

**QO'RG'OSHIN XLORIDNI YURAK MITOXONDRIYA MEMBRANASI LIPID
PEROKSIDATSIYA JARAYONIGA TA'SIRI VA UNI AYRIM IZOXINOLIN
ALKALOIDLARI BILAN KORREKSIYALASH****ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА СВИНЦА НА ПРОЦЕСС ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МИТОХОНДРАЛЬНЫХ МЕМБРАН СЕРДЦА И ЕГО
КОРРЕКЦИЯ НЕКОТОРЫМИ ИЗОХИНОЛИНОВЫМИ АЛКАЛОИДАМИ****INFLUENCE OF LEAD CHLORIDE ON THE PROCESS OF LIPID
PEROXIDATION OF MITOCHONDRAL HEART MEMBRANES AND ITS
CORRECTION BY SOME ISOQUINOLINE ALKALOIDS**

Muxamediyeva I.B. – PhD

<https://orcid.org/0009-0002-0247-2047>

Central Azian Medical University

Muxamediyeva I.B. (2025). QO'RG'OSHIN XLORIDNI YURAK MITOXONDRIYA MEMBRANASI LIPID PEROKSIDATSIYA JARAYONIGA TA'SIRI VA UNI AYRIM IZOXINOLIN ALKALOIDLARI BILAN KORREKSIYALASH. Actacamu, 10(2), 176–179. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15641669>

Annotatsiya. Ushbu maqolada PbCl₂ (qo'rg'oshin xlorid) ning in vivo mitoxondriyal lipid peroksidatsiyasining kalamush yurak membranalariga ta'sirini izoxinolin alkaloidlarining inhibitiv xususiyatlari o'rganilgan. Tajribalar og'irligi 180-200 g bo'lgan naslli oq erkak kalamushlarda o'tkazildi. Kalamushlarning yurak mitoxondriyalar differentsial sentrifugalash usuli bilan ajratilgan. PbCl₂ bilan chaqirilgan OSda kalamush yurak mitoxondriyasining bo'kishiga va Fe²⁺/sitratga bog'liq LPOga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlari ingibirlovchi ta'sir etdi.

Kalit so'zlar: oksidativ stress, yurak, mitoxondriya, izoxinolin alkaloid.

Аннотация. В данной статье исследуются ингибирующие свойства изохинолиновых алкалоидов на in vivo митохондриальное перекисное окисление липидов под действием PbCl₂ (хлорида свинца) на мембранах сердца крысы. Эксперименты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Митохондрии сердца крысы выделяли методом дифференциального центрифугирования. ОС, вызванная PbCl₂, приводит к дисфункции митохондрий сердца крысы и Fe²⁺/цитрату.

Ключевые слова: окислительный стресс, сердца, митохондрии, изохинолиновый алкалоид.

Abstract. This article investigates the inhibitory properties of isoquinoline alkaloids on in vivo mitochondrial lipid peroxidation by PbCl₂ (lead chloride) on rat heart membranes. The experiments were performed on outbred white male rats weighing 180–200 g. Rat heart mitochondria were isolated by differential centrifugation. PbCl₂-induced oxidative stress leads to dysfunction of rat heart mitochondria and Fe²⁺/citrate.

Keywords: oxidative stress, hearts, mitochondria, isoquinoline alkaloid.

So'nggi yillarda sanoat korxonalarini rivojlanishi tuproqlarda og'ir metallar miqdori ortib borishiga olib kelmoqda. Noqulay ekologik omillardan hisoblangan og'ir metall birikmalarning atrof muhitda ruxsat etilgan me'yorlardan ortib ketishi nafaqat ovqat hazm qilish tizimida, balki butun organizmda turli patologik olatlarni rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Shunday og'ir metallardan biri qo'rg'oshin bo'lib, u deyarli barcha joyda tarqalgan hisoblanadi. Qo'rg'oshinni keng miqyosda sanoat, maishiy, qishloq xo'jaligi va zamonaviy texnologik jarayonlarda qo'llanishi dunyo bo'ylab tarqalishiga olib keldi. Qo'rg'oshin chiqindilarining 50% ortig'i benzin yoqilg'isida yuradigan avtomobillar hisobiga atrof muhitga chiqarilmoqda. Inson nafas olganda noorganik qo'rg'oshin

