

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI

ERNAZAROV ZAFARJON MAMUROVICH

**AYRIM IZOXINOLIN ALKALOIDLARI VA ULARNING
KON‘YUGATINI MITOXONDRIYA FUNKSIYASIGA TA‘SIRI HAMDA
ULARNING ANTISTRESS XOSSALARI**

03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya

**BIOLOGIYA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ernazarov Zafarjon Mamurovich

Ayrim izoxinolin alkaloidlari va ularning kon'yugatini mitoxondriya funksiyasiga ta'siri hamda ularning antistress xossalari.....3

Эрназаров Зафаржон Мамурович

Влияние некоторых изохинолиновых алкалоидов и их конъюгата на функции митохондрий а также их антистрессовые свойства21

Ernazarov Zafarjon Mamurovich

Influence of some isoquinoline alkaloids and their conjugate on mitochondrial functions and their anti-stress properties40

E'lon qilingan ishlar ro'uxati

Список опубликованных работ

List of published works.....44

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI

ERNAZAROV ZAFARJON MAMUROVICH

**AYRIM IZOXINOLIN ALKALOIDLARI VA ULARNING
KON‘YUGATINI MITOXONDRIYA FUNKSIYASIGA TA‘SIRI HAMDA
ULARNING ANTISTRESS XOSSALARI**

03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya

**BIOLOGIYA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

Biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.4.PhD/B539 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya ishi O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus va ingliz (rezyume) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.ibb-nuu.uz) va «ZiyoNet» Axborot-ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:	Pozilov Ma'murjon Komiljonovich biologiya fanlari doktori
Rasmiy opponentlar:	Nasirov Kabul Erkinovich biologiya fanlari doktori, professor Urmanova Gulbaxor Urinbayevna biologiya fanlari nomzodi, dotsent
Yetakchi tashkilot:	Andijon davlat universiteti

Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti huzuridagi Ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/30.12.2019.B.01.13 raqamli ilmiy kengashning 2023 yil «___» _____ soat _____dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil:100174,Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi, 174-uy. Tel.: (99871) 246-68-96).

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№___ raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi, 174-uy. Tel.: (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru.

Dissertatsiya avtoreferati 2023 yil «___» _____ kuni tarqatildi.
(2023 yil «___» _____dagi №_____ raqamli reestr bayonnomasi).



Sabirov Ravshan Zairovich
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,
b.f.d., akademik

Kurbannazarova Ra'noxon Sharapovna
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
ilmiy kotibi v.b., b.f.d., professor

Axmedjanov Iskandar Gulyamovich
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi, b.f.d., professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda, dunyo miqyosida kimyo sanoatini rivojlanishi, oziq-ovqat tarkibidagi sintetik moddalarning ruxsat etilgan me'yorlardan ortib ketishi va aholi orasida jismoniy mashqlar yetishmasligi bilan bog'liq zamonaviy turmush tarzi birinchi navbatda oksidlanishli stressga aloqador patologiyalarni ko'payishiga olib kelmoqda. Ayniqsa, atrof muhitda ksenobiotiklarning ortishi va ularning zararli ta'sir etishi natijasida jigar hujayralarini oksidativ stressga (OS) uchrashi fiziologik va biokimyoviy jarayonlarni buzilishiga olib kelmoqda. Shunga ko'ra, jigar hujayralarini OS dan himoya qiluvchi samarali gepatoprotektor ta'sirga ega yangi farmakologik vositalarni izlab topish va davolashning samarali usullarini ishlab chiqish muhim ilmiy va amaliy ahamiyat kasb etadi.

So'nggi yillarda jahonni rivojlangan ilmiy markazlarida og'ir metallar ta'sirida jigar hujayralarida OS ning rivojlanishi va mitoxondriyada erkin radikallarning hosil bo'lishi natijasida membranaviy disfunktsiyalarni aniqlash hamda biofaol moddalar bilan davolash bo'yicha ilmiy izlanishlar olib borilmoqda. Bu borada, jumladan, oksidlovchi va antioksidant tizimlar o'rtasidagi nomutanosiblik natijasida yuzaga keladigan OS ko'rsatkichlarini tahlil qilish, ko'plab patologik jarayonlarning patogenezini ochishga va ularning paydo bo'lish xavfini baholashga katta e'tibor qaratilmoqda.

Respublikamizda, antioksidant xususiyatlarga ega bo'lgan tarkibida biofaol moddalar saqlagan sitoprotektor va gepatoprotektor dori vositalarini yaratishga katta e'tibor qaratilmoqda. Bu borada jumladan, o'simliklardan biofaol moddalarni ajratib olish va sintez qilish yo'lga qo'yilgan hamda ularni organizmga antioksidant va antistress ta'sir etish mexanizmlari aniqlangan. O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasida¹ «...ilmiy tadqiqot va innovatsion faoliyatni rag'batlantirish, ilmiy va innovatsion yutuqlarni amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish» vazifalari belgilab berilgan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda o'simlik moddalari asosida sintez qilingan gepatoprotektor faollikka ega bo'lgan birikmalarni ta'sir mexanizmlarini aniqlash, faol dozalarini baholash va davolash amaliyotiga tadbiiq etish muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son «O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida»gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 29 oktabrdagi PF-6097-son «Ilm-fanni 2030 yilgacha rivojlantirish konsepsiyasini tasdiqlash to'g'risida» gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 12 avgustdagi PQ-4805-son «Kimyo va biologiya yo'nalishlarida uzluksiz ta'lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora-tadbirlari to'g'risida» gi Qarori hamda mazkur faoliyatga tegishli bo'lgan boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

¹O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son «O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida» gi Farmoni.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Dunyoning yetakchi ilmiy markazlarida og‘ir metallarning to‘qimalarda to‘planishi, organizmda OS rivojlanishi, hujayralar va mitoxondriyalarning funksiyalari buzilishi va ularni o‘simlik birikmalari yordamida korreksiyalashga oid tadqiqotlar olib borilmoqda. OS bir nechta metabolik, surunkali kasalliklar va saraton kasalliklarining rivojlanishi bilan bog‘liqligi aniqlangan (Aminjan et al., 2019). Hujayrada OS ni keltirib chiqaruvchi erkin radikallarni redoks reaksiyalar bilan bog‘liq kimyoviy jarayonlarda hosil bo‘lishi haqidagi dalillar isbotlangan (Nathan et al., 2013). OS hujayraning shikastlanishiga, DNK ni tiklash tizimining buzilishiga va mitoxondriya disfunktsiyasiga olib kelishi mumkin, bularning barchasi qarish jarayonini tezlashtirishi hamda neyrodegenerativ kasalliklar rivojlanishining asosiy omillari ekanligi aniqlangan (Gandhi and Abramov, 2012). Long Ma va boshqalar (2017) olib borgan tadqiqotlarda Pb^{2+} ta’sirida jigar mitoxondriyasi nafas olish fermentlari komplekslarini ingibirlanishi hamda III kompleks Pb^{2+} - indutsirlagan kislorodning reaktiv turlari (ROS – reactive oxygen species) hosil bo‘lishining asosiy manbai ekanligi aniqlangan (Long et al., 2017).

MDH davlatlarida OS ga qarshi V.P.Skulachev va uning jamoasi SkQ nomi ostida plastokinonlar asosida mitoxondriyalarga mo‘ljallangan yangi antioksidantlarni ishlab chiqdi va sinovdan o‘tkazdi (Skulachev, 2007). M.Ye.Aksenova (2000) tomonidan og‘ir metallarni sitotoksikligi hujayrada lipidlarni pereksli oksidlanishini kuchayishi, mitoxondriyada oksidlanishli fosforlanish (OF) jarayonini ingibirlanishi va hujayraning Ca^{2+} -gomeostazini buzilishi kabi uchta bir-biriga bog‘liq bo‘lgan mexanizmlar asoslab berilgan (Aksenova, 2000).

Respublikamizda prof. M.I.Asrarov va uning shogirdlari tomonidan Pb^{2+} , Cd^{2+} va As^{2+} jigar mitoxondriya funksiyalariga ta’siri va uni biofaol moddalar bilan

k
o
r
r

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilayotgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejaları bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti O‘zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti molekular biofizika laboratoriyasining «normal fiziologiya va patologiya, shuningdek endokrin tizimining asosi sifatida bioenergetik jarayonlarning molekular biofizikasi sohasida tadqiqotlar olib borish» yo‘nalishidagi ilmiy tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi digidrokversetin, ayrim izoxinolin alkaloidlari va ĐKV-11 kon’yugatini jigar mitoxondriyasi funksional holatiga ta’sirini aniqlash hamda ularning antistress xossalarini baholashdan iborat.

b
o
,
v

Tadqiqotning vazifalari:

in vitro tajribalarda jigar mitoxondriyasi megaporasi (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) holatiga, Fe^{2+} /sitrat bilan chaqirilgan LPO, va ATF ga bog‘liq kaliy kanal (mitoK_{ATF}-kanal) faolligiga digidrokversetin (DGK), izoxinolin alkaloidlari, DKV-11 kon‘yugati ta‘sirini aniqlash hamda ularni antiradikal faolligini baholash;

in vitro tajribalarda Pb^{2+} ionlari ta‘sirida jigar mitoxondriyasi membranalarida LPO jarayonida kislorod sarfining o‘zgarishiga DGK, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon‘yugati ta‘sirini aniqlash;

$PbCl_2$ bilan chaqirilgan OS modelida kalamush jigar mPTP holatiga, mitoK_{ATF}-kanali faolligiga, DGK, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon‘yugati ta‘sirini tavsiflash;

OS modelida kalamush jigar mitoxondriyasi Fe^{2+} /sitrat yordamida chaqirilgan LPO jarayoniga, malon dialdehid (MDA) miqdoriga, antioksidant fermentlar (SOD, katalaza) faolligiga, nafas olish va OF jarayoniga DGK, izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon‘yugati ta‘sirini tahlil qilish;

Tadqiqotning ob‘ekti sifatida yetuk laboratoriya oq kalamushlari, kalamush jigar mitoxondriyalari, mPTP, mitoK_{ATF}-kanali, og‘ir metallar ($PbCl_2$, $PbC_4H_6O_4$), DGK va ayrim izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon‘yugati olingan.

Tadqiqotning predmeti kalamush jigar mitoxondriyalarini funksional parametrlari, oq kalamushlarda $PbCl_2$ bilan chaqirilgan OS modeli, DGK va ayrim izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon‘yugatini membranafaol xossalari va OS ta‘sirida bo‘ladigan buzilishlarni korreksiyalashdan iborat.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishini bajarilishida biofizika, fiziologiya va biokimyoda keng qo‘llaniladigan differensial sentrifugalash, fotometriya, spektrofotometriya va polyarografiya kabi usullardan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

DGK flavonoidi, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon‘yugati jigar mPTPning Ca^{2+} -ga bog‘liq ochilishini ingibirlashi hamda mitoK_{ATF}-kanaliga faollovchi ta‘siri aniqlangan;

in vitro tajribalarda mitoxondriya membranasi LPOda kislorod sarfi ortishini DGK va DKV-11 kon‘yugati me‘yoriy darajaga keltirganligi aniqlangan;

organizmning $PbCl_2$ intoksikatsiyasi bilan bog‘liq OS sharoitida DGK va DKV-11 kon‘yugati jigar mPTPni ingibirlashi hamda mitoK_{ATF}-kanalini faollashtirishi aniqlangan;

$PbCl_2$ intoksikatsiyasiga bog‘liq OS sharoitida DGK va DKV-11 kon‘yugati jigar mitoxondriyasi membranalarida Fe^{2+} /sitratga bog‘liq LPOni ingibirlashi hamda OF samaradorligini oshirishi isbotlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

DGK flavonoidi, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon‘yugatining hujayrada energetik metabolizm buzilishlarini korreksiya qilishi istiqbolda samarali gepatoprotektor dori vositalar yaratishga asos bo‘lishi mumkin;

DGK flavonoidi, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon‘yugatining OS da antioksidant faolligini namoyon etishi va mPTP ingibirlashi asosida yangi antistress

vositalar yaratish istiqbollarini ochadi.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi tadqiqotlarda fiziologik, biofizik tadqiqot usullarini qo'llash orqali olinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalarni qayta ishlashda o'rtacha qiymatning ishonchlik interval qiymatlari (Styudent kriteriyasi) hisobga olingan hamda ma'lumotlar OriginPro 8.6 kompyuter dasturi asosida statistik tahlil qilingan. Olingan natijalarning isboti ularning tadqiqot natijalarining retsenziyalangan ilmiy nashrlarda chop etilishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati mitoxondriya funksional xossalarining OS sharoitida o'zgarishlari va ularga biofaol moddalarning farmakologik ta'sir mexanizmlarini yoritish bilan izohlanadi. Shuningdek, aniqlangan mexanizmlar OS da mitoxondriya darajasidagi buzilishlarni biofaol moddalar ta'sirida korreksiyalash to'g'risidagi ilmiy tasavvurlarni boyitadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati DGK va izoxinolin alkaloidlari hamda ularning modifikatsiyasi asosida olingan DKV-11 kon'yugati yangi dori vositalarini yaratishga xizmat qilishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarning joriy qilinishi. DGK va ayrim izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon'yugatini OS sharoitida jigar mitoxondriyasi disfunktsiyasini korreksiyalash bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

1,2,3,4-tetragidroizoxinolin hosilalari va DGK flavonoidi asosida sintez qilingan birikmalarning antistress xossalari bo'yicha natijalardan MUK-2021-42 raqamli «Bir vaqtning o'zida analgetik va mahalliy anestetik faolligi bo'lgan, yangi antiaritmik preparatni yaratish» mavzusidagi amaliy loyihada 1-iril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin qatori tuzilishga ega moddalarni sintez qilishda foydalanilgan (O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2023 yil 27 yanvardagi №4/1255-194 – son ma'lumotnomasi). Natijada membrana faol birikmalarni yangi vakillarini sintez qilish imkonini bergan;

DGK flavonoidi, F - 18 izoxinolin alkaloidi va ular asosida olingan DKV - 11 kon'yugatni kalamush jigar mitoxondriyasini funksional holatiga ta'siri bo'yicha natijalardan «The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses» loyihasida yangi antistress xossaga ega moddalarni tanlab olishda foydalanilgan (University of Gothenburg Research Center of Molecular and Clinical medicine, Sweden 2022 yil 21 oktabrdagi ma'lumotnomasi). Natijada izoxinolin alkaloidlari asosida mitoprotektor va sitoprotektor dori vositalar yaratishda yangicha yondashuvni ishlab chiqish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta halqaro va 7 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinishi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 15 ta ilmiy ish nashr etilgan. Shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining doktorlik dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 6 ta maqola, jumladan, 5 ta respublika va 1 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya ishi kirish, 4 ta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi foydalanilgan adabiyotlardan tashqari 102 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Dissertatsiyaning **kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, ob'ekti hamda predmetlari tavsiflangan, muammoning o'rganilganlik darajasi, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Mitoxondriya ion kanallarining farmakologik modulyatsiyalash istiqbollari va ularning oksidlanishli stressdagi o'zgarishlari**» deb nomlangan birinchi bobida mitoxondriya ion transportining hujayradagi fiziologik ahamiyati va uning oksidativ stress sharoitidagi o'zgarishi tahlil qilingan. Bundan tashqari og'ir metallarning mitoxondriya funksiyasiga ta'siri va ularning oksidativ stress hosil qilish mexanizmlari hamda ayrim flavonoidlar va izoxinolin alkaloidlarning membrana faol xossalari haqidagi adabiyot ma'lumotlari keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Oksidativ stress modelida mitoxondriyani tadqiq qilish usullari**» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqotlarni olib borish tartibi, ularni bajarishda foydalaniladigan materiallar, usullar hamda qo'llanilgan o'simlik birikmalari keltirilgan. Jumladan, *Larix sibirica* o'simligidan ajratib olingan DGK va izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon'yugati haqida ma'lumotlar keltirilgan. Tajribalarda differensial sentrifugalash usuli, antiradikal faolliklarni aniqlash, mitoK_{ATP}-kanali o'tkazuvchanligini, mPTP holati, LPO intensivligini spektrofotometrik va mitoxondriya bioenergetik tizimini aniqlashda polyarografik usullardan foydalanildi. Shuningdek, antioksidant ferment faolligini baholash, mitoxondriya oqsil miqdorini aniqlash hamda olingan natijalarni statistik qayta ishlash uslubi tavsiflangan.

