

**OKSIDATIV STRESS SHAROITIDA YURAK MITOXONDRIYASINING
ANTIOKSIDANT FERMENTLAR FAOLLIGIGA IZOXINOLIN ALKALOIDLARINING
TA'SIRI****ВЛИЯНИЕ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ НА АКТИВНОСТЬ
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА****THE EFFECT OF ISOQUINOLINIC ALKALOIDS ON THE ACTIVITY OF
POTASSIUM CHANNELS AND MITOCHONDRIAL FUNCTION IN THE HEART***Muxamediyeva Irodaxon Baxtiyorxuja kizi
Central Asian Medical University**E-mail: irodakhon09@gmail.com, tel: 94 390-55-83*

Muxamediyeva I.B. (2024). OKSIDATIV STRESS SHAROITIDA YURAK MITOXONDRIYASINING ANTIOKSIDANT FERMENTLAR FAOLLIGIGA IZOXINOLIN ALKALOIDLARINING TA'SIRI. Actacamu, 7(7), 163–166. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14138812>

Annotatsiya. Mitoxondriyalar biologik funksiyalari natijasida har doim ROS ishlab chiqarishga duchor bo'lishadi va unga qarshi turish - oksidlovchi stressni oldini olish uchun ishlab chiqilgan antioksidant himoya tizimini o'z ichiga oladi. Mitoxondrial SOD ning past regulyatsiyasi oksidlovchi stressga sezuvchanlikni oshiradi va ROS ko'tarilishi natijasida jiddiy mitoxondrial disfunktsiyani keltirib chiqaradi. Ushbu maqolada PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress sharoitida kalamushlarning yurak mitoxondriyasi antioksidant SOD va GP fermentlar faolligiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri o'rganilgan. Kalamushlarda OS modeli PbCl₂ tuzining sutkada bir marta 10 mg/kg miqdorda peroral yo'l orqali yuborish bilan chaqirilgan. PbCl₂ bilan chaqirilgan OSda yurak mitoxondriyasining GP fermenti faolligi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan faollashtiruvchi ta'sir etdi.

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

Аннотация. Митохондрии постоянно подвергаются производству АФК в результате своих биологических функций и содержат систему антиоксидантной защиты, предназначенную для противодействия этому – окислительному стрессу. Снижение регуляции митохондриальной СОД увеличивает восприимчивость к окислительному стрессу и вызывает тяжелую митохондриальную дисфункцию в результате повышенного уровня АФК. В данной статье изучено влияние изохинолиновых алкалоидов F-24 и F-4 на активность антиоксидантных ферментов СОД и ГП в митохондриях сердца крыс в условиях PbCl₂-индуцированного окислительного стресса. У крыс модель ОС вызывали пероральным введением соли PbCl₂ в дозе 10 мг/кг один раз в день. При ОС, индуцированной PbCl₂, активность ферментов ГП митохондрий сердца оказывала активирующий эффект по сравнению с показателями II группы.

Ключевые слова: изохинолин, сердце, оксидативный стресс, митохондрия.

Annotation. . Mitochondria are constantly exposed to ROS production as a result of their biological functions, and contain an antioxidant defense system designed to counteract this - oxidative stress. Mitochondrial SOD downregulation increases susceptibility to oxidative stress and causes severe mitochondrial dysfunction as a result of elevated ROS. In this article, the effects of F-24 and F-4 isoquinoline alkaloids on the activity of antioxidant SOD and GP enzymes in rat heart mitochondria under conditions of PbCl₂-induced oxidative stress were studied. In rats, the OS model was induced by oral administration of PbCl₂ salt at 10 mg/kg once a day. In OS induced by PbCl₂, GP enzyme activity of cardiac mitochondria had an activating effect compared to group II indicators.

Keywords: Isoquinoline, heart, oxidative stress, mitochondria.

Kirish: Mitoxondriyalar biologik funksiyalari natijasida har doim ROS ishlab chiqarishga duchor bo'lishadi va unga qarshi turish - oksidlovchi stressni oldini olish uchun ishlab chiqilgan antioksidant himoya tizimini o'z ichiga oladi [Jezek P., 2005]. Mitochondrial SOD mitoxondriya elektron transport zanjiri tomonidan hosil bo'lgan toksik superoksid radikallarini tozalaydigan antioksidant himoya fermentlar sifatida belgilanadi.

