинчалик пасайиши қайд этилган бўлса-да, улар қисқа вақт ичида меъёрий ҳолатга қайтди. Кузатув давомида ўлим ҳолатлари қайд этилмади (5/5 тирик), тана массасида ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли салбий ўзгаришлар аниқланмади. Олинган натижаларга асосан *Streptomyces spectabilis IMB Uz-1* штамми учун ўртача ўлим дозаси (LD_{50}) 2000 mg/kg дан юқори экани аниқланди. Бу кўрсаткич мазкур штаммнинг ўткир токсиклиги жуда паст эканлигини кўрсатади. Продигиозин учун эса LD_{50} 800–2000 mg/kg диапазонида бўлиб, у GHS таснифи бўйича IV синф (кам заҳарли модда)га мансуб эканлиги аниқланди. Ўткир токсиклик синовлари *Streptomyces spectabilis IMB Uz-1* штамминг лаборатория ҳайвонлари учун хавфсизлигини кўрсатди, чунки унинг LD_{50} қиймати 2000 mg/kg дан юқори бўлди. Продигиозин юқори дозаларда дозага боғлиқ токсик таъсир намоён қилган бўлса-да, 800 mg/kg дозада аҳамиятли токсик таъсир кузатилмади. LD_{50} қийматининг 800–2000 mg/kg оралиғида бўлиши продигиозиннинг GHS таснифи бўйича IV синфга мансублигини кўрсатади ва унинг келгусида фармакологик ҳамда биотехнологик тадқиқотларда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши мумкинлигини тасдиқлайди.

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010066

Муҳокама

Қуруқ биомасса ва ажратилган продигиозин натижаларининг фарқланиши уларнинг таркиби ва биологик таъсир хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ бу фарқнинг аниқ механизмларини белгилаш учун қўшимча токсикологик ва биокимёвий тадқиқотлар талаб этилади. Натижаларни талқин қилишда тажриба гуруҳларининг кичик ҳажми (n=5) ҳам ҳисобга олиниши лозим. Умуман, олинган маълумотлар *S. spectabilis IMB_Uz-1* қуруқ биомассаси ва продигиозиннинг ўткир токсикологик хусусиятлари бир хил эмаслигини кўрсатди. Бироқ продигиозин учун LD_{50} қийматини ва GHS бўйича хавф синфини ишончли белгилаш мақсадида қўлланилган дозалар, ўлим кўрсаткичлари ва тегишли баҳолаш методикаси ўзаро мувофиқ бўлиши керак. Шу сабабли мазкур натижаларни дастлабки токсикологик баҳолаш сифатида кўриб чиқиш ва келгусида хавфсизлик кўрсаткичларини кенгайтирилган тадқиқотлар орқали аниқлаш мақсадга мувофиқ.

Фойдаланилган адабиётлар

1. No’monjon, A. Bahodir, M. (2025). *Streptomyces spectabilis* fermentatsiyasida muhit sharoitlarini ahamiyati. Scientific journal of the Fergana State University, (5), 136-136.
2. Chen, Y., Luo, G., Chen, S., Zhang, D., Xie, W., Wang, Z., & Xu, H. (2021). The potential of prodigiosin for control of Prorocentrum donghaiense blooms: Algicidal properties and acute toxicity to other marine organisms at various trophic levels. Ecotoxicology and Environmental Safety, 228, 112913.
3. Islan, G. A., Rodenak-Kladniew, B., Noacco, N., Duran, N., & Castro, G. R. (2022). Prodigiosin: A promising biomolecule with many potential biomedical applications. Bioengineered, 13(6), 14227-14258.
4. Srilekha, V., Krishna, G., Sreelatha, B., Jagadeesh Kumar, E., & Rajeshwari, K. V. N. (2024). Prodigiosin: A fascinating and the most versatile bioactive pigment with diverse applications. Systems Microbiology and Biomanufacturing, 4(1), 66-76.
5. Lu, Y., Liu, D., Jiang, R., Li, Z., & Gao, X. (2024). Prodigiosin: unveiling the crimson wonder–a comprehensive journey from diverse bioactivity to synthesis and yield enhancement. Frontiers in Microbiology, 15, 1412776.
6. No’monjon, A. Bahodir, M. Kakhramon D. Muslima B. Dilfuza J. (2026) Isolation, identification, and characterization of *Streptomyces spectabilis* strain with antimicrobial activity against selected human pathogens. Science and innovation International Scientific Journal 2026;5(3):111–127.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2002). Test No. 423: acute oral toxicity-acute toxic class method. OECD Publishing.
8. Raval, K., & Tirgar, P. (2024). Acute oral toxicity evaluation of p-propoxybenzoic acid in Sprague-Dawley rats according to OECD guideline 425–Up and down method. Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 68(4), 281-287.

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010066