Tadqiqotlar 2 bosqichda olib borildi. Birinchi bosqichda *in vitro* tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyasi funksional ko'rsatkichlariga DGK va izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon'yugatining ta'siri o'rganilgan. Tadqiqotlarni ikkinchi bosqichida PbCl₂ orqali chaqirilgan oksidativ stress modelida kalamush jigar mitoxondriyasining disfunksiyasiga biofaol moddalarni korreksiyalovchi ta'siri aniqlangan.

Tajribalar uchun tanlab olingan oq erkak kalamushlar (180-200 g) 7 ta guruhga ajratildi. Nazorat uchun olingan I guruh hayvonlariga hech qanday ta'sirov berilmadi. II, III, IV, V, VI va VII guruhlarga sutkada bir marta 7 kun davomida 10 mg/kg miqdorda PbCl₂ peroral yo'l orqali tajriba hayvonlari ozuqasiga qo'shib berib borildi. Keyingi 7 kun davomida sutkasiga bir marta III guruhga DGK, IV guruhga F-18 alkaloidi, V guruhga DKV-11 kon'yugati, VI va VII guruhlarga F-7 hamda F-19 izoxinolin alkaloidlarini 20 mg/kg miqdorida peroral yo'l orqali berildi.

Dissertatsiyaning «**Digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatini jigar mitoxondriyasi funksional faolligiga ta'siri**» deb nomlangan uchinchi bobida jigar mitoxondriyasining PTP o'tkazuvchanligiga, mitoK_{ATF}-kanal faolligiga, mitoxondriya membranasi LPOga, mitoxondriyalarning nafas olishi va oksidlanishli fosforlanish jarayoniga va Pb²⁺ ionlari ta'sirida jigar mitoxondriyasi membranalari LPO jarayonida kislorod sarfining o'zgarishiga DGK, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri hamda antiradikal faolliklari tadqiq qilindi.

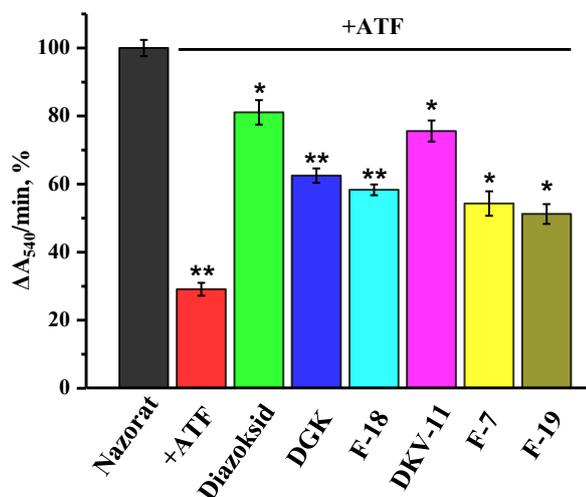
Jigar mitoxondriyasining PTP o'tkazuvchanligiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. Tajribalarda mitoxondriya bo'kishi 50 mkM Ca²⁺ ishtirokida amalga oshirildi va 100% deb qabul qilindi. Jigar mitoxondriya bo'kishiga DGK ni yarimmaksimal ingibirlovchi ta'siri 43,5 mkM ni, F-18 alkaloidida 40,4 mkM ni, DKV-11 kon'yugatida esa 22,0 mkM ni, F-7 va F-19 alkaloidlarida 48,7 hamda 55,5 mkM ekanligi aniqlandi, bu esa ularni mitoxondriyalarda membranafaol xossalarini namoyon qildi. Jigar mPTP o'tkazuvchanligiga yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi asosida olingan faolliklari quyidagi qatorni hosil qiladi: DKV-11 > F-18 > DGK > F-7 > F-19.

Navbatdagi tajribalarda, DGK, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon'yugatini mPTP klassik ingibitori siklosporin A (CsA) ning yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi (0,5 mkM) ta'siri bilan qiyosiy o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, IM da 50 mkM biofaol moddalar mavjud sharoitda CsA mitoxondriya bo'kishini ingibirlashi aniqlandi. Ushbu holatda 50 mkM DKV-11 kon'yugati mitoxondriya bo'kishini CsA mavjud sharoitda to'liq ingibirlanganligi ma'lum bo'ldi. DGK va izoxinolin alkaloidlar ham CsA bilan mitoxondriya bo'kishini ingibirlanganligi aniqlandi, ammo, ularning to'liq ingibirlovchi xossasi namoyon bo'lmadi. Inkubatsiya muhitida mPTPga CsA (0,5 mkM) bo'lgan sharoitda DGK, kon'yugat va izoxinolin alkaloidlari (50 mkM) ta'sir ettirilganda faollik qatori quyidagi ko'rinishda namoyon bo'ladi: DKV-11 > F-18 > DGK > F-7 > F-19.

Jigar mitoK_{ATF}-kanali faolligiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. MitoK_{ATF}-kanalining faollanishi hujayraning kislorod bilan ta'minlanish darajasini oshirishi va uni faollashtiruvchi birikmalar bilan tadqiqotlar o'tkazish muhim sanaladi. Tajribalarda kalamush jigar mitoK_{ATF}-kanaliga ATF (200 mkM) mavjud sharoitda DGK va izoxinolin alkaloidlar hamda kon'yugatni konsentratsiyaga bog'liq ta'siri o'rganildi. Bunda DGK ning 25, 50, 75 va 100 mkM konsentratsiyalari jigar mitoK_{ATF}-kanal faolligini nazoratga nisbatan, mos ravishda 39,4%; 52,5%; 64,3% va 69,6% faollashtirishi aniqlandi. Navbatdagi tajribada F-18 alkaloidi mitoK_{ATF}-kanal faolligini 25, 50, 75 va 100 mkM konsentratsiyalari nazoratga nisbatan, mos ravishda 29,3%; 48,3% 59,2% va 68,2% faollashtirishi qayd etildi. DGK va F-18 alkaloidi *in vitro* tajriba sharoitida jigar mitoK_{ATF}-kanali funksional faolligini oshirishi ma'lum bo'ldi. DGKning A xalqasidagi 6 holatdagi uglerod atomi bilan F-18 alkaloidni B xalqasidagi 2 holatdagi azot atomi bilan CH₂ ko'prigi orqali kimyoviy bog' hosil qilishi natijasida sintezlab olingan kon'yugatning (DKV-11) mitoK_{ATF}-kanalga faolligi bir muncha kichik konsentratsiyalarda namoyon bo'ldi. Bunda, DKV-11 kon'yugati 10, 20, 30,

40 va 50 mkM konsentratsiyalari mitoK_{ATF}-kanal faolligini, nazoratga nisbatan, mos ravishda 22,6%; 34,6; 49,2%; 57,3% va 65,6% faollashtirishi qayd etildi. Shuningdek, F-7 va F-19 izoxinolin alkaloidlari ham jigar mitoK_{ATF}-kanaliga faollovchi ta'siri kuzatilgan. Olingan natijalardan shunday xulosalarga kelish mumkin, DGK, kon'yugat va izoxinolin alkaloidlari jigar mitoK_{ATF}-kanaliga aktivator sifatida ta'sir ko'rsatadi, ularning mitoK_{ATF}-kanali ochilishiga yarimmaksimal effektiv konsentratsiyasi asosida olingan faolliklari quyidagi qatorni hosil qiladi: DKV-11 (31 mkM) > DGK (46 mkM) > F-18 (53,5 mkM) > F-7 (62 mkM) > F-19 (67,9 mkM).

DGK, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon'yugatining jigar mitoK_{ATF}-kanaliga aktivator sifatidagi ta'siriga yanada ishonch hosil qilish maqsadida, kanalni klassik aktivatori diazoksid bilan qiyosiy tajribalar olib borildi.



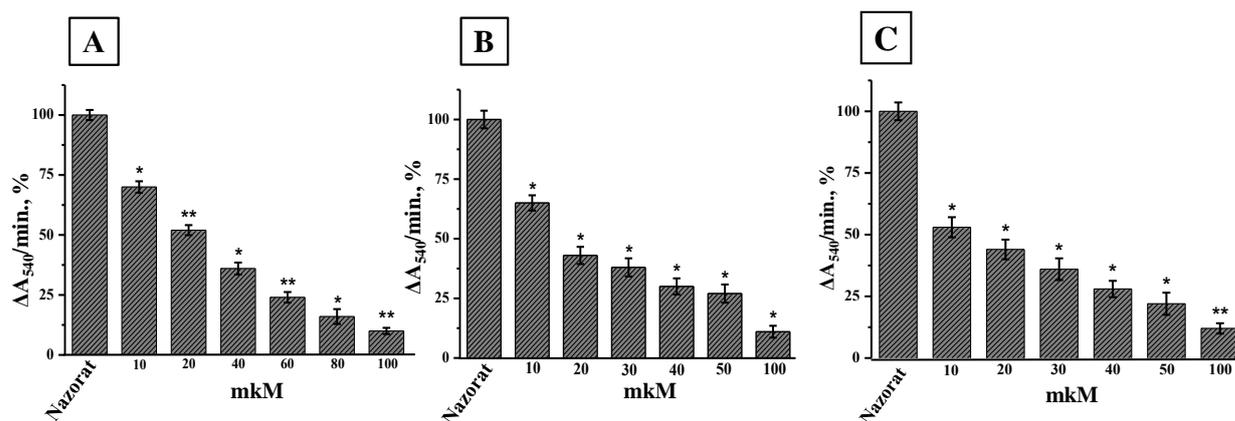
1-rasm. Kalamush jigar mitoK_{ATF}-kanaliga diazoksid, DGK flavonoidi, F-18, F-7, F-19 izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatini ta'siri. (*P<0,05; **P<0,01; n=6).

Tajribalarni davom ettirib DGK (50 mkM) hamda F-18 (50 mkM), DKV-11 (50 mkM) va F-7 (50 mkM), F-19 (50 mkM) alkaloidlarining jigar mitoK_{ATF}-kanali faolligiga ta'siri o'rganilganda, barcha moddalar, nazoratga nisbatan mitoK_{ATF}-kanalni faollashtirishi aniqlandi (1-rasm).

Inkubatsiya muhitida DGK, izoxinolin alkaloidlar va kon'yugat mavjud bo'lgan sharoitda faollik qatori quyidagi ko'rinishda namoyon bo'ladi: diazoksid>DKV-11>DGK>F-18>F-7>F-19. Demak, DGK, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon'yugati mitoK_{ATF}-kanalga faollovchi ta'sir etadi ammo ushbu kanal klassik aktivatori diazoksid singari yuqori faollovchi ta'sir ko'rsatmadi.

Mitoxondriya membranasi LPOga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. Olib borgan tajribamizda DGK, F-18 alkaloidi va DKV-11 kon'yugatining jigar mitoxondriyasi LPO jarayoniga ta'siri baholandi. Birikmalarning mitoxondriya membranasi LPO jarayoni Fe²⁺/sitrat yordamida chaqirildi va *in vitro* tajriba sharoitida olib borildi. Fe²⁺/sitrat LPO jarayonini keskin kuchayishiga olib keldi va bu nazorat, 100% deb olindi. Tajribalarda, DGKning 10, 40, 60 va 100 mkM konsentratsiyalari LPO jarayonini nazoratga nisbatan, mos ravishda 30,0%; 67,0%; 76,0% va 90,0% ga kamaytirganligi aniqlandi (2-rasm, A).

IMda DGKning konsentratsiyasi ortib borishi bilan ularni LPO jarayoniga ingibirlovchi ta'siri yanada kuchli namoyon bo'ldi.



2-rasm. DGK (A) va F-18 alkaloidi (B) hamda DKV-11 kon'yugatining (C) kalamush jigar mitoxondriyasi Fe²⁺-sitrat bilan chaqirilgan LPO jarayoniga ta'siri (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

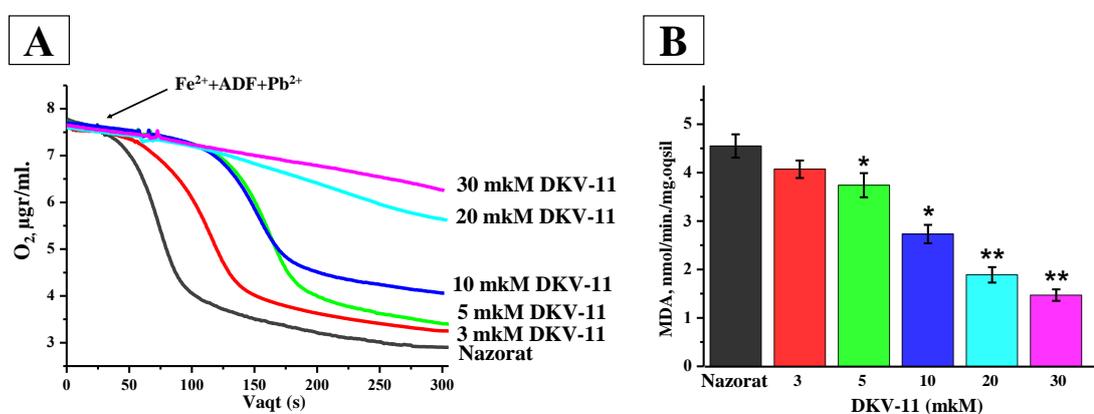
Navbatdagi tajribamizda F-18 alkaloidining (10-100 mkM) kalamush jigar mitoxondriyasi membranasi Fe²⁺/sitrat bilan chaqirilgan LPOga ta'siri o'rganildi. Natijalarga ko'ra, IM da F-18 alkaloidining 10, 20, 30, 40, 50 va 100 mkM konsentratsiyalari mavjud sharoitda, jigar mitoxondriyasi LPOni, nazoratga nisbatan, mos ravishda 34,8%; 56,9%; 62,1%; 70,2%; 73,0% va 89,1% ga ingibirlashi aniqlandi (2-rasm, B). Demak, F-18 alkaloidi Fe²⁺-sitrat bilan chaqirilgan LPO jarayonini tormozlab, mitoxondriyada erkin radikallar generatsiyasini susaytirishi mumkin. Bu esa ularni antioksidant xossalarini tadqiq etishni talab etadi.

Keyingi tajribada DKV-11 kon'yugatining 10, 20, 30, 40, 50 va 100 mkM miqdorlari jigar mitoxondriyasi membranasi LPOni nazoratga nisbatan, mos ravishda 47,1%; 55,9%; 64,0%; 72,0%, 78,2% va 88,2% ga ingibirlashi aniqlandi. Demak, DKV-11 kon'yugati, DGK va F-18 alkaloidiga nisbatan kichik konsentratsiyalarda Fe²⁺-sitrat indutsirlangan LPOga ingibirlovchi ta'sir etishi namoyon bo'ldi (2-rasm, C).

Pb²⁺ ionlari ta'sirida jigar mitoxondriyasi membranalari LPO jarayonida kislorod sarfining o'zgarishiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. Qo'rg'oshinning hujayra va to'qimalarga toksik ta'sirini turli tabiiy antioksidantlar orqali korreksiyalash eng samarali usullardan hisoblanadi. O'simliklardan ajratib olingan flavonoidlar qo'rg'oshin intoksikatsiyasida OS ning 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. Tajribada Fe²⁺/ADF bilan indutsirlangan LPO jarayonida mitoxondriyaning kislorod iste'moli ikki fazali kinetika bilan tavsiflandi. Bunda lag-faza va kislorodni jadal iste'mol qilish bosqichlari ajratiladi. Ushbu tajribamizda jigar mitoxondriyasi Fe²⁺/ADF tomonidan indutsirlangan membrana LPO jarayoniga qo'rg'oshin asetatni (PbC₄H₆O₄) 50, 100 va 150 mkM konsentratsiyalarda ta'sir ettirilganda kislorod sarfini nazoratga nisbatan oshganligi

aniqlandi. Bunda muhitga 50 mkM $PbC_4H_6O_4$ qo‘shilganda 1 daqiqa davomida mitoxondriya kislorod sarfi 0,81 O_2 mkg/ml min.ni, 100 mkM da 0,96 O_2 mkg/ml min.ni va 150 mkM da esa 1,01 O_2 mkg/ml min.ni tashkil etdi. Bunga sabab muhitda $Fe^{2+}+H_2O_2$ reaksiyaga kirishishi natijasida gidroksil radikali va Fe^{3+} hosil bo‘ladi. Membrana fosfolipidlarida to‘yinmagan yog‘ kislotalarining ROS bilan oksidlanishi LPOga sabab bo‘ladi, bu esa muhitda kislorod sarfini orttiradi.

