

**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**

**ISAMUXAMEDOVA DILDORA RAXMATILAYEVNA**

**OKSIDATIV STRESSDA HUYAYRA BIOENERGETIKASI VA  
ANTIOKSIDANT TIZIMIGA AYRIM POLIFENOLLARNING TA‘SIR  
MEXANIZMI**

**03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya**

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

**Toshkent – 2024**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Isamuxamedova Dildora Raxmatilayevna**

Oksidativ stressda hujayra bioenergetikasi va antioksidant tizimiga ayrim polifenollarning ta'sir mexanizmi .....3

**Исамухамедова Дилдора Рахматилаевна**

Механизм действия некоторых полифенолов на клеточную биоэнергетику и антиоксидантную систему при окислительном стрессе .....21

**Isamukhamedova Dildora Rakhmatilayevna**

The mechanism of action of some polyphenols on cellular bioenergetics and the antioxidant system under oxidative stress .....39

**E'lon qilingan ishlar ro'uxati**

**Список опубликованных работ**

List of published works.....43

**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**

**ISAMUXAMEDOVA DILDORA RAXMATILAYEVNA**

**OKSIDATIV STRESSDA HUYAYRA BIOENERGETIKASI VA  
ANTIOKSIDANT TIZIMIGA AYRIM POLIFENOLLARNING TA‘SIR  
MEXANIZMI**

**03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya**

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

**Toshkent – 2024**

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.3.PhD/B965 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:** Ergashev Nurali A'zamovich  
biologiya fanlari doktori

**Rasmiy opponentlar:** Kuchkarova Lyubov Salijanovna  
biologiya fanlari doktori, professor  
Chuliev Ikrom Nematullaevich  
biologiya fanlari nomzodi

**Etakchi tashkilot:** Samarqand 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 2024 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 2024 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_kuni tarqatildi.  
(2024 yil «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_dagi № \_\_\_\_\_ raqamli reestr bayonnomasi).



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

**Pozilov Ma'murjon Komiljonovich**  
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
ilmiy kotibi, b.f.d.

**Kurbannazarova Ra'noxon Sharapovna**  
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi ilmiy seminar raisi, o'rinbosari, b.f.d., professor

## KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Oxirgi yillarda respublikamizda olib borilayotgan islohatlar natijasida ko'plab kasalliklarni davolash va oldini olishga qaratilgan turli chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Bunda turli kasalliklarni, xususan yurak-qon tomir, neyrodegenerativ, saraton, endokrin va boshqa kasalliklarni davolash va oldini olishda kam nojuya ta'sirga ega samarali dori vositalarini yaratish va ularni tibbiyot amaliyotiga tadbiq qilish dolzarb mavzulardan biri hisoblanadi. Shunga ko'ra, tabiiy biologik faol moddalar asosida samarador va xavfsiz yangi dori vositalarini ishlab chiqish uchun o'simlik polifenollariga katta e'tibor qaratilmoqda va ularning ta'sir mexanizmini organizmning subhujayraviy tuzilmalari darajasida tadqiq qilish muhim ahamiyat kasb etadi.

Ma'lumki, turli patologiyalarni asosida oksidativ stress (OS) yotishi ko'rsatilgan. OS jarayonida antioksidant himoya tizimi muvozanati buzilib, lipidlarning peroksidlanishi (LPO) kuchayib boradi hamda to'qima va hujayralarda kechayotgan metabolik jarayonlar izdan chiqadi. LPO jarayonlarida mitoxondriyalardagi nafas zanjirida kislorod faol shakllarining (KFSH) ishlab chiqarilishi ortadi. Bu esa bevosita mitoxondriyalardagi bioenergetik jarayonlarning buzilishiga va OS ning rivojlanishiga olib keladi. Shuning uchun hozirgi vaqtda turli patologik holatlarda organizmdagi buzilishlarni molekulyar darajada aniqlash va ularni o'simlik polifenollari bilan korreksiyalash bo'yicha keng ko'lamdagi ilmiy izlanishlar olib borishni taqozo etmoqda.

Xuddi shunday, O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasining<sup>1</sup> to'rtinchi ustuvor yo'nalishida «Farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarining arzon, sifatli dori vositalari va tibbiyot buyumlari bilan ta'minlanishini yaxshilash...» vazifalari belgilab berilgan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda polifenollarini jigar mitoxondriyalari funksional parametrlariga ta'sirini aniqlash, OS sharoitida ushbu polifenollarni farmakologik korreksiyalovchi xususiyatlarini ochib berish 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 oktyabrdagi 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.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar

---

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

rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishlariga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning oʻrganilganlik darajasi.** Dunyoning etakchi ilmiy markazlarida polifenollarning *in vitro* va *in vivo* tajribalarda mitoxondriyalarning funksiyasiga samarali taʼsir etishi aniqlangan. Polifenollarning terapevtik taʼsir mexanizmlari, jumladan, OS jarayonini susaytirishi, mitoxondriyalarda metabolik va biogenez jarayonlarini boshqarishi, hujayra oʻlimi signalizatsiyasida ishtirok etishi koʻrsatilgan (Teixeira et al., 2019). Oʻsimliklarda 8000 dan ortiq polifenollar aniqlangan boʻlib, ular antioksidant xossasidan tashqari, insulinni sekretsiyasini stimullashi, yalligʻlanishga, viruslarga, yaraga qarshi, antikanserogen va apoptotik xususiyatlarga ega ekanligi aniqlangan.

MDH davlatlarida olib borilgan tadqiqotlarda esa gidrolizlanuvchi taninlar guruhiga kiruvchi polifenol agrimoniinning antioksidantlik va saratonga qarshi faollikka egaligi koʻrsatilgan. Bunda agrimoniin mitoxondriyalarga bogʻliq apoptozni faollashtirib, K562 va HeLa saraton hujayralari kulturalarida 10 mK konsentratsiya taʼsirida megaporani ochiq holatga oʻtkazib, suksinatga bogʻliq oksidlanishli fosforlanish (OF) jarayonini stimullashi koʻrsatilgan. Bundan tashqari, agrimoniin 2,6-dichlorfenolindofenol (DCPIP) elektronlar akseptorini tiklab, temir ionlarini xelatlashi aniqlangan (Fedotcheva et al., 2021).

Respublikamizda akademik T.S.Saatov tomonidan polifenollarni qandli diabetda lipidlar almashinuvining buzilishiga taʼsiri oʻrganilgan. Shuningdek, prof. M.I.Asrarov va uning shogirdlari tomonidan (2014-2021 yy.) turli polifenollarni eksperimental diabetda va gipoksiyada kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga, ATF-bogʻliq kaliy kanaliga va oksidlanishli fosforlanish jarayoniga taʼsiri boʻyicha ilmiy izlanishlar olib borilgan. Shu bilan birga yangi polifenol moddalarni mitoxondriyalarning funksional parametrlariga va OS jarayonlariga taʼsirini tadqiq qilish muhim deb hisoblaymiz.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilayotgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bogʻliqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti Mirzo Ulugʻbek nomidagi Oʻzbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyó institutining «Inson va hayvonlarning patologik holatlari va kasalliklarining *in vitro* va *in vivo* imitatsion modellarini ishlab chiqish» mavzusidagi amaliy loyiha doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** *Euphorbia franchetii* (*E. franchetii*) oʻsimligidan ajratib olingan gidrolizlanuvchi taninlar (polifenollar) – 3-O-galloil-4,6-geksagidroksi-difenoil-β-D-glyukoza (3-GGG), 2,3-di-O-galloil-β-D-glyukoza (2-DGG) va geraniin (C<sub>41</sub>H<sub>28</sub>O<sub>27</sub>) hamda *E. sanescens* (*L.*) oʻsimligidan ajratib olingan gidrolizlanuvchi tanin – 1-O-galloil-4,6-geksagidroksi-difenoil-β-D-glyukoza (1-GGG) polifenollarini jigar mitoxondriyalari funksional parametrlariga va OS jarayoniga taʼsirini baholashdan iborat.

**Tadqiqotning vazifalari:**

3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining antiradikal faolligini aniqlash;

*In vitro* tajribalarda jigar mitoxondriyalari megaporasiga (mitochondrial permeability transition pore - mPTP) 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin

polifenollarining ta'sirini aniqlash;

*In vitro* tajribalarda jigar mitoxondriyalarining ATF-bog'liq kaliy kanal (mitoK<sub>ATF</sub>-kanal) faolligiga 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining ta'sirini aniqlash;

*In vitro* tajribalarda jigar mitoxondriyalari OF jarayoniga 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining ta'sirini aniqlash;

*In vivo* tajribalarda alloksan monogidrat bilan chaqirigan OS sharoitida kalamush oshqozon osti bezi va jigar to'qimalarida hamda qon plazmasida LPO mahsuloti malondialdegid (MDA) miqdoriga va glutation reduktaza (GR) (FK 1.6.4.2) faolligiga 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining ta'sirini aniqlash.

**Tadqiqotning ob'ekti** sifatida etuk laboratoriya oq kalamushlari, kalamush jigar mitoxondriyalari, mPTP, mitoK<sub>ATF</sub>-kanali, alloksan monogidrat, 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollari olingan.

**Tadqiqotning predmeti** kalamush jigar mitoxondriyalari funksional parametrlari, oq kalamushlarda alloksan bilan chaqirilgan OS, 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining membranafaol xossalari va OS sharoitida rivojlanadigan buzilishlarni korreksiya qilingan natijalaridan iborat.

**Tadqiqotning usullari.** Tadqiqot ishini amalga oshirishda biofizik, fiziologik va biokimyoviy usullardan, ya'ni differensial sentrifugalash, spektrofotometrik, polyarografik usullardan foydalanildi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining *in vitro* tajribalarda antiradikal faoligi, jigar mitoxondriyalari megaporasini Ca<sup>2+</sup> ionlariga bog'liq ochilishini ingibirlashi hamda mitoK<sub>ATF</sub>-kanaliga faollovchi ta'siri aniqlangan;

*in vitro* tajribalarda NAD- va FAD-bog'liq substratlar ishtirokida jigar mitoxondriyalari OF jarayonining qisman ajralishi polifenollar konsentratsiyasiga bog'liqligi aniqlangan;

*Euphorbia* o'simliklaridan ajratib olingan polifenollar alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida me'da osti bezi va jigar to'qimalarida hamda qon plazmasida MDA miqdorini nazorat darajasigacha kamaytirishi hamda GR faolligini tiklashi aniqlangan;

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining antiradikal faoligi, mitoxondriyalar megaporasini Ca<sup>2+</sup>-bog'liq ochilishini ingibirlashi va mitoK<sub>ATF</sub>-kanalni faollashtirishi hamda OS sharoitida yuqori antioksidant faollikni namoyon etishi yangi sitoprotektor vositalar yaratishga asos bo'lishi mumkin.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi** tadqiqotlarda fiziologik, biofizik va biokimyoviy tadqiqot usullarini qo'llash orqali olinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalarni qayta ishlashda o'rtacha qiymatning ishonchlilik darajasi (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 mitoK<sub>ATP</sub>-kanali faolligiga va Ca<sup>2+</sup>-bog‘liq o‘tkazuvchan megapora holatiga ta’sir mexanizmlarini yoritish ularning mitoxondriyalar darajasida organizmga ta’siri haqidagi zamonaviy ilmiy tasavvurlarini yanada kengaytirishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati tadqiq etilgan polifenollar asosida samarali sitoprotektor dori vositalarini yaratishga xizmat qilishi bilan belgilanadi.

**Tadqiqot natijalarning joriy qilinishi.** Polifenollarning kalamush jigar mitoxondriyalariga ta’sir mexanizmlari bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

3-O-galloil-4,6-geksagidroksidifenoil-β-D-glyukoza polifenoli *in vitro* sharoitda jigar mitoxondriyalari disfunksiyasiga ta’siri bo‘yicha olingan natijalardan A-MZ-2019-41 raqamli «Sho‘rlangan tuproqlarda ildiz tizimining mahsuldorligi va hosildorligini oshirish uchun shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chiqish» mavzusidagi amaliy loyihada sho‘rlangan tuproqlarda etishtirilgan shirinmiyaning mahsuldorligi va biologik faolligi baholashda foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligining 2023 yil 14 noyabrdagi № 4-17-1501-sonli ma’lumotnomasi). Natijada, sho‘rlangan tuproqlarda shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chikish, uning mahsuldorligini va kimyoviy tarkibini tavsiflash imkonini bergan;

polifenollarning ta’sir mexanizmi asosida olingan natijalardan A-MZ-2019-41 raqamli «Sho‘rlangan tuproqlarda ildiz tizimining mahsuldorligi va hosildorligini oshirish uchun shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chiqish» mavzusidagi amaliy loyihada tarkibida yuqori biologik faol birikmalar saqlovchi shirinmiya o‘simligini o‘stirishda foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligining 2023 yil 14 noyabrdagi № 4-17-1501-sonli ma’lumotnomasi). Natijada, optimal ozuqa muhitlarini tanlash bo‘yicha tavsiyalar ishlab chiqishga erishilgan.

*Euphorbia franchetii* (B.Fedtsch), *E. canescens* (L.) o‘simliklaridan ajratib olingan polifenollarning jigar mitoxondriyalari nafas olishi va oksidlanishli fosforlanishi jarayoniga faollashtiruvchi ta’siri bo‘yicha olingan natijalardan «University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical medicine» ning ilmiy loyihasida mahaliy o‘simliklarning biologik faol moddalari orasidan turli kasalliklarni davolash uchun samarali faollikka ega bo‘lgan istiqbolli birikmalarni aniqlashda foydalanilgan (University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical medicine, Sweden 2024 yil 6 fevraldagi ma’lumotnomasi). Natijada polifenollarning hujayra metabolizmiga ta’sir mexanizmlarini yoritishda yangicha yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini bergan.

**Tadqiqot natijalarining aprobotsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta halqaro va 5 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o‘tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e’lon qilinishi.** Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 13 ta ilmiy ish nashr etilgan. Shulardan O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 6 ta maqola, jumladan, 4 ta respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya ishi kirish, besh bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovalardan iborat.

Dissertatsiyaning hajmi 114 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 ishonchligi, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **«Polifenollarning ta'sir mexanizmlari va mitoxondriyal funksiyasi bo'yicha zamonaviy tushunchalar»** deb nomlangan birinchi bobida polifenollar va ularning organizmga ta'siri, OS va uning organizmda rivojlanishi tahlil qilingan. Bundan tashqari mitoxondriyalar haqida hozirgi zamonaviy adabiyot ma'lumotlari jumladan, mitoxondriyal megaporasi, mitoK<sub>ATF</sub>-kanal va OF jarayoni haqidagi zamonaviy adabiyot ma'lumotlari bayon etilgan. Mitoxondriyal megaporasi va mitoK<sub>ATF</sub>-kanal bo'yicha natijalarni hisoblashda spektrofotometrik ko'rsatkichi (Sf.K.) –  $\Delta A_{540}$  hisoblangandan so'ng uni 5 minutga bo'lib, so'ng 100 ga ko'paytirildi ( $(\Delta A_{540}/5\text{min}) \times 100$ ) va olingan natijalar tajribalarni bayon qilishda ishlatildi.

