



UDK 581.1:576.311.347 (575.1)

Irodaxon KARIMOVA

O'zbekiston Milliy universiteti dotsenti, PhD

E-mail: iro.fiziologi@gmail.com

O'zMU qoshidagi Biofizika va biokimyoviy instituti Molekulyar biofizika laboratoriya mudiri, b.f.d., N.Ergashev taqrizi asosida

EFFECT OF INDUVID AND KAEPFEROL FLAVANOIDS ON LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN LIVER MITOCHONDRIA

Annotation

Kaempferol and induvid flavonoids had an inhibitory effect on lipid peroxidation processes and exhibited unique antioxidant properties. From the results obtained for POL, it can be seen that kaempferol showed the greatest antioxidant activity, whereas the individual showed the least antioxidant activity. When studying the effect of kaempferol and induvid on the mitochondrial megapore, despite the sharp difference in their antioxidant properties, it was found that both flavonoids inhibit the mitochondrial megapore to a certain extent, although induvid had a slightly weaker effect on the mitochondrial megapore than kaempferol. Kaempferol flavonoid has been found to partially affect oxidative phosphorylation in mitochondria.

Key words: mitochondria membrane potential, lipid peroxide oxidation, induvid, cyclosporine, antitoxic, kaempferol, flavonoid, oschozone.

ВЛИЯНИЕ ФЛАВАНОИДОВ ИНДУВИДА И КЭМПФЕРОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ

Аннотация

Кемпферол и индудид флавоноиды оказывали ингибирующее действие на процессы перекисного окисления липидов и проявляли уникальные антиоксидантные свойства. Из результатов, полученных для ПОЛ, видно, что кемпферол проявлял наибольшую антиоксидантную активность, тогда как индудид проявлял наименьшую антиоксидантную активность. При изучении действия кемпферола и индудид на митохондриальную мегопору, несмотря на резкое различие их антиоксидантных свойств, было установлено, что оба флавоноида в определенной степени ингибируют митохондриальную мегопору, хотя индудид оказывал несколько более слабое влияние на митохондриальную мегопору, чем кемпферол. Было обнаружено, что кемпферол флавоноид частично влияет на окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Ключевые слова: мембранный потенциал митохондрий, перекисное окисление липидов, индудид, циклоспорин, антиоксик, кемпферол, флавоноид, поджелудочная железа.

INDUVID VA KEMPFEROL FLAVANOIDLARNING JIGAR MITOXONDRIYASIDAGI LIPIDLARNING PERIKISLI OKSIDLANISH JARAYONLARIGA TA'SIRI

Annotatsiya

Kempferol va induvid flavanoidlari lipidlarning perikisli oksidlanish jarayoniga ingibirovchi ta'sir ko'rsatib, o'ziga xos antioksidantlik xossasini namoyon qildi. LPO bo'yicha olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, kemperferol eng yuqori antioksidantlikni namoyon qilgan bo'lsa, induvid past antioksidantlikni namoyon qilgan. Kempferol va induvidni mitoxondrial megaporaga ta'siri o'rganilganda esa ularning antioksidant xossasi keskin farq qilishiga qaramay, mitoxondrial megapora kemperferolga nisbatan induvidda sustroq ta'sir ko'rsatgan bo'lsada, ikkala flavonoid ham mitoxondrial megaporani ma'lum miqdorda ingibirlashi aniqlandi. Mitoxondriyalardagi oksidlanishli fosforlanish jarayoniga kemperferol flavonoidi induvidga qisman bo'lavchi ta'sir ko'rsatishi aniqlandi.

Kalit so'zlar: mitoxondriyalar membrana potentsiyali, lipidlarning perikisli oksidlanishi, induvid, siklosporin, antitoksik, kemperferol, flavonoid, oshqozon osti bezi.

Kirish. Organizmda kechadigan har qanday kasallik oqibatida erkin radikallarning hosil bo'lishi kuchayib ketadi. Tibbiyotda qo'llanib kelinayotgan dorivor moddalar orasida o'simliklardan ajratilgan biologik faol birikmalarning ahamiyati katta bo'lib, bular yuqori fiziologik faolligi, farmakologik ta'siri bilan tavsiflanadi. Shuning uchun turli xil o'simliklar ustida keng ko'lamli tadqiqotlar o'tkazilib va ularning turli kasalliklarga qarshi ta'siri o'rganilib kelinmoqda.