Navbatdagi tajribamizda jigar mitoxondriya membrana LPO jarayoniga DKV–11 kon‘yugatni 3, 5, 10, 20 va 30 mkM konsentratsiyalarda ta‘sir ettirilganda mitoxondriya kislorod sarfini 1 daqiqa davomida mos ravishda quyidagicha o‘zgardirdi, 0,87 mkg/ml min., 0,84 mkg/ml min., 0,73 mkg/ml min., 0,39 mkg/ml min. va 0,27 O_2 mkg/ml min.ni tashkil etganligi aniqlandi. Olingan natijalardan quyidagicha xulosaga kelish mumkin. Mitoxondriya membranasini LPOga DKV-11 kon‘yugatini 30 mkM konsentratsiyasi yuqori ingibirlovchi ta‘sir etdi (3-rasm, A va B).



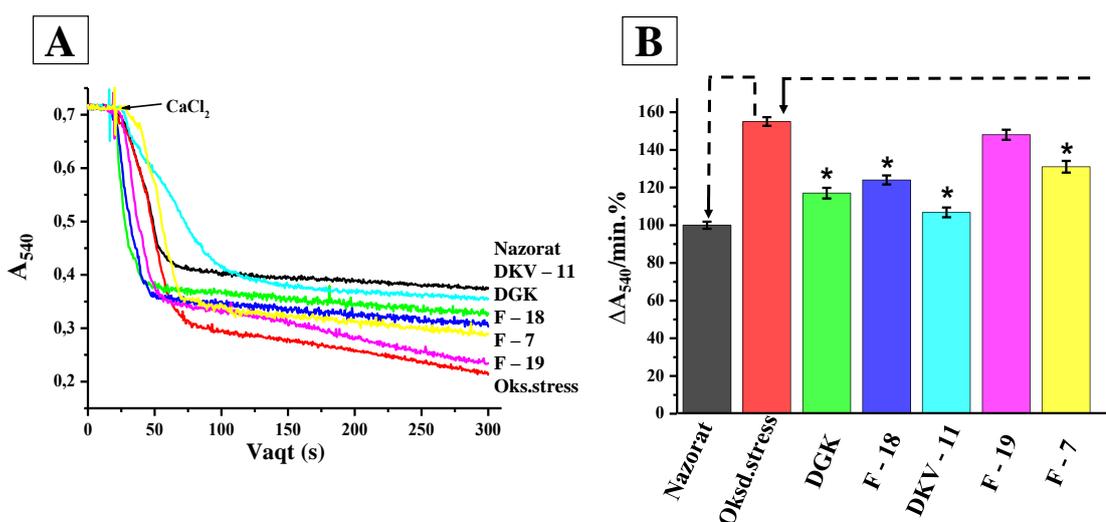
3-rasm. Jigar mitoxondriya membranasida $Fe^{2+}/ADF+PbC_4H_6O_4$ tomonidan indutsirlangan LPO va MDA miqdoriga DKV–11 kon‘yugatning konsentratsiyaga bog‘liq ta‘siri. A – mitoxondriya membranasini LPOga DKV – 11 kon‘yugatni konsentratsiyaga bog‘liq ta‘siri (*Mitocell S 200 mikrorespirometriya bo‘yicha aniqlangan*). B – mitoxondriya membrana LPO jarayonida MDA hosil bo‘lishiga DKV – 11 kon‘yugatni konsentratsiyaga bog‘liq ta‘siri. IM: 175 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 3 mkM rotenon, pH 7,4. (* $P<0,05$; ** $P<0,01$; $n=6$).

Keyingi tajribamizda, IM da Fe^{2+}/ADF hamda $PbC_4H_6O_4$ 150 mkM konsentratsiyasi mavjud sharoitda mitoxondriya membranasining LPOni yuqori darajaga olib chiqdi va bu natijani nazorat sifatida qabul qildik. Bunda nazorat 1 daqiqa davomida kislorod sarfi 1,04 O_2 mkg/ml min.ni tashkil etdi. Tajribani davom ettirib IM da DGK ni 10, 20, 40 va 60 mkM konsentratsiyalari mavjud sharoitda 1 daqiqa davomida mitoxondriya kislorod sarfi mos ravishda, 0,95 O_2 mkg/ml min., 0,69 O_2 mkg/ml min., 0,53 O_2 mkg/ml min. va 0,27 O_2 mkg/ml min.ni tashkil etganligi aniqlandi. Navbatdagi tajribamizda F-18 alkaloidi 60 mkM, F-19 va F-7 izoxinolin alkaloidlarining 80 mkM konsentratsiyalari ta‘sir ettirilganda mitoxondriya kislorod sarfini 1 daqiqa davomida mos ravishda 0,66 O_2 mkg/ml min., 0,54 O_2 mkg/ml min. va 0,63 O_2 mkg/ml min. ga o‘zgarishi aniqlandi. Muhitda izoxinolin alkaloidlarini konsentratsiyasi oshgani sari mitoxondriya kislorod sarfi kamayib bordi. Tadqiqot natijasiga ko‘ra, $PbC_4H_6O_4$ ning 150 mkM konsentratsiyasi faol tarzda mitoxondriya kislorod sarfini oshishiga olib keldi. Jigar

mitoxondriyasining membranasi LPO jarayoniga DGK ning 60 mkM konsentratsiyasi ingibirlovchi ta'sir ko'rsatdi. F-18 alkaloidi esa DGK ga nisbatan LPO jarayonini kuchsiz ingibirladi. DGK va F-18 alkaloidi hamda ular asosida sintezlangan DKV-11 kon'yugatini 30 mkM konsentratsiyasi mitoxondriya membranasi LPO jarayonini jadal ingibirlanishiga olib keldi. F-19 va F-7 izoxinolin alkaloidlarini 80 mkM konsentratsiyalari kuchli ingibirlovchi ta'sir etdi. Bundan shunday xulosaga kelish mumkinki, mitoxondriya membranasi LPO jarayoniga DGK, F-18, F-19 hamda F-7 izoxinolin alkaloidlariga nisbatan DKV-11 kon'yugati faol ingibirlovchi xususiyatini namoyon qildi. Biofaol moddalarni jigar mitoxondriya membranasi LPO mahsuloti hisoblangan MDA miqdoriga ta'siri o'rganilganda, nazoratga nisbatan ingibirlovchi xususiyatini namoyon etdi.

Dissertatsiyaning «**PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress modelida kalamush jigar mitoxondriyasi disfunktsiyasini digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugati bilan korreksiyalash**» deb nomlangan to'rtinchi bobida OS modelida jigar mitoxondriyasi mPTPga, LPOga, mitoK_{ATP}-kanaliga, antioksidant fermentlar faolligiga va OF jarayoniga DGK, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri o'rganilgan.

Oksidativ stress modelida kalamush jigar mitoxondriyasi yuqori o'tkazuvchan porasiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Pb²⁺ mitoxondriyada ROS hosil bo'lishini ortishiga sabab bo'lib, OSni toksikologik mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkinligi aytilmoqda. Bundan tashqari, Pb²⁺ bilvosita mitoxondriya buzilishlarni keltirib chiqaradi. Mitoxondriya disfunktsiyaning belgisi sifatida shishish mPTP ochilishining eng muhim ko'rsatkichlaridan biridir. Olib borilgan tajribada mitoxondriya bo'kishini chaqirish uchun induktor sifatida CaCl₂ ning 50 mkM konsentratsiyasidan foydalanildi. Sog'lom kalamushlardan (1-guruh) ajratib olingan jigar mitoxondriyasining CaCl₂ ta'sirida bo'kish nazorat sifatida 100% deb olindi (4-rasm, A va B).



4-rasm. OS modelida kalamush jigar mitoxondriyasi bo'kishiga DGK, F-7, F-18, F-19 va DKV-11 kon'yugatining ta'siri (*P<0,05; n=6).

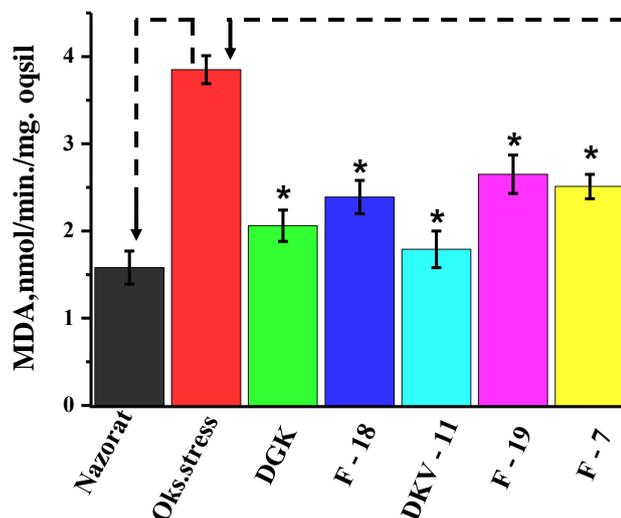
OS chaqirilgan 2 guruh kalamushlarning jigar mitoxondriyasi PTP ni bo'kishini, nazoratga nisbatan 55% oshirganligi aniqlandi. Pb^{2+} ta'sirida mPTP ochilishi, mitoxondriya bo'kishi chaqiradi va membrana potensialini tushirib yuboradi. Bu esa Pb^{2+} ionlari mPTP ochilishiga olib keladi degan xulosani tasdiqlaydi. OS chaqirilgan 3 guruh kalamushlarga DGK yuborilishi natijasida ularning jigar mitoxondriyasi bo'kishi patologik guruh (2 guruh) ko'rsatkichiga nisbatan, 24,5% ga inbirlanishi aniqlandi. Stress modeli chaqirilgan 4 guruhga F-18 alkaloidi yuborilganda, ularning jigar mitoxondriyasi bo'kishi, 2 guruhga nisbatan 20% ingibirlanganligi aniqlandi. Shuningdek, OS chaqirilgan 5 guruhga DKV-11 kon'yugati, 6 guruhga F-19 alkaloidi va 7 guruhga esa F-7 alkaloidi yuborilganda patologik guruhga nisbatan, mitoxondriya bo'kishi, mos ravishda 32,7%, 4,5% va 16,7% ga ingibirlanganligi aniqlandi (4-rasm, A va B).

Demak, $PbCl_2$ orqali chaqirilgan OS modelida kalamush jigar mitoxondriyasi bo'kishini DKV-11 kon'yugati DGK, F-7, F-18 va F-19 alkaloidlariga nisbatan samarali ingibirladi. DKV-11 kon'yugatining mPTP ingibirlovchi xossasi uning struktura tuzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Stress modelida kalamush jigar mitoxondriyasi lipidlarining perekisli oksidlanishiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. Olib borilgan tajribalarda mitoxondriya membrana LPO jarayonini hosil qilish uchun ko'p hollarda Fe^{2+} /askorbat ishlatiladi. Lekin, mitoxondriyada membrana LPO jarayonini Fe^{2+} /sitrat bilan ham hosil qilish mumkin (Almeida et al., 2006). O'tkazilgan *in vivo* tajribalarda jigar mitoxondriya membranasida LPO chaqirish uchun Fe^{2+} /sitratdan foydalanildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, I nazorat guruhida Fe^{2+} /sitrat bilan chaqirilgan LPO jarayonini 100% deb olindi. Kalamushlarda $PbCl_2$ orqali chaqirilgan OS sharoitida (II guruh) kalamush jigar mitoxondriyasi membranasining LPO jarayoni nazorat guruhiga nisbatan 44,6% oshganligi aniqlandi. Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, DGK, izoxinolin alkaloidlar va DKV-11 kon'yugati OS sharoitida jigar mitoxondriya membranasida LPO jadalligiga tormozlovchi ta'sir etdi. Bulardan DKV-11 kon'yugati DGK va izoxinolin alkaloidlariga nisbatan faolroq ingibirlovchi ta'sirini namoyon etdi.

Biologik tizimlarda LPO turli xil oksidlanish mahsulotlarini hosil qiladi. LPO jarayonida ikkilamchi mahsulot sifatida hosil bo'lishi mumkin bo'lgan ko'plab turli aldegidlar orasida MDA, propanal, geksanal va 4-gidroksinonenal uchraydi (Esterbauer et al., 1990). MDA klinik holatlarda OSni aniqlaydigan asosiy va ishonchli markerlardan biri hisoblanadi (Giera et al., 2012). OS modelida kalamush jigar mitoxondriya membranasining zararlanishi hamda uni DGK, DKV-11 kon'yugati, F-18, F-19 va F-7 izoxinolin alkaloidlari bilan farmakoterapiya qilingandan keyin ularni jigar mitoxondriyalaridagi MDA miqdori aniqlandi. Olingan nazorat kalamushlar guruhida (I guruh) MDA miqdori $1,58 \pm 0,19$ nmol/min mg oqsilni tashkil etdi. OS chaqirilgan kalamushlar guruhida (II guruh) MDA miqdori $3,85 \pm 0,26$ nmol/min mg oqsilni tashkil etib, nazorat guruhiga nisbatan 143,6% ortganligi aniqlandi. OS chaqirilgan va DGK bilan korreksiyalangan kalamushlar guruhida (III guruh) jigar mitoxondriyasining MDA miqdori $2,06 \pm 0,18$ nmol/min mg oqsilni, F-18 alkaloidi (IV guruh) $2,39 \pm 0,23$ nmol/min mg oqsilni,

DKV-11 kon'yugati ta'sirida (V guruh) $1,79 \pm 0,21$ nmol/min mg oqsilni, F-19 alkaloidi (VI-guruh) $2,65 \pm 0,27$ nmol/min mg oqsilni va F-7 alkaloidi bilan korreksiyalangan guruhda (VII guruh) MDA miqdori $2,51 \pm 0,24$ nmol/min mg oqsilni tashkil etdi. OS chaqirilgan II guruhga nisbatan yuqoridagi guruhlar mos ravishda 46,4%, 37,9%, 53,6%, 31,1% va 34,9% ga qayta tiklaganligi aniqlandi (5-rasm).



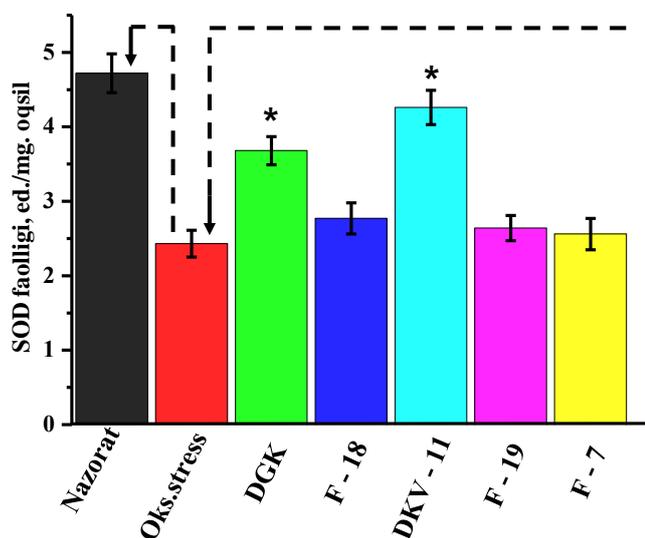
5-rasm. OS modelida kalamush jigar mitoxondriyasida LPO jarayonida hosil bo'lgan MDA miqdoriga DGK , DKV-11 kon'yugati, F-18, F-19, F-7 izoxinolin alkaloidlarini ta'siri (* $P < 0,05$; $n = 6$).