Dissertatsiyaning **«Oksidativ stress sharoitida turli to'qimalar va mitoxondriyal funksional halotini tekshirish usullari»** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot materiallari va ularning umumiy tavsifi, tadqiqotlarni olib borish tartibi, ularni bajarishda foydalaniladigan materiallar, usullar hamda qo'llanilgan o'simlik polifenollari – gidrolizlanuvchi taninlar keltirilgan. Jumladan, *E. franchetii* (*B.Fedtsch*) o'simligidan ajratib olingan 3-GGG, 2-DGG, geraniin ( $C_{41}H_{28}O_{27}$ ), va *E. sanescens* (*L.*) o'simligidan ajratib olingan 1-GGG polifenollari haqida ma'lumotlar keltirilgan.

Tajribalarda differensial sentrifugalash usuli, antiradikal faollikni aniqlashda, mitoK<sub>ATF</sub>-kanali faolligini, megapora holatini, MDA miqdorini va GR faolligini aniqlashda spektrofotometrik va mitoxondriyalarda OF jarayoni aniqlashda polyarografik usullardan foydalanilganligi yoritilgan. Shuningdek, mitoxondriyalarda oqsil miqdorini aniqlash hamda olingan natijalarni statistik qayta ishlash uslubi tavsiflangan. *In vivo* tadqiqotlarda alloksan orqali chaqirilgan OS sharoitida kalamush jigar mitoxondriyalari disfunksiyasiga polifenolning korreksiyalovchi ta'siri aniqlangan.

*In vivo* tadqiqotlarda erkak oq kalamushlar (180-200 g) VI ta guruhga ajratildi. I guruh nazorat hayvonlariga hech qanday ta'sirotdan berilmadi. II, III, IV, V va VI guruhlarga bir marta eritilgan alloksan monogidratdan 150 mg/kg miqdorda qorin teri pardasi ostiga in'eksiya qilindi. Keyingi 10 kun davomida sutkasiga bir marta III guruhga 3-GGG polifenoli, IV guruhga 2-DGG, V guruhga 1-GGG va VI guruhga geraniin polifenollaridan 50 mg/kg miqdorida peroral yo'l orqali berildi. Kalamushlarning nazorat guruhiga hech qanday ta'sirotdan qo'llanilmadi. OS

chaqirilgan guruhlarda kalamushlarni nobud bo'lish holatlari qisman (25%) kuzatildi.

Dissertatsiyaning «*In vitro* tajribalarda polifenol birikmalarning jigar mitoxondriyasi ion transport tizimiga va metabolik jarayonlarga ta'siri» deb nomlangan uchinchi bobida o'rganilgan polifenollarning antiradikallik xossalari, jigar mitoxondriyalari mPTP o'tkazuvchanligiga, mitoK<sub>ATP</sub>-kanal faolligiga, nafas olish va oksidlanishli fosforlanish jarayoniga polifenollarning ta'siri tadqiq qilingan.

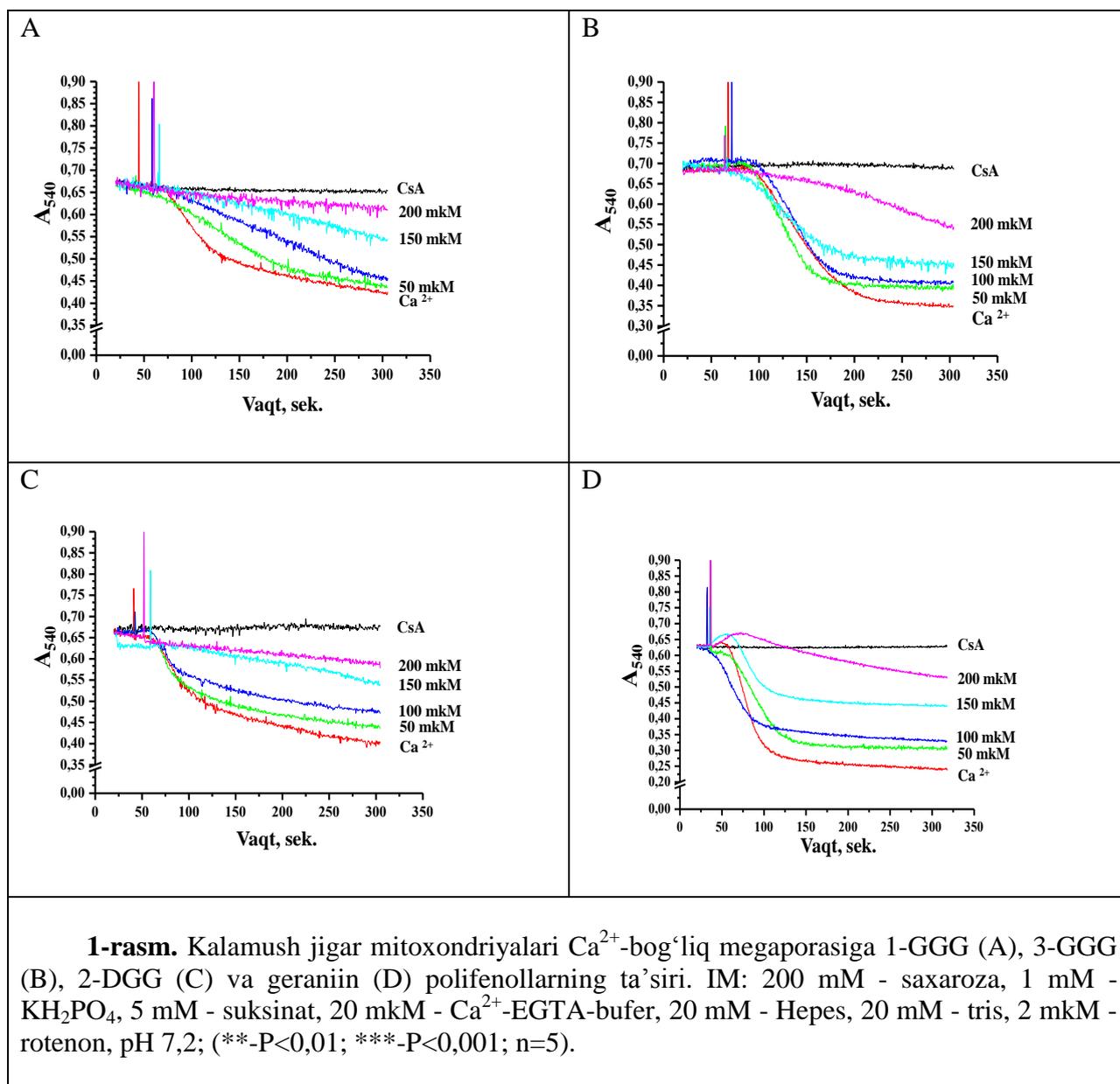
*Polifenol birikmalarning mitoxondriyaning Ca<sup>2+</sup>-bog'liq megaporasiga ta'siri.* Oxirgi yillarda olib borilgan tadqiqotlarning ko'rsatishicha, mitoxondriyalar megaporasi hujayralarning signalizatsiya jarayonlarida, apoptozda hamda Ca<sup>2+</sup> ionlari gomeostazida muhim o'rinni egallashi aniqlangan. Turli polifenollarning mitoxondriyalar megaporasiga ingibirlovchi ta'siri ko'rsatilgan [Ma et al., 2011; Gayibov et al., 2019; Teixeira et al., 2018]. Biroq, 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollarining mitoxondriyalar megaporasiga ta'siri aniqlanmagan. Ushbu tajribalarda *Euphorbia* o'simliklaridan ajratib olingan 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarini mitoxondriyalar megaporasiga ta'siri o'rganildi. Tajribalarda CaCl<sub>2</sub> ning 10 mkM konsentratsiyasini inkubatsiya muhitiga qo'shilishi ularning kuchli bo'kishini chaqirdi. Dastlab, 1-GGG polifenolining kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishiga ta'siri 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarda o'rganildi (1-rasm, A). Inkubatsiya muhitida (IM) Ca<sup>2+</sup> ionlarining 10 mkM konsentratsiyasi mavjud holatda jigar mitoxondriyalari bo'kishi 100% nazorat sifatida olindi. Mitoxondriyalar megaporasi 1 mkM siklosporin A (SsA) (megaporaning klassik ingibitori) ishtirokida bloklanishi aniqlandi. Bu holat mPTP ishlayotganligidan dalolat beradi.

IM da 1-GGG polifenolining 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyada kiritilganda kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishi nazoratga nisbatan mos ravishda 12,5±3,2%; 46,8±6,4% va 74,6±8,7% ga ingibirlab, mPTP ma'lum darajada yopiq holatga o'tishiga olib kelishi aniqlandi. Ushbu polifenolning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi IC<sub>50</sub>=153,5±0,4 mkM ni tashkil etdi. Demak, 1-GGG polifenoli o'rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini ingibirlashi ko'rsatildi.

Navbatdagi tajribalarda, 3-GGG polifenolining 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarining kalamush jigari mitoxondriyalari megaporasiga ta'siri o'rganildi (1-rasm, B). IMda 3-GGG polifenolining 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalari mavjud sharoitda jigar mitoxondriyalari megaporasi nazoratga nisbatan mos ravishda 18,05±5,05%; 33,9±8,0% va 68,7±7,9% ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu izomer polifenolning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi esa IC<sub>50</sub> = 171,1±2,4 mkM ni tashkil etdi. Olingan natijalarjan ko'rinib turibdiki, 3-GGG polifenoli 1-GGG polifenoliga nisbatan kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga sustroq ta'sir ko'rsatar ekan.

Kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga 2-DGG polifenolining 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarining ta'siri tadqiq qilindi (1-rasm, C). Kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasi holati 10 mkM Ca<sup>2+</sup> ionlari ishtirokida Sf.K. – 5,8±0,28 ni tashkil etdi va u 100% nazorat deb olindi. Ushbu

nazoratga nisbatan 2-DGG polifenolining 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalari jigar mitoxondriyalari megaporasini mos ravishda  $30,0 \pm 4,2\%$ ;  $52,1 \pm 4,7\%$  va  $67,9 \pm 11,3\%$  ga ingibirlashi aniqlandi. 2-DGG polifenolining kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi  $IC_{50} = 144,8 \pm 3,81$  mkM ni tashkil etdi.

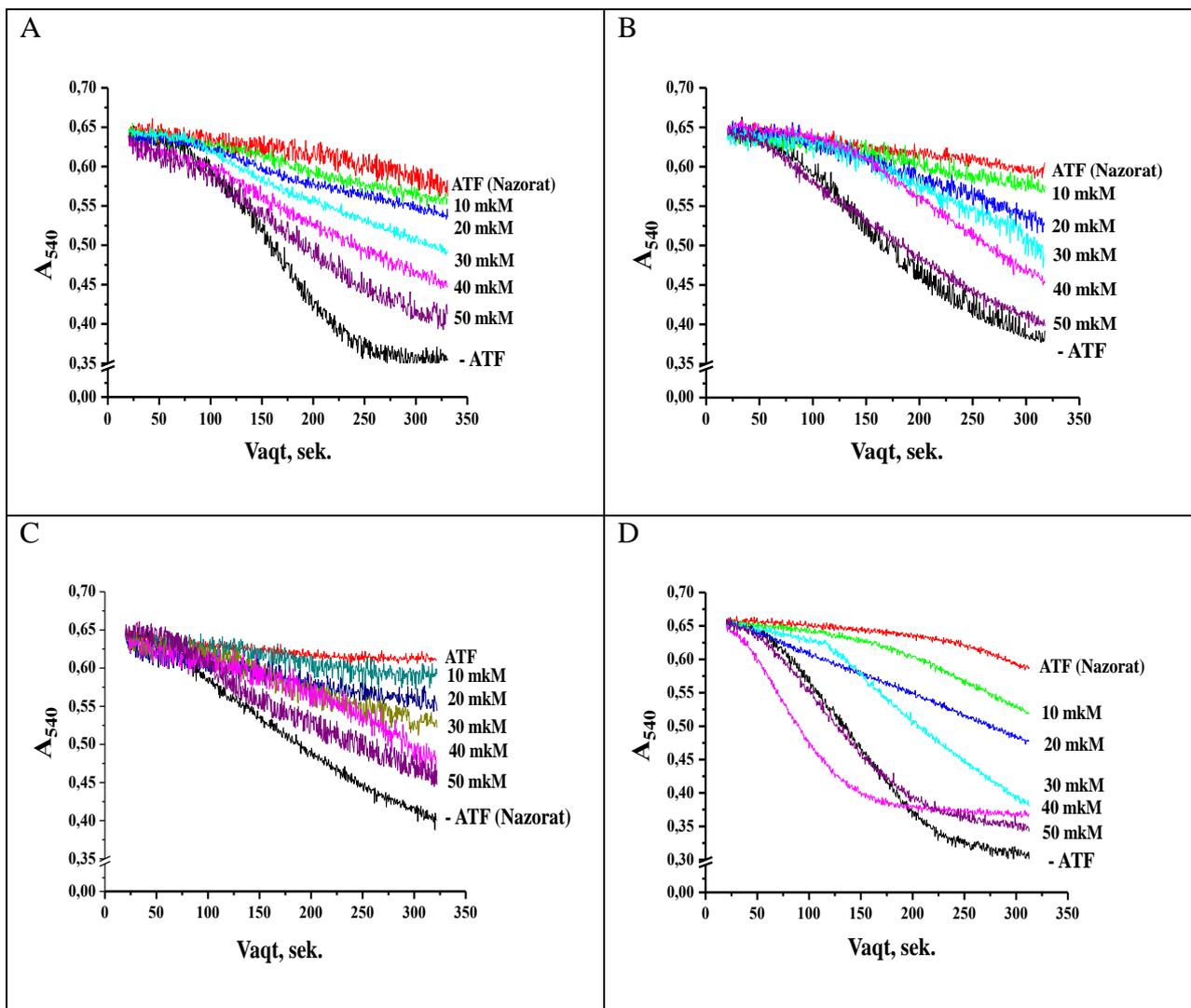


Navbatdagi tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga geraniin polifenolining ta‘hiri o‘rganildi (1-rasm, D). Bunda polifenolning 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalari ta‘sirida IM ga  $Ca^{2+}$  ionlari qo‘shilgan holda nazoratga nisbatan mos ravishda  $16,3 \pm 1,04\%$ ;  $42,7 \pm 4,1\%$  va  $71,5 \pm 4,1\%$  ga jigar mitoxondriyalari megaporasini ingibirlashi aniqlandi. Geraniinning kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi  $IC_{50} = 160,7 \pm 2,67$  mkM ni tashkil etdi.

Demak, olingan natijalardan ko‘rinib turibdiki, o‘rganilgan polifenollar, boshqa polifenollar singari o‘rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigar

mitoxondriyalari megaporasini konsentratsiyaga bog‘liq ravishda ingibirlashi ko‘rsatildi

*Polifenollarning mitoxondriya ATF-bog‘liq K kanali faoligiga ta’siri.* MitoK<sub>ATF</sub>-kanal faoligiga samarali ta’sir etuvchi tabiiy birikmalarni aniqlash va ularning ta’sir mexanizmlarini o‘rganish eng dolzarb vazifalardan biri hisoblanadi.



2-rasm. 1-GGG (A), 3-GGG (B), 2-DGG (C) va geraniin (D) polifenollarining kalamush jigar mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanali faoligiga ta’siri. IM: 125 mM KCl, 10 mM Hepes (pH 7,4), 2,5 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2,5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 5 mM suksinat, 0,005 mM rotenon; ATF 200 mkM (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001, n=6).

