

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ИМБИРА НА ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ГЕМОПОЭЗ С ФЕНОТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

У.М.Расулов., Ф.Х.Расулов

Ферганский медицинский институт общественного здоровья

Для цитирования: © Расулов У.М., Расулов Ф.Х.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ИМБИРА НА ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ГЕМОПОЭЗ С ФЕНОТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ. ЖКМП.-2023.-Т.1-№1.-С

Поступила: 05.02.2023

Одобрена: 06.02.2023

Принята к печати: 05.03.2023

Аннотация: В эксперименте было изучено влияние очищенного комплекса детоксиомы у животных индуцированным облучением на иммунную и кроветворную системы у животных с типом ацетиляции. Тип ацетиляции установили по активности фермента N-ацетилтрансферазы по методу Л.Н.Буловской. Полученные результаты показывают что, иммуномодулирующая активность очищенного комплекса детоксиомы (ОКД) тесно связано у животных с типом ацетиляции. Однократное внутривенное введение препарата в зависимости от типа ацетиляции повышает число ядродержащих клеток костного мозга, тимуса, брыжеечных лимфатических узлов и титр антител к тимусзависимому антигену эритроцитам барана. Растительный препарат имбирь стимулирует уровень эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови.

Ключевые слова: очищенный комплекс детоксиомы, вторичный иммунодефицит, иммунный ответ, тип ацетиляции, антигенообразующие клетки селезенки, клеточность центральных и периферических органов иммунной системы, гемопоэз.

ZANJABIL O'SIMLIK PREPARATINING BIRLAMCHI IMMUNITET REAKSIYASIGA IMMUNOMODULYATSION XUSUSIYATLARI VA ATSETILATSIYA FENOTIPI BILAN GEMATOPOYEZI

U.M.Rasulov., F.H.Rasulov

Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti

Izoh: © Rasulov U.M., Rasulov F.X.

ZANJABIL O'SIMLIK PREPARATINING BIRLAMCHI IMMUNITET REAKSIYASIGA IMMUNOMODULYATSION XUSUSIYATLARI VA ATSETILATSIYA FENOTIPI BILAN GEMATOPOYEZI KPTJ.-2023.-T.1-№1.-C

Qabul qilindi: 05.02.2023

Ko'rib chiqildi: 06.02.2023

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2023

Аннотация: Tajribada zanjabilning atsetillanish turiga ega hayvonlarda qo'y eritrositlari (EB) ning birlamchi immun javobiga ta'siri o'rganildi. Asetillanish turi L.N.Bulovskaya usuli bo'yicha N-asetiltransferaza fermentining faolligiga ko'ra faol ravishda aniqlangan. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, zanjabilning immunostimulyatsion faolligi atsetillanish xususiyatiga ega hayvonlarda chambarchas bog'langan. Dori-darmonlarni qorin bo'shlig'iga bir marta yuborish, atsetillanish turiga qarab, suyak iligi, timus, tutqich limfa tugunlaridagi yadroli hujayralar sonini va qo'y eritrositlarida timusga bog'liq antigenni antitelalar titrini oshiradi. Zanjabil o'simligidan tayyorlangan maxsulot eritrositlar darajasini va gematopoezning oq qon xujayralarini rag'batlantiradi.

Калит so'zlar: zanjabil, birlamchi immun javob, atsetillanish turi, antikor hosil qiluvchi taloq hujayralari, immun tizimining markaziy va periferik organlarining hujayralar xosil qilishi, gematopoez.

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF GINGER HERBAL PREPARATION ON PRIMARY IMMUNE RESPONSE AND HEMATOPOIESIS WITH ACETYLATION PHENOTYPE

U.M.Rasulov., F.H.Rasulov

Fergana medical institute of public health

For situation: © Rasulov U.M., Rasulov F.X.