Oksidativ stress modelida jigar mitoxondriyasi ATFga bog'liq kaliy kanaliga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. OS mitoxondriyaning oksidlanish va antioksidant tizimlari o'rtasidagi muvozanatning buzilishiga olib keladi. ROS va reaktiv azot turlari hujayralar uchun zararli yoki foydali bo'lishi mumkin. Erkin radikallar konsentratsiyasining ortishi mitoxondriya ion kanallarining o'tkazuvchan qiymatini o'zgartiradi. Bugungi kunda mavjud bo'lgan dori vositalarining katta qismi uchun mitoxondriya ion kanallari nishon sifatida belgilanadi (Ramirez et al., 2016). $PbCl_2$ orqali chaqirilgan OS modelida hayvonlarning jigar mito K_{ATF} -kanali faolligini o'zgarishi va ularga biofaol moddalarning ta'siri bo'yicha tadqiqotlar olib borilmagan. Mana shu nuqtai nazardan biz *in vivo* sharoitida tajribalar olib bordik. Olingan natijalarga ko'ra I nazorat guruhi IM da ATF mavjud sharoitda jigar mito K_{ATF} -kanal o'tkazuvchanligi 100% deb olindi. OS ($PbCl_2$) chaqirilgan II guruh kalamushlarni jigar mito K_{ATF} -kanal o'tkazuvchanligi, IM da ATF mavjud sharoitda nazorat guruhiga nisbatan mito K_{ATF} -kanal faolligini 25,6% ingibirlashi aniqlandi. OS chaqirilgan III guruh kalamushlarga DGK, IV guruhga F-18 alkaloidi, V guruhga esa DKV-11 kon'yugati, VI guruhga F-19 alkaloidi va VII guruhga esa F-7 alkaloidi berilishi natijasida jigar mito K_{ATF} -kanal o'tkazuvchanligi mos ravishda 55,5%; 25,9%; 88,8%; 11,1% va 18,5% ga faollashganligi aniqlandi. Demak, OS sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining K^+ ionlarini ATFga bog'liq o'tkazuvchanlik qiymati kamayib, ingibirlanishi aniqlandi. Mito K_{ATF} -kanalining o'tkazuvchanligi ingibirlanishi matriksga K^+ ionlari kirishi cheklanishiga olib keladi. Bu esa

mitoxondriya matriksini hajm boshqarilishi va potensialini o'zgarishiga sabab bo'lishi mumkin. Tanlab olingan biofaol birikmalar OS sharoitida mitoxondriyaning K^+ ionlari uchun o'tkazuvchanligini oshirishi va membrana barqarorligini ta'minlashi antistress sifatida baholash imkonini beradi.

Oksidativ stress modelida jigar mitoxondriyasi antioksidant fermentlar faolligiga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari hamda DKV-11 kon'yugatining ta'siri. OS sharoitida mitoxondriyalarda yuqori tezlikda erkin radikallar hosil bo'lishi kuchayadi va antioksidant tizimni o'zgarishiga sabab bo'ladi. Erkin radikallar miqdorini kamayishida antioksidant fermentlar faolligi asosiy rol o'ynaydi. Navbatdagi tajribalarda $PbCl_2$ bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar jigar mitoxondriyasining antioksidant fermentlar (SOD, katalaza) faolligiga izoxinolin alkaloidlar, DGK va DKV-11 kon'yugatining ta'siri o'rganildi. Olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra nazorat sifatida olingan I guruh sog'lom kalamushlar jigar mitoxondriyasida SOD faolligi $4,72 \pm 0,26$ yed/mg mitoxondriya oqsilini tashkil etdi. OS chaqirilgan II guruh kalamushlar jigar mitoxondriyasida SOD faolligi $2,43 \pm 0,18$ yed/mg mitoxondriya oqsilini tashkil etdi va nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan 49,6% kamayganligi aniqlandi.

OS chaqirilgan III, IV, V, VI va VII guruh kalamushlariga 7 kun davomida mos ravishda DGK, F-18 alkaloidi, DKV-11 kon'yugati, F-19 va F-7 izoxinolin alkaloidlarini 20 mg/kg miqdorida peroral yo'l bilan berib borildi. OS chaqirilgan III, IV, V, VI va VII guruh kalamushlarini jigar mitoxondriyasida SOD fermenti faolligi, patologik jarayonga nisbatan mos ravishda $3,68 \pm 0,19$ yed/mg; $2,77 \pm 0,21$ yed/mg; $4,26 \pm 0,27$ yed/mg; $2,64 \pm 0,17$ yed/mg va $2,56 \pm 0,21$ yed/mg oqsilni tashkil etganligi aniqlanib, II guruh (OS) ko'rsatkichiga nisbatan 51,4%, 13,9%, 75,3%, 8,6% va 5,3% qayta tiklaganligi namoyon bo'ldi (6- rasm).



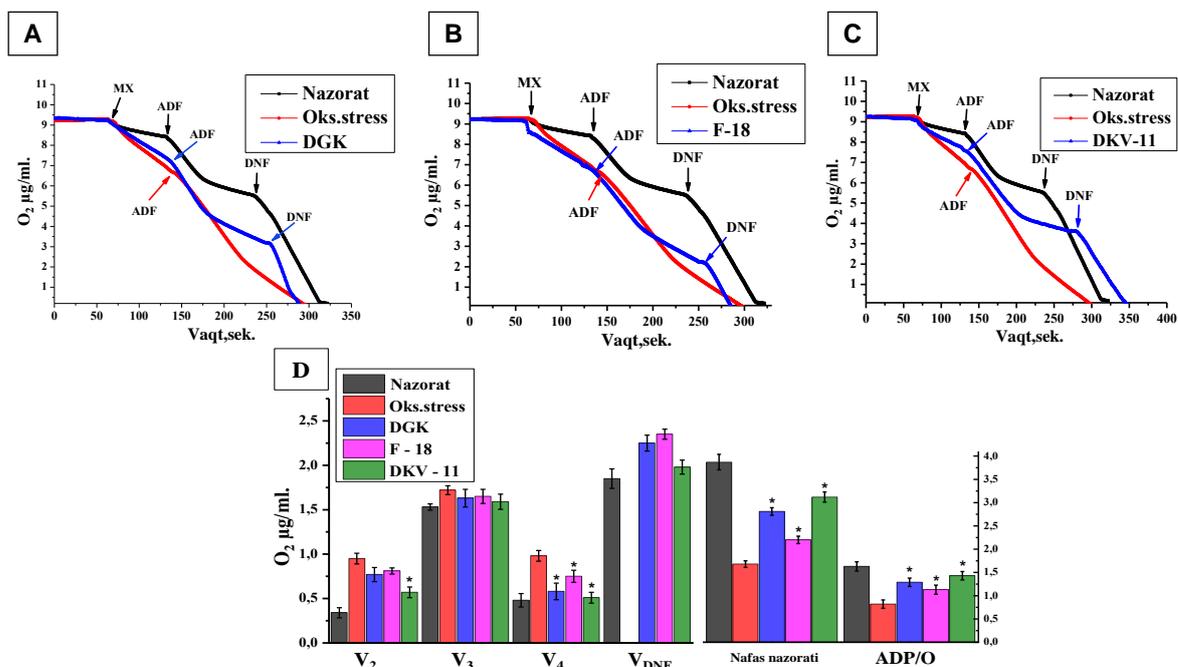
6-rasm. OS modelida kalamush jigar mitoxondriyasida SOD ferment faolligiga DGK, DKV-11 kon'yugati, F-18, F-19, F-7 izoxinolin alkaloidlari ta'siri (* $P < 0,05$; $n=6$).

OS sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasida LPO mahsulotlarini ortishi, vodorod peroksidni (H_2O_2) ortishiga sabab bo'ladi. OS sharoitida kalamush jigar mitoxondriyalarida katalaza ferment faolligiga DGK, DKV-11 kon'yugati va izoxinolin alkaloidlari ta'siri ham o'rganildi. OS sharoitida kalamush jigar

mitoxondriya membranasi LPO jarayoni jadallashadi, antioksidant ferment katalaza faolligi pasayadi. OS da bo'ladigan mitoxondrial buzilishlarni korrektsiyalash uchun qo'llanilgan DGK va DKV-11 kon'yugati jigar mitoxondriyasi katalaza ferment faolligini oshirganligi kuzatildi. F-18, F-19 va F-7 izoxinolin alkaloidlari jigar mitoxondriyasining katalaza ferment faolligini qisman oshirib, antioksidant tizim faoliyatini biroz qayta tiklanishiga yordam berdi. PbCl₂ bilan chaqirilgan OS da mitoxondriya ichki va tashqi membranasi LPO intensivligini ortishi va antioksidant fermentlar faolligi kamayishi mitoxondriya membranasi potensial qiymatini kamayishiga sabab bo'lishi mumkin. Bu o'z navbatida nafas zanjiri bo'ylab elektronlar tashilishini buzilishi va elektrokimyoviy gradientni kamayishiga olib keladi. Ushbu jarayonlar mitoxondriyaning nafas olishi va OF jarayonlari bog'lanishini buzilishi oqibatida ATF sintezini kamaytirib, energetik statusni yetishmovchiligini keltirib chiqaradi. Shu asosda navbatdagi tajribalarimizda OS sharoitida mitoxondriyaning metabolik jarayonlariga biofaol moddalarning ta'siri o'rganildi.

Oksidativ stress modelida kalamush jigar mitoxondriyasi nafas olishi va oksidlanishli fosforlanish jarayoniga digidrokversetin, izoxinolin alkaloidlari va DKV-11 kon'yugatining ta'siri. OS sharoitida mitoxondriyada hosil bo'layotgan erkin radikallar ularning metabolik jarayonlarini o'zgartiradi. OS dagi ushbu metabolik o'zgarishlar nafas nazorati va ADF/O qiymatlarini kamayishi bilan namoyon bo'ladi. Ushbu tajribamizda PbCl₂-indutsirlangan OS da kalamush jigar mitoxondriyasi nafas olish va OF metabolik jarayonlariga DGK, DKV-11 kon'yugati va F-18 alkaloidining ta'siri o'rganildi.

Olingan natijalarga ko'ra, I nazorat guruhi kalamushlar jigar mitoxondriyalarida FAD ga bog'liq substrat ishtirokida V₂ holatdagi kislorod iste'moli 0,34 O₂ mkg/ml. ni tashkil etdi. IM ga ADFning 200 mkM konsentratsiyasi qo'shilganda, mitoxondriyaning V₃ holatdagi kislorod iste'moli 1,53 O₂ mkg/ml. ekanligi aniqlandi. Jigar mitoxondriyasining V₄ holatdagi kislorod iste'moli 0,48 O₂ mkg/ml. ni tashkil etdi. Mitoxondriya OF ajratuvchisi hisoblangan DNF IMga qo'shilganda kislorod iste'moli 1,85 O₂ mkg/ml. ekanligi aniqlandi (7-rasm). OS chaqirilgan II guruh kalamushlar jigar mitoxondriyalari suksinat oksidlangandagi V₂ holatda kislorod iste'moli 0,95 O₂ mkg/ml. ni tashkil etib, nazorat guruhiga nisbatan nafas tezligi 179,4% ortishi kuzatildi. V₃ holatdagi kislorod iste'moli 1,72 O₂ mkg/ml. ekanligi aniqlanib, nazorat guruhiga nisbatan nafas tezligini 12,4% ishonchli ortganligi kuzatildi. OS sharoitida kalamush jigar mitoxondriyasining V₄ holatdagi kislorod iste'moli 0,98 O₂ mkg/ml. ni tashkil etganligi aniqlanib, nazoratga nisbatan nafas tezligi 104,1% ortdi. OS modelida V₄ holat uzoq davom etishi OF jarayonini ajratuvchisi bo'lgan DNF ni IM ga qo'shish imkoniyatini bermadi (7-rasm. A-D).



7 - rasm. OS da kalamush jigar mitoxondriyasi nafas olishi va OF jarayoniga DGK, F-18 alkaloidi hamda DKV-11 kon'yugatining ta'siri. A – DGK, B- F-18 alkaloidi, C-DKV-11 va D- OS modelida jigar mitoxondriyasini FAD ga bog'liq substratlar oksidlanishiga V₂, V₃, V₄, V_{DNF} holatlari va nafas nazorati, ADF/O qiymatlariga DGK , F-18 alkaloidi va DKV-11 kon'yugatini ta'siri (O₂ mkg/ml). (*P < 0,05 ; n=6).

OS chaqirilgan va uni DGK flavonoidi (III guruh), F-18 alkaloidi (IV guruh) va DKV-11 kon'yugati bilan farmakoterapiya qilingan kalamushlari jigar mitoxondriyalarini FAD ga bog'liq substrat bilan OF jarayoni kuzatilganda V₂ holatda mos ravishda kislorod iste'moli 0,77 O₂ mkg/ml., 0,81 O₂ mkg/ml. va 0,57 O₂ mkg/ml. ni tashkil etib, OS chaqirilgan II guruhga nisbatan nafas tezligini mos ravishda 18,9%, 14,7% va 40% kamayganligi aniqlandi. Jigar mitoxondriyalarini V₃ holatda kislorod iste'moli mos ravishda 1,63 O₂ mkg/ml., 1,65 O₂ mkg/ml. va 1,59 O₂ mkg/ml. ekanligi o'z isbotini topib, II guruh ko'rsatkichiga nisbatan nafas tezligini mos ravishda 5,2%, 4% va 7,5% kamayganligi aniqlandi. DGK, F-18 alkaloid va DKV-11 berilgan OS li kalamushlar jigar mitoxondriyasining V₄ holatdagi kislorod iste'moli mos ravishda 0,58 O₂ mkg/ml., 0,75 O₂ mkg/ml. va 0,5 O₂ mkg/ml. tashkil etib, II guruhga nisbatan nafas tezligini mos ravishda 40,8%, 23,4% va 48,9% ga kamayganligi aniqlandi. DGK , F-18 alkaloidi va DKV-11 kon'yugati berilgan kalamushlar jigar mitoxondriyasi V₃ holatda kislorod iste'moli OS guruhiga nisbatan kamayganligi hamda V₄ holatdagi kislorod iste'moli kamayishi Chans bo'yicha nafas nazoratini mos ravishda 67,2%, 30,9% va 85,7% qayta tiklaganligi aniqlandi. Ushbu guruh kalamushlarini jigar mitoxondriyasining ADF/O qiymati II guruh guruh ko'rsatkichiga nisbatan mos ravishda 57,3%; 37,8% va 74,3% ga ortganligi aniqlandi (7-rasm. D).

Ushbu olingan natijalar, DGK, F-18 alkaloidi va ular asosida olingan DKV-11 kon'yugatini OSga uchragan kalamushlar jigar mitoxondriyasida metabolik jarayonlarga hamda ATF sintezini samarali oshirishga yordam beradi. Bu biofaol

moddalar OS sharoitida jigar mitoxondriya buzilishlarini ishonchli korreksiyalashi, mitoxondriya nafas olishi va OF jarayonlarini jadallashtirishi mumkin.

XULOSALAR

1. *In vitro* tajribalarda DKV-11 kon'yugatini jigar mPTP o'tkazuvchanligini digidrokversetin va ayrim izoxinolin alkaloidlariga nisbatan kichik konsentratsiyalarda (10-50 mkM) ingibirladi ($IC_{50} = 22$ mkM) hamda mitoK_{ATF}-kanalni ($EC_{50}=31$ mkM) faollashtirdi. Demak, mitoxondriyada joylashgan funksional tuzilmalar DKV-11 kon'yugati ta'siri uchun "nishon" ekanligidan dalolat beradi.

2. Fe²⁺/sitrat-indutsirlagan mitoxondriya membranasining LPOni moddalarning faollik qatori - DKV-11>F-18>DGK bo'yicha ingibirlab antioksidant hamda antiradikal xossalarini namoyon qildi.

Fe²⁺/ADF-indutsirlagan LPOda DKV-11, digidrokversetin va izoxinolin alkaloidlari kislorod sarfini kamaytirdi hamda mitoxondriya membranasini stabillashtiradi.