Keyingi yillarda Respublikamizda va dunyoda turli kasalliklarni, jumladan diabet, saturnizm, yurak-qon tomir, rak, autoimmun, oliy va markaziy asab tizimi kasalliklarini davolashda yangi samarali antidiabetik, kardioprotektor va shunga o'xshash farmakologik vositalarni yaratish, ularni tibbiyotga tadbiiq etish va davlatimizda ekspert saloxiyatini yo'lga qo'yish dolzarb mavzulardan biri bo'lib qolmoqda. Turli kasalliklarni davolashda yaratilayotgan dori vositalari orasida nisbatan kam nojuya ta'sirga ega bo'lgan o'simliklardan ajratilgan flavonoidlarga talab yildan-yilga ortib bormoqda. O'simliklardan olingan moddalar turli kimyoviy usul bilan olingan preparatlarga nisbatan havfsizroq va samaraliroq hisoblanadi. Olingan flavonoid moddalar orasida polifenol birikmalar o'zining noyob hususiyatlari bilan ajralib turganligi uchun ham ularga katta e'tibor berilmoqda. Shu boisdan polifenol moddalarni ichak va oshqozon osti bezi hujayrasi, mitoxondriyalarga molekulyar darajada ta'sir mexanizmlarini aniqlash muhim ahamiyatga ega xisoblanadi [1,2,3,4].

Mavzuga oid adabiyotlar taxlili. O'simliklardan olingan biologik faol moddalarni o'rganishga tobora qiziqishni ortib borishi, ularni biologik va farmakologik jihatidan xilma-xilligi bilan bog'liqdir. Bu birikmalarning inson organizmiga

ko'rsatadigan ta'siri turlicha bo'lib, ularning biologik ta'sirini tartibga solishda hujayraning redoks regulatsiyasi, fermentlar va retseptorlarning faolligini modulyatsiya qiluvchi membranalar borligi bilan izohlanadi. Bugungi kunda ushbu birikmalar inson organizmiga kapillyarlarni mustahkamlovchi, spazmolitik, stressga qarshi, yallig'lanishga qarshi, antibakterial, antiviral, yaraga qarshi, antitoksik, anti allergik, antiaterosklerotik, antiaritmik, immunomodulyator, antikarsinogen, nefroprotektiv, estrogena o'xshash, gepatoprotektiv ta'sirga ega. O'simliklardan olingan biologik faol moddalar orasida flavanoidlar alohida o'rin tutadi. Flavonoidlarning aniqlangan xossalari sintetik analoglardan farqli o'laroq, jiddiy yomon ta'sirga ega bo'lmagan dori vositalari sifatida foydalanish uchun keng imkoniyatlar ochadi. Shu munosabat bilan biz ayrim flavonoidlarning o'simlik tanasidagi fiziologik roli bo'yicha mavjud ma'lumotlarni tahlil qilishga xarakat qildik [1,2,3,4]. Ushbu birikmalarning muhim biologik ahamiyati, ularning o'simliklardan olinishidir. Ko'pgina flavonoidlar o'simliklarning eng faol ishlaydigan organlarida ya'ni barglari, gullari, mevalari shuningdek, himoya funksiyalarini bajaradigan ayrim to'qimalarida topilgan. O'simliklarning turli organ va to'qimalari bir-biridan faqatgina miqdori jihatidan emas, balki flavonoidlarning sifat tarkibi jihatidan ham farq qiladi [5].