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF GINGER HERBAL PREPARATION ON PRIMARY IMMUNE RESPONSE AND HEMATOPOIESIS WITH ACETYLATION PHENOTYPE JCPM023.T.1.№1.-C

Received: 05.02.2023

Revised: 06.02.2023

Accepted: 05.03.2023

Abstract: In the experiment, the effect of ginger on the primary immune response to EB in animals with the type of acetylation was studied. The type of acetylation was determined by activity according to the activity of the N-acetyltransferase enzyme according to the method of L.N. Bulovskaya. The obtained results show that the immunostimulatory activity of ginger is closely related in animals with the type of acetylation. A single intraperitoneal injection of drugs, depending on the type of acetylation, increases the number of nucleated cells in the bone marrow, thymus, mesenteric lymph nodes and the titer of antibodies to thymus-dependent antigen in ram erythrocytes. The herbal preparation ginger stimulates the level of erythrocytes and the white germ of hematopoiesis.

Key words: ginger, primary immune response, type of acetylation, antibody-forming spleen cells, cellularity of central and peripheral organs of the immune system, hematopoiesis.

Актуальность работы:

Последние достижения клинических дисциплин и в частности, иммунологии показывают, что патогенез многих заболеваний в той или иной степени связан в функционировании иммунной системы человека [6, 7, 8, 12, 13]. Современные исследования все больше свидетельствуют о том, что различные факторы внешней среды приводят к неизбежному нарушению функционирования иммунной системы и как следствие, изменению иммунного статуса организма [3, 14, 18]. Это связано с тем, что иммунная система очень уязвима при воздействии повреждающих факторов внешней среды и является основной мишенью значительно число ксенобиотиков [17, 21]. Нарушение функционирования различных звеньев иммунной системы приводят к росту аутоиммунных, аллергических, неинфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний, которые характеризуются быстрым прогрессированием, частой хронизацией, рецидивирующим течением, изменением классического течения болезни и отсутствием достаточно клинического ответа на проводимую фармакотерапию [5, 22]. В связи с этим, возрастает интерес к лекарственным средствам, влияющим на иммунную систему организма и обладающим комплексным действием с учетом уровня и степени нарушения иммунной системы [1, 11]. Несмотря на большие успехи в создании химических лекарственных средств сохраняется интерес к растительным средствам и их активным компонентом обладающим иммунотропной активностью, в том числе для лечения хронических и длительно протекающих заболеваний. В последнее время стремительно развивающихся технологии исследования в медицине и фармакологии подтверждаются наличие фитопрепаратов уникальных свойств воздействовать на организм комплексно при низкой токсичности и высокой эффективности, что позволяет их использовать не только для лечения, но и для профилактики заболеваний [19]. Согласно по данным ВОЗ (2019), в мире около 130 стран имеют официальные программы с привлечением народной медицины для лечения заболеваний. Изучение веществ применяемых в лечебных целях в народной медицине различных этнических или культурных групп (этнофармакология), вносит существенный вклад в открытие и развитие современных методов лечения [9, 24]. Некоторые растительные лекарственные средства применяемые во всем мире

хорошо известны своим противомикробным действием не только за счет прямого воздействия на патоген, но и за счет стимуляции естественных защитных механизмов хозяина [25]. Иммуномодуляторы растительного происхождения служат для альтернативной терапии различных заболеваний, особенно в случаях ослабленного иммунного ответа и когда происходит дискриминационная иммуносупрессия например в случае аутоиммунных синдромов [10]. В свете последних событий активно изучается использование растительных иммуномодуляторов, в том числе, для лечения пациентов с COVID-19, рассматриваются как собственно растения, например листья бетеля и куркумы, так и содержащиеся в них биологически активные вещества (БАВ) [15, 16, 23]. Целью нашей работы: явилось изучение иммуногенеза и гемопоэза у животных с различным типом ацетилирования и пути их коррекции растительным препаратом имбиря при первичном иммунном ответе. Материалы и методы исследования. В серии экспериментов было изучено действия растительного препарата имбиря на первичный иммунный ответ к ЭБ у животных с типом ацетилирования. Тип ацетилирования установили по активности по активности фермента N – ацетилтрансферазы по методу Л.Н. Буловской [2]. Для проведения эксперимента сульфадемизин вводили экспериментальным животным внутрибрюшинно 50 мг/кг. Спустя 5 часов забирали кровь из хвостовой вены. Об активности N – ацетилтрансферазы судили по отношению свидетельствовали о медленном ацетилирования, а более 50% - о быстром. После забоя у животных извлекали селезенки, брыжеечные лимфатические узлы, тимус, бедренная кость. Вилочковая железа (тимус), лимфатические узлы и селезенку очищали от жировой ткани и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе в среде 199, после этого суспензии клеток пропускали через трёхслойный капроновый фильтр. Бедренную кость мышей очищали от мышц, срезами эпифизы и с помощью шпирца с тонкой иглой средой 199 вымывали костный мозг из костного канала. Во всех клеточных суспензиях органов иммунной системы подсчитывали число ядросодержащих клеток (ЯСК) в камере Горяева и делали перерасчет на весь орган. Такими методами определяли общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических

(лимфатические узлы, селезёнка) органах иммунитета. В опытах использовали белых беспородных мышей массой 20-22 г, которых иммунизировали оптимальной дозой ЭБ – 2×10^8 /мл. На 5-е сутки после иммунизации определяли число АОК по методу [20]. Имбирь вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 0,25 мл/кг вместе с ЭБ.

Состав имбиря: амарант, анис, гинкго билоба, имбирь, земляной миндаль, черный тмин, листья оливкового дерева, мед цветочный. Для сравнения имбиря в определённые группы вводили иммуномодулятор иммуномодулин в дозе 0,01 мл/кг. В процессе проведения эксперимента были соблюдены требования Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страссбург, 1986). Для статистической обработки и анализа полученных результатов исследования, а также построения графиков по полученным данным был

использован пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2013 (Microsoft), SygmaStat 3.5, SygmaPlot 12.5 (Systat.Ins) [4]. Полученные результаты и их обсуждения. В процессе эксперимента после определения фенотипа ацетилирования исследовали влияние имбиря на первичный иммунный ответ к ЭБ. Результаты исследований приведены в таблице 1. У иммунизированных ЭБ животных с типом МА на 5-й день после антигенного стимула в селезёнке накапливается $3592 \pm 32,7$ АОК. Имбирь в дозе 0,25 мл/кг в 2,1 раза стимулирует антителогенез в селезёнке. У животных с МА число ядродержащих клеток селезёнки достоверно повышается в 1,6 раза по сравнению контрольной группы с МА. Введение имбиря животным с типом МА количество АОК 106 клеток селезёнки достоверно увеличивается в 1,3 раза по сравнению контрольной группы МА ($42,7 \pm 1,6$). Аналогичные результаты получены при введении иммуномодулина в дозе 0,01 мл/кг у мышей с типом МА.

Группа (n=6)	Доза препарата мл/кг	Число ЯСКС $\times 10^6$ /мл	ИС	Количество АОК на			
				селезёнку	ИС	10^6 клеток селезёнки	ИС
Контроль МА	-	$84,5 \pm 28,0$		$3592 \pm 32,7$		$42,7 \pm 1,6$	
МА+ Имбирь	0,25	$138,0 \pm 1,3^a$	+1,6	$7560 \pm 13,2^a$	+2,1	$54,8 \pm 0,6^a$	+1,3
МА+иммуномодулин	0,01	$135,0 \pm 1,5^a$	+1,6	$7462 \pm 12,3^a$	+2,1	$55,3 \pm 1,6^a$	+1,3
Контроль БА	-	$102,6 \pm 1,7$		$4894 \pm 12,6$		$47,7 \pm 1,5$	
БА+ Имбирь	0,25	$198,8 \pm 1,6^b$	+1,9	$10784 \pm 18,7^b$	+2,2	$54,2 \pm 1,3^b$	+1,1
БА+иммуномодулин	0,01	$167,4 \pm 1,9^b$	+1,6	$9584 \pm 13,4^b$	+2,0	$57,3 \pm 1,4^b$	+1,2

Таблица 1 Влияние имбиря на первичный иммунный ответ к эритроцитам барана с типом ацетилирования ($M \pm m$)

Примечание: АОК-антителообразующие клетки, ЯСКС-ядросодержащие клетки селезёнки, МА-медленные ацетиляторы, БА-быстрые ацетиляторы, ИС-индекс соотношения к контролю МА и БА, а-достоверно к контролю МА, б- достоверно к контролю БА, (n=6) - количество животных в группе