4. PbCl₂ bilan chaqirilgan oksidativ stress modelida kalamushlarga digidrokversetin, DKV-11 kon'yugati va izoxinolin alkaloidlari tana vazniga nisbatan 20 mg/kg dozalarda 7 kun peroral yuborilishi natijasida, jigar mPTPni ingibirladi va mitoK_{ATF}-kanal faolligini oshirdi. Biofaol birikmalar oksidativ stress sharoitida mitoxondriya membranasining K⁺ ionlari uchun o'tkazuvchanligini oshirishi, mPTPni ingibirlashi orqali membranani barqarorlashtirishi va antistress xossalari aniqlandi.

5. Oksidativ stress modelida DKV-11 kon'yugati va digidrokversetin flavonoidi Fe²⁺/sitrat yordamida chaqirilgan LPOni ingibirlashi va antioksidant fermentlar (SOD, katalaza) faolligini oshirib, izoxinolin alkaloidlariga nisbatan kuchli antioksidant faollikka ega ekanligi aniqlandi.

6. Oksidativ stress modelida jigar mitoxondriyasining OF jarayonini ajralishini digidrokversetin, F-18 alkaloidi va DKV-11 kon'yugati qayta tiklaydi, nafas nazorati, ADF/O koeffitsientlarini oshiradi hamda energetik disfunktsiyani korreksiya qilib, hujayrada energetik tanqislikni bartaraf etdi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И
БИОХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА УЗБЕКИСТАНА**
ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

ЭРНАЗАРОВ ЗАФАРЖОН МАМУРОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ
КОНЬЮГАТА НА ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ, А ТАКЖЕ ИХ
АНТИСТРЕССОВЫЕ СВОЙСТВА**

03.00.02 – Биофизика и радиобиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО
БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.4.PhD/B539.

Диссертационная работа выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ibb-nuu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Позилов Маъмуржон Комилжонович доктор биологических наук
Официальные оппоненты:	Насиров Кабул Эркинович доктор биологических наук, профессор Урманов Гулбахор Урибаевна кандидат биологических наук, доцент
Ведущая организация:	Андижанский государственный университет

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (зарегистрированной за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан: « ____ » _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года).



Сабилов Равшан Заирович
Председатель Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Курбанназарова Раънохон Шариповна
и.о., ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней д.б.н., профессор

Ахмеджанов Искандар Гулямович
Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день глобальное развитие химической промышленности, увеличение содержания синтетических веществ в продуктах питания, превышающее допустимые нормы и недостаток физических упражнений среди населения приводят к росту патологий, в первую очередь связанных с оксидативным стрессом. В частности, развитие оксидативного стресса (ОС) клетки печени, происходящего в результате увеличения содержания ксенобиотиков в окружающей среде и их вредного воздействия, приводит к нарушению физиологических и биохимических процессов. Поэтому поиск новых фармакологических средств с эффективным гепатопротекторным действием, защищающих клетки печени от ОС, и разработка эффективных методов лечения приобретает важное научное и практическое значение.

В последнее время в развитых научных центрах мира проводятся научные исследования по выявлению мембранных дисфункций, возникших в результате развития ОС в клетках печени под влиянием тяжелых металлов и образования свободных радикалов в митохондриях, а также лечению их биоактивными веществами. В связи с этим, большое внимание, в частности, уделяется анализу показателей ОС, обусловленного дисбалансом между окислительной и антиоксидантной системами для выявления патогенеза многих патологических процессов и оценки риска их возникновения.

В нашей республике большое внимание уделяется созданию цитопротекторных и гепатопротекторных лекарственных препаратов с антиоксидантными свойствами, содержащих биоактивные вещества. В этом плане, налажены выделение и синтез биоактивных веществ из растений, выявлены механизмы их антиоксидантного и антистрессового действия на организм. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определена задача «...стимулирование научно-исследовательской и инновационной деятельности, создание эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений в практику». Исходя из этих задач важное научное и практическое значение имеет выявление механизмов действия соединений, обладающих гепатопротекторной активностью, синтезированных на основе веществ растительного происхождения, а также оценка активных доз и их внедрение в медицинскую практику.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года, № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 29 октября 2020 года № УП-6097 «Об утверждении концепции развития науки до 2030 года», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 12 августа 2020 года № ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по

направлениям «химия» и «биология»», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В ведущих научных мировых научных центрах ведутся исследования по изучению накопления тяжелых металлов в тканях, развития ОС в организме, дисфункции клеток и митохондрий, их коррекции растительными соединениями. Было обнаружено, что ОС связан с развитием нескольких метаболических, хронических заболеваний и рака (Aminjan et al., 2019). Доказано, что свободные радикалы, запускающие клеточный ОС, образуются в результате химических процессов, связанных с окислительно-восстановительными реакциями (Nathan et al., 2013). ОС может вызывать повреждение клеток, повреждение системы репарации ДНК и митохондриальную дисфункцию, которые, как было показано, ускоряют процесс старения и являются ключевыми факторами в развитии нейродегенеративных заболеваний (Gandhi and Abramov, 2012). В исследованиях, проведенных Long Ma и др. (2017), было установлено, что под влиянием Pb^{2+} ингибирование дыхательных ферментных комплексов митохондрий печени и комплекса III является основным источником Pb^{2+} -индуцированных активных форм кислорода (ROS – reactive oxygen species) (Long et al., 2017).

В странах СНГ для борьбы с ОС Скулачев и его команда разработали и испытали новые митохондриально-направленные антиоксиданты на основе пластокинонов под названием SkQ (Skulachev, 2007). М.Е. Аксеновой (2000) обосновано, что в основе цитотоксичности тяжелых металлов лежат три взаимосвязанных механизма, таких как усиление перекисного окисления липидов в клетке, ингибирование процесса окислительного фосфорилирования (ОФ) в митохондриях и нарушение Ca^{2+} -гомеостаза клетки (Аксенова, 2000).

В нашей республике проф. М.И.Асраровым и его учениками проводились научные исследования по изучению влияния Pb^{2+} , Cd^{2+} и As^{2+} на функции митохондрий печени и его коррекции биоактивными веществами. Н.А. Эргашевым (2001–2010) выявлено влияние ионов Cd^{2+} на активность пищеварительных ферментов. Однако исследований по коррекции ОС флавоноидами и алкалоидами, возникающего в митохондриях печени при интоксикации тяжелыми металлами, проведено недостаточно.

Связь исследования с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательской организации, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ лаборатории молекулярной биофизики Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана по направлению НИР: «Проведение исследований в области молекулярной

биофизики биоэнергетических процессов как основы нормальной физиологии и патологии, а также эндокринной системы».

Цель исследования — оценить влияние дигидрохверцетина, некоторых изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на функциональное состояние митохондрий печени и их антистрессовые свойства.

Задачи исследования:

определение действия дигидрохверцетина (ДГК), изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на состояние *митохондриальной поры* мегапроницаемости (mPTP), активность Fe^{2+} /цитрат-индуцированного ПОЛ и АТФ-зависимого калиевого канала (митоK_{АТФ}-канал) в экспериментах *in vitro*, а также оценка их антирадикальной активности;

изучение влияния ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на изменение потребления кислорода при ПОЛ в мембранах митохондрий печени под влиянием ионов Pb^{2+} в экспериментах *in vitro*;

характеристика эффектов ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на состояние mPTP печени крыс, активность mitoK_{АТФ}-канала на модели $PbCl_2$ -индуцированного ОС;

анализ влияния ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на Fe^{2+} /цитрат-индуцированный процесс ПОЛ, содержание малонового диальдегида (МДА), активность антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы), дыхание и процесс ОФ митохондрий печени крыс при моделированном ОС.

Объектом исследования являются зрелые лабораторные белые крысы, митохондрии печени крыс, митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}-канал), mPTP, mitoK_{АТФ}-канал, тяжелые металлы ($PbCl_2$, $PbC_4H_6O_4$), ДГК, некоторые изохинолиновые алкалоиды, а также конъюгат ДКВ-11.

Предметом исследования является функциональные параметры митохондрий печени, $PbCl_2$ -индуцированная модель ОС у белых крыс, ДГК и некоторые изохинолиновые алкалоиды, а также мембраноактивные свойства конъюгата ДКВ-11 и коррекция нарушений, происходящих при действии ОС.

Методы исследования. При выполнении исследовательской работы были использованы широко применяемые биофизические, физиологические и биохимические методы, такие как дифференциальное центрифугирование, фотометрия, спектрофотометрия и полярография.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

обнаружено, что флавоноид ДГК, изохинолиновые алкалоиды и конъюгат ДКВ-11 ингибируют Ca^{2+} -зависимое открытие mPTP печени и оказывают активирующее действие на mitoK_{АТФ}-канал;

в опытах *in vitro* установлено, что увеличение потребления кислорода в митохондриальной мембране при ПОЛ доводилось до нормального уровня ДГК и конъюгатом ДКВ-11;

установлено, что ДГК и конъюгат ДКВ-11 ингибируют mPTP печени и

активирует митоK_{АТФ}-канал в условиях ОС, обусловленных интоксикацией организма PbCl₂;

доказано, что ДГК и конъюгат ДКВ-11 ингибируют Fe²⁺/цитрат-зависимое ПОЛ в мембранах митохондрий печени и повышают эффективность ОФ в условиях интоксикации PbCl₂.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

коррекция нарушений энергетического обмена в клетке флавоноидом ДГК, изохинолиновыми алкалоидами и конъюгатом ДКВ-11 может служить основой для создания в будущем эффективных гепатопротекторных препаратов;

проявление антиоксидантной активности флавоноида ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 при ОС и ингибирование ими mPTP открывает перспективы для создания новых антистрессовых средств.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с использованием физиологических и биофизических методов исследования. При обработке полученных результатов учитывались интервальные значения достоверности среднего значения (критерий Стьюдента) и статистически анализировались данные на основе компьютерной программы OriginPro 8.6. Доказательство полученных результатов поясняется опубликованием результатов исследований в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется изменением функциональных свойств митохондрий в условиях ОС и выяснением механизмов фармакологического действия на них биоактивных веществ. Также выявленные механизмы обогащают научные представления о коррекции нарушений на митохондриальном уровне при ОС биологически активными веществами.

Практическая значимость результатов исследований объясняется тем, что ДГК и изохинолиновые алкалоиды, а также полученный на основе их модификаций конъюгат ДКВ-11, служат для создания новых лекарственных средств.

Внедрение результатов исследований. На основании полученных научных данных по коррекции дисфункции митохондрий печени в условиях ОС ДГК и некоторыми изохинолиновыми алкалоидами и конъюгатом ДКВ-11:

результаты исследования антистрессовых свойств соединений, синтезированных на основе производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и флавоноида ДГК были использованы в прикладном проекте № МУК-2021-42. «Создание нового антиаритмического препарата с одновременным обезболивающим и местноанестезирующей активностью» для синтеза веществ со структурой ряда 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (справка № 4/1255-194 АН Республики Узбекистан от 27 января 2023 года).

Результаты позволили синтезировать новых представителей мембраноактивных соединений;

результаты исследований по изучению влияния флавоноида ДГК, изохинолинового алкалоида F-18 и полученного на их основе конъюгата ДКВ-11 на функциональное состояние митохондрий печени крыс использовались в проекте «The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses» для выбора веществ с новыми антистрессовыми свойствами (справка Исследовательского центра молекулярной и клинической медицины Гетеборгского университета, Швеция, от 21 октября 2022 г.). Результаты позволили разработать новый подход к созданию митопротекторных и цитопротекторных препаратов на основе изохинолиновых алкалоидов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований были обсуждены на 2 международных и 7 республиканских научно–практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 6 статьей, в том числе 1 в зарубежном и 5 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации без учета использованной литературы составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, характеризуется цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, излагаются степень изученности, научная новизна и практические результаты исследования, приведены сведения о достоверности полученных данных, внедрении в практику результатов исследования, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Перспективы фармакологической модуляции ионных каналов митохондрий и их изменениях при оксидативном стрессе**» проанализировано физиологическое значение митохондриального транспорта ионов в клетке и его изменение в условиях оксидативного стресса. Кроме того, представлены литературные данные о влиянии тяжелых металлов на функцию митохондрий и их механизмы генерации оксидативного стресса, а также о мембраноактивных свойствах некоторых флавоноидов и изохинолиновых алкалоидов.

Во второй главе диссертации под названием «**Методы исследования митохондрий на модели оксидативного стресса**» представлены протокол проведения исследований, материалы и методы, использованные при их проведении, и используемые растительные соединения. В частности,

приведены сведения о ДГК, выделенного из растений *Larix sibirica* и изохинолиновых алкалоидах, а также о конъюгате ДКВ-11. В экспериментах использованы метод дифференциального центрифугирования, метод определения антирадикальной активности, проводимости митоK_{АТФ}-канала, состояния mPTR, спектрофотометрический метод определения интенсивности ПОЛ, при определении биоэнергетической системы митохондрий использован полярографический метод. Также описан метод оценки активности антиоксидантных ферментов, определения количества митохондриального белка и статистической обработки полученных результатов.

Исследования проводились в 2 этапа. На первом этапе изучали влияние ДГК и изохинолиновых алкалоидов, также конъюгата ДКВ-11 на функциональные параметры митохондрий печени крыс в экспериментах *in vitro*. На втором этапе исследований определяли корректирующее влияние биоактивных веществ на дисфункцию митохондрий печени крыс на модели оксидативного стресса, индуцированного PbCl₂.

Отобранных для опытов белых крыс-самцов массой 180-200 г разделили на 7 групп. Животные группы I не подвергались никаким воздействиям. Животным II, III, IV, V, VI и VII групп вводили 10 мг/кг PbCl₂ перорально с кормом подопытным животным один раз в сутки в течение 7 дней. В течение последующих 7 дней III группе давали ДГК, IV группе алкалоид F-18, V группе конъюгат ДКВ-11, VI и VII группам давали изохинолиновые алкалоиды F-7 и F-19 в количестве 20 мг/кг перорально.

В третьей главе диссертации под названием **«Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на функциональную активность митохондрий печени»** изучено влияние ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на PTR-проницаемость митохондрий печени, активность митоK_{АТФ}-канала, ПОЛ в мембранах митохондрий, дыхание митохондрий и процесс окислительного фосфорилирования и на изменение потребления кислорода при ПОЛ в мембранах митохондрий при воздействии ионов Pb²⁺ и исследованы их антирадикальные активности.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на PTR-проницаемость митохондрий печени. Набухание митохондрий в опытах индуцировали в присутствии 50 мкМ Ca²⁺ и принимали за 100%. Установлено, что полумаксимальный ингибирующий эффект ДГК на набухание митохондрий печени составляет 43,5 мкМ, алкалоида F-18 - 40,4 мкМ, конъюгата ДКВ-11 - 22,0 мкМ, алкалоидов F-7 и F-19 - 48,7 и 55,5 мкМ, соответственно, и этим они проявляли мембраноактивные свойства в митохондриях. Активности, полученные на основе полумаксимальной ингибирующей концентрации на mPTR-проницаемость печени, образуют следующий ряд: ДКВ-11 > F-18 > ДГК > F-7 > F-19.