To'qima va hujayralarni oksidativ stressdan himoya qiluvchi antioksidant tizim o'z navbatida ikki turga bo'linadi. Birinchisi nofermentativ antioksidant tizimi bo'lib, bunda LPO jarayoni natijasida hosil bo'ladigan mahsulotlarni kamaytirish bo'ladigan bo'lsa, ikkinchi fermentativ antioksidant tizimdir. Turli stress sharoitlarida hujayralarni jumladan, mitoxondriya kabi organellalarni LPO dan va erkin radikallar hujumidan himoya qilishda antioksidant fermentlar tizimi alohida rol o'ynaydi. Antioksidant fermentlarga SOD, katalaza, glutationperksidaza (GP) va glutation reduktaza kiradi. Mana shu fermentlardan SOD va katalaza antioksidant fermentlarning asosiy fermentlaridan bo'lib, superoksid anion radikallarining dismutatsiya reaksiyasini katalizlaydigan, ularning hujayradagi konsentratsiyasini past darajada ushlab turadigan va kislorod hosil bo'lish ehtimolini kamaytiradigan metalloenzimlar guruhi. Katalaza fermenti ham mitoxondriyalarda vodorod peroksidni neytrallash xususiyatiga ega bo'lib, jigar va eritrotsitlarda juda ko'p miqdorda uchraydi ammo, yurak to'qimasida juda kam uchraydi.

Shuning uchun navbatdagi tajribalarimizda PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress sharoitida kalamushlarning yurak mitoxondriyasi antioksidant SOD va GP fermentlar faolligiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri o'rganildi. Dastlabki tajribamizda, oksidativ stress sharoitida kalamushlarda yurak mitoxondriyasining SOD faolligiga F-24 izoxinolin alkaloidining ta'sirini o'rganishdan iborat.

Tadqiqot usullari va materiallari. Tajribalar in vivo sharoitida olib borildi. Tajriba uchun olingan kalamushlar guruhlariga ajratildi: I guruh – nazorat (n=6), II guruh – tajriba (PbCl₂ orqali chaqirilgan OS, n=5), III guruh - tajriba (PbCl₂ orqali chaqirilgan OS +F-24, n=5) va IV guruh (PbCl₂ orqali chaqirilgan OS+F-4, n=5). II, III va IV guruhlariga sutkada bir marta PbCl₂ 10 mg/kg miqdorda peroral yo'l orqali tajriba hayvonlari ozuqasiga qo'shib 7 kun davomida berib borildi. Kalamush OS hosil bo'lganini antioksidant ferment faolliklari orqali aniqlandi. Kalamushlarda OS hosil bo'lgandan so'ng III va IV guruhlariga sutkada bir marta 7 kun davomida tadqiqot moddalarini 30 mg/kg miqdorda tajriba hayvonlari ozuqasiga qo'shib berildi.

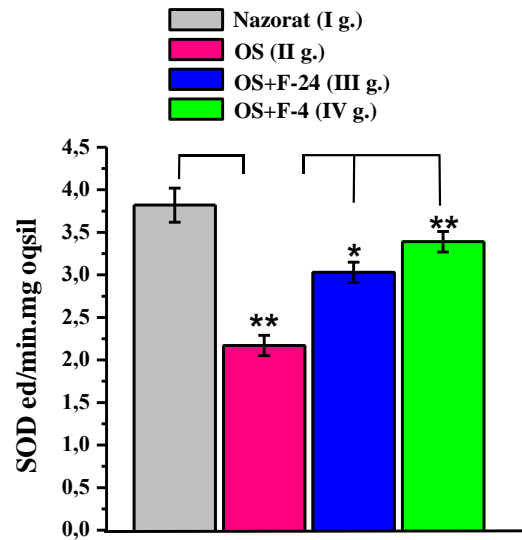
Kalamush yurak mitoxondriyasi differensial syentrifugalash usuli yordamida ajratildi. Mitoxondriya bo'kish kinetikasi, ya'ni uning suspenziyasi (0,5 mg oqsil/ml) optik zichligining o'zgarishi 540 nm to'lqin uzunligida spektrofotometr V-5000 yordamida qayd qilindi. Mitoxondriyadagi oqsil miqdori Biuret usulida aniqlandi.