У мышей с типом БА после иммунизации эритроцитами барана через 5 дней в селезёнке образуется $4894 \pm 12,6$ АОК. Однократное внутрибрюшинное введение имбиря в дозе 0,25 мл/кг у животным с типом БА в селезёнке количество АОК достоверно в 2,2 раза больше по сравнению контрольной группы БА. Инъекция имбиря животным с типом БА ядродержащие клетки селезёнки достоверно увеличивается в 1,9 раза по сравнению контрольной группы БА. Широко используемый иммуномодулин также у животных с БА увеличивает АОК в 2,0 раза и ЯСКС 1,6 раза соответственно. Таким образом, полученные результаты говорят о том, что имбирь оказывает стимулирующий

эффект не только на иммуногенез, но и активирует процессы клеточной пролиферации в селезёнке при внутрибрюшинном введении. При этом степень стимулирующего действия имбиря прямо пропорциональна от фенотипа ацетилирования. В следующей серии опыта после определения тип ацетилирования лабораторных животных иммунизировали оптимальной дозой ЭБ – 2×10^8 /мл. На 5-е сутки после иммунизации определяли ядродержащие клетки костного мозга, тимуса и брыжеечных лимфатических узлов. Имбирь и иммуномодулин разводили дистиллированной водой и вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 0,5 мл вместе с ЭБ.

Установлено что, у мышей МА контрольной группы ядродержащие клетки костного мозга (ЯСККМ) составляет $39,0 \pm 1,3 \times 10^6/\text{мл}$ (табл.2). В группе получавших имбиря с типом МА в дозе 0,25 мл/кг, число костномозговых клеток достоверно повышается 2,1 раза ($79,5 \pm 1,6 \times 10^6/\text{мл}$ – ЯСККМ). Иммуномодулин в дозе 0,01 мл/кг также повышает ЯСККМ в 2,0 раза в группе мышей медленных ацетиляторов. Установлено, что у животных БА контрольной группы ЯСККМ в 1,3 раза больше чем в контрольной группе МА. Введение имбиря животным БА количество ЯСККМ достоверно повышается в 2,2 раза по сравнению контрольной группы БА. Аналогичные результаты получены при введении иммуномодулина животным с БА. Следует отметить, что у животных МА контрольной группы ядродержащие клетки тимуса составляет $54,0 \pm 1,4 \times 10^6/\text{мл}$. Инъекция имбиря животным с МА достоверно повышает число ЯСКТ в 2,2 раза. Нами установлено, что у животных БА контрольной группы ядродержащие клетки тимуса составляет $86,0 \pm 2,3 \times 10^6/\text{мл}$. Однократное внутрибрюшинное введение имбиря в дозе 0,25 мл/

кг данный показатель достоверно увеличивает 2,3 раза ($201,0 \pm 1,7 \times 10^6/\text{мл}$ – ЯСКТ). Иммуномодулин также увеличивает ЯСКТ в 1,9 раза. Следовательно, изученные растительный препарат имбирь и иммуномодулин обладают повышать общее число клеток в центральных органах иммунитета – костный мозг и тимус, очевидно, за счет перераспределения клеток в лимфоидных органах мышей с фенотипом ацетилирования. Из полученных данных видно, что в контрольной группе медленных ацетиляторов ядродержащие клетки брыжеечных лимфатических узлов (ЯСКБЛУ) составляет $26,4 \pm 1,1 \times 10^6/\text{мл}$. Внутрибрюшинное введение животным с МА очищенного имбиря достоверно повышает ЯСКБЛУ в 2,2 раза. Введение иммуномодулина ЯСКБЛУ увеличивается в 2,0 раза. В контрольной группе БА количество ядродержащие клетки брыжеечных лимфатических узлов составляет $35,0 \pm 2,3 \times 10^6/\text{мл}$. Внутрибрюшинная инъекция мышам с БА достоверно увеличивает ЯСКБЛУ в 3,0 раза. Введение иммуномодулина животным с БА количество ЯСКБЛУ увеличивается в 2,1 раза.