В последующих экспериментах изучали сравнительные эффекты ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 с полумаксимальной ингибирующей концентрацией (0,5 мкМ) циклоспорина А (ЦсА),

классического ингибитора mPTP. По полученным данным установлено, что ЦсА ингибирует набухание митохондрий в присутствии в составе СИ 50 мкМ биоактивных веществ. При этом было обнаружено, что 50 мкМ конъюгата ДКВ-11 полностью ингибирует набухание митохондрий в присутствии ЦсА. Было также обнаружено, что ДГК и изохинолиновые алкалоиды тоже ингибируют набухание митохондрий в присутствии ЦсА, но их полные ингибирующие свойства не отмечались. При воздействии на mPTP ДГК, конъюгата и изохинолиновых алкалоидов (50 мкМ) в присутствии ЦсА (0,5 мкМ) в среде инкубации ряд активности проявлялась следующим образом: ДКВ-11 > F-18 > ДГК > F-7 > F-19.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на активность митоK_{АТФ}-канала печени. Активация митоK_{АТФ}-канала повышает уровень обеспечения клетки кислородом, поэтому считается важным проведение исследования с активизирующими его соединениями. В экспериментах изучали дозозависимое действие ДГК и изохинолиновых алкалоидов и их конъюгата в присутствии АТФ (200 мкМ) на митоK_{АТФ}-канал печени крысы. При этом обнаружено, что при концентрации ДГК 25, 50, 75 и 100 мкМ повышается активность митоK_{АТФ}-канала печени по сравнению с контролем на 39,4%; 52,5%; 64,3% и 69,6%, соответственно. В следующем эксперименте отмечено, что алкалоид F-18 активизирует митоK_{АТФ}-канал при концентрациях 25, 50, 75 и 100 мкМ по сравнению с контролем соответственно на 29,3%; 48,3%, 59,2% и 68,2%. Установлено, что ДГК и алкалоид F-18 повышают функциональную активность митоK_{АТФ}-канала печени в условиях эксперимента *in vitro*. Активность конъюгата (ДКВ-11), синтезированного в результате образования химической связи с атомом углерода в 6-м положении кольца А ДГК и атомом азота в 2-е положение кольца В алкалоида F-18 через мостик CH_2 , на митоK_{АТФ}-канал проявлялась в несколько меньших концентрациях. При этом концентрации конъюгата ДКВ-11 10, 20, 30, 40 и 50 мкМ повышали активность митоK_{АТФ}-канала по сравнению с контролем на 22,6%; 34,6; 49,2%; 57,3% и 65,6%, соответственно. Также изохинолиновые алкалоиды F-7 и F-19 оказывали активизирующее действие на митоK_{АТФ}-канал печени. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что ДГК, конъюгат и изохинолиновые алкалоиды действуют как активаторы митоK_{АТФ}-канала печени, их активности, полученные исходя из полумаксимальной эффективной концентрации на открытие митоK_{АТФ}-канала, образуют следующий ряд: ДКВ-11 (31 мкМ) > ДГК (46 мкМ) > F-18 (53,5 мкМ) > F-7 (62 мкМ) > F-19 (67,9 мкМ).

Для большей уверенности в действии ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 как активатора митоK_{АТФ}-канала печени были проведены сравнительные эксперименты с диазоксидом, классическим активатором канала. В продолжении экспериментов изучали действия алкалоидов ДГК (50 мкМ) и F-18 (50 мкМ), ДКВ-11 (50 мкМ) и F-7 (50 мкМ), F-19 (50 мкМ) на митоK_{АТФ}-канал печени. В результате было обнаружено, что все вещества активировали митоK_{АТФ}-канал по сравнению с контролем (рис. 1).

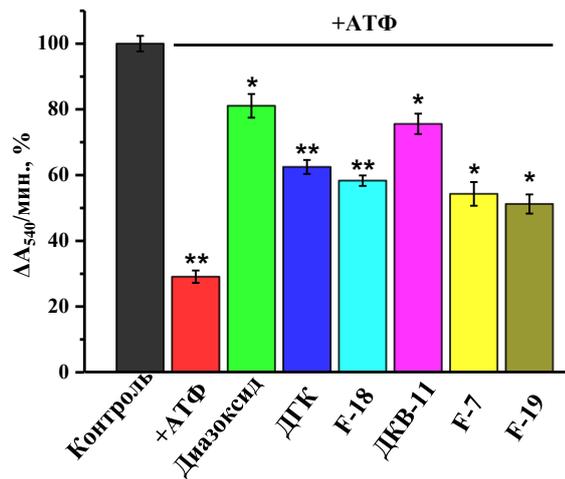


Рис. 1. Действие диазоксид, флавоноида ДГК, изохинолиновых алкалоидов F-18, F-7, F-19 и конъюгата ДКВ-11 на митоK_{АТФ}-канал печени крыс. (*P<0,05; **P<0,01; n=6).

При наличии в среде инкубации ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ряд активности выглядел следующим образом: диазоксид >ДКВ-11>ДГК>F-18>F-7>F-19. Таким образом, ДГК, изохинолиновые алкалоиды и ДКВ-11 оказывают активирующее действие на митоK_{АТФ}-канал, но не обладают таким высоким активирующим эффектом, как классический активатор этого канала - диазоксид.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на ПОЛ в мембранах митохондрий. В проведенных экспериментах оценивали влияние ДГК, алкалоида F-18 и конъюгата ДКВ-11 на процесс ПОЛ в митохондриях печени. ПОЛ в мембране митохондрий индуцировали Fe²⁺/цитратом и проводили в условиях *in vitro*. Fe²⁺/цитрат вызвал резкое усиление процесса ПОЛ, и этот контроль был принят за 100%. В опытах концентрации 10, 40, 60 и 100 мкМ ДГК уменьшали процесс ПОЛ соответственно на 30,0% 67,0%; 76,0% и 90,0% по сравнению с контролем (рис. 2, А). По мере увеличения концентрации ДГК в СИ их ингибирующее действие на процесс ПОЛ было более выраженным.

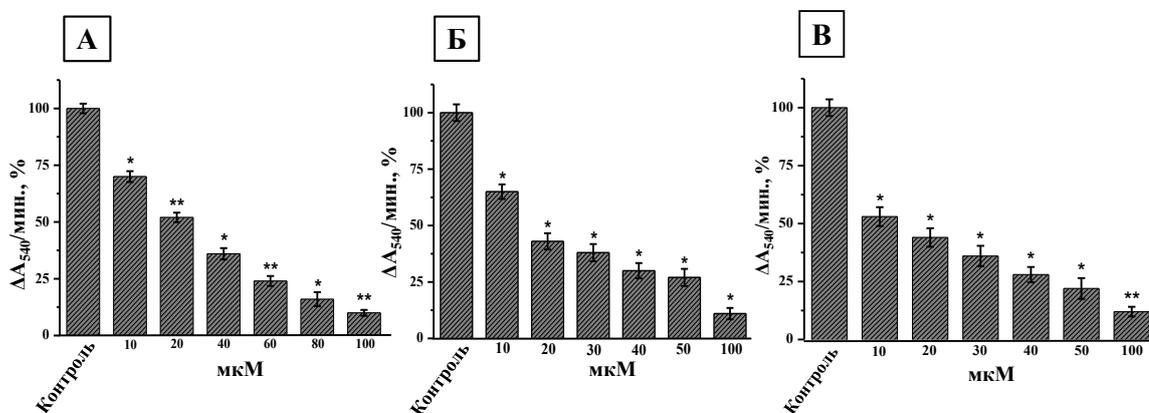


Рис. 2. Влияние ДГК (А) и алкалоида F-18 (Б), а также конъюгата ДКВ-11 (В) на Fe²⁺-цитрат-индуцированный процесс ПОЛ в митохондриях печени крыс (*P<0,05; **P<0,01; n=5).

В следующей серии экспериментов исследовали влияние алкалоида F-18 (10-100 мкМ) на Fe^{2+} /цитрат-индуцированный процесс ПОЛ в мембранах митохондрий печени крысы. Согласно результатам, в присутствии в СИ 10, 20, 30, 40, 50 и 100 мкМ концентраций алкалоида F-18 процесс ПОЛ в митохондриях печени ингибировалось соответственно на 34,8%; 56,9%; 62,1%; 70,2%; 73,0% и 89,1% по сравнению с контролем (рис. 2, Б). Следовательно, алкалоид F-18 может ингибировать процесс ПОЛ, индуцированный Fe^{2+} -цитратом, и уменьшать образование свободных радикалов в митохондриях, что требует исследования их антиоксидантных свойств.

В следующем эксперименте было обнаружено, что 10, 20, 30, 40, 50 и 100 мкМ концентрации конъюгата ДКВ-11 ингибировали ПОЛ в мембранах митохондрий печени по сравнению с контролем на 47,1%; 55,9%; 64,0%; 72,0%; 78,2% и 88,2%, соответственно. Так, конъюгат ДКВ-11 по сравнению с ДГК и алкалоидом F-18 в более низких концентрациях проявлял ингибирующее действие на индуцированное цитратом Fe^{2+} ПОЛ (рис. 2, В).

Влияние дигидрохверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на изменение потребления кислорода при ПОЛ в мембранах митохондрий печени под влиянием ионов Pb^{2+} . Одним из наиболее эффективных способов коррекции токсического воздействия свинца на клетки и ткани являются применение различных природных антиоксидантов. В исследованиях нашло свое доказательство то, что флавоноиды, выделенные из растений, предотвращают ОС при интоксикации свинцом. Они снижают количество ROS в клетках, действуя на молекулярном уровне, устраняют их токсичность за счет хелатирования ионов свинца. В эксперименте потребление кислорода при ПОЛ в мембранах митохондрий печени крысы, индуцированном Fe^{2+} /АДФ, характеризовалось двухфазной кинетикой. При этом различают стадии лаг-фазы и интенсивного потребления кислорода. В данном эксперименте было установлено, что индуцированное Fe^{2+} /АДФ потребление кислорода митохондриями печени увеличивалось по сравнению с контролем при воздействии ацетата свинца ($PbC_4H_6O_4$) в концентрациях 50, 100 и 150 мкМ в процессе ПОЛ в мембранах. При добавлении в среду 50 мкМ $PbC_4H_6O_4$ митохондриальное потребление кислорода за 1 мин составило 0,81 O_2 мкг/мл мин, 0,96 O_2 мкг/мл мин при 100 мкМ и при 150 мкМ 1,01 O_2 мкг/мл мин. Исходя из этого можно сделать вывод, что $PbC_4H_6O_4$ дозозависимо вызывал увеличение ПОЛ в мембранах митохондрий. Это связано с тем, что при реакции $Fe^{2+}+H_2O_2$ в окружающей среде образуются гидроксильный радикал и Fe^{2+} . В мембранных фосфолипидах окисление ненасыщенных жирных кислот с ROS вызывает ПОЛ, что увеличивает потребление кислорода в окружающей среде.

В следующем нашем эксперименте на ПОЛ в мембранах митохондрий печени воздействовали конъюгатом ДКВ-11 в концентрациях 3, 5, 10, 20 и 30 мкМ, при этом митохондриальное потребление кислорода изменялось и составило за 1 мин 0,87 мкг, 0,84 мкг, 0,73 мкг, 0,39 мкг и 0,27 O_2 мкг /мл мин,

соответственно. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что ПОЛ в мембранах митохондрий сильно ингибировалось конъюгатом ДКВ-11 при концентрации 30 мкМ (рис. 3, А и Б).

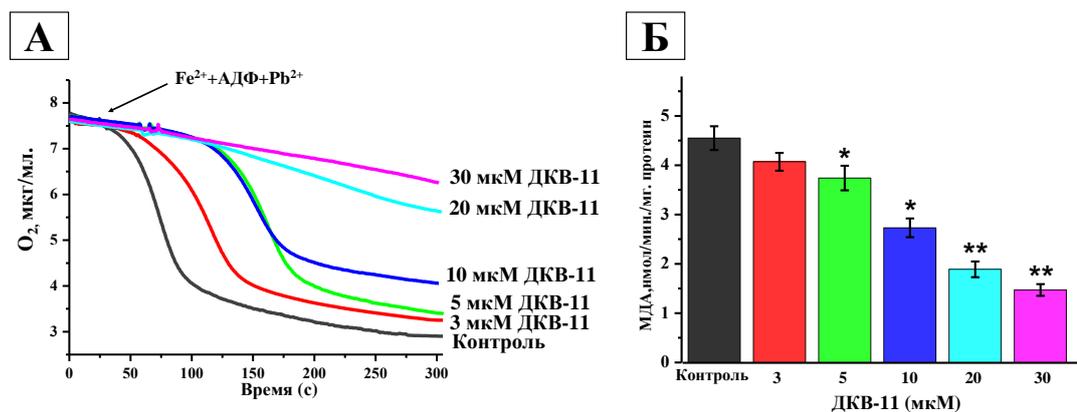


Рис. 3. Дозозависимое влияние конъюгата ДКВ–11 на Fe²⁺/АДФ+РbС₄Н₆О₄-индуцированное ПОЛ и количество МДА в мембранах митохондрий печени. А – дозозависимое влияние конъюгата ДКВ–11 на ПОЛ в мембранах митохондрий (по микрореспирометрии Mitocell C 200). Б – влияние конъюгата ДКВ–11 на образование МДА при ПОЛ в мембранах митохондрий. СИ: 175 мМ КСl, 10 мМ Tris-НСl, 3 мкМ ротенон, рН 7,4. (*P<0,05; **P<0,01; n=6).

В нашем следующем эксперименте присутствие Fe²⁺/АДФ и РbС₄Н₆О₄ в концентрации 150 мкМ в СИ приводило к более высокому уровню ПОЛ в мембране митохондрий, и мы приняли этот результат за контроль. При этом потребление кислорода за 1 мин составило 1,04 O₂ мкг/мл мин. В продолжении экспериментов обнаружено, что в присутствии в СИ ДГК в концентрациях 10, 20, 40 и 60 мкМ митохондриальное потребление кислорода за 1 мин составило соответственно 0,95 O₂ мкг/мл мин, 0,69 O₂ мкг/мл мин, 0,53 O₂ мкг/мл мин. и 0,27 O₂ мкг/мл мин. В следующем эксперименте было обнаружено, что концентрации алкалоида F-18 60 мкМ, изохинолиновых алкалоидов F-19 и F-7 80 мкМ изменяли митохондриальное потребление кислорода за 1 мин. на 0,66 O₂ мкг/мл мин, 0,54 O₂ мкг/мл мин. и 0,63 O₂ мкг/мл мин., соответственно. По мере увеличения концентрации изохинолиновых алкалоидов в среде митохондриальное потребление кислорода снижалось. Согласно результатам исследования, концентрация РbС₄Н₆О₄ 150 мкМ активно увеличивала митохондриальное потребление кислорода. Концентрация ДГК 60 мкМ оказывала ингибирующее действие на процесс ПОЛ в мембранах митохондрий печени. Алкалоид F-18 слабо ингибировал процесс ПОЛ по сравнению с ДГК. 30 мкМ концентрация алкалоидов ДГК и F-18 и синтезированного на их основе конъюгата ДКВ-11 приводила к интенсивному ингибированию процесса ПОЛ в мембранах митохондрий. Изохинолиновые алкалоиды F-19 и F-7 оказывали сильное ингибирующее действие в концентрации 80 мкМ. Можно сделать вывод, что конъюгат ДКВ-11 проявлял более активное ингибирующее действие на процесс ПОЛ в мембранах митохондрий, чем изохинолиновые алкалоиды ДГК, F-18, F-19 и F-7.

Биоактивные вещества снижали количество МДА, продукта ПОЛ, в мембранах печени крысы, по сравнению с контролем.

В четвертой главе диссертации «Коррекция дисфункции митохондрий печени крыс на модели PbCl₂-индуцированного оксидативного стресса с помощью дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11» изучено влияние ДГК, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на mPTP печени крыс, ПОЛ, митоK_{ATФ}-канал, активность антиоксидантных ферментов и процесс ОФ на модели ОС.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на высокопроницаемую митохондриальную пору печени крыс на модели оксидативного стресса. Ряд исследований показал, что Pb²⁺ вызывает повышенную генерацию ROS в митохондриях, что считается одним из токсикологических механизмов ОС. Кроме того, Pb²⁺ опосредованно вызывает митохондриальную дисфункцию. Набухание, как признак дисфункции митохондрий, является одним из важнейшим показателем открытия mPTP. В данном эксперименте CaCl₂ в концентрации 50 мкМ использовали в качестве индуктора для индуцирования набухания. CaCl₂-индуцированное набухание митохондрий, выделенных из печени здоровых крыс (группа 1), принимали за 100 % в качестве контроля (рис. 4, А и Б).