Kempferol ($C_{15}H_{10}O_6$) flavonoidi o'simliklardan olingan bo'lib, tashqi ko'rinishi sariq kristal moddadir. O'tkazilgan tadqiqotlarga ko'ra, kempferol yallig'lanishga qarshi, antitumor, antimikrobiyal, antigistamin va kardioprotektiv ta'sirga ega. Har qanday antioksidant singari, modda ham organizm hujayralarini erkin radikallar ta'siridan himoya qiladi va qarish jarayonini sekinlashtiradi. Kempferol qarish pigmenti bo'lgan lipofussinning tanada to'planishiga to'sqinlik qiladi, odatda teri u pigment ta'sirida elastikligini, tarangligini yo'qotadi va pigment dog'lari bilan qoplanadi. Kempferol yoshlikni uzaytirish uchun samarali dori hisoblanib, tanadagi "oksidlanish stressini" kamaytiradi, himoya funksiyalarini oshiradi va metabolizmi tezlashtiradi [7,8,9]. Kempferol siydik tizimining turli kasalliklarini davolash uchun dorilar tarkibiga kiritilgan samarali diuretik moddadir. Ushbu modda tanadagi suv muvozanatini normalashtiradi, ortiqcha suyuqlikni chiqarilishiga yordam beradi, shishni yengillashtiradi va buyraklarda qon aylanishini osonlashtiradi. U diabetni kompleks terapiya qilishda ishlatilib, insulin bilan birgalikda qondagi glyukoza miqdorini pasaytiradi va bemorlarning ahvolini yaxshilaydi. Flavonoid kuchli antioksidant ta'sirga ega bo'lib, erkin radikallarning organizm hujayralariga salbiy ta'sirini kamaytirib, tabiiy immunitetni oshiradi. Kempferolga boy bo'lgan oziq-ovqatlarni iste'mol qilish yurak-qon tomir kasalliklarini rivojlanish xavfini kamaytiradi. Flavonoid qon tomirlari, kapillyarlarning devorlarini mustahkamlaydi, yurak mushaklaridagi tomirlarning o'tkazuvchanligini yaxshilaydi va miyokarddagi metabolik jarayonlarni rag'batlantiradi. Kempferol samarali diuretik bo'lib, u siydik tizimining turli kasalliklarini davolash uchun preparatlar tarkibiga kiradi. Ushbu modda tananing suv muvozanatini normalashtiradi, ortiqcha suyuqlikni chiqib ketishiga yordam berib, shishishni yengillashtiradi va buyraklardagi yukni kamaytiradi [10,11,12].

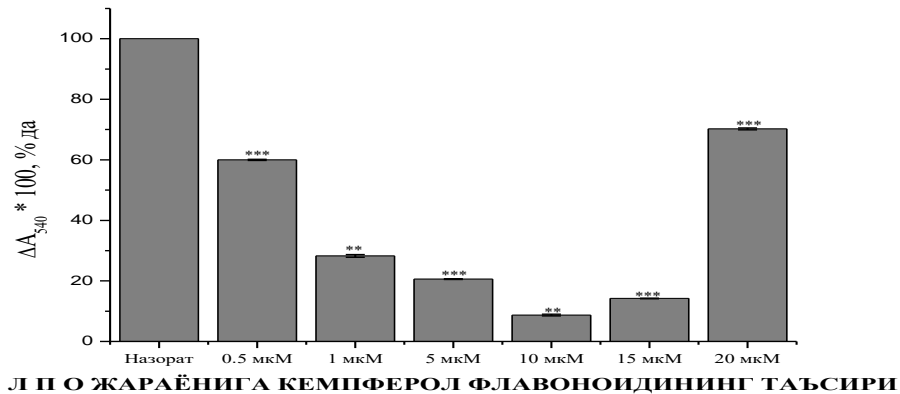
Olimlar "kempferol" mahsulotlarini qo'llash va yurak-qon tomir kasalliklarini rivojlanish xavfini kamaytirish o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikni aniqladilar. Kempferol moddasi yurak to'qimalarini zararli ta'sirlardan himoya qiladi, miyokarddagi metabolik jarayonlarni yaxshilaydi va yurakni oziqlantiradigan tomirlarning o'tkazuvchanligini ta'minlaydi. Ammo flavonoid kempferolning asosiy kuchi uning saratonga qarshi xususiyatlaridir. Bu hujayralardagi yog' kislotalarining sintezini pasaytiradi va bu saratoning ayrim turlarining rivojlanishini kamaytiradi. Kempferolni tabiiy shaklda ham, parhez qo'shimchalarida ham muntazam ravishda ishlatish tuxumdon va o'pka saratonining oldini olishi mumkin. Sigaret chekuvchilar uchun "yonib turgan" antioksidantga e'tibor berish ham muhimdir - kversetin va miritsetin bilan birgalikda u oshqozon osti bezi saratoni rivojlanish ehtimolini kamaytiradi. Kempferol - boshqa antioksidantlar bilan solishtirganda tabiatda juda ko'p uchramaydi. Tanani flavonoidlar bilan ta'minlashning eng foydali usuli bu muntazam ravishda choy ichish, meva va sabzavotlardan ko'proq iste'mol qilishdir [7,8,11].