Таблица 2 Влияние имбиря на клеточность органов иммунной системы при первичным иммунным ответе к эритроцитам барана с типом ацетилирования ($M \pm m$)

Группа (n=6)	Доза преп. мл/кг	Ядродержащие клетки $10^6/\text{мл}$					
		Костный мозг	ИС	Тимус	ИС	Брыжеечные лимфатические узлы	ИС
Контроль МА	-	$39,0 \pm 1,3$		$54,0 \pm 1,4$		$26,4 \pm 1,1$	
МА + имбирь	0,25	$82,6 \pm 1,4^a$	+2,1	$118,0 \pm 1,5^a$	+2,2	$59,0 \pm 2,2^a$	+2,2
МА + иммуномодулин	0,01	$79,5 \pm 1,6^a$	+2,0	$84,7 \pm 1,8^a$	+1,6	$52,7 \pm 1,4^a$	+2,0
Контроль БА	-	$49,8 \pm 1,2$		$86,0 \pm 2,3$		$35,0 \pm 2,3$	
БА + имбирь	0,25	$112,0 \pm 1,5^b$	+2,2	$201,0 \pm 1,7^b$	+2,3	$105,4 \pm 2,2^b$	+3,0
БА + иммуномодулин	0,01	$101,0 \pm 2,2^b$	+2,0	$164,3 \pm 2,5^b$	+1,9	$73,0 \pm 2,1^b$	+2,1

Примечание: МА-медленные ацетиляторы, БА-быстрые ацетиляторы, ИС-индекс соотношения к контролю МА и БА, а-достоверно к контролю МА, б- достоверно к контролю БА, (n=6) -количество животных в группе

Установлено, что в контрольной группе МА ядродержащие клетки костного мозга в 1,3 раза, тимуса в 1,6 раза и ЯСКБЛУ в 2,0 раза меньше чем в контрольной группе БА. В группе медленных ацетиляторов однократное введение имбиря также меньше ЯСККМ в 1,4 раза, ЯСКТ в 1,7 раза и ЯСКБЛУ в 1,8 раза чем в контрольной группе БА. Полученные данные указывают, что иммуностимулирующий эффект имбиря зависит от типа ацетилирования. В данной эксперимента определяли титр антител при первичном иммунном ответе к эритроцитам барана с фенотипом ацетилирования, т.е определяли титр антител в реакции гемагглютинации.

Результаты исследований по оценке эффекта имбиря на титр антител представлены в таблице 3. Установлено, что у животных с медленным типом ацетилирования титр антител составляет $1:8 \pm 1,8$. Животные с мед-

ленным типом ацетилирования получавших имбирь в дозе $0,25$ мл/кг достоверно повышает в $4,0$ раза титр антител. Введение иммуномодулина мышам с МА тоже достоверно повышает титр антител в $2,0$ раза.

Группа (n=6)	Доза преп. мл/кг	Титр антител	
		M±m	ИС
Контроль МА	-	$1:8 \pm 1,8$	
МА + имбирь	$0,25$	$1:32 \pm 2,2a$	+4,0
МА + иммуномодулин	$0,01$	$1:16 \pm 2,4a$	+2,0
Контроль БА	-	$1:16 \pm 1,4$	
БА + имбирь	$0,25$	$1:128 \pm 1,9b$	+8,0
БА + иммуномодулин	$0,01$	$1:64 \pm 1,8b$	+4,0
БА + иммуномодулин	$0,01$	$1:64 \pm 1,8b$	+4,0

Таблица 3 Влияние имбиря на титр антител при первичным иммунным ответе с типом ацетилирования (M±m)

Примечание: МА-медленные ацетиляторы, БА-быстрые ацетиляторы, ИС-индекс соотношения к контролю МА и БА, а-достоверно к контролю МА, б- достоверно к контролю БА, (n=6) - количество животных в группе

У животных с быстрым типом ацетилирования титр антител составляет $1:16 \pm 1,4$. Введение имбиря мышам с БА достоверно усиливается титр антител в $8,0$ раза. У животных с БА под действием иммуномодулина титр антител достоверно повышается в $4,0$ раза. Таким образом, титр антител повышается тимусзависимому антигену эритроцитам барана у животных с различным типом ацетилирования под действием имбиря. При определении состояния периферической крови (табл.4) установлено, что у мышей кон-

трольной группы МА число эритроцитов составляет $6,5 \pm 0,4 \times 10^9$ /мл. У животных МА под воздействием имбиря в дозе $0,25$ мл/кг происходит достоверное повышение уровня эритроцитов в $2,1$ раза. У мышей МА получавших иммуномодулин число эритроцитов повышается в $1,5$ раза. У животных БА количество эритроцитов составляет $8,8 \pm 0,2 \times 10^9$ /мл. Введение имбиря и иммуномодулина животным БА число эритроцитов достоверно повышается соответственно в $2,4$ раза и в $1,8$ раза.