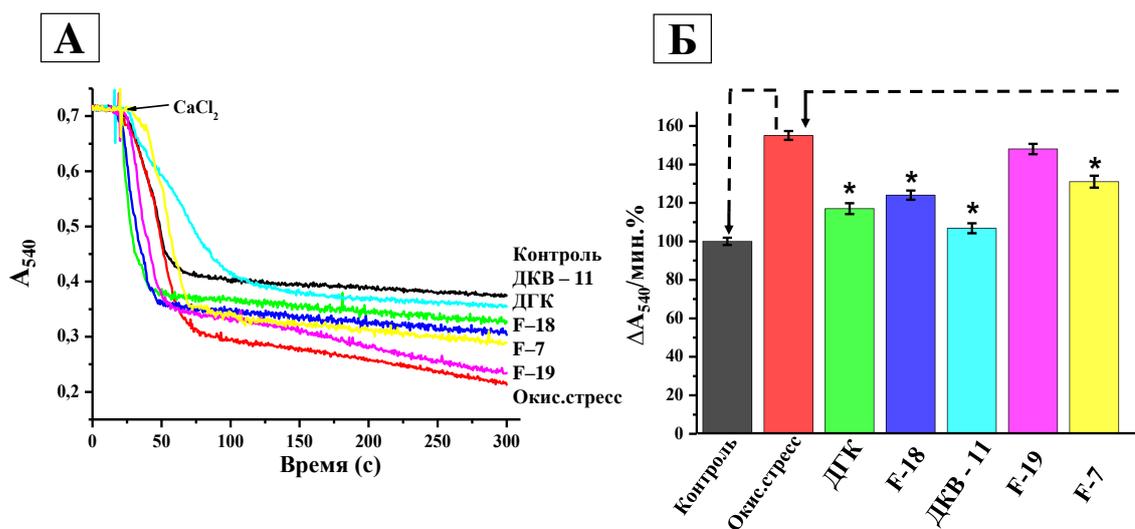


Рис. 4. Влияние ДГК , F-7, F-18, F-19 и конъюгата ДКВ-11 на набухание митохондрий печени крыс на модели ОС (*P<0,05; n=6).

Установлено, что митохондрии печени 2-й группы крыс с ОС повышали набухание РТР на 55% по сравнению с контролем. Pb²⁺-индуцированное открытие mPTP вызывает набухание митохондрий и снижает мембранный потенциал. Это подтверждает вывод о том, что ионы Pb²⁺ вызывают открытие mPTP. В результате введения ДГК 3-группе крыс с ОС было установлено, что набухание митохондрий печени увеличилось на 24,5% по сравнению с патологической группой (2-группой). При введении алкалоида F-18 в 4-группу, названной как стресс-модель группа, было обнаружено, что у них митохондрии печени были ингибированы на 20% по сравнению со 2-группой. Также при введении конъюгата ДКВ-11 в 5-группу с ОС, алкалоида F-19 в 6-

группу и алкалоида F-7 в 7-группу набухание митохондрий ингибировалось на 32,7%, 4,5% и 16,7% соответственно, по сравнению с патологической группой (рис. 4, А и Б).

Таким образом, конъюгат ДКВ-11 эффективно ингибировал набухание митохондрий печени крыс на модели ОС, индуцированной $PbCl_2$, по сравнению с алкалоидами ДГК, F-7, F-18 и F-19. Ингибирующее действие на mPTP конъюгата ДКВ-11 может быть связано с его структурным строением.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на перекисное окисление липидов в митохондриях печени крыс на модели стресса.

В экспериментах во многих случаях для создания процесса ПОЛ в мембранах митохондрий используется Fe^{2+} /аскорбат. Однако мембранный процесс ПОЛ в митохондриях также может индуцироваться Fe^{2+} /цитратом (Almeida et al., 2006). В экспериментах *in vivo* Fe^{2+} /цитрат использовали для индукции ПОЛ в митохондриальной мембране печени. По результатам исследования процесс ПОЛ, индуцированный Fe^{2+} /цитратом в контрольной группе I, был принят за 100%. Установлено, что процесс ПОЛ в мембранах митохондрий печени крыс увеличился на 44,6% по сравнению с контрольной группой в условиях ОС, индуцированной $PbCl_2$ у крыс (группа II). Полученные результаты показали, что ДГК, изохинолиновые алкалоиды и конъюгат ДКВ-11 оказывают тормозящее действие на интенсивность ПОЛ в мембранах митохондрий печени в условиях ОС. Среди них конъюгат ДКВ-11 проявлял более активное ингибирующее действие, чем ДГК и изохинолиновые алкалоиды.

В биологических системах в результате ПОЛ образуются различные продукты окисления. Среди множества различных альдегидов, которые могут образовываться в качестве вторичных продуктов в процессе ПОЛ, можно назвать МДА, пропаналь, гексаналь и 4-гидроксиноненаль (Esterbauer et al., 1990). МДА является одним из основных и надежных маркеров, определяющих ОС в клинических случаях (Giera et al., 2012). На модели ОС количество МДА в митохондриях печени определяли после повреждения митохондриальной мембраны печени крыс и фармакотерапии ДГК, конъюгатом ДКВ-11, изохинолиновыми алкалоидами F-18, F-19 и F-7. В контрольной группе крыс (группа I) количество МДА составило $1,58 \pm 0,19$ нмоль/мин мг белка. Установлено, что количество МДА составило $3,85 \pm 0,26$ нмоль/мин мг белка в группе крыс, индуцированных ОС (II группа), что было повышено на 143,6% по сравнению с контрольной группой.

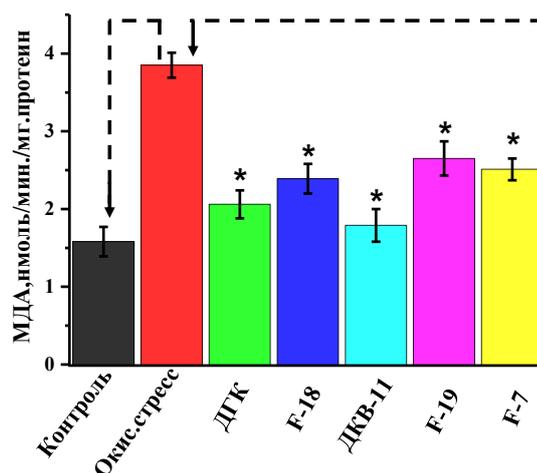


Рис. 5. Влияние ДГК, конъюгата ДКВ-11, изохинолиновых алкалоидов F-18, F-19, F-7 на содержание МДА, продукта процесса ПОЛ в мембранах митохондрий, на модели ОС (* $P < 0,05$; $n = 6$).

В группе крыс, подвергшихся ОС и скорректированных ДГК (III группа), содержание МДА в митохондриях печени составило $2,06 \pm 0,18$ нмоль/мин мг белка, алкалоида F-18 (IV группа) $2,39 \pm 0,23$ нмоль/мин мг белка, под влиянием конъюгата ДКВ-11 (V группа) $1,79 \pm 0,21$ нмоль/мин мг белка, алкалоида F-19 (VI группа) $2,65 \pm 0,27$ нмоль/мин мг белка и скорректированного алкалоидом F-7 в группе (VII группа) количество МДА составило $2,51 \pm 0,24$ нмоль/мин мг белка. Установлено, что вышеуказанные группы восстановились на 46,4%, 37,9%, 53,6%, 31,1% и 34,9% соответственно по сравнению со II группой, в которой был вызван ОС (рис. 5).

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на АТФ-зависимый калиевый канал митохондрий печени на модели оксидативного стресса. ОС вызывает дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами митохондрий. ROS и реактивные формы азота могут быть вредными или полезными для клеток. Увеличение концентрации свободных радикалов изменяет величину проводимости митохондриальных ионных каналов. На сегодняшний день ионные каналы в митохондриях идентифицированы как мишени для большинства доступных сегодня лекарств (Ramirez et al., 2016). На $PbCl_2$ -индуцированной модели ОС не проводились исследования по изучению изменения активности мито K_{ATP} -канала печени и влияния на них БАВ. С этой точки зрения мы проводили эксперименты *in vivo*. По полученным результатам проницаемость мито K_{ATP} -канала печени в присутствии АТФ в составе СИ в контрольной группе I была принята за 100%. Установлено, что проводимость мито K_{ATP} -канала печени крыс II группы, индуцированная ОС ($PbCl_2$), ингибировала активность мито K_{ATP} -канала на 25,6% по сравнению с контрольной группой в присутствии АТФ в СИ. Было обнаружено, что в результате введения ДГК III группе крыс с ОС, алкалоида F-18 - IV группе, конъюгата ДКВ-11 - V группе, алкалоида F-19 - VI группе, алкалоида F-7 - VII группе, проводимость мито K_{ATP} -канала печени была активирована на 55,5%; 25,9%; 88,8%; 11,1% и 18,5%, соответственно.

Таким образом, установлено, что значение АТФ-зависимой проницаемости ионов K^+ митохондрий печени крыс снижается и ингибируется в условиях ОС. Ингибирование проводимости мито K_{ATP} -канала приводит к ограничению входа ионов K^+ в матрикс. Это может привести к изменению регуляции объема и потенциала митохондриального матрикса. Тот факт, что выбранные биоактивные соединения повышают проницаемость митохондрий для ионов K^+ и сохраняют стабильность мембран в условиях ОС, позволяет оценить их как антистрессовые.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на активность антиоксидантных ферментов митохондрий печени на модели оксидативного стресса. В условиях ОС образование свободных радикалов в митохондриях увеличивается с высокой скоростью и вызывает изменения в антиоксидантной системе. Активность антиоксидантных ферментов играют основную роль при уменьшении количества свободных радикалов. В последующих экспериментах изучали влияние изохинолиновых алкалоидов, ДГК и конъюгата ДКВ-11 на активность антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) митохондрий печени крыс в условиях ОС, индуцированной $PbCl_2$. По результатам исследования активность СОД в митохондриях печени здоровых крыс I группы составила $4,72 \pm 0,26$ ед/мг митохондриального белка. Активность СОД в митохондриях печени крыс II группы с ОС составила $2,43 \pm 0,18$ ед/мг митохондриального белка и была снижена на 49,6% по сравнению с показателями контрольной группы.

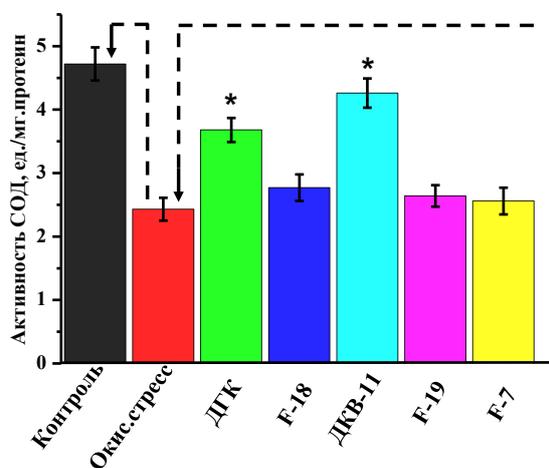


Рис. 6. Влияние ДГК, конъюгата ДКВ-11, изохинолиновых алкалоидов F-18, F-19, F-7 на ферментативную активность СОД в мембранах митохондрий, на модели ОС (* $P < 0,05$; $n = 6$).

Крысам III, IV, V, VI и VII групп с ОС вводили перорально по 20 мг/кг ДГК, F-18, конъюгата ДКВ-11, изохинолиновых алкалоидов F-19 и F-7 в течение 7 дней. Установлено, что активность фермента СОД в митохондриях печени крыс III, IV, V, VI и VII групп с ОС составила $3,68 \pm 0,19$ ед/мг; $2,77 \pm 0,21$ ед/мг; $4,26 \pm 0,27$ ед/мг; $2,64 \pm 0,17$ ед/мг и $2,56 \pm 0,21$ ед/мг белка, соответственно. Это означает, что по сравнению с показателями II группы (ОС) активность восстановилась на 51,4%, 13,9%, 75,3%, 8,6% и 5,3% (рис. 6).

В условиях ОС повышение содержания продуктов процесса ПОЛ в митохондриях печени крыс приводит к увеличению перекиси водорода (N_2O_2). Также изучали влияние ДГК, конъюгата ДКВ-11 и изохинолиновых алкалоидов на активность фермента каталазы в митохондриях печени крыс в условиях ОС. В условиях ОС ускоряется процесс ПОЛ в митохондриальной мембране печени крысы, снижается активность антиоксидантного фермента каталазы. Отмечено, что ДГК и конъюгат ДКВ-11, использованные для коррекции митохондриальных нарушений при ОС, повышали ферментативную активность каталазы митохондрий печени. Изохинолиновые алкалоиды F-18, F-19 и F-7 частично повышали ферментативную активность каталазы митохондрий печени и способствовали незначительному восстановлению активности антиоксидантной системы. При ОС, индуцированной $PbCl_2$, увеличение интенсивности ПОЛ во внутренней и внешней мембранах митохондрий и снижение активности антиоксидантных ферментов может вызывать снижение потенциальной величины митохондриальной мембраны. Это, в свою очередь, приводит к нарушению транспорта электронов по дыхательной цепи и снижению электрохимического градиента. Эти процессы, снижая синтез АТФ за счет нарушения сопряженности митохондриального дыхания и процессов ОФ, вызывают дефицит энергетического статуса. Исходя из этого, в наших следующих экспериментах изучалось влияние биоактивных веществ на метаболические процессы митохондрий в условиях ОС.

Влияние дигидрокверцетина, изохинолиновых алкалоидов и конъюгата ДКВ-11 на дыхание митохондрий печени крыс и окислительное фосфорилирование на модели оксидативного стресса. Свободные радикалы, образующиеся в митохондриях в условиях ОС, изменяют их метаболические процессы. Эти метаболические изменения при ОС проявляются снижением значений дыхательного контроля и АДФ/О. В данном эксперименте исследовали влияние ДГК, конъюгата ДКВ-11 и алкалоида F-18 на дыхание митохондрий печени крыс и метаболические процессы ОФ в условиях $PbCl_2$ -индуцированного ОС.

Согласно полученным результатам потребление кислорода в состоянии V_2 в присутствии ФАД-зависимого субстрата в митохондриях печени крыс контрольной группы I составило $0,34 O_2$ мкг/мл. При добавлении в СИ АДФ в концентрации 200 мкМ потребление кислорода митохондриями в состоянии V_3 составило $1,53 O_2$ мкг/мл. Потребление кислорода митохондриями печени в состоянии V_4 составляет $0,48 O_2$ мкг/мл. При добавлении в СИ ДНФ, являющегося разобщителем ОФ митохондрий, потребление кислорода составлял $1,85 O_2$ мкг/мл мин. (рис. 7). Потребление кислорода в состоянии V_2 при окислении сукцината в митохондриях печени крыс II группы с ОС составляет $0,95 O_2$ мкг/мл, и при этом наблюдалось увеличение скорости дыхания на 179,4% по сравнению с контрольной группой. Установлено, что потребление кислорода в состоянии V_3 составляет $1,72 O_2$ мкг/мл, а скорость дыхания достоверно увеличилась на 12,4% по сравнению с контрольной

группой. Потребление кислорода митохондриями печени крысы в состоянии V_4 в условиях ОС составляет $0,98 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, скорость дыхания увеличилась на $104,1\%$ по сравнению с контролем. В модели ОС продолжительность состояния V_4 не позволяла добавлять в СИ ДНФ, разобщителя процесса ОФ (рис. 7. А-Г).

При наблюдении процесса ОФ ФАД-зависимым субстратом митохондрий печени крыс групп, где был индуцирован ОС и проведена фармакотерапия флавоноидом ДГК (III группа), алкалоидом F-18 (IV группа) и конъюгатом ДКВ-11, потребление кислорода в состоянии V_2 составляло $0,77 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, $0,81 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$ и $0,57 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, соответственно, частота дыхания снизилась на $18,9\%$, $14,7\%$ и 40% соответственно по сравнению с ОС группой II. Нашло свое подтверждение то, что потребление кислорода митохондриями печени в состоянии V_3 составляет $1,63 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, $1,65 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$ и $1,59 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, соответственно и частота дыхания снижается на $5,2\%$, 4% и $7,5\%$ соответственно по сравнению с показателем II группы. Потребление кислорода в состоянии V_4 митохондрий печени крыс группы ОС, получавших ДГК, алкалоид F-18 и ДКВ-11, составило $0,58 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, $0,75 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$ и $0,5 \text{ O}_2 \text{ мкг/мл}$, соответственно, и установлено снижение частоты дыхания на $40,8\%$, $23,4\%$ и $48,9\%$, соответственно, по сравнению со II группой. Было обнаружено, что в митохондриях печени крыс, получавших ДГК, алкалоид F-18 и конъюгат ДКВ-11, наблюдается снижение потребления кислорода в состоянии V_3 по сравнению с ОС группой и снижение потребления кислорода в состоянии V_4 восстанавливает дыхательный контроль по Чансу на $67,2\%$, $30,9\%$ и $85,7\%$, соответственно.