Kempferol oksidlovchi stressni to'xtatishda, yallig'lanishga qarshi va anti allergik ta'sirga ega, deb taxmin qilinadi, aterosklerozning rivojlanishiga qarshi kurashadi. Shuningdek, u neyroprotektiv ta'sirga ega bo'lib, Parkinson kasalligining rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Kempferol oshqozon osti bezi hujayralarining yo'q qilinishini oldini oladi surunkali giperqlikmiyani oldini oladi. Tajribalarda kempferol proadipositsiylarning differentsiatsiyasini tartibga soladi [6,7]. Biz o'rganayotgan ikkinchi Induvid moddasi yangi sintez qilingan bo'lib, uni Fe^{2+} /askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi lipidlarning perekisli oksidlanish jarayoniga ta'siri ilk bor tajribalarimizda kempferolga solishtirilgan holda o'rganildi.

Tadqiqot metodologiyasi. Tadqiqotlar davomida ishlatilgan kalamush oshqozon osti bezi mitoxondriyalari ikki bosqichda – differensial sentrifugalash usulida ajratildi. Oshqozon osti bezi mitoxondriyalarda lipidlarning perekisli oksidlanishi *in vitro* usulda Fe^{2+} /askorbat tizimi orqali aniqlandi. Oshqozon osti bezi mitoxondriyalarda kalsiyga bog'liq siklosporin A-sezgir pora holati mitoxondriyalarning kalsiy ionlari ta'sirida chaqirilgan holda flavonoidlarning ta'siri o'rganildi. Bundan tashqari, kempferolning oshqozon osti bezi mitoxondriyalari oksidlanishli fosforlanish jarayoniga ta'siri o'rganildi.

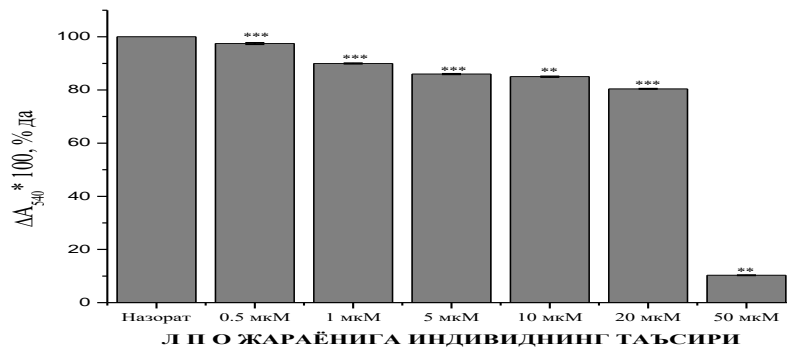
Taxil va natijalar. Lipidlarning perekisli oksidlanishini kempferol va induvid moddalari bilan korreksiyasi solishtirilgan holda o'rganildi. Organizmning turli patologik holatlarida hujayra mitoxondriyasi membranasining fiziologik holati aniqlanayotganda turli xil ionlarga nisbatan mitoxondriyalarda membranasidagi o'tkazuvchanlik va lipidlarning perekisli oksidlanish holatlarini o'rganish muhim ahamiyatga ega xisoblanadi. Buning asosiy sababi mitoxondriyalardagi antioksidant tizimning o'zgarishi natijasida organizmda turli xil qaytmas jarayonlarga olib kelishi mumkin. Buning natijasida biomembranalarning faoliyati buzilishi natijasida mitoxondriyalardagi oksidlanish-fosforlanish jarayonlari o'zgaradi hamda erkin radikallar hosil bo'lishining muvozanati buziladi.