Таблица 4 Влияние имбиря на число эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у животных с типом ацетилирования (M±m)

Группа (n=6)	Доза преп. мл/кг	Эритроциты $\times 10^9$ /мл			Лейкоциты $\times 10^6$ /мл		
		M±m	ИС	p	M±m	ИС	p
Контроль МА	-	$6,5 \pm 0,4$			$8,4 \pm 0,7$		
МА + имбирь	$0,4$	$13,4 \pm 0,2^a$	+2,1	<0,001	$16,0 \pm 0,2^a$	+1,9	<0,01
МА + иммуномодулин	$0,01$	$9,8 \pm 0,1^a$	+1,5	<0,001	$14,1 \pm 1,2^a$	+1,6	<0,001
Контроль БА	-	$8,8 \pm 0,2$			$10,8 \pm 1,2$		
БА + имбирь	$0,4$	$21,4 \pm 0,4^b$	+2,4	<0,001	$23,1 \pm 0,2^b$	+2,1	<0,001

Примечание: МА-медленные ацетиляторы, БА-быстрые ацетиляторы, ИС-индекс соотношения к контролю МА и БА, а-достоверно к контролю МА, б- достоверно к контролю БА, (n=6) - количество животных в группе

В контрольной группе МА число лейкоцитов в периферической крови равно $8,4 \pm 0,7 \times 10^6$ /мл. Под воздействием имбиря уровень лейкоцитов крови у мышей МА достоверно возрастает в $1,9$ раза

по сравнению контрольной группы с МА. Введение иммуномодулина животным с типом МА число лейкоцитов достоверно повышается в 1,6 раза. С большим стимулирующим эффектом обладает имбирь у животных БА, число лейкоцитов по сравнению с контролем БА достоверно повышается в 2,1 раза. Иммуномодулин также стимулирует число лейкоцитов в 1,5 раза. Полученные результаты свидетельствуют, что изученные растительный препарат имбирь стимулируют уровень эритроцитов и белый росток кроветворения в зависимости от фенотипа ацетилирования.

Выводы:

1. Растительный препарат имбирь оказывает стимулирующий эффект не только на иммуногенез, но и активизирует процессы клеточной пролиферации в селезенке при внутрибрюшинном введении. При этом степень стимулирующего действия имбиря прямо пропорциональна от фенотипа ацетилирования.
2. Растительный препарат имбирь и иммуномодулин обладают повышать общее число клеток в центральных органах иммунитета – костный мозг и тимус, периферических органах – брыжеечные лимфатические узлы очевидно, за счет перераспределения клеток в лимфоидных органах мышей с фенотипом ацетилирования.
3. Титр антител повышается тимусзависимому антигену эритроцитам барана у животных с различным типом ацетилирования под действием растительного препарата имбиря.
4. Полученные результаты свидетельствуют, что изученные растительный препарат имбирь стимулируют уровень эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови.

Литература:

1. Борщук Е.Л., Попов Ю.Н., Саньков А.Н./Анализ иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. -2016.-№3 (59).-С.218-221.
2. Буловская Л.Н., Борисенко Г.Н., Дробаченко О.А./Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности. // Ленинград. 1990. № 10. –С. 28-31.
3. Гаджиева Т.А., Кудаев М.Т., Махмудова Э.Р. и др./Экологические факторы риска и их влияние на заболеваемость бронхиальной астмы в Дагестане. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. -2018.-Т.12.№1.-С.87-93.
4. Гланц С./Медико-биологическая статисти-

ка. // Перевод с англ.-М.; Практика, 1999. -459 с.