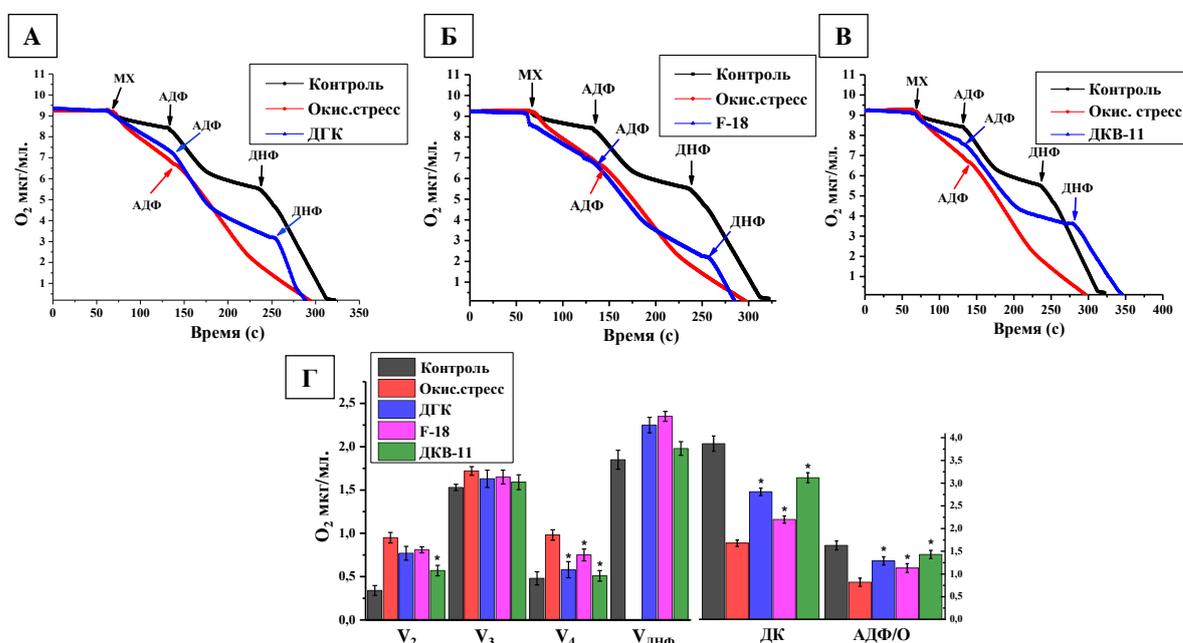


Рис. 7. Влияние ДГК, алкалоида F-18 и конъюгата ДКВ-11 на дыхание и процесс окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс при оксидативном стрессе. А – ДГК, Б - алкалоид F-18, В - ДКВ-11 и Г – влияние ДГК, алкалоида F-18 и конъюгата ДКВ-11 на ФАД-зависимое окисление субстратов, состояний V_2 , V_3 , V_4 , $V_{\text{днф}}$ и

дыхательного контроля, значения АДФ/О митохондрий печени на модели ОС (Г), (O_2 мкг/мл). (*- $P < 0,05$; $n=6$).

Установлено, что значение АДФ/О митохондрий печени крыс данной группы увеличилась на 57,3%, 37,8% и 74,3% соответственно по сравнению с группой II (рис. 7. Г).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДГК, алкалоид F-18 и полученный на их основе конъюгат ДКВ-11 способствуют метаболическим процессам и эффективному увеличению синтеза АТФ в митохондриях печени крыс, подвергшихся ОС. Эти биоактивные вещества способны достоверно корректировать митохондриальные нарушения печени в условиях ОС, могут ускорять митохондриальное дыхание и процессы ОФ.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментах *in vitro* показано, что конъюгат ДКВ-11 при низких концентрациях (10-50 мкМ) ингибирует проницаемость mPTP печени по сравнению с дигидрохверцетином и некоторыми изохинолиновыми алкалоидами ($IC_{50} = 22$ мкМ) и активирует митоK_{АТФ}-канал ($EC_{50}=31$ мкМ). Таким образом, можно предположить, что функциональные системы митохондрий являются потенциальной «мишенью» для действия конъюгата ДКВ-11.

2. Вещества, по ряду активности ДКВ-11>F-18>ДГК, проявляли антиоксидантные и антирадикальные свойства, ингибируя Fe^{2+} /цитрат-индуцированное ПОЛ в митохондриальной мембране.

3. В условиях оксидативного стресса ДКВ-11, дигидрохверцетин и изохинолиновые алкалоиды при Fe^{2+} /АДФ-индуцированном ПОЛ в митохондриях печени снижают потребление кислорода и стабилизируют митохондриальную мембрану.

4. На модели $PbCl_2$ -индуцированного оксидативного стресса, установлено, что пероральное введение дигидрохверцетина, конъюгата ДКВ-11 и изохинолиновых алкалоидов в дозах 20 мг/кг массы тела в течение 7 дней ингибирует mPTP печени и повышает активность митоK_{АТФ}-канала. Установлено, что биоактивные соединения повышают проницаемость мембран митохондрий для ионов K^+ в условиях оксидативного стресса, стабилизируют мембрану за счет ингибирования mPTP, и проявляют антистрессовые свойства.

5. На модели оксидативного стресса выявлено, что конъюгат ДКВ-11 и флавоноид дигидрохверцетин ингибируют Fe^{2+} /цитрат-индуцированное ПОЛ, повышают активность антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза), и обладают высокой антиоксидантной активностью по сравнению с изохинолиновыми алкалоидами.

6. Выявлено, что дигидрохверцетин, алкалоид F-18 и конъюгат ДКВ-11 восстанавливают разобщение процесса ОФ митохондрий печени, повышают дыхательный контроль, коэффициенты АДФ/О, а также устраняют

дефицит энергии в клетке, корригируя энергетическую дисфункцию, на модели оксидативного стресса.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

ERNAZAROV ZAFARJON MAMUROVICH

**INFLUENCE OF SOME ISOQUINOLINE ALKALOIDS AND THEIR
CONJUGATE ON MITOCHONDRIAL FUNCTIONS AND THEIR ANTI-
STRESS PROPERTIES**

03.00.02 – Biophysics and radiobiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

Tashkent – 2023

The dissertation of PhD has been registered with number B2022.4.PhD/B539 at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three (Uzbek, Russian and English (Resume)) languages has been placed on the website of the Scientific Council (www.ibb-nuu.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Pozilov Mamurjon Komiljonovich
doctor of biological sciences

Official opponents:

Nasirov Kabul Erkinovich
doctor of biological sciences, professor

Urmanova Gulbaxor Urunbaevna
doctor of philosophy (PhD) biological sciences

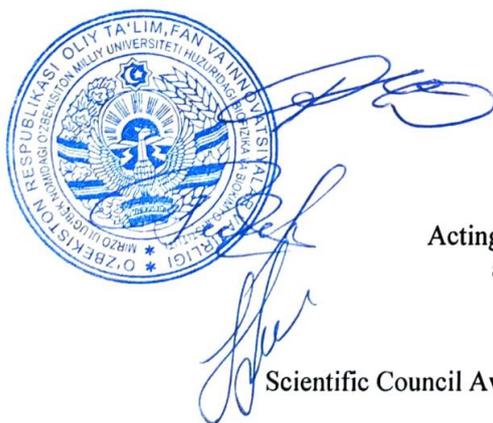
Leading organization:

Andijan State University

The dissertation will be defended on _____ 2023 year _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 at the Institute of Biophysics and Biochemistry, at the National University of Uzbekistan at the following address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № _____). Address: 100174, Tashkent city, Olmazor district, Students town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru.

The abstract of the dissertation has been distributed on « _____ » _____ 2023.
(Protocol at the register № _____ dated « _____ » _____ 2023).



Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of Scientific Degrees swarding
Scientific Council, D.B.Sc., academician

Kurbannazarova Ranokhon Sharapovna
Acting Vice Scientific secretary of scientific degrees
awarding scientific council, D.B.Sc., professor

Axmedjanov Iskandar Gulyamovich
Chairman of the academic seminar under the
Scientific Council Awarding Scientific Degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is characterize to the effect of dihydroquercetin, some isoquinoline alkaloids, and DHQ-11 conjugate on the function of liver mitochondria and their anti-stress properties.

The scientific novelty of the research work is as follows:

to study the properties of the flavonoid dihydroquercetin, isoquinoline alkaloids, and the DHQ-11 conjugate inhibit the Ca^{2+} -dependent opening of liver mPTP and have an activating effect on the $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel;

in vitro experiments found that an increase in oxygen consumption in the mitochondrial membrane during lipid peroxidation was brought to a normal level by dihydroquercetin and DHQ-11 conjugate;

to investigate the effect of dihydroquercetin and DHQ-11 conjugate inhibit liver mPTP and activate the $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel under oxidative stress conditions caused by PbCl_2 intoxication;

to determine the effect of dihydroquercetin and DHQ-11 conjugate inhibit Fe_2^+ /citrate-dependent LPO in liver mitochondrial membranes and increase the efficiency of oxidative phosphorylation under PbCl_2 intoxication.

The objects of the research work are mature laboratory white rats, rat liver mitochondria, mitochondrial ATP-dependent potassium channel ($\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -channel), mPTP, $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -channel, heavy metals (PbCl_2 , $\text{PbC}_4\text{H}_6\text{O}_4$), dihydroquercetin, some isoquinoline alkaloids, as well as DHQ-11 conjugate.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the correction of liver mitochondrial dysfunction under oxidative stress conditions with dihydroquercetin and some isoquinoline alkaloids and DHQ-11 conjugate:

The results of the study of the anti-stress properties of compounds synthesized on the basis of derivatives of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and the flavonoid dihydroquercetin were used in the application project №. MUK-2021-42. "Creation of a new antiarrhythmic drug with simultaneous analgesic and local anesthetic activity" for the synthesis of substances with the structure of the series 1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (reference №. 4 / 1255-194 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated 27 January 2023). The results made it possible to synthesize new representatives of membrane-active compounds;

the results on the effect of the flavonoid dihydroquercetin, the isoquinoline alkaloid F-18 and the conjugate DHQ-11 obtained on their basis on the functional state of rat liver mitochondria were used in the project "The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses" to select substances with new anti-stress properties (Certificate of the Research Center for Molecular and Clinical Medicine of the University of Gothenburg, Sweden, October 21, 2022). The results made it possible to develop a new approach to the creation of mitoprotective and cytoprotective drugs based on isoquinoline alkaloids.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusions and list of publications. The volume of the dissertation, excluding the literature used, is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть; I part)

1. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н., Асраров М.И. Дигидрокверцетин флавоноиди, F – 18 изохинолин алкалоиди ва улар асосида олинган ДКВ – 11 конъюгатининг митохондрия мембранаси липидлари пероксидланишига таъсири // ЎзМУ хабарлари илмий журнали. – 2021. – № 3/1/1. – С.162-166. (03.00.00.,№9)

2. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н., Асраров М.И. Дигидрокверцетин флавоноиди, F-18 изохинолин алкалоиди ва улар асосида олинган ДКВ – 11 конъюгатини каламуш жигар митохондрияси АТФга боғлиқ калий канал фаоллигига таъсири // ЎзМУ хабарлари илмий журнали. – 2021. – № 3/2. – С.125-129. (03.00.00.,№9)

3. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н., Асраров М.И. Дигидрокверцетин ва F-18 изохинолин алкалоиди ҳамда улар асосида олинган конъюгатни жигар митохондрияси кальций мегаканалига таъсири // Инфекция, Иммуниетет ва фармакология журнали. – 2021. – № 5. – С. 331-339. (03.00.00.,№7)

4. Xoliqova M., Ernazarov Z.M., Pozilov M.K. Kversetin va digidrokversetin flavonoidlarining antioksidant fermentlar faolligiga ta'siri// O'zMU xabarlarilari ilmiy jurnali. – 2023. – № 3/1. – С. 203-206. (03.00.00., №9)

5. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Тошматова Ш.Р., Жўрақулов Ш.Н. Кўрғошин ацетатнинг жигар митохондрия мембранасининг липид пероксидланиш жараёнига таъсири ва уни дигидрокверцетин, ДКВ-11 конъюгати ва баъзи изохинолин алкалоидлари билан тузатиш// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2023. – № 1. – С. 65-70.(03.00.00., №16)

6. Ernazarov Z.M., Pozilov M.K., Asrarov M.I., Zhurakulov S.N. Effects of dihydroquercetin, 1-aryltetrahydroisoquinoline, and conjugate on the functional condition mitochondrial membrane of the rat liver// Nova Biotechnologica et Chimica. – 2023. – V.22.(1) – P.1-8. (SCOPUS Cite Score 0.6)

II бўлим (II часть; II part)

7. Ernazarov Z.M., Pozilov M.K., Dzhurakulov Sh.N. Influence of dihydroquercetin and isoxinoline alkaloids F-18 on the process of lipid oxidation of the mitochondrial membrane // Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine – International conf. (Kharkiv, 11 – 12 March. 2021 y.). – Kharkiv, 2021. – P. 41-42.

8. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н. Дигидрокверцетин ва ДКВ – 11 конъюгатини каламуш жигар митохондрияси АТФга боғлиқ калий канали фаоллигига таъсири // Проблемы биофизики и биохимии – Респуб. конф.(Ташкент, 21 мая. 2021 г.). – Ташкент, 2021. – С. 132-133.

9. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н. Дигидрохверцетин флавоноидининг каламуш жигар митохондрияси Fe^{2+} /цитрат ёрдамида чақирилган липидларни перекисли оксидланишига таъсири.// Проблемы биофизики и биохимии – Респуб.конф. (Ташкент, 21 мая. 2021 г.). – Ташкент, 2021. – С. 133-134.

10. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н. F-18 изохинолин алкалоидини каламуш жигар митохондриясида Fe^{2+} /аскарбат ёрдамида чақирилган липидларни перекисли оксидланишига таъсири // Фармация, иммунитет и вакцина – Халқаро илмий амалий конф. – Ташкент, 2021. – С. 111-113.

11. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н. 2-(3,4-дигидроксифенил)-6-[1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]метил-3,5,7-тригидроксихроман-4-он (ДКВ-11) конъюгатини каламуш жигар митохондриясида Fe^{2+} /аскорбат ёрдамида чақирилган липидларни перекисли оксидланишига таъсири // Современная биотехнология: актуальные вопросы, инновации и достижения – Халқаро илмий амалий конф. – Ташкент, 2021. – С. 36-37.

12. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Холиқова М.Ж., Журақулов Ш.Н. Кўрғошин хлорид тузини жигар митохондрия мембранаси липид пероксидация жараёнига таъсири ва уни дигидрохверцетин билан коррекциялаш // Проблемы биофизики и биохимии – 2022 – Респуб.конф. (Ташкент, 20 мая.2022 г.). – Ташкент, 2022. – С. 192-193.

13. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Холиқова М. Ж., Журақулов Ш.Н. Дигидрохверцетин флавоноидини каламуш жигар митохондрияси нафас олиши ҳамда оксидланишли фосфорланишига таъсири // Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике – Халқаро илмий амалий конф. – Ташкент, 2022. – С. 143-144.

14. Эрназаров З.М., Позилов М.К., Журақулов Ш.Н., Асраров М.И. F – 18 изохинолин алкалоидини кўрғошин ацетат ёрдамида чақирилган жигар митохондрия мембранаси липидларини перекисли оксидланишига таъсири // Международная научная конференция Молодых учёных – Наука и инновации. – Ташкент, 2022. – С. 172-174.

15. Ernazarov Z.M., Pozilov M.K., Toshmatova Sh.R., Jurakulov Sh.N. Influence of lead acetate on lipid peroxidation in the process of liver mitochondrial membrane and its correction with DHQ-11 conjugat // International Conference on Innovations in Applied Sciences, Education and Humanities Hosted from Barcelona, Spain – 2023. – P. 6-8

Автореферат «Ўзбекистон биология журналы» тахририятида
тахрирдан ўтказилди (25.09.2023).