50%gacha o'pka orqali qonga so'riladi. Katta yoshli odamlar oziq-ovqat tarkibidagi qo'rg'oshinni 15%, bolalar esa 50% gacha oshqozon ichak trakti orqali qonga so'riladi. Qo'rg'oshinni qonda yarimparchalanish davri taxminan 1 oy, suyaklarda esa 20-30 yilni tashkil etadi. Qo'rg'oshin erkaklar va ayollar reproduktiv organlariga ta'sir ko'rsatadi. Bunda erkaklarda libido va fertillikni yo'qolishiga, ayollarda esa hayz ko'rishni buzilishi va spontan abortga olib kelishi mumkin. Qo'rg'oshinni to'g'ridan-to'g'ri saraton kasalliklariga olib kelishi bo'yicha ma'lumotlar yetarli emas, lekin mavjud ma'lumotlarga ko'ra o'pka, oshqozon saratoni va gliomalarni kelib chiqishiga sabab bo'lishi mumkin. Hayvonlar ustida olib borilgan toksikologik tadqiqotlarda Pb^{2+} ning kardiokarsinogen ta'sirini qayd qilinishi, Pb^{2+} toksikologiyasining biokimyoviy va molekulyar jihatdan o'rganish uchun yangi tadqiqotlarga asos bo'ldi. Qo'rg'oshin ta'sirida qonda gemoglobin miqdori, superoksiddismutaza va katalaza fermentlari faolligi sezilarli darajada pasaygan. Qonda kislrodni faol shakli (ROS) va tiobarbiturik kislotasi miqdori sezilarli darajada oshgan. Hujayrada joylashgan mitoxondriyalar Pb^{2+} uchun nishon hisoblanadi. Patologik holatlarda mitoxondriya nafas zanjiri komplekslarini ingibirlanishi, mitoxondriyalarda ROS miqdorini oshishiga olib keladi.

So'nggi tadqiqotlardan shu narsa ma'lum bo'ldiki, Pb^{2+} ta'sirida mitoxondriyalarda ROS hosil bo'lishini oshishi hujayralarda oksidlanishli stressga olib kelishi mumkin bo'lgan toksikologik mexanizmlardan biri hisoblanadi. Bundan tashqari Pb^{2+} hujayra ichidagi kalsiy gomeostazini beqarorlashtiradi. Tadqiqotlardajigar mitoxondriyalarga Pb^{2+} ta'sir ettirilganda mitoxondriya nafas komplekslari ferment faolligini ingibirlashi va III kompleksni Pb^{2+} tomonidan induksiya qilingan ROS shakllanishini asosiy manbai ekanligi, LPO va ATF iste'molini ortishi kuzatilgan. Bundan tashqari mitoxondriyalarga Pb^{2+} ta'siri natijasida mitoxondriya megakanali (mPTP) o'tkazuvchanligini ortishi, membrana potensialini pasayishi, sitoxrom S ajralishi aniqlandi. Qo'rg'oshinning hujayra va to'qimalarga toksik ta'sirini turli tabiiy antioksidantlar orqali korreksiyalash eng samarali usullardan hisoblanadi.

O'simliklardan ajratib olingan alkaloidlar qo'rg'oshin intoksikatsiyasida oksidlovchi stressning oldini olishi tadqiqotlarda o'z isbotini topgan. Ular molekulyar darajada ta'sir qilib hujayralarda ROS miqdorini kamaytirishi, qo'rg'oshin ionlarini xelatlash orqali toksikligini bartaraf etadi. Azotli geterosiklik birikmalar orasida izoxinolin alkaloidlari turli yo'nalishdagi biologik faolliklari bilan muhim va biologik jihatdan qiziqarli hisoblanadi.