5. Захарова Д.А., Балухто Д.А., Будина Д.В. и др./Клинические и иммунологические особенности вторичной иммунной недостаточности у лиц разного возраста. // Смоленская медицинская альманах. -2018. -№1. -С118-120.
6. Исмаилов И.З., Зурдинов А.З., Сабирова Т.С./Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе проблемы и перспективы. // Научный журнал-2017. -№1 (14) –С. 83-87.
7. Конопля А.И., Шатохин М.Н., Маврин М.Ю./Взаимосвязь иммунных и оксидантных нарушений при остром необструктивном и обструктивном пиелонефрите. // Клиническая медицина – 2017. -Т.95.№4.-С.362-368.
8. Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р./Иммунный статус больных внебольничной пневмонией и эффективность иммуновенина в комплексной терапии. // Медицинский вестник Башкортостана. -2016 –Т.11.№ 2 (62).-С.12-15.
9. Петров Е.В., Асеева Т.А., Чехирова Г.В. /Теоритические предпосылки разработки рецептур многокомпонентных фитопрепаратов на основе опыта традиционной медицины. // Acta Biomedica Scientifica. -2009.-№3.-С.222-224.
10. Рыбкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И./Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. // Вестник Российской академии медицинских наук. -2020. -Т 75. №3. -С.204-213.
11. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П. и др./Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2017. -Т-15. №2. -С.55-62.
12. Трошина Е.А./Иммуноэндокринологии-вопросы и вызовы сегодняшнего дня. // Проблемы эндокринологии – 2020. -Т.66.№4.-С.4-8.
13. Bychkova N.G., Bychkov O.A./Immune and cytokine related disorders. Aortic stiffness index in patients with arterial hypertension combined to gout // Восточно-европейский научный журнал-2017-№8-1(24)-С 15-19.
14. Bogatov V.V., Baklanov P.Ya., Lozovskaya S.A. et al. /Climate change and health in the Russian far east // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук.-2021-№1(215)- С 5-21.

15. Fatimawali F., Kalalo M., Broolin S., et al. / Immunomodulatory potential of bioactive compounds of betel leaf extract targeting COVID-19 immunological human host proteins: An in silico study // Journal of Applied Pharmaceutical Science-2022 do-10 7324/JAPS.2021 120208.
16. Khanna K., Kohli S.K., Kaur R. Herbal immune-boosters: /Substantial warriors of pandemic Covid-19 battle// Phytomedicine international journal of phytotherapy and phytopharmacology -2020 - № 85 153361 do10 106/ phymed 2020 153361.
17. Kibatayev K.M., Kibatayev K.M., Sakhanova S.K., Urgushbayeva G.M./The review of actual ecological situation in Aktobe region et al// West Kazakhstan Medical Journal -2018-№ 4 (60)-P.18-22.
18. Kuralap S.A., Klepikov O.V., Vinogradov P.M. /Regional geographic information systems of health and environmental monitoring et al// Baltic Region -2016-1.8.№ 4- P. 108-124.
19. Jantan I., Ahmad W., Bukhari S-N-A./ Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. // Frontiers in Plant Science-2015- N 6- P 1-18.
20. Jerne N.K., Nordin A.A. /Plaque formation in agar by single antibody-producing cells //Science .- 1963-Vol.-140.P.405-407.
21. Marciani D.J. /Effects of immunomodulators on the response induced by vaccines against autoimmune diseases // Autoimmunity-2017-№ 50 (7)-393-402.
22. Munafo S., Burgaletto S., Benedetto D. et al. /Repositioning of Immunomodulators A Ray of Hope for Alzheimer's Disease? // Frontiers in Neuroscience-2020-V 4 № 14-P. 614-643.
23. Sengupta S., Bhattacharyya D., Kasle G. et al./ Properties of Biological Active Components of Spices Against SARS-Cov-2 and Pan p- Coronaviruses // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology-2021-№ 11 729622 do 10 3389/fcimb 2021 729622.
24. Wainwright C.L., Teixeira M.M., Adelson D.L. /Future directions for the discovery of natural product-derived immunomodulating drugs: an IUPHAR positional review // Pharmacological Research-2022- № 177- P. 106.
25. Walaa N.A. Immunomodulatory and Natural Immunomodulators /J Allergy and Inflammation // -2017-№ 1(2)- P. 1-4.

Информация об авторах:

© РАСУЛОВ У.М., РАСУЛОВ Ф.Х. - Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Муаллиф ҳақида маълумот:

© РАСУЛОВ У.М., РАСУЛОВ Ф.Х.- Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти.

Information about the authors:

© RASULOV U.M., RASULOV F.H.- Ferghana Medical Institute of Public Health.