



## ЎСИМЛИК БИОФАОЛ МОДДАЛАРИНИНГ mPTP ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

Абдуллаева Г.Т <sup>1</sup>, Асраров М.И <sup>2</sup>, Эламонова Ш.Ш <sup>3</sup>, Тоштемирова  
М.Ж <sup>4</sup>, Нурмухамедова В.З <sup>5</sup>, Хасанова Д. Ю <sup>6</sup>, Абдуллаева М.Т <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги Биофизика ва биокимё институти етакчи илмий ходими, б.ф.д, <sup>2</sup>Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги Биофизика ва биокимё институти профессори, <sup>3</sup>Тошкент давлат техника университети катта ўқитувчиси, <sup>4</sup>Кимё технология институти доценти, PhD, <sup>5,6</sup>Ўзбекистон Миллий университети магистранти, <sup>7</sup>Тошкент Тиббиёт Академияси катта ўқитувчиси, PhD

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6596188>

### MAQOLA TARIXI

Qabul qilindi: 10-may 2022  
Ma'qullandi: 14- may 2022  
Chop etildi: 30- may 2022

### KALIT SO'ZLAR

митохондрия,  
алкалоидлар,  
флавоноидлар, биофаол  
моддалар, *in vitro*, mPTP,  
ингибитор,  
мембранафаол,  
фармакология.

### ANNOTATSIYA

*Инсон саломатлигини сақлашда ва турли патологияларни самарали даволашда доривор ўсимликлар биофаол моддаларнинг аҳамияти катта. Ушбу мақолада турли алкалоидларнинг каламуш жигари митохондрияси mPTP ҳолатига таъсири ўрганилиб уларнинг мембранафаоллик хусусияти баҳоланган. Тадқиқот натижалари флавоноидлар синфи вакиллариининг mPTP га нисбатан ингибиторлик фаоллиги алкалоидларга нисбатан фаол эканлигини кўрсатди.*

Ўсимлик моддалари одам саломатлигини сақлашда катта аҳамиятга эга бўлиб, уларнинг тузилиши, таъсири ва биологик хоссалари бўйича биофаолликга эга бўлган ўсимлик моддалари, бирламчи доривор воситалар, ҳамда калорияли озуқа маҳсулотларга бўлинади [Виноградова ва бошқ., 2001; Коноплева ва бошқ., 2002]. Улар орасида БФМ лар алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, улар хужайрада метоболитлар биосинтезида иштирок этиб, юқори биофаолликни намоён қилади [Коноплева ва бошқ., 2002]. Бундан ташқари, таъкидлаш жоизки, улар доривор воситалар ишлаб чиқаришда муҳим хом-ашё ҳисобланиб асосий биологик манба ҳисобланади

[Леонова., 2009]. Бугунги кунда аҳолини сифатли, самарадорлиги юқори, безарар, хориждан келтирилган дори-дармонларни ўрнини боса оладиган дори-дармон билан таъминлаш ҳозирги куннинг муҳим долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

БФМ лар кимёвий таркиби ва таъсир механизмлари жиҳатидан хилма-хил бўлганлиги сабабли, бундай дори воситаларни стандартлаш, фармакологик фаоллигини ўрганиш маълум қийинчиликларга олиб келади. БФМ лар бутун организмга умумий ҳолда таъсир қилиб, унинг компонентлари метаболик жараёнларини бошқарибгина қолмай, физиологик оқим тезлигини



ўзгартирмайди, балки патологияларда самарали даволаши адабиётларда ўз аксини топган. Ҳозирда соғлиқни сақлаш ва фармакологик саноат инсонлар орасида юрак-қон томир, нафас олиш, овқат хазм қилиш, нерв ва бошқа тизим касалликлари билан касалланган беморларни даволашда БФМ лар асосида тайёрланган доривор препаратлар самарали натижалар бераётганлигини маълум қилди [Леонова., 2009]. Шу сабабли ҳозирги кун талаби касалликларни даволашда маҳаллий БФМ лар ва уларнинг организмга таъсир механизмини аниқлаш, улар асосида самарали таъсирга эга бўлган доривор воситаларни яратиш каби муҳим функцияларни қўяди [Виноградова ва бошқ., 2001]