Ushbu vazifalarni amalga oshirish uchun tadqiqodlarda 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollarini kalamush jigar mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanali faoligiga ta’siri *in vitro* sharoitda o‘rganildi. Bunda mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faoligi 200 mkM ATF bilan ingibirlangan holatda polifenol moddalarning ta’siri tadqiq qilindi. Dastlab tajribalarda mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faoligi (Sf.K. – 7,1±0,27) va 200 mkM ATF bilan ingibirlangan holati (Sf.K. –1,44±0,13) aniqlandi hamda 1-GGG polifenolining 30, 40 va 50 mkM konsentratsiyalari ta’sirida jigar mitoxondriyalari

mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faolligi ATF ingibirlagan holatga nisbatan mos ravishda 2,4 baravarga (Sf.K. – 3,51±0,34 (P<0,001)); 3,2 baravarga (Sf.K. – 4,54±0,39 (P<0,001)) va 3,7 baravarga (Sf.K. – 5,35±0,54 (P<0,001)) faollashtirishi, ya'ni bu nazoratning 49,4% ini, 63,9% ini va 75,4% ini tashkil etishi aniqlandi (2-rasm, A).

Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, 1-GGG polifenoli o'rganilgan konsentratsiyalarda mitoK<sub>ATF</sub>-kanaliga faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatib, mitoxondriyalarning funksional boshqarilishida ishtirok etishi mumkin.

Navbatdagi tajribalarda, kalamush jigari mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanali faolligiga 3-GGG polifenolining 30, 40 va 50 mkM konsentratsiyalari ta'siri o'rganildi (2-rasm, B).

3-GGG polifenoli o'rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigari mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faolligini ATF mavjud sharoitga nisbatan mos ravishda Sf.K. – 3,34±0,25 (P<0,001), Sf.K. – 4,33±0,16 (P<0,001) va Sf.K. – 5,32±0,46 (P<0,001) ko'rsatkichni tashkil etdi va mitoK<sub>ATF</sub>-kanalni faollashtirishi aniqlandi va bu nazoratning 48,2% ini, 62,5% ini va 76,8% ini tashkil etdi. Bunda mitoK<sub>ATF</sub>-kanalning nazorat ko'rsatkichi Sf.K. – 6,93±0,34 ni va kanalni ATF ingibirlagan holati Sf.K. – 1,44±0,134 ko'rsatkichni tashkil etdi. Olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, 3-GGG polifenoli ham o'rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigari mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanalini faollashtirishi aniqlandi.

Navbatdagi tajribalarda, 2-DGG polifenolining 30, 40 va 50 mkM konsentratsiyalarini kalamush jigari mitoxondriyalari mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faolligiga ta'sirini o'rgandik. Bunda IMda ATF mavjud sharoitda polifenolning 30, 40 va 50 mkM konsentratsiyalari ta'sirida mitoK<sub>ATF</sub>-kanal faolligi ATF ingibirlagan holatga nisbatan mos ravishda 1,95 barobarga, 3,1 barobarga va 3,3 barobarga faollashtirishi aniqlandi va bu nazoratning 42,4% ini, 66,9% ini va 71,2% ini tashkil etdi (2-rasm, S). Demak, 2-DGG polifenoli ham mitoK<sub>ATF</sub>-kanaliga ma'lum darajada faollovchi ta'sir ko'rsatar ekan.

Navbatdagi tadqiqotlarda geraniin polifenolining 30 mkM, 40 mkM va 50 mkM konsentratsiyalarining kalamush jigar mitoxondriyalari membranasida joylashgan mitoK<sub>ATF</sub>-kanaliga ta'siri o'rganildi (2-rasm, D). Bunda ushbu polifenol 30 mkM, 40 mkM va 50 mkM konsentratsiyalar ATF mavjud sharoitda ATF ingibirlagan holatga nisbatan mos ravishda 2,95 barobarga, 4,05 barobarga va 4,9 barobarga faollashtirishi aniqlandi va bu ko'rsatkichlar nazoratning 56,5% ini, 77,9% ini va 93,9% ini tashkil etdi.

*Euphorbia* gidrolizlanuvchi taninlari 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin tajribalarda mitoK<sub>ATF</sub>-kanaliga faollashtiruvchi ta'sir etishi orqali mitoxondriyalarning funksional parametrlarini boshqarishda ishtirok etishini taxmin qilish mumkin. Patologik holatlarda, ayniqsa, OS sharoitida ushbu polifenollar kalamush jigar mitoK<sub>ATF</sub>-kanalini faollashtirishi orqali sitoprotektor ta'sirini aytib o'tish mumkin.

*NAD-bog'liq substratlar ishtirokida polifenollarning jigar mitoxondriyalari OF jarayoniga ta'siri.* Kalamush jigari mitoxondriyalarda OF jarayonini o'rganish bo'yicha tajribalarda NAD-bog'liq substratlar – glutamat-malat ishtirokida polifenollarning ta'siri tadqiq qilindi (1-jadval). Bunda 1-GGG polifenolining 10 mkM konsentratsiyasi ta'sirida V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> va V<sub>CCCP</sub> holatlari nazorat ko'rsatkichiga

nisbatan kamaygan bo'lsa, 20 mkM konsentratsiyada esa  $V_2$ ,  $V_4$  va  $V_{CCCP}$  holatlarida nazorat ko'rsatkichiga nisbatan kamayish kuzatilgan,  $V_3$  holatida esa nazorat ko'rsatkichiga yaqin natija qayd etildi.

**1-jadval**

<b>Jigar mitoxondriyalarida NAD-bog'liq glutamat-malat substratlarining OF jarayoniga polifenollarning konsentratsiyaga bog'liq ta'siri (*-P &lt; 0,05; **-P &lt; 0,01; ***-P &lt; 0,001; n=13).</b>						
	$V_2$	$V_3$	$V_4$	$V_{CCCP}$	NN	ADF/O
<b>1-GGG (A)</b>						
Nazorat	0,23±0,013	1,14±0,011	0,21±0,015	1,33±0,015	5,40±0,015	2,55±0,015
10 mkM	0,17±0,02*	0,97±0,015***	0,18±0,017	0,90±0,031***	5,51±0,011***	1,57±0,015***
20 mkM	0,21±0,01	1,13±0,010	0,20±0,017	0,98±0,021***	5,79±0,013***	1,56±0,015***
30 mkM	0,27±0,04	1,16±0,041	0,21±0,030	1,15±0,017***	5,50±0,026**	1,38±0,018***
<b>3-GGG (B)</b>						
Nazorat	0,24±0,011	1,14±0,011	0,21±0,013	1,30±0,021	5,42±0,019	2,48±0,015
10 mkM	0,16±0,043	0,97±0,028	0,18±0,011	0,90±0,033***	5,40±0,011	1,57±0,018***
20 mkM	0,23±0,017	1,13±0,031	0,20±0,040	0,98±0,011***	5,65±0,041***	1,56±0,033***
30 mkM	0,26±0,019	1,16±0,019	0,21±0,035	1,15±0,016***	5,52±0,016***	1,38±0,051***
<b>2-DGG (C)</b>						
Nazorat	0,27±0,033	1,19±0,011	0,15±0,024	1,05±0,071	7,93±0,018	2,10±0,015
10 mkM	0,34±0,017	1,50±0,017***	0,27±0,018***	1,45±0,011***	5,55±0,012***	1,61±0,017***
20 mkM	0,45±0,021***	1,63±0,023***	0,35±0,016***	1,60±0,012***	4,65±0,019***	1,67±0,011***
30 mkM	0,40±0,027**	1,58±0,014***	0,39±0,009***	1,67±0,015***	4,05±0,011***	1,51±0,017***
<b>Geraniin (D)</b>						
Nazorat	0,30±0,011	1,89±0,015	0,21±0,015	1,83±0,018	9,02±0,011	2,05±0,019
10 mkM	0,29±0,018	1,79±0,011***	0,20±0,013	1,55±0,037***	8,74±0,013***	1,71±0,031***
20 mkM	0,74±0,014***	1,87±0,020	0,82±0,012***	2,91±0,025***	4,04±0,022***	1,64±0,012***
30 mkM	0,28±0,021	1,50±0,014***	0,18±0,019	1,11±0,019***	9,02±0,016	1,58±0,016***

Lekin polifenolning 30 mkM konsentratsiyasi ta'sirida esa  $V_2$ ,  $V_3$  nazoratga nisbatan ortganligi,  $V_4$  holati nazorat darajasida qayd etilganligi va  $V_{CCCP}$  holati nazorat ko'rsatkichidan kamayganligi aniqlandi. Shu bilan birga Chans bo'yicha nafas nazorati (NN) nazoratga nisbatan ortganligi va ADF/O koeffitsienti esa konsentratsiyaga bog'liq ravishda kamayishi qayd etildi (1-jadval, A). Keyingi tajribalarda 3-GGG polifenolning OF jarayoniga ta'siri o'rganildi (1-jadval, B).

Bunda polifenolning 10 mkM konsentratsiyasi ta'sirida  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  va  $V_{CCCP}$  holatlari nazorat ko'rsatkichiga nisbatan kamayish kuzatilgan bo'lsa, 20 mkM konsentratsiyada esa  $V_2$ ,  $V_3$  va  $V_4$  holatlarida deyarli nazorat ko'rsatkichiga darajasida ko'rsatkichlar qayd etilgan bo'lsa,  $V_{CCCP}$  holatida esa nazorat ko'rsatkichiga nisbatan 24,6% ga kamayish kuzatildi. Polifenolning 30 mkM konsentratsiyasi ta'sirida  $V_2$ ,  $V_3$  holatlari nazoratdan ortganligi va  $V_4$  holati nazorat darajasida qayd etildi, ayni paytda  $V_{CCCP}$  holati yuqorida keltirilgandek nazorat nisbatan kamaygan holatdaligi aniqlandi.

Shu bilan birga Chans bo'yicha NN ko'rsatkichida nazoratga nisbatan konsentratsiyaga bog'liq ortish tendensiyasi kuzatilgan bo'lsa, ADF/O koeffitsientida 1-GGG polifenolida kuzatilgandek konsentratsiyaga bog'liq ravishda kamayishi qayd etildi. Keyingi tajribalarda 2-DGG polifenolining OF jarayoniga ta'siri o'rganildi (1-jadval, C). Bunda polifenolning 10 mkM, 20 mkM va 30 mkM konsentratsiyalari ta'sirida  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  va  $V_{CCCP}$  holatlari nazorat ko'rsatkichiga nisbatan konsentratsiyaning ko'tarilishiga bog'liq bo'lmagan holatda ortishi qayd etildi. Polifenol ta'sirida Chans bo'yicha NN ko'rsatkichi konsentratsiyaga bog'liq ravishda 10 mkM, 20 mkM va 30 mkM konsentratsiyalar ta'sirida nazoratga nisbatan mos ravishda 30,0% ga, 41,4% ga va 48,9% ga kamayishi aniqlandi. Shu bilan birga polifenol ta'sirida ADF/O koeffitsienti ham konsentratsiyaga bog'liq ravishda 10 mkM, 20 mkM va 30 mkM konsentratsiyalar ta'sirida nazoratga nisbatan mos ravishda 23,3% ga, 20,5% ga va 28,1% ga kamayishi aniqlandi. Ushbu polifenolning OF jarayoniga ta'siri yuqorida o'rganilgan polifenollar ta'siridan keskin farq qilgan holda namoyon bo'ldi.

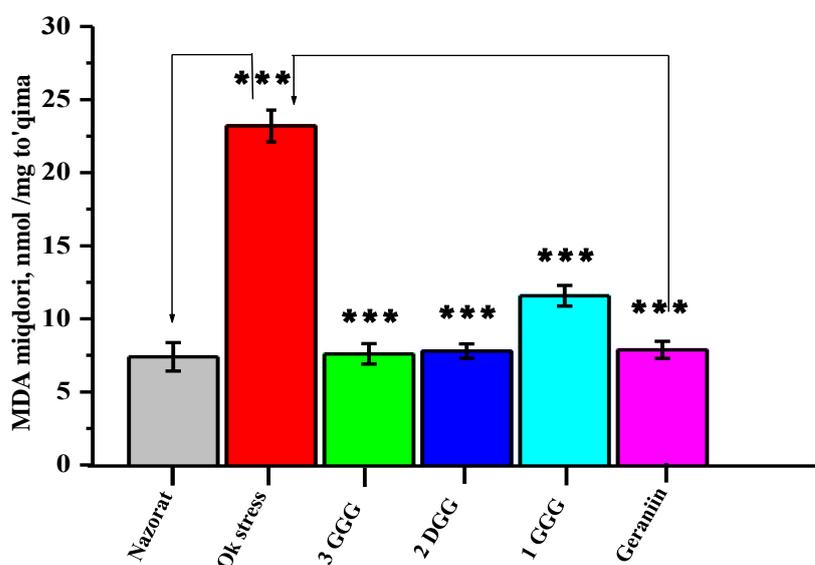
Navbatdagi tajribalarda geraniin polifenolining OF jarayoniga ta'siri o'rganildi (1-jadval, D). Bunda polifenolning 10 mkM konsentratsiyasi ta'sirida  $V_2$  va  $V_4$  holatlari nazorat ko'rsatkichi darajasida qayd etilgan bo'lsa,  $V_3$  va  $V_{CCCP}$  holatlari nazorat ko'rsatkichiga nisbatan kamayish kuzatildi, 20 mkM konsentratsiyada esa  $V_3$  holatidan tashqari  $V_2$ ,  $V_4$  va  $V_{CCCP}$  holatlari nazorat ko'rsatkichidan keskin ko'tarilishi,  $V_3$  holati esa nazorat ko'rsatkichi darajasida qayd etildi. Polifenolning 30 mkM konsentratsiyasi ta'sirida  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  va  $V_{CCCP}$  holatlarida nazorat ko'rsatkichlariga nisbatan kamayish aniqlandi. Chans bo'yicha NN ko'rsatkichi polifenolning 10 mkM konsentratsiyasi ta'sirida nazoratga ko'rsatkichiga nisbatan 3,1% ga kamaygan bo'lsa, geraniinning 20 mkM konsentratsiyasi ta'sirida nazoratga nisbatan 55,2% ga kamayishi kuzatildi, lekin moddaning 30 mkM konsentratsiyasi ta'sirida nazorat ko'rsatkichi darajasida qayd etildi. ADF/O koeffitsienti esa geraniin ta'sirida konsentratsiyaga bog'liq ravishda kamayishi borishi aniqlandi.

Dissertatsiyaning «**Oksidativ stress sharoitida to'qimalardagi malondialdegid miqdoriga, glutation reduktuza faolligiga va bioenergetik tizimga polifenollarning ta'siri**» deb nomlangan to'rtinchi bobida alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlarning oshqozon osti bezi va jigar to'qimasida hamda qon plazmasida hosil bo'ladigan MDA miqdoriga va GR faolligiga 3-GGG, 1-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollarining ta'siri o'rganildi.

*OS sharoitida oshqozon osti bezi va jigar to'qimasidagi va qon tarkibidagi MDA miqdoriga polifenollarning ta'siri.* Tajribalarda kalamushlarda OS

chaqirishni ko‘plab modellari mavjud bo‘lib, ular bir biridan ta’sir etuvchi reagent turi, vaqti va ta’sir mexanizmlari bilan farq qiladi. Tadqiqotlarda kalamushlardagi OS modelini hosil qilish uchun alloksan monogidrat foydalanildi. Bunda alloksan oshqozon osti bezi bilan birga organizmning boshqa to‘qimalarida ham OS holatini chaqirish xususiyati mavjudligi ko‘rsatilgan [Ramkumar et al., 2014]. Shuning uchun alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar oshqozon osti bezi va jigar to‘qimasidagi MDA miqdori *Euphorbia* o‘simliklaridan ajratib olingan gidrolizlanuvchi taninlarning ta’sirida *in vivo* sharoitda o‘rganildi.