Olingan natijalar va ularning taxlili. Olingan natijalarga ko'ra, oksidativ stress chaqirilgan II guruh kalamushlarda yurak mitoxondriyasining SOD faolligi nazorat (sog'lom) nisbatan 43,2% ga kamayganligi aniqlandi (1-rasm). Oksidativ stress sharoitida yurak mitoxondriyasida SOD faolligini kamayishini ROS miqdorini va membrana lipidlarining peroksidlanishi ortishi natijasida deb izohlash mumkin. Oksidativ stress chaqirilgan III guruh kalamushlarni F-24 izoxinolin alkaloidi bilan farmakoterapiya qilinganda ularning yurak mitoxondriyasining SOD faolligi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 39,6% ga faollashganligi aniqlandi (1-rasm). Demak, F-24 izoxinolin alkaloidi oksidativ stress natijasida faolligi kamaygan SOD fermentini qayta tiklashi aniqlandi.

PbCl₂ orqali chaqirilgan oksidativ stressli kalamushlarning IV guruhiga F-4 izoxinolin alkaloididan 30 mg/kg dozada 10 kun davomida peroral yuborildi. Shundan so'ng yurakdan mitoxondriya ajratilib uning SOD faolligi tekshirildi. Olingan natijalarga ko'ra, oksidativ stress chaqirilgan IV guruh kalamushlarni F-4 izoxinolin alkaloidi bilan farmakoterapiya qilinganda ularning yurak mitoxondriyasining SOD faolligi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 56,2% ga faollashganligi aniqlandi (1-rasm).

Demak, PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress modeli kalamushlarining yurak mitoxondriyasida SOD faolligi kamaydi. Stress natijasida yurak mitoxondriyasida SOD faolligini kamayishi kardiomitsitlarda ROS miqdori va LPO jarayoni intensivligi ortganligidan dalolat beradi.

F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlar oksidativ stress sharoitida yurak mitoxondriyasida amalga oshadigan antioksidant disbalansni tiklaydi hamda yurak mitoxondriyasi membranasiining stabiligini oshirishi mumkin.

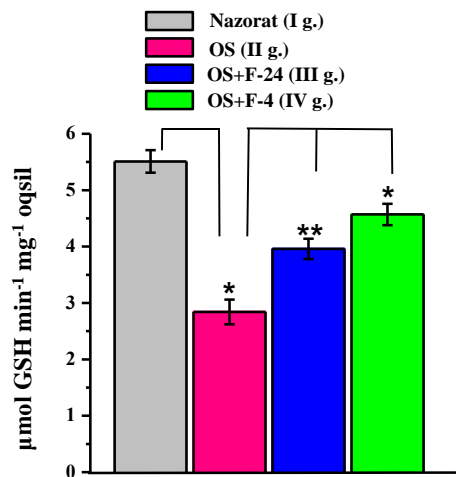


1-rasm. Oksidativ stress sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasining SOD faolligiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri (*P<0.05; **P<0.01; n=5).

Oksidativ stress sharoitida zararlangan kardiomiotsit mitoxondriyasidagi SOD fermenti faolligi o'zgarishi bilan bir qatorda GP faolligi ham o'zgaradi. SOD kabi GP ham bir qator patologik kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan hujayralarni reaktiv kislorod turlaridan himoya qiluvchi asosiy fermentdir.

Glutation peroksidaza (GP) oksidoreduktazalar sinfiga kiradigan ferment bo'lib, vodorod periksni ikkita suv molekulasiga aylantirish reaksiyasini katalizlaydi. GP faol kislorodning potensial xavfli shaklini zararsizlantiradi. Fermentning asosini oqsil tashkil qiladi, ammo muhim protein bo'lmagan qism (kofaktor) - selen mikroelementi ham mavjud. Agar selen miqdori yetarli bo'lmasa, GP ning ferment faolligi pasayadi. Bu ko'pincha erkin radikallarning ortiqcha to'planishiga olib keladi.