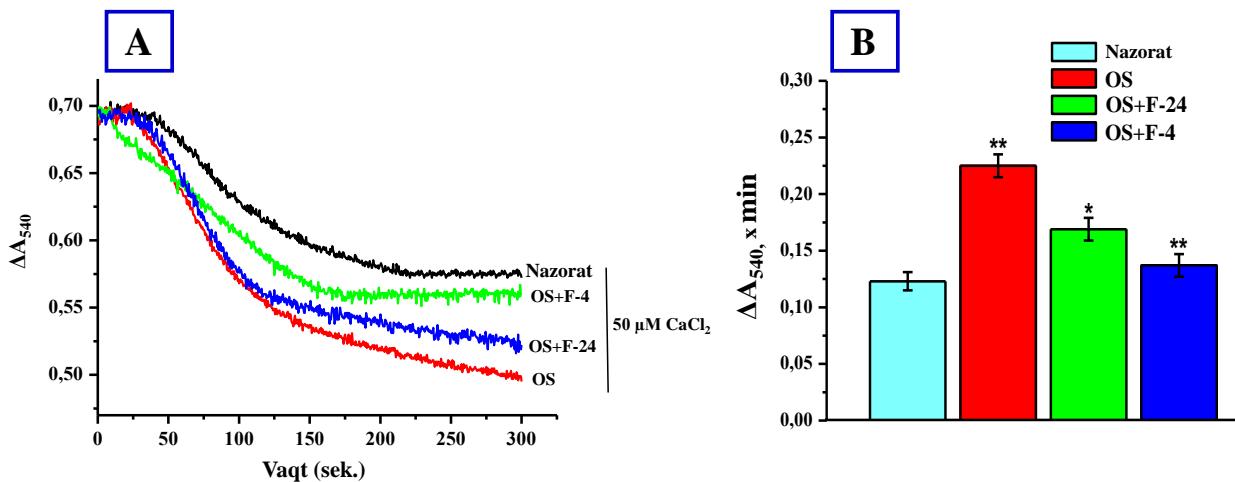
Tadqiqot maqsadi. Kalamush yurak mitoxondriya membranasi LPO ga $PbCl_2$ (qo'rg'oshin xlorid) ni sharoitida konsentratsiyaga bog'liq ta'siri va ularga izoxinolin alkaloidi, F-14, F-4 ning ingibitor xususiyatini aniqlashdan iborat. Tadqiqot uchun tanlangan F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlari, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi O'simlik moddolari kimyosi instituti olimi, kimyo fanlari doktori Sh.N. Juraqulov tomonidan sintez qilib olingan.

Material va usullar. Tajribalar 180-200 g zotsiz oq erkak kalamushlarda olib borildi. Tajriba hayvonlari ustida ilmiy tadqiqotlar o'tkazish xalqaro Xelsinki Dekleratsiyasi, xalqaro tibbiy ilmiy jamiyatlar kengashi (CIOMS; the council for international organizations of medical sciences) tomonidan ishlab chiqilgan (1985 y.) hamda Biofizika va biokimyoy institutining «Ilmiy tadqiqot ishlarida laboratoriya hayvonlaridan foydalanish tartibi to'g'risidagi bioetika nizomi» (2019 y.) qoidalari asosida amalga oshirildi. Kalamush yuragidan mitoxondriyalar differensial syentrifugalash yo'li bilan ajratib olingan. Kalamush yuragi teflon shisha gomogenizatori yordamida gomogenizatsiyalandi va 30 ml inkubasion muhitda resuspenziya qilindi: Inkubatsiya muhi ti tarkibi: 250 mM saxaroza, 1 mM EDTA va 10 mM Tris-HCl, 0.5 mg/ml BSA (qoramol albumin zardobi), pH 7,4. Birinchi bosqichda yurak gomogenati 10 daqiqa davomida 2000×g da syentrifugalandi. Hosil bo'lgan supernatant olindi va 20 daqiqa davomida 6000×g syentrifuga qilindi. Ajratish muhitidan tozalangan mitoxondriyalarni avtopipetka yordamida maxsus idishga olindi. Tajribalar o'tkazish uchun mitoxondriyalar 1:5 nisbat hajmda EDTAsiz ajratish muhitida yuvildi va muz solingan idishda, muzlatkichda saqlandi. Yurak mitoxondriya membrana LPO darajasi spektrofotometriya usulda aniqlandi.