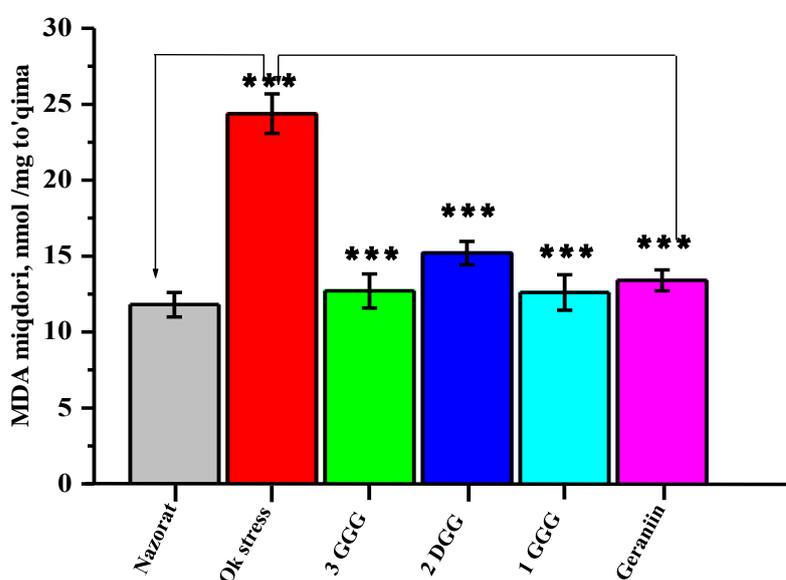
Hayvonlar 6 ta guruhga: 1 guruh - nazorat va 5 ta tajriba guruhlariga bo‘lindi. I-guruh – nazorat guruhi hayvonlariga hech qanday ta’sirot qo‘llanilmadi. Hayvonlarda OS chaqirish uchun tajriba guruhi hayvonlariga 150 mg/kg miqdorda bir marta alloksan monogidrat teri ostiga in’eksiya qilindi. Bunda alloksan monogidrat in’eksiya qilinib, OS chaqirilgan II-guruh hayvonlariga boshqa ta’surot qo‘llanilmadi. Alloksan monogidrat in’eksiya qilingan III-guruh kalamushlarga 3-GGG, IV-guruhga 2-DGG, V guruhga 1-GGG va VI-guruhga geraniin polifenoli 10 kun davomida og‘iz orqali 50 mg/kg miqdorda berib borildi. Tajribaning 11 kuni hayvonlar dekapitatsiya usuli bilan jonsizlantirilib, ichki a’zolar - oshqozon osti bezi va jigar olinib, ularning gomogenati tayyorlandi va lipoperoksidatsiya mahsuloti hisoblangan MDA miqdori aniqlandi.



**3-rasm. Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamush oshqozon osti bezi to‘qimalarida MDA hosil bo‘lishiga polifenollarning ta’siri:** Nazorat – I-guruh nazorat, II-guruh – OS guruhi, 3-GGG – III-guruh, 2-DGG – IV-guruh, 1-GGG – V-guruh va geraniin – VI-guruh. Polifenollar 50 mg/kg miqdorda og‘iz orqali berilgan. \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n=5$ .

Olingan natijalarga ko‘ra, nazorat guruhi hayvonlarining oshqozon osti bezi gomogenatida MDA miqdori  $11,8 \pm 0,8$  nmol/mg to‘qimani tashkil etgan bo‘lsa, OS chaqirilgan II-tajriba guruhi hayvonlarida MDA miqdori  $23,4 \pm 1,3$  nmol/mg to‘qimani tashkil etdi va nazoratga nisbatan tajribada MDA miqdori 98,3% ga ortganligi aniqlandi (3-rasm).

3-GGG polifenoli berilgan III-guruh hayvonlar oshqozon osti bezida MDA miqdori  $12,7 \pm 1,12$  nmol/mg to'qimani tashkil etgan bo'lsa, 2-DGG berilgan IV-guruhda esa  $15,2 \pm 0,77$  nmol/mg to'qimani tashkil etdi. Bu esa OS chaqirilgan III- va IV-guruh kalamushlarini oshqozon osti bezida MDA miqdori II-guruh ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 45,7% va 35,0% ga kamayganligi aniqlandi. OS chaqirilgan V-guruh kalamushlarga 1-GGG polifenoli va VI-guruhga esa geraniin polifenolini berilishi natijasida oshqozon osti bezida MDA miqdori mos ravishda  $12,6 \pm 1,17$  nmol/mg to'qimani va  $13,4 \pm 0,69$  nmol/mg to'qimani tashkil etishi qayd etildi. Bu esa OS chaqirilgan V- va VI-guruh hayvonlar oshqozon osti bezidagi MDA miqdori II-guruh ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 46,1% va 42,7% ga kamayganligi aniqlandi.



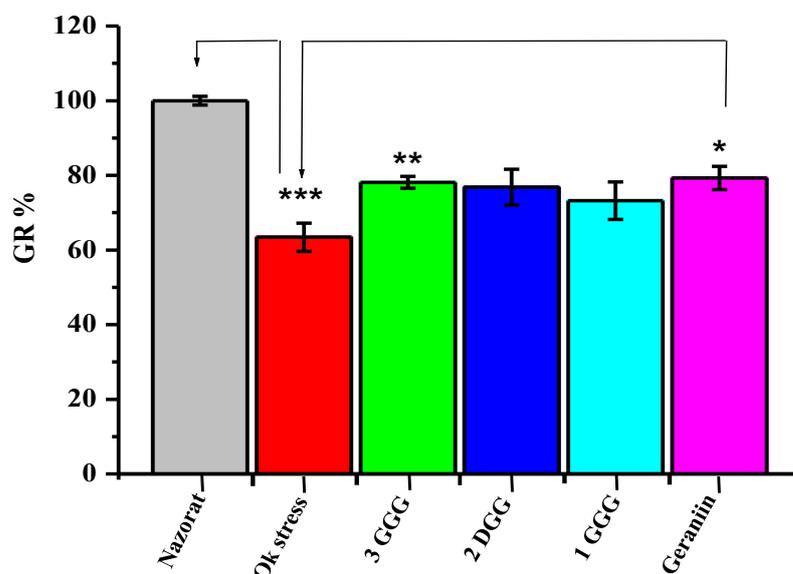
**4-rasm. Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamush jigar to'qimalarida MDA hosil bo'lishiga polifenollarning ta'siri:** Nazorat – I-guruh nazorat, II-guruh – OS guruhi, 3-GGG – III-guruh, 2-DGG – IV-guruh, 1-GGG – V-guruh va geraniin – VI-guruh. Polifenollar 50 mg/kg miqdorda og'iz orqali berilgan. \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n = 5$ .

Keyingi tadqiqotlarda alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida jigarda hosil bo'ladigan MDA miqdori polifenollar ta'sirida o'rganildi (4-rasm). Olingan natijalarga ko'ra, I-guruh nazorat hayvonlarida jigar to'qimasidagi MDA miqdori  $7,4 \pm 0,98$  nmol/mg to'qimani tashkil etgan bo'lsa, alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida, ya'ni II-guruh hayvonlarida MDA miqdori  $23,2 \pm 2,09$  nmol/mg to'qimani tashkil qilishi aniqlandi. Ko'rinib turibdiki, alloksan bilan chaqirilgan OS II-guruh kalamushlarida jigardagi MDA miqdori nazoratga nisbatan 3,1 barobarga ortishi qayd etildi. OS sharoitida jigardagi MDA miqdori 3-GGG polifenoli berilgan III-guruhda  $7,6 \pm 0,7$  nmol/mg to'qimani, 2-DGG berilgan IV-guruhda esa  $7,8 \pm 0,15$  nmol/mg to'qimani, 1-GGG berilgan V-guruh hayvonlarida esa  $11,6 \pm 0,71$  nmol/mg to'qimani va geraniin berilgan VI-guruhda esa  $7,9 \pm 0,58$  nmol/mg to'qimani tashkil etishi aniqlandi. Bu esa OS chaqirilgan III, IV, V va VI

guruh hayvonlar jigar to'qimasida MDA miqdori II guruh ko'rsatkichiga nisbatan mos ravishda 67,24% ga, 66,38% ga, 50,0% ga va 65,95% ga kamayishi aniqlandi (4-rasm).

Shu bilan birga, tadqiqotlarda alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar qon plazmasida hosil bo'ladigan MDA miqdoriga 3-GGG, 1-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollarining ta'siri o'rganildi. Bunda polifenollar bilan korreksiya qilingan OS guruhdagi tajriba hayvonlarining qon plazmasidagi MDA miqdori statistik jihatdan ishonchli darajada kamayganligi qayd etildi.

OS sharoitida oshqozon osti bezi va jigar to'qimasidagi hamda qon plazmasidagi GR faolligiga polifenollarning ta'siri. Navbatdagi tajribalarda, alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar oshqozon osti bezi va jigar to'qimasidagi hamda qon plazmasidagi GR faolligiga polifenollarning ta'siri o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, alloksan yuborilgan II guruh kalamushlar oshqozon osti bezidagi GR faolligi nazoratga nisbatan 46,5% ( $P < 0,01$ ) ga kamayganligi aniqlandi.



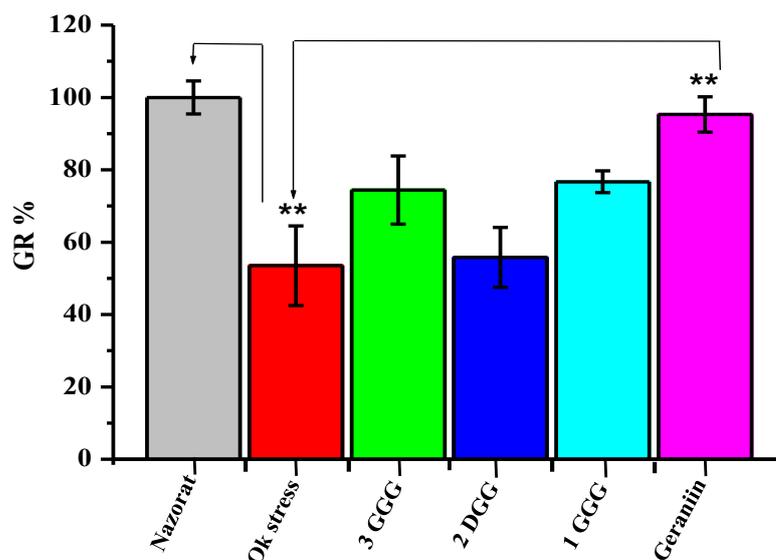
**5-rasm. Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar oshqozon osti bezi to'qimasida GR faolligiga polifenollarning ta'siri:** Nazorat – I-guruh nazorat, II-guruh – OS guruhi, 3-GGG – III-guruh, 2-DGG – IV-guruh, 1-GGG – V-guruh va geraniin – VI-guruh. Polifenollar 50 mg/kg miqdorda og'iz orqali berilgan. \*-  $P < 0,05$ ; \*\*-  $P < 0,01$ ; \*\*\*-  $P < 0,001$ ; n=5.

OS chaqirilgan III guruh kalamushlarga 3-GGG polifenolini 50 mg/kg dozada 10 kun davomida og'iz orqali berilishi natijasida oshqozon osti bezida GR faolligi II guruhga nisbatan 39,1% ( $P > 0,05$ ) ga ortganligi aniqlandi. IV- guruhda 2-DGG polifenoli oshqozon osti bezida GR faolligini II guruhga nisbatan deyarli tiklanishiga sabab bo'lmadi. Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida V-guruhda 1-GGG va VI-guruhda geraniin polifenollarining berilishi natijasida oshqozon osti

bezidagi GR faolligi II guruhga nisbatan mos ravishda 43,4% ( $P>0,05$ ) va 78,1% ( $P<0,01$ ) ga tiklanishiga olib keldi (5-rasm).

Demak, polifenollar OS sharoitida oshqozon osti bezi to'qimasidagi GR faolligini ma'lum miqdorda tiklanishiga sabab bo'lar ekan. Ushbu polifenollar ichida geraniin GR faolligini tiklash xususiyati boshqa polifenollarga nisbatan yaqqol namoyon bo'ldi.

Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamush jigar to'qimasidagi GR faolligiga 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining ta'siri o'rganildi. Olingan natijalarga ko'ra, alloksan bilan chaqirilgan oksidativ stressli II guruh kalamushlar jigar to'qimasidagi GR faolligi nazoratga nisbatan 36,6% ga kamayib ketganligi aniqlandi. OS sharoitida 3-GGG polifenoli berilgan III-guruh kalamushlar jigar to'qimasidagi GR faolligi II guruh ko'rsatkichiga nisbatan 23,2% ga ( $P<0,01$ ) tiklanganligi aniqlandi. 2-DGG berilgan IV-guruh kalamushlarida jigardagi GR faolligi II guruh ko'rsatkichiga nisbatan 21,1% ga ( $P>0,05$ ) tiklanganligi aniqlandi. Shuningdek, OS sharoitida 1-GGG polifenoli berilgan V-guruh va geraniin polifenoli berilgan VI-guruh hayvonlari jigar to'qimasida GR faolligi II guruh ko'rsatkichiga nisbatan mos ravishda 15,4% ( $P>0,05$ ) va 25,0% ga ( $P<0,05$ ) tiklanganligi aniqlandi (6-rasm).



**6-rasm. Alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar jigar to'qimasida GR faolligiga polifenollarning ta'siri:** Nazorat – I-guruh nazorat, II-guruh – OS guruhi, 3-GGG – III-guruh, 2-DGG – IV-guruh, 1-GGG – V-guruh va geraniin – VI-guruh. Polifenollar 50 mg/kg miqdorda og'iz orqali berilgan. \* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,01$ ; \*\*\* -  $P<0,001$ ; n=5.

Demak, polifenol birikmalar OS sharoitida jigar to'qimasida GR faolligini ma'lum miqdorda tiklanishiga olib keladi. Ushbu polifenollar ichida 3-GGG va geraniin GR faolligini OS sharoitida tiklash xususiyati boshqa polifenollarga nisbatan qisman ustun ekanligi aniqlandi. Shuningdek, alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida kalamushlar qon plazmasida GR faolligiga 3-GGG, 2-DGG, 1-GGG va geraniin polifenollarining ta'siri o'rganilganda, 3-GGG 1-GGG va geraniin polifenollari qon plazmasidagi GR faolligini tiklanishiga olib kelishi mumkinligi,

lekin 2-DGG polifenoli OS sharoitida qon plazmasidagi GR faolligiga ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi.

## XULOSALAR

1. *In vitro* tadqiqotlarda 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollari kichik konsentratsiyalarda DFGP bo'yicha erkin radikallarni ingibirlab yuqori antiradikallik xossasini namoyon qilishi ko'rsatildi.

2. O'rganilgan polifenollar kalamush jigar mitoxondriyalarining  $Ca^{2+}$ -bog'liq megaporasiga konsentratsiyaga bog'liq ingibirlovchi ta'sir ko'rsatib, membranafaol xossasini namoyon qildi.