Olingan natijalardan shuni aytishimiz mumkinki, o'tkazilgan *in vitro* tajribalarda kempferol flavonoidining turli konsentratsiyalari olingan bo'lib, uning ta'sirida Fe^{2+} /askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalarda bo'kishiga ingibitorlovchi ta'sir etganligi aniqlandi. O'tkazilgan tajribalarda inkubatsiya muhitiga Fe^{2+} /askorbat qo'shish natijasida mitoxondriyalarda lipidlarning perekisli oksidlanishi jarayonini keskin o'tirishiga sabab bo'ldi. Tajribalarda Fe^{2+} /askorbat tizimi chaqirgan LPO jarayoniga kempferol va induvidning turli konsentratsiyalarini ta'sir ettirish orqali ularning membranafaol xossaga ega ekanligi aniqlandi. Kempferol 0,5 mK konsentratsiyada Fe^{2+} /askorbat yordamida chaqirilgan LPO jarayonini, nazoratga nisbatan, 40,4% ga, 1 mK konsentratsiyada 72,0% ga, 5 mK konsentratsiyada esa 80,6% ga, 10 mK konsentratsiyada 92,7% ga, 15 mK konsentratsiyada esa 86,2% ga, 20 mK konsentratsiyada 30,2% ga ingibirlashi aniqlandi (1-rasm).

1-rasm. Fe²⁺/askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi lipidlarning peroksidlanish jarayoniga kempferolning**ta'siri.**

Izoh: Ordinata o'qida - Fe²⁺/askorbat ta'sirida mitoxondriyalalar bo'kishi ko'rsatilgan, absissa o'qida - kempferolning qo'llanilgan konsratsiyalari ifodalangan. Inkubatsiya muhiti - 125 mM KSI, 10 mM tris-NSI, rN 7,4. (***) - R<0,001; n=4).

Olingan natijalardan shu narsa ma'lum bo'ldiki, kempferol flavonoidi LPO jarayonini kichik konsratsiyalarda ingibirlab, yuqori antioksidantlik xossasini, moddani dozasi ortgan sari esa prooksidantlik xossasini namoyon qildi. Keyingi tajribalarimizda ikkinchi modda induvid moddasini turli konsratsiyalarini Fe²⁺/askorbat yordamida chaqirilgan LPO jarayoniga ta'siri o'rganildi. Induvid 0,5 mкM konsratsiyada Fe²⁺/askorbat yordamida chaqirilgan LPO jarayonini, nazoratga nisbatan, 3,0% ga, 1 mкM konsratsiyada 10,0% ga, 5 mкM konsratsiyada esa 14,0% ga, 10 mкM konsratsiyada 15,0% ga, 20 mкM konsratsiyada esa 19,6% ga, 50 mкM konsratsiyada 89,7% ga ingibirlashi aniqlandi (2-rasm).

2-rasm. Fe²⁺/askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi lipidlarning peroksidlanish jarayoniga induvidning ta'siri.

Izoh: Ordinata o'qida - Fe²⁺/askorbat ta'sirida mitoxondriyalalar bo'kishi ko'rsatilgan, absissa o'qida - kempferolning qo'llanilgan konsratsiyalari ifodalangan. Inkubatsiya muhiti - 125 mM KSI, 10 mM tris-NSI, rN 7,4. (***) - R<0,001; n=4).

Demak, induvid flavonoidi kempferolga nisbatan sustroq antioksidantlik xossasini namoyon qilishi ko'rsatildi. Bizga ma'lumki, turli flavonoid moddalar erkin radikallar hosil bo'lishini oldini olib, kislorodning faol shakllari ta'sirini neytrallaydi va lipidlarning peroksidlanishiga yo'l qo'ymaydi.