Тадқиқотнинг мақсади: ўсимлик биофаол моддаларининг mPTP ҳолатига таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот материаллари ва методлари: Ушбу диссертация ишини бажаришда Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Биоорганик кимё институти ходимлари к.ф.д. Абдуллажанова Н.Г., к.ф.д. Зиявитдинов Ж. Ф., к.ф.н., кат.и.х. Ишмов У.З. ҳамда Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институти ходими т.ф.н., кат.и.х. Набиев А.Н. лар томонидан тақдим этилган БФМ ларнинг дориворлик хусусиятлари тадқиқ қилинди.

Тажрибалари *in vitro* шароитида амалга оширилди. Бунинг учун зотсиз, вазни 180-200 гр бўлган оқ эркак каламушлар танлаб олинди. Лаборатория ҳайвонларини озиқлантириш стандарт рационал виварий шароитда олиб борилди. БФМ лари турли синф

вакилларининг мембранафаолик хоссалари (митохондриялардаги ион каналлар: mPTP ўтказувчанлигига таъсирини ўрганиш бўйича таҳлил қилинди. *In vitro* тажрибалари 5-8 марта такрорланди.

Ишни бажаришда қуйидаги биофизик ва биокимёвий усуллардан фойдаланилди. Каламуш жигари митохондриялари дифференциал центрифугалаш Schneider [Schneider., 1951] усули ёрдамида ажратиб олинди. Каламуш жигар mPTP ўтказувчанлигини аниқлашда митохондрияларнинг бўкиш (шишиш) кинетикасини (0,3-0,4 мг/мл) митохондриялар суспензиясининг 28°C да доимо аралаштириб турган ҳолда оптик зичлигини ЛМФ 69 фотометрида 540 нм да очик ячейкада (ҳажми 3 мл) ўзгариши бўйича аниқланди. mPTP нинг ўтказувчанлигини аниқлашда қуйидаги инкубация муҳитидан (ИМ) фойдаланилди: 200 мМ сахароза, 20 мкМ ЭГТА, 5 мМ сукцинат, 2 мкМ ротенон, 1 мкг/мл олигомицин, 20 мМ Трис, 20 мМ HEPES ва 1 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,4 [He L., 2003].

Олинган натижалар ва уларнинг тахлили: Манбалар, БФМ лар ёрдамида касалликларни даволашга замонавий ёндошиш, бевосита митохондриялар функцияси ва физиологиясини чуқур ўрганиш билан боғлиқ эканлигини кўрсатди [Szewczyk, 2002]. Чунки, митохондриялар хужайравий жараёнларни энергия билан таъминлаш билан бир қаторда, митоз ва мейоз, некроз, апоптоз, мушаклар қисқариши, ион гомеостазини сақлаш,  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнализацияси, везикулаларнинг қўшилиши, гормонлар ажралишида бевосита иштирок этиб, хужайра физиологияси ҳамда



патофизиологиясида муҳим рол ўйнайди [Green, 2012]. Хужайра физиологиясининг ўзгариши митохондриялар функциясининг бузилиши билан боғлиқ. Митохондриялар биоэнергетикаси ҳамда мембранасида амалга ошувчи бузилишлар турли патологиялар ривожланишига сабаб бўлади. Шунинг учун митохондриялар БФМ лар асосида ишлаб чиқилган доривор воситалар таъсир механизмини ўрганишда потенциал «нишон» функциясини ўтайди [Szewczyk, 2002; Green, 2012]. Бундан ташқари, митохондриялар БФМ лар патологияларда метаболик жараёнларни регуляторлари сифатида скрининг тадқиқотларини олиб боришда қулай объект ҳисобланади.