3. *In vitro* tajribalarda 3-GGG, 1-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollari konsentratsiyaga bog'liq ravishda mitoK<sub>ATP</sub>-kanalga faollashtiruvchi ta'siri aniqlandi.

4. *In vitro* tajribalarda 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollari NAD- hamda FAD-bog'liq substratlarni oksidlanishli fosforlanishiga o'ziga xos ta'sir ko'rsatib, NN va ADF/O ko'rsatgichlarini ingibirlashiga olib keldi. Bu esa ushbu polifenollar oksidlanishli fosforlanish jarayoniga "yumshoq ajratuvchi" ta'sir ko'rsatishidan dalolat beradi.

5. 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG va geraniin polifenollari alloksan bilan chaqirilgan OS sharoitida oshqozon osti bezi va jigar to'qimasida, shuningdek qon plazmasida MDA miqdorini kamaytirishi va glutation reduktaza faolligini tiklashi aniqlandi.

**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**

**ИСАМУХАМЕДОВА ДИЛДОРА РАХМАТИЛАЕВНА**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ НА КЛЕТОЧНУЮ  
БИОЭНЕРГЕТИКУ И АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ПРИ  
ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ**

**03.00.02 – Биофизика и радиобиология**

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

**Ташкент – 2024**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2023.3.PhD/В965.

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](http://www.ibb-nuu.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Эргашев Нурали Аъзамович**  
доктор биологических наук

**Официальные оппоненты:**

**Кучкарова Любов Салижановна**  
доктор биологических наук, профессор

**Чулнев Икром Нематуллаевич**  
кандидат биологических наук

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный университет**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.V.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. (99871) 246-68-96, e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [tamurjon2281@mail.ru](mailto:tamurjon2281@mail.ru))

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](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [tamurjon2281@mail.ru](mailto:tamurjon2281@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.  
(Реестр протокола рассылки № « \_\_\_\_ » от \_\_\_\_\_ 2024 года).



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

**Позилев Маъмуржон Комилжонович**  
Ученый секретар Научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.б.н.

**Курбанназарова Раънохон Шараповна**  
Замсетитель председателя Научного семинара при  
Научном совете по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD)).**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы в результате проводимых реформ в нашей республике, реализуются различные меры, направленные на лечение и профилактику многих заболеваний. Одной из актуальных тем является создание эффективных препаратов с низкими побочными эффектами и их применение в медицинской практике, при лечении и профилактике различных заболеваний: особенно сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических, эндокринных и других. Соответственно, для разработки новых эффективных и безопасных препаратов на основе природных биологически активных веществ большое внимание уделяется растительным полифенолам и важно изучить их механизм действия на уровне субклеточных структур организма.

Известно, что окислительный стресс (ОС) лежит в основе различных патологий. При ОС нарушается баланс системы антиоксидантной защиты, усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ), нарушаются обменные процессы в тканях и клетках. В процессах ПОЛ увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК) в дыхательной цепи в митохондриях. Это непосредственно приводит к нарушению биоэнергетических процессов в митохондриях и развитию ОС. Поэтому в настоящее время необходимо проведение масштабных научных исследований по выявлению нарушений в организме на молекулярном уровне и их коррекции растительными полифенолами при различных патологических состояниях.

В связи с этим, в четвёртом приоритетном направлении в Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>2</sup> определены задачи по «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Исходя из этих задач важно определить научно-практическое значение влияния полифенолов на функциональные параметры митохондрий печени, выявить фармакологические корректирующие свойства этих полифенолов в условиях ОС.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определенных в Указах 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», в 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» и других нормативно-правовых документов, связанных с этой деятельностью.

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 07 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В ведущих научных центрах мира в экспериментах «*in vitro*» и «*in vivo*» установлено эффективное влияние полифенолов на функцию митохондрий. Показано, что полифенолы обладают механизмами терапевтического действия, включая замедление процесса ОС, контроль процессов метаболизма и биогенеза в митохондриях, участие в передаче сигналов гибели клеток [Teixeira et al., 2019]. В растениях идентифицировано более 8000 полифенолов, которые, помимо антиоксидантных свойств, стимулируют секрецию инсулина, обладают противовоспалительными, противовирусными, противоязвенными, антиканцерогенными и антиапоптотическими свойствами.

В исследованиях, проведенных в странах СНГ, показано, что полифенол агримониин, относящийся к группе гидролизуемых танинов, обладает антиоксидантной и противораковой активностью. Было выявлено, что агримониин активирует митохондриально-зависимый апоптоз, открывает мегапоры и стимулирует сукцинат-зависимое окислительное фосфорилирование в культурах раковых клеток K562 и HeLa в концентрации 10 мкМ. Кроме того, обнаружено, что агримониин хелатирует ионы железа, восстанавливая акцептор электронов 2,6-дихлорфенолиндофенол (DCPIP) [Fedotcheva et al., 2021].

В нашей республике академик Т.С.Саатов изучал влияние полифенолов на нарушения липидного обмена при сахарном диабете. Также проф. М.И.Асраров и его ученики (2014-2021 гг.) провели научные исследования по изучению различных полифенолов на мегапоры, на АТФ-зависимого калиевого канала, а также на окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс при экспериментальном диабете и гипоксии. В то же время мы считаем важным изучение влияния новых полифенолов на функциональные параметры митохондрий и процессы ОС.

**Связь темы диссертации с планом научно–исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы прикладного проекта Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека «Разработка *in vitro* и *in vivo* имитационных моделей патологических состояний и заболеваний человека и животных».

**Цель исследования.** Гидролизуемые танины (полифенолы), экстрагированные из растения *Euphorbia franchetii* (L.) (*E. franchetii*) – 3-О-галлоил-4,6-гексагидрокси-дифеноил-β-D-глюкоза (3-ГГГ), 2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкоза (2-ДГГ) и гераниин (C<sub>41</sub>H<sub>28</sub>O<sub>27</sub>) и *E. canescens* растительные гидролизуемые танин – 1-О-галлоил-4,6-гексагидрокси-дифеноил-β-D-глюкоза (1-ГГГ) полифенолы на функциональные параметры митохондрий печени и процесс ОС.

### **Задачи исследования:**

определение антирадикальной активности полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина;

определение влияния полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина на мегапоры митохондрий (mitochondrial permeability transition pore - mPTP) печени крысы в экспериментах *in vitro*;

определение влияния полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина на активность митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (митоK<sub>АТФ</sub>-канала) печени крысы в экспериментах *in vitro*;

определение влияния полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина на процессы ОФ митохондрий печени в экспериментах *in vitro*;

в экспериментах *in vivo* определено влияние количества продукта ЛПО малонового диальдегида (МДА) и глутатион редуктазы (ГР) (ФК 1.6.4.2) в условиях ОС с индуцированным моногидратом аллоксана в тканях поджелудочной железы, печени и плазме крови крыс и влияния полифенолов на активность 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина.

**Объектом исследования** были взяты взрослые белые лабораторные крысы, митохондрии печени крыс, mPTP, mitoK<sub>АТФ</sub>-канал, аллоксан моногидрат, полифенолы: 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина.

**Предметом исследования** являются функциональные параметры митохондрий печени крыс, мембраноактивные свойства полифенолов, 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниин, ОС индуцированные аллоксаном у белых крыс, коррекция нарушений развивающихся в условиях ОС.

**Методы исследования.** В исследовательской работе использованы биофизические, физиолого-биохимические методы, а именно дифференциальное центрифугирование, спектрофотометрический, полярографический методы.

**Научная новизна диссертационного исследования** состоит в следующем:

определены антирадикальная активность, ингибирование Ca<sup>2+</sup>-зависимого открытия мегапор и активирующее действие на mitoK<sub>АТФ</sub>-канала в митохондриях печени полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниин в экспериментах *in vitro*;

в экспериментах *in vitro* установлено, что частичное разобщение процесса ОФ митохондрий печени в присутствии НАД- и ФАД-зависимых субстратов зависит от концентрации полифенолов;

установлено, что полифенолы, экстрагированные из растений *Euphorbia*, снижают содержание МДА и повышают активность ГР в тканях поджелудочной железы, печени и плазме крови до контрольного уровня в условиях аллоксан-индуцированного ОС.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Антирадикальная активность полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниин, ингибирование Ca<sup>2+</sup>-зависимого открытия митохондриальной мегапоры и активации mitoK<sub>АТФ</sub>-канала печени крыс, высокая

антиоксидантная активность в условиях ОС может стать основой для создания новых цитопротекторов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований объясняется выяснением механизмов влияния на активность митоK<sub>АТР</sub>-каналов и состояние Ca<sup>2+</sup>-зависимой митохондриальной мегапоры, что еще больше расширяет современные научные представления об их влиянии на организм на уровне митохондрий.

Практическая значимость результатов исследований определяется тем, что они служат созданию эффективных цитопротекторных препаратов на основе изученных полифенолов.

**Внедрение результатов исследований.** На основании полученных научных результатов о механизмах действия полифенолов на митохондрии печени крыс определено:

По результатам применения полифенола 3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифенол-β-D-глюкозы на нарушение функции митохондрий печени *in vitro*, № А-МЗ-2019-41 «Разработка технологии возделывания батата для увеличения корнеплодности продуктивность системы и урожайность на засоленных почвах» в практическом проекте по теме «выход» использована для оценки продуктивности и биологической активности батата, выращенного на засоленных почвах (Справочник № 4-17-1501 от 14 ноября 2023 г. Министерство высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан). В результате это позволило разработать технологию выращивания солодки на засоленных почвах, описать ее продуктивность и химический состав;

Полученные результаты, основанные на механизме действия полифенолов, использованы в практическом проекте № А-МЗ-2019-41 «Разработка технологии выращивания солодки для повышения продуктивности и продуктивности корневой системы на засоленных почвах» при выращивании растений солодки, содержащие высокие биологически активные соединения (справка Министерства инноваций № 4-17-1501 от 14 ноября 2023 г.). В результате удалось разработать рекомендации по выбору оптимальных питательных сред.

Полученные результаты, по активирующему влиянию полифенолов, выделенных из растений *Euphorbia franchetii* (B. Fedtsch), *E. sanescens* (L.), на дыхание и окислительному фосфорилированию митохондрий печени, использованы в научном проекте «University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical medicine» для выявления среди биологически активных веществ из местных растений перспективных соединений с эффективной активностью для лечения различных заболеваний (справка University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical medicine, Sweden от 6 февраля 2024 г.). В результате это позволило разработать новые подходы к выяснению механизмов влияния полифенолов на клеточный метаболизм.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ. Из них 6 статей опубликовано в научных изданиях, в том числе в 4 республиканских и 2 зарубежных журналах, в которых рекомендовано к публикации основные научные результаты докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страниц.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

**В введении** обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, изложены обзорные отечественных и зарубежных научных исследований по теме диссертации и степень изученности проблемы, определены цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие работы актуальным направлениям развития науки и технологии, приведены данные о научной новизне исследования, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости, внедрении полученных результатов в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации: **«Современные представления о механизмах действия полифенолов и функции митохондрий»** анализируются полифенолы и их влияние на организм, ОС и ее развитие в организме. Кроме того, описаны современные литературные сведения о митохондриях, в том числе о митохондриальной мегапоре, митоK<sub>АТФ</sub>-канале и ОФ-процессе. При расчете результатов для митохондриальной мегапоры и митоK<sub>АТФ</sub>-канала после расчета спектрофотометрического показателя (Сф.П.) –  $\Delta A_{540}$  и его делили на 5 минут, а затем умножали на 100 ( $(\Delta A_{540}/5\text{мин}) \times 100$ ) и полученные результаты использовали при описании экспериментальных результатов.

Вторая глава диссертации называется **«Методы проверки функционального состояния различных тканей и митохондрий при окислительном стрессе»** и содержит материалы исследований и их общую характеристику, порядок проведения исследований, материалы и методы, используемые при их проведении, а также растительные полифенолы – используются гидролизуемые танины. В том числе 3-ГГГ, 2-ДГГ, и гераниин (C<sub>41</sub>H<sub>28</sub>O<sub>27</sub>), выделенный из *E. franchetii* (B.Fedtsch), и представлены данные о полифенолах 1-ГГГ, выделенных из растения *E. canescens* (L.)

В экспериментах выяснилось, что для определения антирадикальной активности использовали метод дифференциального центрифугирования, спектрофотометрически определяли активность митоK<sub>АТФ</sub>-канала, состояние мегапор, количество МДА и активность ГР, а для определения процесса ОФ в митохондриях использовали полярографические методы. Также описан метод определения количества белка в митохондриях и статистическая

обработка полученных результатов. Исследования *in vivo* выявили корректирующее действие полифенола на дисфункцию митохондрий печени крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС.

В исследованиях *in vivo* белые крысы-самцы массой 180-200 г были разделены на VI группы. Животные контрольной группы I не подвергались какому-либо воздействию. Группам II, III, IV, V и VI однократно подкожно вводили 150 мг/кг растворенного моногидрата аллоксана. В течение следующих 10 дней III группе давали полифенол 3-ГГГ, IV группе - 2-ДГГ, V группе - 1-ГГГ, VI группе - полифенол гераниин 50 мг/кг в день. Контрольная группа крыс не подвергалась воздействию. Частичная (25%) смертность крыс наблюдалась в модельных группах ОС.

В третьей главе диссертации под названием «**Влияние полифенольных соединений на ионтранспортную систему митохондрий печени и метаболические процессы в экспериментах *in vitro***» исследованы антирадикальные свойства полифенолов, влияние полифенольных соединений на РТР-проницаемость митохондрий печени и влияние полифенольных соединений на активность митоK<sub>АТФ</sub>-каналов, дыхание и окислительное фосфорилирование.