Tajribamizni navbatdagi qismida oksidativ stress sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasining yana bir antioksidant fermenti gultaiton peroksidaza (GP) faolligiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, oksidativ stress sharoitida II guruh kalamushlarda yurak mitoxondriyasining GP faolligi nazorat guruhiga (I guruh, sog'lom) nisbatan 48,4% ga kamayganligi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. Oksidativ stress sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasining GP fermenti faolligiga F-24 va F-4 izoxinolin alkaloidlarining ta'siri (*P<0.05; n=5).

Oksidativ stress sharoitida yurak mitoxondriyasida GP faolligini kamayishini mitoxondriya ichki va tashqi membranasi LPO jarayoni ortishi bilan izohlash mumkin. Oksidativ stress chaqirilgan III guruh kalamushlarni F-24 izoxinolin alkaloidi bilan farmakoterapiya qilinganda ularning yurak mitoxondriyasining GP faolligi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 39,3% ga faollashganligi aniqlandi. Demak, F-24 izoxinolin alkaloidi oksidativ stress natijasida faolligi kamaygan GP fermenti faolligini qayta tiklashi mumkinligi aniqlandi. Navbatdagi tajribamizda yana bir izoxinolin alkaloid F-4 ning oksidativ stress sharoitida kalamush yurak mitoxondriyasining GP faolligiga ta'siri o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, oksidativ stress chaqirilgan IV guruh kalamushlarni F-4 izoxinolin alkaloidi bilan farmakoterapiya qilinganda ularning yurak mitoxondriyasining GP fermenti faolligi II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 60,9% ga faollashganligi aniqlandi.

Demak, PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress modelida yurak mitoxondriyasining antioksidant tizimi susayadi. Jumladan GP fermenti faolligi matriksda stress omil ta'sirida hosil bo'ladigan vodorod peroksid miqdorining ortishi bilan bog'liq ravishda susayishi kuzatiladi. SOD fermenti hujayra va to'qimalarni oksidativ stress natijasida sodir bo'lgan oksidlovchi zararlanishdan himoya qilishda muhim rol o'ynaydi. Ammo, SOD faollashganda, fermentning ingibitori bo'lgan H₂O₂ hosil bo'ladi. Shuning uchun SOD ning samarali funksional faolligi asosan himoya tizimining boshqa tarkibiy qismlari, xususan, GP va glutation reduktaza kabi fermentlar bilan bog'liqdir. SOD hujayrani superoksid toksikligidan himoya qilish orqali superoksidning zararli reaksiyalarini ingibirlaydi.

Yurak mitoxondriyasida bo'ladigan antioksidant tizim bilan bog'liq disfunksiyalarni o'simliklardan ajratib olingan tabiiy birikmalar singani izoxinolin alkaloidlar ham qayta tiklaydi. Ushbu flavnoidlarning antioksidant faolliklari ularning strukturasi va antiradikal hossalari bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Ramirez A., Vazquez-Sanchez A.Y., Carrion-Robalino N., Camacho J. Ion channels and oxidative stress as a potential link for the diagnosis or treatment of liver diseases// *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – V.2016. – P.1-18.
2. Lenaz G., Bovina C., D'Aurelio M., Fato R., Formiggini G., Genova M.L., Giuliano G., Merlo Pich M., Paolucci U., Parenti Castelli G., Ventura B. Role of mitochondria in oxidative stress and aging // *Ann N Y Acad Sci.* – 2002. – V.959. – P.199–213.
3. Ramirez A., Vazquez-Sanchez A.Y., Carrion-Robalino N., Camacho J. Ion channels and oxidative stress as a potential link for the diagnosis or treatment of liver diseases // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – V.2016. – P.1-18.
4. Facundo, H. T.; Fornazari, M.; Kowaltowski, A. J. Tissue protection mediated by mitochondrial K⁺ channels//*Biochim. Biophys. Acta.*-2006.-V.1762.-P.-202–212.
5. H. Fujii, K. Nakai and M. Fukagawa Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 15, no. 2, pp. 125–128, 2011.
6. Jezek P., Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues and organism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005 – V.37: – P. 2478-2503.