Тадқиқотимизнинг дастлабки босқичида биз турли синфга мансуб маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган (композицион бирикмалар, флавоноидлар ва фенол моддалар, алкалоидлар ҳамда полифенол, таркибли БФМ ларнинг каламуш жигари митохондриялар функционал параметрларига таъсирини ўрганиш асосида скрининг таҳлиллари олиб борилди. Ушбу тадқиқотларнинг мақсади антигипоксантлик таъсирини башорат қилувчи фармакологик воситани аниқлашдан иборат бўлди. Тажрибалар *in vitro* шароитида олиб борилди.

### 1-жадвал.

#### Турли алкалоидларнинг митохондриялардаги функционал параметрларига таъсири

Т/р	Ўсимлик моддаларининг номи	<i>mPTP</i> ингибирланиши ( $Ca^{2+}$ )	
№	назорат	100±4,41	%
<b>Алкалоидлар</b>			

Дастлабки тажрибаларда БФМ ларининг *mPTP* ҳолатига таъсири ўрганилди. Илмий тадқиқотларда *mPTP* ҳолатини ўрганишда  $Ca^{2+}$  ионлари классик индуктор ҳисобланади. Чунки, муҳитга кичик концентрацияларда  $Ca^{2+}$  ионларини қўшиш митохондрия мембранасида жойлашган  $Ca^{2+}$  га боғлиқ *mPTP* нинг очилишига сабаб бўлади, натижада митохондриянинг шишиши (бўкиши) кузатилади [Holmuhamedov., 2002; Bernardi., 2007]. Митохондрия мембранасида мегапоранинг очилиши мембранадан  $H^+$ ,  $K^+$  ва бошқа ионлар транспортини ташқарига йўналтиради ва мембрана деполиризацияси кузатилади [Holmuhamedov., 2002].  $Ca^{2+}$  ионлари таъсирида митохондрия ҳажми ошади ва потенциали камаяди. Манбаларда, митохондрия мембранаси деполиризацияси муҳитга қўшилган  $Ca^{2+}$  ионлари концентрацияси билан боғлиқ эканлиги айтиб ўтилган [Holmuhamedov., 2002; Bernardi., 2007]. Дастлабки скрининг тажрибаларида ИМ га 10 мкМ миқдорда  $Ca^{2+}$  ионларини қўшиш *mPTP* ўтказувчанлигини назоратга нисбатан оширди ва бу кўрсаткич 100% деб белгиланди. Бу кўрсаткич  $Ca^{2+}$  ионлари митохондрия лар мембранасига бузувчи таъсир қилганлигини, ҳамда мембрана нормал ҳолатдан пермеаблизация ҳолатига ўтганлигини исботлайди (1-жадвал.).



1	Протопин 20 мкМ	78,0±1,03	22
2	Криптопин 25 мкМ	80,3±1,22	20
3	Аллокриптопин 25 мкМ	81,0±2,03	19
4	Салосодин 25 мкМ	80,0±3,31	20
5	леонтидин 25мкМ	81,2±2,11	19
6	Зонгорин 25мкМ	80,2±1,23	20
7	Бензоилнапеллин 10 мкМ	80,4±1,51	20

Ушбу тажрибаларимизда БФМ ларнинг турли гуруҳи вакиллари: алкалоидлар, флавоноидларнинг митохондрия функционал параметрларига таъсири турли даражада эканлиги маълум бўлди. 1-жадвалда келтирилган натижалар алкалоидлар синфига мансуб БФМ лари вакиллари (соласодин, леонтидин, протопинлар) нинг мембранафаоллик хоссалари, бензоилнапеллиндан ташқари, қолган барча гуруҳ вакиллари нисбатан паст эканлигидан далолат берди.

Тадқиқотларда, протопин алкалоиди 78,0±1,03 (22%) га, криптопин 80,3±1,22 (19%) га, салосодин 80,0±3,31 (20%) га, леонтидин 81,2±2,11 (19%), зонгорин 80,2±1,23 (20%), бензоилнапеллин

**2-жадвал.**

**Биофаол моддаларнинг митохондриялардаги функционал параметрларига таъсири**

80,4±1,51 (20%) га *mPTP* ўтказувчанлигини назоратга нисбатан ингибирлади. Ушбу тахлиллар *mPTP* очилишини алкалоидлар синф вакиллари ўртача 19% дан 22% гача ингибирлаганлигини кўрсатади.