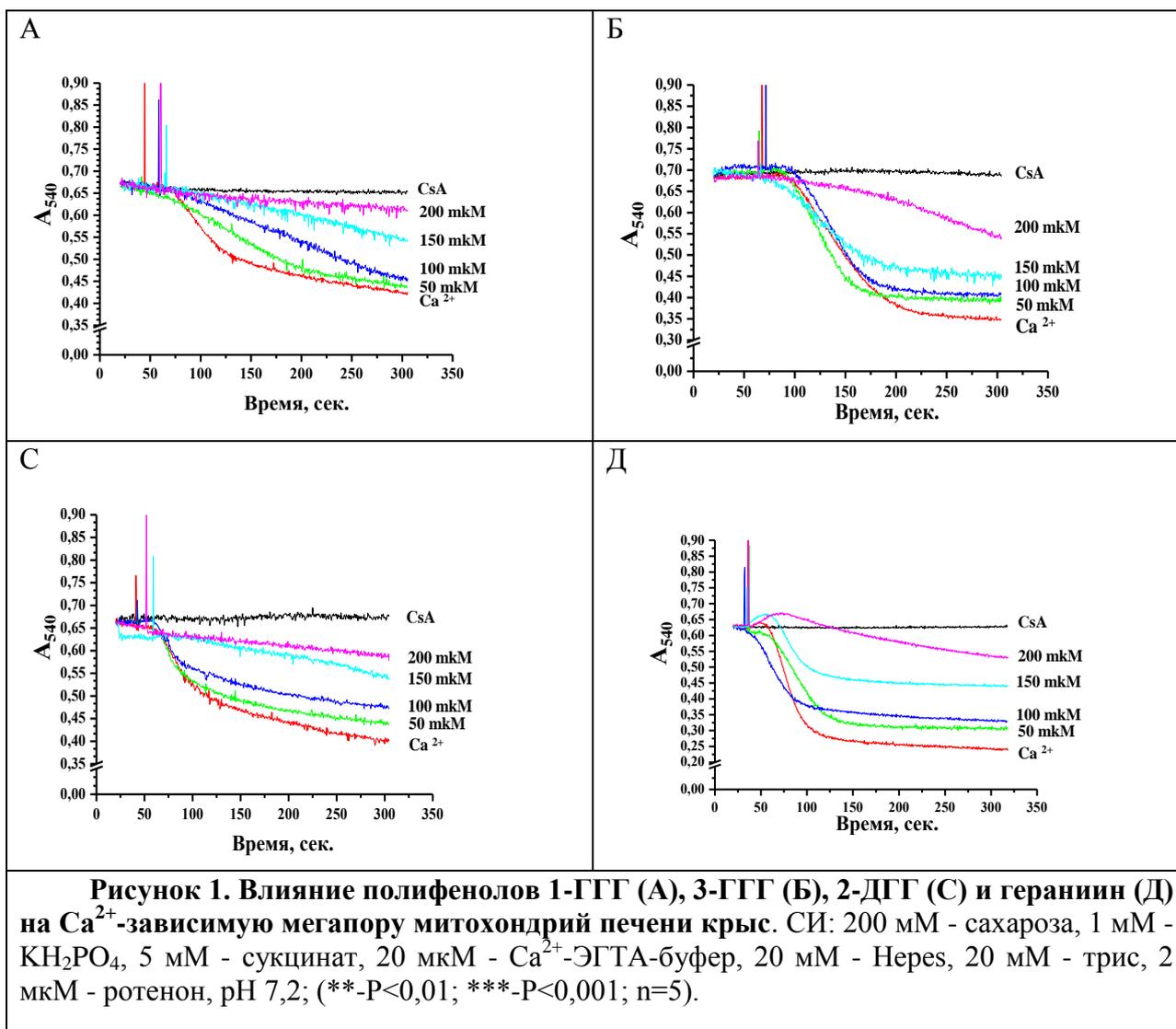
*Влияние полифенольных соединений на митохондриальную Ca<sup>2+</sup>-зависимую меганору.* По данным исследований, проведенных в последние годы, установлено, что меганора митохондрий занимает важное место в клеточных сигнальных процессах, апоптозе и гомеостазе ионов Ca<sup>2+</sup>. Показано ингибирующее действие различных полифенолов на меганоры митохондрий [Ma et al., 2011; Gayibov et al., 2019; Teixeira et al., 2018].

Однако влияние полифенолов 1-GGG, 3-GGG, 2-DGG и Geraniina на меганоры митохондрий не установлено. В этих экспериментах изучалось влияние полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниина, выделенных из растений *Euphorbia*, на митохондриальные меганоры. В экспериментах добавление в присутствие митохондрий в среду инкубации (СИ) CaCl<sub>2</sub> в концентрации 10 мкМ вызывало их сильное набухание. Сначала изучали влияние полифенола 1-ГГГ на набухание митохондрий печени крыс в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ (рис. 1, А).

За 100% контроль принимали набухание митохондрий печени в присутствии 10 мкМ концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> в СИ. Было обнаружено, что митохондриальная меганора блокируется в присутствии 1 мкМ циклоспорина А (ЦсА) (классического ингибитора меганоры). Это указывает на то, что mPTP работает.

При внесении в СИ полифенола 1-ГГГ в концентрации 100, 150 и 200 мкМ ингибирование митохондрий печени крыс составляло 12,5±3,2%, 46,8±6,4% и 74,6±8,7% соответственно по сравнению с контролем и установлено, что mPTP переходит в закрытое состояние. Полумаксимальная ингибирующая концентрация этого полифенола составила IC<sub>50</sub>=153,5±0,4 мкМ. Таким образом, было показано, что полифенол 1-ГГГ ингибирует меганоры митохондрий печени крыс в изученных концентрациях.

В последующих экспериментах изучали влияние 100, 150 и 200 мкМ концентраций полифенола 3-ГГГ на мегапоры митохондрий печени крыс (рис. 1, Б). При наличии в СИ полифенола 3-ГГГ в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ установлено ингибирование мегапоры митохондрий печени составляла  $18,05 \pm 5,05\%$ ,  $33,9 \pm 8,0\%$  и  $68,7 \pm 7,9\%$  соответственно по сравнению с контролем. Полумаксимальная ингибирующая концентрация этого изомера полифенола составила  $IC_{50} = 171,1 \pm 2,4$  мкМ. Полученные результаты показывают, что полифенол 3-ГГГ оказывает более слабое влияние на мегапоры митохондрий печени крысы, чем полифенол 1-ГГГ.



Исследовали влияние полифенола 2-ДГГ в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ на мегапоры митохондрий печени крыс (рис. 1, С). Состояние мегапоры митохондрий печени крысы в присутствии 10 мкМ ионов  $Ca^{2+}$  составляло Сф.П. –  $5,8 \pm 0,28$  и принималось за 100% контроль. По сравнению с этим контролем, обнаружено, что полифенол 2-ДГГ в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ ингибировали мегапору митохондрий печени на  $30,0 \pm 4,2\%$ ,  $52,1 \pm 4,7\%$  и  $67,9 \pm 11,3\%$  соответственно. Полумаксимальная ингибирующая

концентрация полифенола 2-ДГГ в мегапорах митохондрий печени крысы составляла  $IC_{50}=144,8\pm 3,81$  мкМ.

В последующих экспериментах изучали влияние полифенола гераниин на мегапоры митохондрий печени крыс (рис. 1, Г). При этом установлено, что при действии полифенола в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ в присутствии ионов  $Ca^{2+}$  ингибировал мегапоры митохондрий печени на  $16,3\pm 1,04\%$ ,  $42,7\pm 4,1\%$  и  $71,5\pm 4,1\%$  соответственно по сравнению с контролем. Полумаксимальная ингибирующая концентрация гераниина в мегапорах митохондрий печени крысы составила  $IC_{50}=160,7\pm 2,67$  мкМ.

Таким образом, из полученных результатов видно, что изученные полифенолы, как и другие полифенолы, дозо-зависимо ингибируют мегапоры митохондрий печени крысы при изученных концентрациях.

*Влияние полифенолов на митохондриальную АТФ-зависимую активность К-канала.* Выявление природных соединений, эффективно влияющих на активность мито $K_{ATP}$ -канала, и изучение их механизма действия является одной из наиболее актуальных задач. Для решения этих задач *in vitro* изучали влияние полифенолов 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниина на активность мито $K_{ATP}$ -канала митохондрий печени крыс.

В данном случае изучали действие полифенольных веществ при ингибировании активности мито $K_{ATP}$ -канала 200 мкМ АТФ. Первоначально в экспериментах определяли активность мито $K_{ATP}$ -канала (Сф.П. –  $7,1\pm 0,27$ ) и его ингибирование 200 мкМ АТФ (Сф.П. –  $1,44\pm 0,13$ ), а также влияние полифенола 1-ГГГ в концентрациях 30, 40 и 50 мкМ на активность мито $K_{ATP}$ -канала митохондрий печени и она активировала этого канала на 2,4-раза (Сф.П. –  $3,51\pm 0,34$  ( $P<0,001$ )), 3,2-раза (Сф.П. –  $4,54\pm 0,39$  ( $P<0,001$ )) и 3,7-раза (Сф.П. –  $5,35\pm 0,54$  ( $P<0,001$ )) соответственно, то есть это составила 49,4%, 63,9% и 75,4% на против контроле (рис. 2, А).

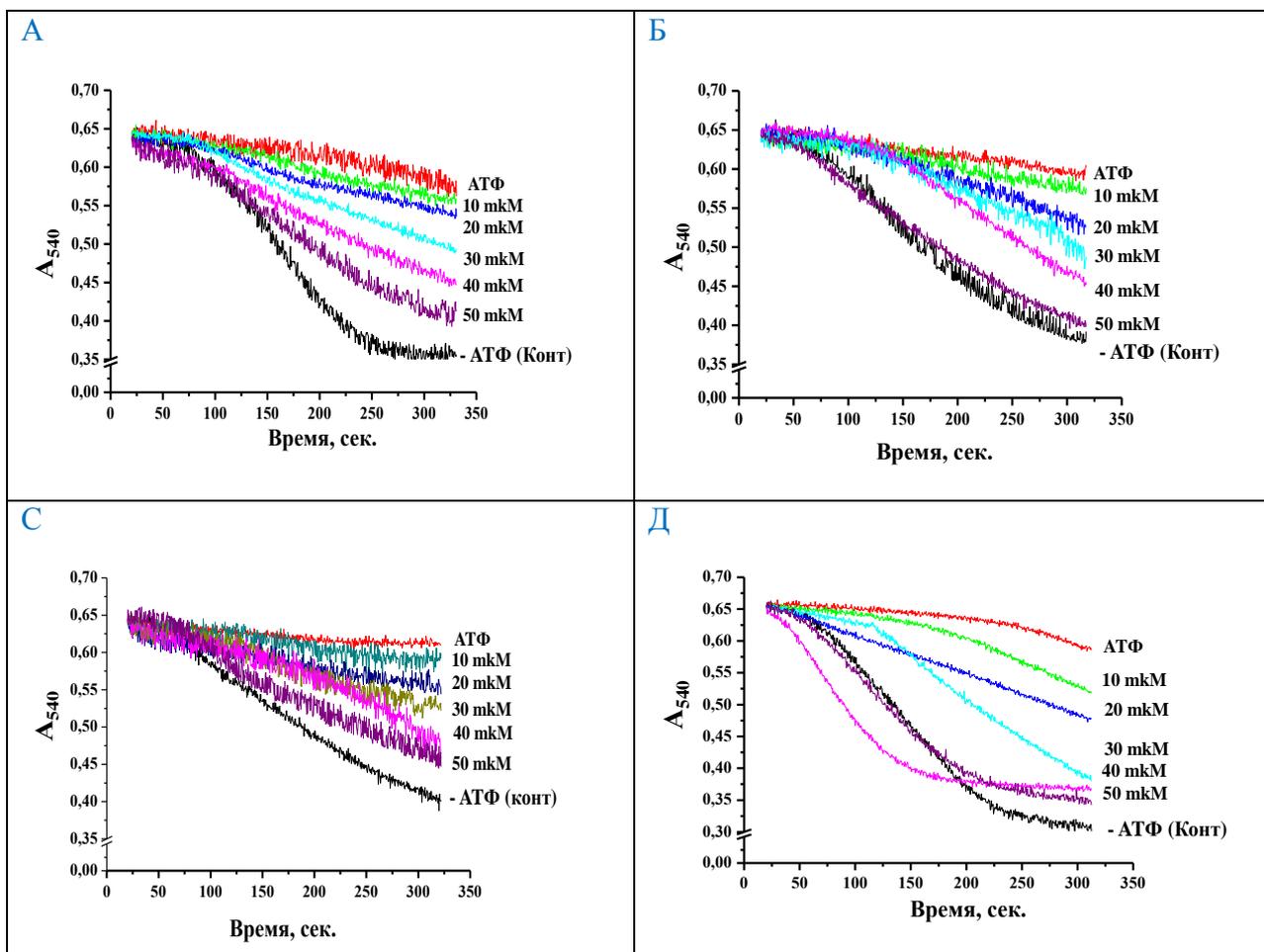
Полученные результаты показали, что полифенол 1-ГГГ может участвовать в функционального регулирование митохондрий, оказывая активирующее действие на мито $K_{ATP}$ -канал в изученных концентрациях.

В последующих экспериментах изучали влияние 30, 40 и 50 мкМ концентраций полифенола 3-ГГГ на активность мито $K_{ATP}$ -каналов митохондрий печени крыс (рис. 2, Б). Полифенол 3-ГГГ в изученных концентрациях митохондрий печени крыс активировал мито $K_{ATP}$ -канала по сравнению с состоянием в присутствии АТФ, и при действии 30, 40 и 50 мкМ концентраций активность мито $K_{ATP}$ -канала составляло Сф.П. –  $3,34\pm 0,25$  ( $P<0,001$ ), Сф.П. –  $4,33\pm 0,16$  ( $P<0,001$ ) и Сф.П. –  $5,32\pm 0,46$  ( $P<0,001$ ) соответственно. При этом контроль мито $K_{ATP}$ -канала составил Сф.П. –  $6,93\pm 0,34$ , а АТФ ингибирующие состояние составлял Сф.П. –  $1,44\pm 0,134$ .

Полученные результаты показывают, что полифенол 3-ГГГ также активирует мито $K_{ATP}$ -канала митохондрий печени крыс в изученных концентрациях.

В последующих экспериментах мы исследовали влияние концентраций полифенола 2-ДГГ в концентрациях 30, 40 и 50 мкМ на активность мито $K_{ATP}$ -каналов в митохондриях печени крыс. Установлено, что под

действием концентраций полифенола 30, 40 и 50 мкМ в присутствии АТФ в СИ активность митоK<sub>АТФ</sub>-канала активировалась в 1,95, 3,1 и 3,3 раза соответственно по сравнению с АТФ ингибирующее состояние, а это составило 42,4%, 66,9% и 71,2% на против контроля (рис. 2, С). Так, полифенол 2-ДГГ также оказывает определенное активирующее действие на митоK<sub>АТФ</sub>-канал.



**Рис. 1. Влияние полифенолов -1-ГГГ (А), 3-ГГГ(Б), 2-ДГГ (С) и гераниин (Д) на активность митоK<sub>АТФ</sub>-каналов митохондрий печени крыс. СИ: 125 мМ КСl, 10 мМ Нерес (рН 7,4), 2,5 мМ К<sub>2</sub>НРО<sub>4</sub>, 2,5 мМ КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub>, 1 мМ МgSO<sub>4</sub>, 5 мМ сукцинат, 0,005 мМ ротенон; АТФ 200 мкМ (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001, n=6).**

В последующих исследованиях изучали влияние 30, 40 и 50 мкМ концентраций полифенола гераниина на активность митоK<sub>АТФ</sub>-канала митохондрий печени крыс (рис. 2, Д). Было обнаружено, что этот полифенол активировался в 2,95, 4,05 и 4,9 раза соответственно в присутствии АТФ в концентрациях 30, 40 и 50 мкМ, и эти значения составляло 56,5%, 77,9 % и 93,9 % на против контроля.

Можно предположить, что гидролизуемые танины *Euphorbia* 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниин участвуют в контроле функциональных параметров митохондрий путем активации митоK<sub>АТФ</sub>-канала в экспериментах. При патологических состояниях, особенно при ОС, эти полифенолы могут оказывать цитопротекторное действие за счет активации митоK<sub>АТФ</sub>-канала.

Влияние полифенолов на процесс ОФ митохондрий печени при исследовании НАД-зависимых субстратов. Эффекты полифенолов в присутствии НАД-зависимых субстратов - глутамат-малата изучали в экспериментах по процессу ОФ в митохондриях печени крыс (табл. 1).