Xulosa va takliflar. O'rganilgan biologik faol birikmalar *in vitro* modelida, mitoxondriyalalar membranasi joylashgan Ca⁽²⁺⁾ ga bog'liq siklosporin A-sezgir megapora funksional holatini namoyon bo'lishida noorganik fosfat ionlari muhim funksiyani bajarib, Ca⁽²⁺⁾ ionlari bilan birgalikda fosfat ionlari ham mitoxondrial megapora fiziologik va disfunktsional holatlarini boshqarishda ishtirok etishi aniqlandi. Shu bilan birga kempferol flavonoidi 50 mikro M konsratsiyada prooksidant faolligini namoyon qildi. Xulosa qilib, kempferol va induvid flavonoidlarning oshqozon osti bezi mitoxondriyalari lipidlarining peroksidlanishiga, kalsiyga bog'liq siklosporin A-sezgir porasiga va oksidlanishli fosforlanish jarayoni, ichak karbogidrazalarining faolligiga ta'sir mexanizmlarini yoritish bilan izohlanadi. Olingan natijalardan shu narsa ma'lum bo'ldiki, flavonoidlarni organizmga ta'siri to'g'risidagi hozirgi zamon tasavvurlarini boyitadi, flavonoidlardan: kempferol va induvid moddalarini yuqori antioksidant xossasini ko'rsatib bergan holda, ular asosida yangi sitoprotektor, antitoksik vositalar yaratish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Мамадалиева Н. И., Мустафакулов М. А., Соатов Т. С. Влияние фактора нервного роста на показатели антиоксидантной системы в тканях мозга крысы //Environmental Science. – 2021. – Т. 723. – С. 022021.
2. Ishankhodjaev T. et al. Study on Effects of Liposomal Quercetin on Biochemical Parameters of the Nigrostriatal System of Rats with Experimentally Induced Neurodegenerative Disease //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. –2021. – С. 6128-6143.
3. Мустафакулов М. А., Набиев А. Х., Абдулладжанова Н. Г., Матчанов А.Д., Тухтаева А.С. Изучение антиоксидантной и антирадикальной активности листьев isatis tinctoria l //Universum: химия и биология. – 2022. – №. 7-1 (97). – С. 40-44.

4. Тринеева О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017, с. 180-197.
5. Макаренко О.А., Левицкий А.П. Физиологические функции флавоноидов в растениях. Физиология и биохимия культурных растений, 2013. – Т. 45. – № 2. – С. 100–112.
6. Малокова Л.С. Состав и содержание флавоноидов в готовом чае, выращенном в условиях Черноморского побережья Краснодарского края. 2018. С.272-277.
7. Berger A., Venturelli S., Kallnischkies M., Böcker A., Busch C., Weiland T., Noor S., Leischner C., Weiss T.S., Lauer U.M., Bischoff S.C., Bitzer M. Kaempferol, a new nutrition-derived pan-inhibitor of human histone deacetylases // J Nutr Biochem. – 2013. – Vol. 24(6). – P. 977-985.
8. Lin H.Y., Chang S.T. Kaempferol glycosides from the twigs of *Cinnamomum osmophloeum* and their nitric oxide production inhibitory activities // Carbohydr Res. – 2012. – Vol. 364. – P. 49-53.
9. Peng X., Zhang G., Liao Y., Gong D. Inhibitory kinetics and mechanism of kaempferol on α -glucosidase // Food Chem. – 2016. – Vol. 190. – P. 207-215.
10. Wang F., Wang L., Qu C., Chen L., Geng Y., Cheng C., Yu S., Wang D., Yang L., Meng Z., Chen Z. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21(1). – 396(P. 1-11).
11. Wang S.B., Jang J.Y., Chae Y.H., Min J.H., Baek J.Y., Kim M., Park Y., Hwang G.S., Ryu J.S., Chang T.S. Kaempferol suppresses collagen-induced platelet activation by inhibiting NADPH oxidase and protecting SHP-2 from oxidative inactivation // Free Radic Biol Med. – 2015. – Vol. 83. – P. 41-53.
12. Wang Y., Zhang G., Pan J., Gong D. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase // J Agric Food Chem. – 2015. – Vol. 63(2). – P. 526-534.