Бу кўрсаткичлар флавоноидлар таъсирида биров яққолроқ намоён бўлди. *mPTP* очилишини флавоноидлардан ороксиллин-А 66,0±1,81 (34%) га, апигенин 68,1±1,62 (32%) га, гидрохинон 26,0±1,81 (74%) га, флюороглуцин 17,0±2,32 (73%) га, катехин 18,0±3,81(82%) га, кверцетин 10,0±2,80 (90%) га ингибирлаб митохондрия мембраналарига коррекцияловчи таъсир қилди (2-жадвал).

Т/р	Ўсимлик моддаларининг номи	<i>mPTP</i> ингибирланиши (Ca <sup>2+</sup> )	
№	назорат	100±4,41	%
<b>Флавоноидлар (Фенол бирикмалар)</b>			
1	ороксиллин-А 15 мкМ	66,0±1,81	34
2	Апигенин 15 мкМ	68,1±1,62	32
3	Гидрохинон 15 мкМ	26,0±1,81	74
4	Флюороглуцин 15 мкМ	17,0±2,32	73
5	Катехин 15 мкМ	18,0±3,81	82
6	Кверцетин 13 мкМ	10,0±2,80	90



Шунингдек, тажрибаларда флавоноидлар таъсирида алкалоидларга нисбатан самарадор эканлиги аниқланди. Бу шароитда энг юқори инбирловчи таъсири кверцетин флавоноидига тўғри келди (2-жадвал). Демак, бу тажрибаларимизда полифеноллар синфи вакилларининг *mPTP* га нисбатан ингибиторлик фаоллиги алкалоидлар, флавоноидлар ва комплекс шаклидаги моддаларга нисбатан фаол эканлиги аниқланди.  
**Хулоса.** Умуман олганда, БФМ лар моддлари кенг қамровли фармакологик

таъсир этиш хоссаларига эга бўлган фармакологик агентлар ҳисобланади. Ушбу ишда БФМ лар дориворлик хоссалари, мембранафаолик таъсирлари бир нечта кичик гуруҳ вакиллари алкалоидлар ва флавоноидлар мисолида кўриб чиқилди.

Бу борада олиб борилган илмий изланишлар биофаол моддаларнинг таъсир механизмларини кенг қамровли тушунишда фундаментал аҳамиятга эга бўлиши билан бир қаторда, улар асосида самарали янги мембранафаол доривор воситаларни яратишга асос бўлади.

### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.М., Мартынов В.К. Практическая фитотерапия //– Эксмо-Пресс. – 2001.– С.638-648.
2. Коноплева М.М. Фармакогнозия: Природные биологически активные вещества //– Учебное пособие., Витебск: ВГМУ. – 2002. –С. 21.
3. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств (часть 2) // – Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – С. 62–69.
4. Bernardi and A. Rasola Calcium and cell death: the mitochondrial connection// – Subcell.Biochem. –2007. –P. 481-506.
5. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death //– Science. – 2012. – V. 305. – P. 626–629.
6. Holmuhamedov L., Ewis L., Bienengraeber M., Holmuhamedova M., Jahangir A., Terzic A Suppression of human tumor cell proliferation through mitochondrial targeting//– FASEB J. –2002. –Vol. – P. 1011-1016.
7. He L., Lemasters J.J. Heat shock suppresses the permeability transition in rat liver mitochondria // –J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278(19). – P. 16755-16760.
8. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical Studies of Mammalian Tissues: the Isolation of Cell Components by Differential Centrifugation// – Cancer. Res. – 1951. – V. 11. – P. 1-22.
9. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target // Pharmacol. Rev. – 2002. – V. 54. – P. 101–127.