**Таблица 1**

<b>Концентрационно-зависимые эффекты полифенолов на процесс ОФ НАД-зависимых глутамат-малатных субстратов в митохондриях печени</b> (*-P < 0,05, **-P < 0,01, ***-P < 0,001, n=13).						
	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>СССР</sub>	Д/К	АДФ/О
<b>1-ГГГ (А)</b>						
Nazorat	0,23±0,013	1,14±0,011	0,21±0,015	1,33±0,015	5,40±0,015	2,55±0,015
10 мкМ	0,17±0,02*	0,97±0,015***	0,18±0,017	0,90±0,031***	5,51±0,011***	1,57±0,015***
20 мкМ	0,21±0,01	1,13±0,010	0,20±0,017	0,98±0,021***	5,79±0,013***	1,56±0,015***
30 мкМ	0,27±0,04	1,16±0,041	0,21±0,030	1,15±0,017***	5,50±0,026**	1,38±0,018***
<b>3-ГГГ (Б)</b>						
Nazorat	0,24±0,011	1,14±0,011	0,21±0,013	1,30±0,021	5,42±0,019	2,48±0,015
10 мкМ	0,16±0,043	0,97±0,028	0,18±0,011	0,90±0,033***	5,40±0,011	1,57±0,018***
20 мкМ	0,23±0,017	1,13±0,031	0,20±0,040	0,98±0,011***	5,65±0,041***	1,56±0,033***
30 мкМ	0,26±0,019	1,16±0,019	0,21±0,035	1,15±0,016***	5,52±0,016***	1,38±0,051***
<b>2-ДГГ (С)</b>						
Nazorat	0,27±0,033	1,19±0,011	0,15±0,024	1,05±0,071	7,93±0,018	2,10±0,015
10 мкМ	0,34±0,017	1,50±0,017***	0,27±0,018***	1,45±0,011***	5,55±0,012***	1,61±0,017***
20 мкМ	0,45±0,021***	1,63±0,023***	0,35±0,016***	1,60±0,012***	4,65±0,019***	1,67±0,011***
30 мкМ	0,40±0,027**	1,58±0,014***	0,39±0,009***	1,67±0,015***	4,05±0,011***	1,51±0,017***
<b>Гераниин (Д)</b>						
Nazorat	0,30±0,011	1,89±0,015	0,21±0,015	1,83±0,018	9,02±0,011	2,05±0,019
10 мкМ	0,29±0,018	1,79±0,011***	0,20±0,013	1,55±0,037***	8,74±0,013***	1,71±0,031***
20 мкМ	0,74±0,014***	1,87±0,020	0,82±0,012***	2,91±0,025***	4,04±0,022***	1,64±0,012***
30 мкМ	0,28±0,021	1,50±0,014***	0,18±0,019	1,11±0,019***	9,02±0,016	1,58±0,016***

При этом под воздействием 10 мкМ концентрации полифенола 1-ГГГ наблюдалось снижение случаев V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> и V<sub>СССР</sub> по сравнению с контрольным показателем, тогда как при концентрации 20 мкМ наблюдалось снижение V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub> и V<sub>СССР</sub> случаев V<sub>СССР</sub> по сравнению с контрольным показателем, а в случае V<sub>3</sub> результат был близок к контрольному показателю.

Однако под воздействием концентрации полифенола 30 мкМ было обнаружено, что  $V_2$ ,  $V_3$  увеличивались по сравнению с контролем, состояние  $V_4$  фиксировалось на уровне контроля, а состояние  $V_{СССР}$  снижалось от контрольного показателя. При этом отмечено, что дыхательный контроль (ДК) по Чансу увеличивался по сравнению с контролем, а соотношение АДФ/О снижалось в концентрационно-зависимом порядке (табл. 1, А).

В последующих экспериментах исследовали влияние полифенола 3-ГГГ на процесс ОФ (табл. 1, Б). При этом под воздействием полифенола в концентрации 10 мкМ наблюдалось снижение показателей  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{СССР}$  по сравнению с контрольным показателем, тогда как при концентрации 20 мкМ показатели фиксировались практически на уровне контрольного показателя в случаях  $V_2$ ,  $V_3$  и  $V_4$ , а в случае  $V_{СССР}$  - 24,6% по сравнению с контрольным показателем, наблюдалось снижение. Под действием концентрации полифенола 30 мкМ состояния  $V_2$ ,  $V_3$  увеличивались по сравнению с контролем, а состояние  $V_4$  регистрировалось на уровне контроля, тогда как состояние  $V_{СССР}$  было обнаружено сниженным по сравнению с контролем, как указано выше.

При этом наблюдалась концентрационно-зависимая тенденция увеличения показателя НН Чана по сравнению с контролем, а концентрационно-зависимое снижение соотношения АДФ/О, как это наблюдалось у полифенола 1-ГГГ.

В последующих экспериментах исследовали влияние полифенола 2-ДГГ на процесс ОФ (табл. 1, С). Отмечено, что под воздействием концентраций полифенолов 10 мкМ, 20 мкМ и 30 мкМ состояния  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{СССР}$  увеличивались независимо от увеличения концентрации по сравнению с контрольным показателем. Установлено, что под влиянием полифенола индекс Д/К Чанса снизился на 30,0%, 41,4% и 48,9% соответственно по сравнению с контролем в концентрациях 10 мкМ, 20 мкМ и 30 мкМ в зависимости от концентрации. В то же время установлено, что соотношение АДФ/О под влиянием полифенола снижается на 23,3%, 20,5% и 28,1% соответственно под действием концентраций 10 мкМ, 20 мкМ и 30 мкМ по сравнению с контролем. Показано, что влияние этого полифенола на процесс ОФ существенно отличается от действия полифенолов, изученных выше.

В последующих экспериментах исследовали влияние полифенола гераниина на процесс ОФ (табл. 1, Д). При этом под воздействием полифенола в концентрации 10 мкМ наблюдалось снижение показателей  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{СССР}$  по сравнению с контрольным показателем, тогда как при концентрации 20 мкМ показатели фиксировались практически на уровне контрольного показателя в случаях  $V_2$ ,  $V_3$  и  $V_4$ , а в случае  $V_{СССР}$  - 24,6% по сравнению с контрольным показателем, наблюдалось снижение. Под действием концентрации полифенола 30 мкМ состояния  $V_2$ ,  $V_3$  увеличивались по сравнению с контролем, а состояние  $V_4$  регистрировалось на уровне контроля, тогда как состояние  $V_{СССР}$  было обнаружено сниженным по сравнению с контролем, как указано выше.

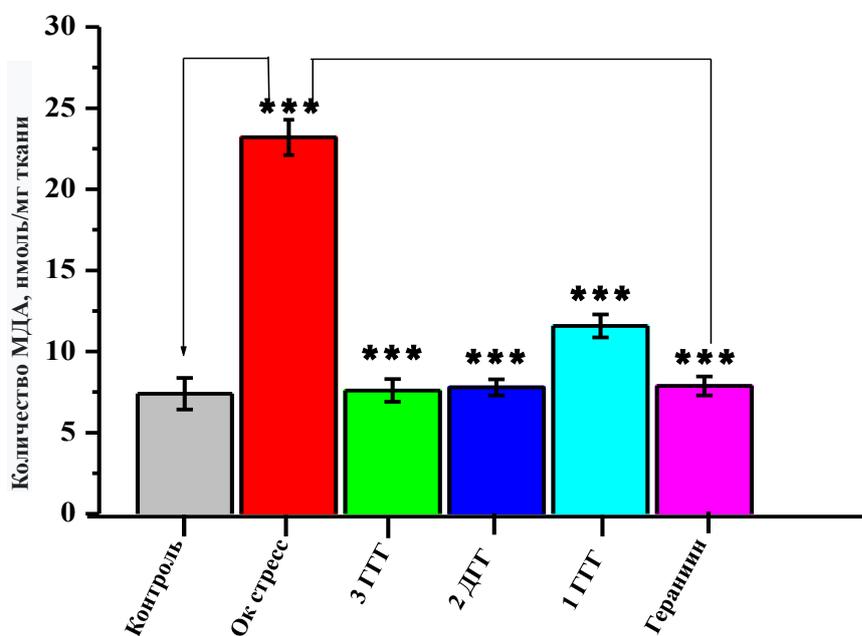
В четвертой главе диссертации под названием «Влияние полифенолов на количество малонового диальдегида в тканях, активность глутатионредуктазы и биоэнергетической системы в условиях окислительного стресса» указано количество МДА, образующегося в тканях поджелудочной железы, печени и плазме крови больных. На крысах, индуцированных аллоксаном, в условиях ОС, исследовали эффекты полифенолов 3-ГГГ, 1- ГГГ, 2-ДГГ и гераниина.

*Влияние полифенолов на содержание МДА в тканях поджелудочной железы, печени и крови при ОС.* В экспериментах использовано множество моделей индукции ОС у крыс, отличающихся друг от друга типом реагента, временем и механизмом действия.

В исследованиях моногидрат аллоксана использовался для создания модели ОС у крыс. Показано, что аллоксан обладает свойством индуцировать ОС в других тканях организма, а также в поджелудочной железе [Ramkumar et al., 2014].

Поэтому в условиях аллоксан-индуцированной ОС количество МДА в ткани поджелудочной железы и печени крыс изучали *in vivo* под действием гидролизующих танинов, экстрагированных из растений *Euphorbia*.

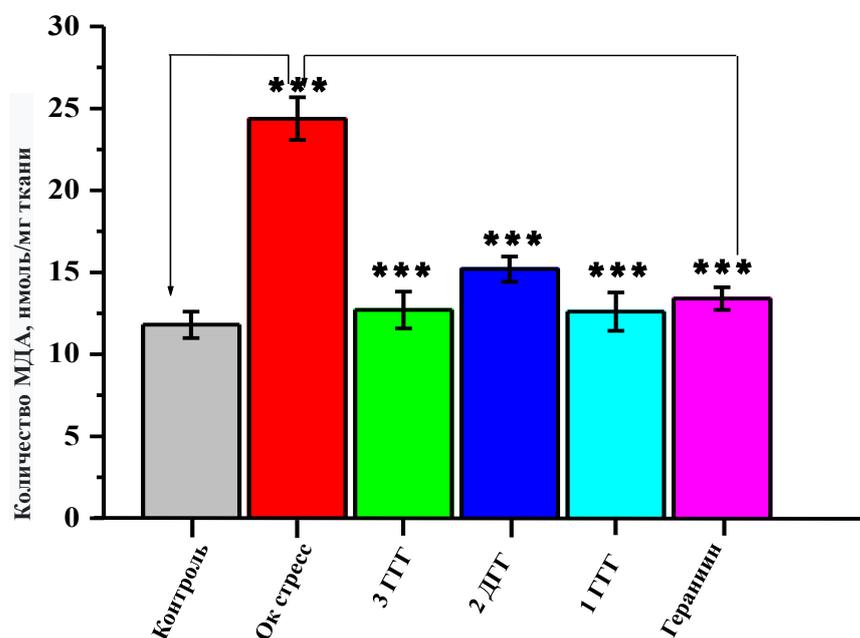
Животные были разделены на 6 групп: 1 группа - контрольная и 5 экспериментальных групп. I группа - животные контрольной группы не подвергались никакому лечению. Для индукции ОС животным аллоксан моногидрат вводили однократно подкожно в дозе 150 мг/кг.



**Рис. 3. Влияние полифенолов на образование МДА в тканях поджелудочной железы крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС:** Контроль – I группа, контроль, II группа – ОС, 3-ГГГ – III группа, 2-ДГГ – IV группа, 1-ГГГ - V группа и гераниин - VI группа. Полифенолы давали перорально в дозе 50 мг/кг. \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n = 5$ .

При этом вводили моногидрат аллоксана, и животные II группы, названной ОС, не пострадали. Крысам группы III, которым вводили моногидрат аллоксана, давали 3-ГГГ, группе IV - 2-ДГГ, группе V - 1-ГГГ и группе VI - полифенол гераниин в дозе 50 мг/кг перорально в течение 10 дней. На 11-е сутки эксперимента животных забивали путем декапитации, удаляли внутренние органы - поджелудочную железу и печень, готовили их гомогенат и определяли количество МДА, являющегося продуктом липопероксидации (рис. 3).

Согласно полученным результатам, количество МДА в гомогенате поджелудочной железы животных контрольной группы составило  $11,8 \pm 0,8$  нмоль/мг ткани, тогда как количество МДА у животных II опытной группы, где была названа ОС, составило  $23,4 \pm 1,3$  нмоль/мг ткани и установлено, что количество МДА в опыте увеличилось на 98,3% по сравнению с контролем (рис. 3). Количество МДА в поджелудочной железе животных III группы, получавших полифенол 3-ГГГ, составляло  $12,7 \pm 1,12$  нмоль/мг ткани, а в IV группе, получавших 2-ДГГ, -  $15,2 \pm 0,77$  нмоль/мг ткани. Установлено, что количество МДА в поджелудочной железе крыс III- и IV-группы, называемое ОС, снизилось на 45,7% и 35,0% соответственно по сравнению с показателями II-группы. ОС называется.



**Рис.4.** Влияние полифенолов на образование МДА в тканях печени крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС: Контроль – I группа, контроль, II группа – ОС, 3-ГГГ – III группа, 2-ДГГ – IV группа, 1-ГГГ - V группа и гераниин - VI группа. Полифенолы давали перорально в дозе 50 мг/кг. \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n=5$ .

В результате введения полифенола 1-ГГГ крысам V группы и полифенола гераниина VI группе содержание МДА в поджелудочной железе составило  $12,6 \pm 1,17$  нмоль/мг ткани и  $13,4 \pm 0,69$  нмоль/мг ткани

соответственно. Установлено, что количество МДА в поджелудочной железе животных V и VI группы, получившей название ОС, снизилось на 46,1% и 42,7% соответственно по сравнению с показателями II группы.

В последующих исследованиях было исследовано количество МДА, образующегося в печени в условиях аллоксан-индуцированного ОС под влиянием полифенолов (рис. 4). Согласно полученным результатам, количество МДА в ткани печени контрольных животных I группы составляло  $7,4 \pm 0,98$  нмоль/мг ткани, тогда как количество МДА в условиях аллоксан-индуцированной ОС, то есть у животных II группы, составляло  $7,4 \pm 0,98$  нмоль/мг ткани. составило  $23,2 \pm 2,09$  нмоль/мг, что соответствует мг ткани.

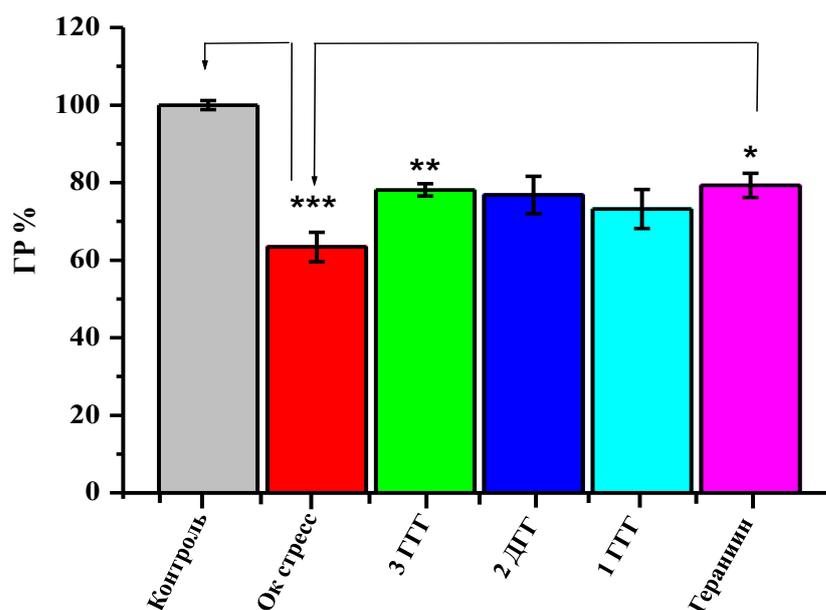
Видно, что у крыс II группы ОС, индуцированной аллоксаном, содержание МДА в печени увеличивалось в 3,1 раза по сравнению с контролем. В условиях ОС количество МДА в печени составляло  $7,6 \pm 0,7$  нмоль/мг ткани в группе III с учетом полифенола 3-GGG и  $7,8 \pm 0,15$  нмоль/мг ткани в группе IV с учетом 2-ДГГ, 1-ГГГ с учетом. Установлено, что у животных -группы -  $11,6 \pm 0,71$  нмоль/мг ткани, у животных VI-группы -  $7,9 \pm 0,58$  нмоль/мг ткани, получавших гераниин. Установлено, что количество МДА в ткани печени животных III, IV, V и VI групп с ОС снижено на 67,24%, 66,38%, 50,0% и 65,95% соответственно по сравнению с показателем II группы (4-рис).