Natijalar. $PbCl_2$ orqali chaqirilgan OS sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasi bo'kishiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri o'rganildi. Tajribada mitoxondriya bo'kishini hosil qilish uchun induktor sifatida $CaCl_2$ ning 50 mkM konsentratsiyasidan foydalanildi. Inkubatsiya

muhitida Ca^{2+} ionlari mavjud bo'lmagan sharoitda mitoxondriya bo'kishi kuzatilmaydi. Ammo, inkubatsiya muhitiga CaCl_2 ning 50 μM konsentratsiyasi qo'shilganda I guruh (sog'lom) kalamushlarning yurak mitoxondriyasining bo'kishi 0,123 $\Delta A_{540} \times 5$ min. ni tashkil etdi. PbCl_2 bilan chaqirilgan oksidativ stressli II guruh kalamushlarning yurak mitoxondriyasini Ca^{2+} ionlari yordamida bo'kishi 0,225 $\Delta A_{540} \times 5$ min. ni tashkil etdi. Bu esa ularning nazoratga I guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 82,9% ga ortganligidan dalolat beradi (5-rasm, B).

Demak, PbCl_2 tuzini kalamushlarga 7 kun davomida 10 mg/kg miqdorda yuborilishi ularning yurak mitoxondriyasining bo'kishini ortishiga olib kelgan. Mitoxondriyaning OS ta'sirida Ca^{2+} ionlari yordamida bo'kishini ortishi mPTPning yuqori o'tkazuvchan qiymati ortishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Tajribalarni davom ettirib, OS chaqirilgan III guruh kalamushlarga F-24 izoxinolin alkaloididan 30 mg/kg miqdorda 10 kun berilishi ularning yurak mitoxondriyasining bo'kishi 0,17 $\Delta A_{540} \times 5$ min. optik zichlikni tashkil etib, II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 24,4% ga ingibirlanishiga olib keldi OS chaqirilgan IV guruh kalamushlarni 10 kun davomida F-4 izoxinolin alkaloidi bilan terapiya qilinganda ularning yurak mitoxondriyasining bo'kishi 0,14 $\Delta A_{540} \times 5$ min ni tashkil etdi. Bu esa ularning II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 39,1% ga ingibirlanishiga sabab bo'ldi.



PbCl₂ bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasi bo'kishiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri (A-original yozuv, B-izoxinolin alkaloidlarning ta'siri bo'yicha olingan diagramma). (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

PbCl_2 bilan chaqirilgan OSda kalamush yurak mitoxondriyasining bo'kishiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlari ingibirlovchi ta'sir etdi. Bunda, OS sharoitida yurak mitoxondriyasining bo'kishiga F-4 izoxinolin alkaloidining ingibirlovchi ta'siri F-24 izoxinolin alkaloidiga nisbatan kuchli ekanligi aniqlandi. OS sharoitida mPTP ochilishiga eng asosiy sabablari stressning rivojlanishi, proooksidantlar, LPO induksiyasi, mPTP kompleksida tiol guruhlarini oksidlanishi keltiriladi. Izoxinolin alkaloidlarining LPO jarayonlarini tormozlash orqali mitoxondriyada erkin radikallar miqdorining kamaytirishi va CyP-D ning matriks domeni bilan bog'lanib, SsA ning ingibitorlik xususiyatini boshqarishi mumkin.

Oksidativ stress sharoitida mitoxondriya membrana lipidlarning perekisli oksidlanishiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri. Navbatdagi tajribamizda OS sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasining Fe^{2+} /sitrat bilan indutsirlangan LPOga va malon dialdegid (MDA) miqdoriga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri o'rganildi. OS sharoitida yurak mitoxondriyasining bo'kishi o'z navbatida ichki va tashqi membranada joylashgan lipidlarni gidrolizga uchratishi mumkin. Tajribamizda, mitoxondriya membranasida lipoperoksidatsiya jarayonini amalga oshirish uchun LPOni induktori hisoblangan Fe^{2+} /sitratdan foydalanildi. I guruh kalamushlarining yurak mitoxondriyasini LPO induktori Fe^{2+} /sitrat yordamida bo'kishining optik zichlik ko'rsatkichi 0,13 ΔA_{540} min. ni tashkil etdi. PbCl_2 bilan chaqirilgan OSda II guruh kalamushlarning yurak

mitoxondriyasini Fe^{2+} /sitrat yordamida bo'kishining optik zichlik ko'rsatkichi $0,30 \Delta A_{540X}$ min. ni tashkil etib, nazoratga nisbatan 126,5% ga ortganligi aniqlandi. $PbCl_2$ bilan chaqirilgan oksidativ stress chaqirilgan III guruh hayvonlarni F-24 izoxinolin alkaloidi IV guruh hayvonlarni esa F-4 izoxinolin alkaloidi farmakoterapiya qilganimizda ularning Fe^{2+} /sitrat yordamida mitoxondriya bo'kishi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 17,05% va 40,4% ga ingibirlaganligi aniqlandi.

Xulosa. Mitoxondriya membranasi LPO ROS tomonidan qo'llab-quvvatlanadigan biomembrana shikastlanishining asosiy mexanizmi hisoblanadi. Mitoxondriya ichki membranasida nafas zanjirining tarkibiy qismlarini o'z ichiga olganligi sababli, LPO jarayoni qisman elektron uzatish zanjiriga ta'sir ko'rsatadi.

Adabiyotlar:

1. Азаматов А.А., Режепов Ж., Рахманова Х.А., Журакулов Ш.Н., Виноградова В.И. Средство, проявляющее антиаритмическую и местно-анестезирующую активность // Патент Узбекистан -2022. Uz IAP 06757. 28.02.2022 г.
2. Джахонгиров Ф.Н., Журакулов Ш.Н., Виноградова В.И., Режепов Ж., Азаматов А.А., Рахманова Х.А. Атипичное нейрорептическое свойство 1-фенилтетрагидроизохинолинового строения // Патент Узбекистан- 2017. Uz IAP 06321, 10.10.2020 г.
3. Мирзаев Ю.Р., Журакулов Ш.Н., Саноев З.И., Виноградова В.И., Сагдуллаев Ш.Ш. атипичное седативно-анксиолитическое средство 1-фенилтетрагидроизохинолинового строения // Патент Узбекистан -2017.
4. Терентьева Е.О. и др., Синтез и биологическая активность 1,11-бис-(6,7-метилендиокси и 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-ундеканов // Химия природных соединений. –2017. – №2. – С. 277-280.
5. Терентьева Е.О., Журакулов Ш.Н., Цеомашко Н.Е., Хашимова З.С., Виноградова В.И., Азимова Ш.С. Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью // Патент Узбекистан -2018. Uz IAP 05664; 19.09.2018 г.
6. Терентьева Е.О., Журакулов Ш.Н., Цеомашко Н.Е., Хашимова З.С., Виноградова В.И., Азимова Ш.С. Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью // Патент Узбекистан -2019. Uz IAP № 05489; 31.10.2017 г.
7. Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н., Жумаев И.З., Рустамов Ш.Ю., Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Виноградова В.И., Сагдуллаев Ш.Ш. Кардиопротекторное средство // Патент Узбекистан -2022. Uz IAP 06753, 28.02.2022 г.
8. Jumayev I., Usmanov P., Rustamov Sh., Zhurakulov Sh. Comparative inotropic effects of the some isoquinoline alkaloids // Biomedical & Pharmacology Journal. – 2020. - V. 13.- № 1. – P. 325-333.
9. Long M., Liu J., Dong J.X., Zhao J., Jiang F., Xiao Q. Toxicity of Pb^{2+} to rat liver mitochondria induced by oxidative stress and mitochondrial permeability transition // Toxicol. Res. –2017. – V. 6.- № 6. – P. 822-830