В то же время в исследованиях изучалось влияние полифенолов 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниин на количество МДА, образующегося в плазме крови крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС. Отмечено, что количество МДА в плазме крови подопытных животных в группе ОС, скорректированной полифенолами, статистически значимо снижалось.

*Влияние полифенолов на активность ГР в ткани поджелудочной железы, печени и плазме крови при ОС.* В последующих экспериментах исследовали влияние полифенолов на активность ГР в ткани поджелудочной железы, печени и плазме крови крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС.

По полученным результатам установлено, что активность ГР в поджелудочной железе крыс II группы, которым вводили аллоксан, снизилась на 46,5% ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контролем. В результате перорального введения полифенола 3-ГГГ в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней крысам III группы, называемой ОС, активность ГР в поджелудочной железе увеличилась на 39,1% ( $P > 0,05$ ) по сравнению со II группой. В IV группе полифенол 2-ДГГ практически не вызывал восстановления активности ГР в поджелудочной железе по сравнению со II группой. В условиях аллоксан-индуцированной ОС активность ГР в поджелудочной железе составила 43,4% ( $P > 0,05$ ) и 78,1% ( $P < 0,01$ ) (рис. 5).

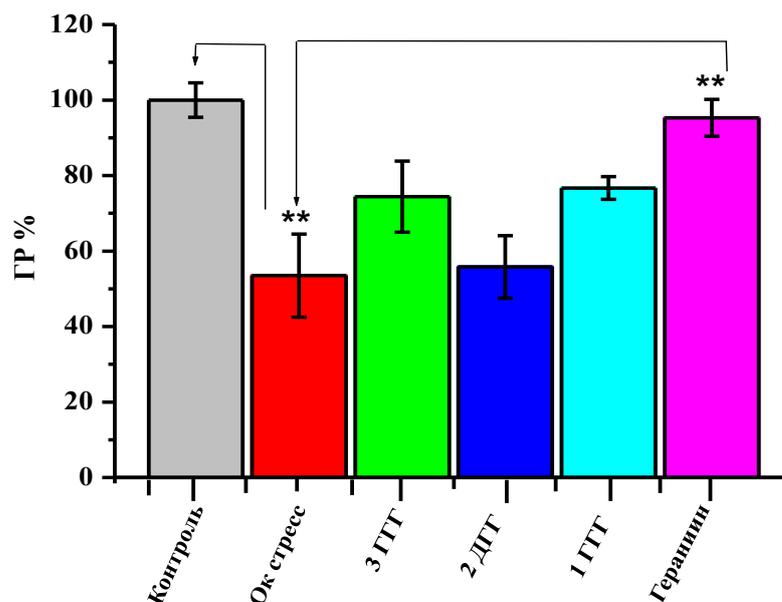
Так как полифенолы вызывают определенное восстановление активности ГР в ткани поджелудочной железы в условиях ОС. Среди этих полифенолов способность Geraniin восстанавливать активность ГР была более выраженной, чем у других полифенолов.



**Рис. 5. Влияние полифенолов на активность ГР в тканях поджелудочной железы (А) и печени (Б) крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС:** Контроль – I группа, контроль, II группа – ОС, 3-ГГГ – III группа, 2-ДГГ – IV группа, 1-ГГГ - V группа и гераниин - VI группа. Полифенолы давали перорально в дозе 50 мг/кг. \*-  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n = 5$ .

Изучено влияние полифенолов 3-ГГГ, 2-ДГГ, 1-ГГГ и гераниин на активность ГР в ткани печени крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС. По полученным результатам установлено, что активность ГР в ткани печени крыс II группы аллоксанового окислительного стресса снизилась на 36,6% по сравнению с контролем. Установлено, что активность ГР в ткани печени крыс III группы, получавших полифенол 3-ГГГ в условиях ОС, восстанавливалась на 23,2% ( $P < 0,01$ ) по сравнению со II группой. У крыс IV группы, получавших 2-ДГГ, активность ГР в печени восстанавливалась на 21,1% ( $P > 0,05$ ) по сравнению со II группой. Также в условиях ОС активность ГР в ткани печени животных V и VI групп при введении полифенола гераниин, при введении полифенола 1-ГГГ составила 15,4% ( $P > 0,05$ ) и 25,0% ( $P < 0,05$ ) восстановлен (рис. 6).

Таким образом, полифенольные соединения приводят к некоторому восстановлению активности ГР в ткани печени в условиях ОС. Среди этих полифенолов обнаружено, что 3-ГГГ и гераниин частично превосходят другие полифенолы в восстановлении активности ГР в условиях ОС.



**Рис. 6. Влияние полифенолов на активность ГР в тканях печени крыс в условиях аллоксан-индуцированного ОС:** Контроль – I группа, контроль, II группа – ОС, 3-ГГГ – III группа, 2-ДГГ – IV группа, 1-ГГГ - V группа и гераниин - VI группа. Полифенолы давали перорально в дозе 50 мг/кг. \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ;  $n = 5$ .

### Выводы:

1. Исследования *in vitro* показали, что полифенолы 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниин проявляют высокие антирадикальные свойства за счет улавливания свободных радикалов по ДФПГ в небольших концентрациях.
2. Исследованные полифенолы оказывали концентрационно-зависимое ингибирующее действие на  $Ca^{2+}$ -зависимую мегаспору митохондрий печени крысы и проявляли мембраноактивные свойства.
3. В экспериментах *in vitro* обнаружено активирующее действие на митоКАТФ-канал полифенолов 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниин в зависимости от концентрации.
4. В экспериментах *in vitro* полифенолы 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниин оказывали специфическое влияние на окислительное фосфорилирование НАД- и ФАД-зависимых субстратов, приводя к ингибированию показателей Д/К и АДФ/О. Это указывает на то, что данные полифенолы оказывают «мягкое разделяющее» действие на процесс окислительного фосфорилирования.
5. Установлено, что полифенолы 1-ГГГ, 3-ГГГ, 2-ДГГ и гераниин снижают количество МДА в ткани поджелудочной железы и печени, а также плазме крови и восстанавливают активность глутатионредуктазы в условиях аллоксан-индуцированного ОС.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND  
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**  

---

**INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY**

**ISAMUKHAMEDOVA DILDORA RAKHMATILAYEVNA**

**MECHANISM OF ACTION OF SOME POLYPHENOLS ON CELLULAR  
BIOENERGETICS AND ANTIOXIDANT SYSTEM UNDER OXIDATIVE  
STRESS**

**03.00.02 – Biophysics and radiobiology**

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

**Tashkent – 2024**

The dissertation of PhD has been registered with number B2023.3.PhD/B965 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](http://www.ibb-nuu.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Ergashev Nurali Azamovich</b> doctor of biological sciences
<b>Official opponents:</b>	<b>Kuchkarova Lyubov Salijanovna</b> doctor of biological sciences, professor <b>Chuliev Ikrom Nematullaevich</b> doctor of philosophy (PhD) biological sciences
<b>Leading organization:</b>	<b>Samarkand state university</b>

The dissertation will be defended on \_\_\_\_\_ 2024 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, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96. e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [mamurjon2281@mail.ru](mailto:mamurjon2281@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024.  
(Protocol at the register № \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024).



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

**Pozilov Mamurjon Komiljonovich**  
Acting Scientific secretary of scientific degrees  
awarding scientific council, D.B.Sc.

**Kurbannazarova Ranokhon Sharapovna**  
Deputy 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.** Hydrolyzable tannins (polyphenols) extracted from *Euphorbia franchetii* (L.) (*E. franchetii*) – 3-O-galloyl-4,6-hexahydroxy-diphenoyl- $\beta$ -D-glucose (3-GHG), 2,3-di-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose (2-DGG) and geraniin ( $C_{41}H_{28}O_{27}$ ) and *E. canescens* plant hydrolyzable tannin – 1-O-galloyl-4,6-hexahydroxy-diphenoyl- $\beta$ -D-glucose (1-GHG) polyphenols on the functional parameters of liver mitochondria and the OS process.

**The objects of the research** were adult white laboratory rats, rat liver mitochondria, mPTP, mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK<sub>ATP</sub>-channel), alloxan monohydrate, polyphenols: 3-GHG, 2-DGG, 1-GHG and geraniin.

**The scientific novelty of the research work is as follows:**

antiradical activity, inhibition of Ca<sup>2+</sup>-dependent opening of megapores and activating effect on the mitoK<sub>ATP</sub> channel in liver mitochondria of polyphenols 3-GHG, 2-DGG, 1-GHG and geraniin were determined in in vitro experiments;

in vitro experiments have established that partial uncoupling of the OP process of liver mitochondria in the presence of NAD- and FAD-dependent substrates depends on the concentration of polyphenols;

it was found that polyphenols extracted from *Euphorbia* plants reduce the MDA content and increase GR activity in pancreatic tissues, liver and blood plasma to control levels under alloxan-induced OS.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained on the mechanisms of action of polyphenols on rat liver mitochondria, it was determined:

Based on the results of the use of polyphenol 3-O-galloyl-4,6-hexahydroxydiphenol- $\beta$ -D-glucose on dysfunction of liver mitochondria in vitro, No. A-MZ-2019-41 “Development of sweet potato cultivation technology to increase root productivity of the system and yield on saline soils” in a practical project on the topic “yield” was used to assess the productivity and biological activity of sweet potato grown on saline soils (certificate No. 4-17-1501 dated November 14, 2023, Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan). As a result, this made it possible to develop a technology for growing licorice on saline soils, to describe its productivity and chemical composition;

The results obtained, based on the mechanism of action of polyphenols, were used in practical project No. A-MZ-2019-41 “Development of technology for growing licorice to increase the productivity and productivity of the root system on saline soils” when growing licorice plants. containing high biologically active compounds (certificate of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation No. 4-17-1501 dated November 14, 2023). As a result, it was possible to develop recommendations for the selection of optimal nutrient media.

The results obtained on the activating effect of polyphenols isolated from the plants *Euphorbia franchetii* (*B. Fedtsch*), *E. sanescens* (*L.*) on respiration and oxidative phosphorylation of liver mitochondria were used in the scientific project

"University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical Medicine" to identify promising compounds with effective activity for the treatment of various diseases among biologically active substances from local plants (certificate from the University of Gothenburg Department of Molecular and Clinical Medicine, Sweden dated February 6, 2024). As a result, this made it possible to develop new approaches to elucidate the mechanisms of the influence of polyphenols on cellular metabolism.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusions and list of publications. Total volume is 114 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А. Рахимов Р.Н., Асраров М.И. *E.franchetii* ўсимлигидан ажратилган айрим полифенолининг  $Ca^{2+}$ -боғлиқ митохондриялар мегапорасига таъсири // Назарий ва амалий тиббиёт журнали. – 2022. - № 12. – Б. 33-36. (03.00.00; №4).

2. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А. Рахимов Р.Н., Асраров М.И. Гераниин ва 2,3-ди-о-галлоил- $\beta$ -d-глюкоза полифенолларининг каламуш жигари митохондриялари мегапорасига таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2023. - № 3. – Б. 81-89. (03.00.00; №7).

3. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А. Рахимов Р.Н., Асраров М.И. Оксидатив стрессда айрим полифенолларнинг организм антиоксидант тизимига таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2023. - № 5. – Б. 55-62. (03.00.00; №7).

4. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А. Рахимов Р.Н., Асраров М.И. 2,3-ди-о-галлоил- $\beta$ -d-глюкозанинг антиоксидант ва мембранафаол хоссалари // ЎзМУ хабарлари журнали. – 2023. – № 3(2). – Б. 61-64. (03.00.00; №9).

5. Эргашев Н.А., Исамухамедова Д.Р., Сайфиева Х.Д., Гайибов У.Г., Рахимов Р.Н., Махмудов Р.Р., Асраров М.И. Антирадикальная активность некоторых гидролизуемых таннинов // *Universum: химия и биология*. – 2023. – № 7(109). – С. 1-6. (02.00.00; №2)

6. Isamukhamedova D.R., Ergashev N.A. Rakhimov R.N., Asrarov M.I. Effect of Hydrolyzable Tannins of Euphorbia Plants on the Rat Antioxidant System of under Oxidative Stress // *International Journal of Biochemistry Research & Review*. – 2024. – Vol. 33(2). – P. 40-46. (Index Copernicus ICV: 96.7)

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Асраров М.И. 3-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- $\beta$ -D-глюкоза полифенолининг митохондриялардаги АТФ-боғлиқ  $K^{+}$ -каналига таъсири / «Биофизика ва биокимё муаммолари - 2022» илмий конференция – Тошкент, 20 май 2022. – Б. 85-86.

8. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н. 3-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- $\beta$ -D-глюкоза полифенолининг  $Ca^{2+}$ -боғлиқ митохондриялар мегапорасига таъсири / «Биофизика ва биокимё муаммолари - 2022» илмий конференция – Тошкент, 20 май 2022. – Б. 86-88.

9. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н. 2,3-ди-галлоил-глюкоза полифенолининг антирадикаллик фаоллиги / “Наука и инновация” Международная научная конф. молодых учёных – Ташкент, 20 октябрь 2022. – С. 79.

10. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Шокиров Р.К., Асраров М.И. Влияние полифенола 3-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- $\beta$ -d- глюкозы на окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс / Пущинской школы-конф. молодых ученых с международным участием «Биология – наука XXI века». Пущино, 9-13 апреля 2023 г. – С. 222-223.

11. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Асраров М.И. Влияние полифенола гераниина, выделенного из растений *Euphorbia franchetii*, на  $Ca^{2+}$ -зависимую митохондриальную мегапору / Пущинской школы-конф. молодых ученых с международным участием «Биология – наука XXI века». Пущино, 9-13 апреля 2023 г. – С. 223-224.

12. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Асраров М.И. 2,3-ди-галлоил-глюкозанинг митохондриялар АТФ-боғлиқ  $K^{+}$ -каналига таъсири / «Биофизика ва биокимё муаммолари -2023» илмий конференция материаллари. – Тошкент, 19 май 2023. – Б. 152-153.

13. Исамухамедова Д.Р., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Асраров М.И. 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- $\beta$ -d-глюкоза полифенолининг митохондриялар АТФ-боғлиқ  $K^{+}$ -каналига / «Биофизика ва биокимё муаммолари -2023» илмий конференция материаллари – Тошкент, 19 май 2023. – Б. 153-155.

Автореферат «Ўзбекистон биология журналы» тахририятида  
тахрирдан ўтказилди (№ 2/5. 25.05.2024 й).