

SAYFIYEVA XAMIDA DJURAYEVNA

**MITOXONDRIYALAR Ca^{2+} -BOG‘LIQ MEGAPORASIGA AYRIM
POLIFENOL BIRIKMALARNING TA’SIR MEXANIZMI**

03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Sayfiyeva Xamida Djuraevna

Mitoxondriyalar Ca^{2+} -bog‘liq megaporasiga ayrim polifenol birikmalarning ta’sir mexanizmi.....3

Сайфиева Хамида Джураевна

Механизм действия некоторых полифенольных соединений на Ca^{2+} -зависимые мегапоры митохондрий.....21

Sayfiyeva Khamida Djuraevna

The mechanism of action of some polyphenolic compounds on Ca^{2+} -dependent mitochondrial megapores39

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

SAYFIYEVA XAMIDA DJURAYEVNA

**MITOXONDRIYALAR Ca^{2+} -BOG‘LIQ MEGAPORASIGA AYRIM
POLIFENOL BIRIKMALARNING TA’SIR MEXANIZMI**

03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.4.PhD/B387 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, katta ilmiy xodim

Rasmiy opponentlar: Mirxamidova Parida
biologiya fanlari doktori, professor

Fayziev Diyor Davronovich
biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori

Yetakchi tashkilot: Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

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 2025 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 2025 yil «_____» _____ kuni tarqatildi.
(2025 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., professor

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

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda o‘simliklardan ajratib olinadigan biologik faol moddalar asosida tayyorlanadigan dori vositalariga bo‘lgan ehtiyoj kundan-kunga ortib bormoqda. Keyingi yillarda ushbu biologik faol moddalarning turli patologiyalardagi hujayraviy va subhujayraviy jarayonlarga ta’siri keng ko‘lamda o‘rganilmoqda. Xuddi shunday o‘simlik biologik faol moddalari hisoblanuvchi polifenollar o‘simliklar olamida keng tarqalgan birikmalardan hisoblanib, ularning hozirda 8000 dan ortiq turlari aniqlangan. O‘simliklardan ajratib olingan biologik faol moddalar turli patologik jarayonlarni davolashda qo‘llaniluvchi samarali farmakologik preparatlarni yaratishda istiqbolli manbalar hisoblanadi. Xuddi shunday, polifenol birikmalarning ta’sir mexanizmlarini aniqlash va farmakologik xossalarini baholash muhim ahamiyat kasb etadi.

Xususan, polifenol moddalarning gepatoprotektor, kardioprotektor, sitoprotektor hossalari baholash hamda ularning antioksidant va membranafaol xususiyatlarini aniqlashga katta e’tibor qaratilmoqda. Chunki polifenol moddalar organizm antioksidant himoya tizimini qo‘llab-quvvatlovchi asosiy moddalar hisoblanadi. Ushbu biologik faol moddalarning subhujayraviy ta’sir mexanizmlarini o‘rgangan holda, ularning organizmga ta’sirini baholash mumkin. Shu bois hozirgi vaqtda polifenol moddalarning turli hujayraviy va subhujayraviy jarayonlarga ta’sirini o‘rganish bo‘yicha ilmiy izlanishlar olib borilmoqda.

Respublikamizda, antioksidant xususiyatlarga ega bo‘lgan tarkibida polifenol moddalar saqlagan dori vositalarini yaratishga katta ahamiyat berilmoqda. Bu borada tozalik darajasi yuqori bo‘lgan polifenollarni o‘simliklardan ajratib olishning zamonaviy usullari ishlab chiqilgan. O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasida¹ «...ilmiy tadqiqot va innovatsion faoliyatni rag‘batlantirish, ilmiy va innovatsion yutuqlarni amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish» vazifalari belgilab berilgan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, sitoprotektor faollikka ega polifenol moddalarning ta’sir mexanizmlarini aniqlash, optimal dozalarini baholash va davolash amaliyotiga tadbiq etish muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-son «O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida»gi Farmoni, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 29-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 boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

¹ 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.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yoʻnalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning oʻrganilganlik darajasi. Dunyoning yetakchi ilmiy markazlarida polifenol moddalarning hujayralarni oksidlovchi stressdan himoya qiluvchi antioksidant xossasi tadqiq etilgan (Rudrapal et al., 2022). Klinik oldi sinovlarining koʻrsatishicha, polifenollar qandli diabet sharoitida jigar mitoxondriyalari disfunktsiyasini korreksiya qilishi (Da Porto et al., 2021), eksperimental gepatit sharoitida qondagi aminotransferazalar faolligini, jigar mitoxondriyalari funksional holatini tiklashi (Teixeira et al., 2019) aniqlangan. Shuningdek, polifenollarni ozuqa tarkibida yetarli darajada isteʼmol qilinishi DNK metillanishini meʼyorida saqlab, biologik qarishni maʼlum darajada kamaytirishi koʻrsatilgan (Yaskolka Meir et al., 2023).

MDH davlatlarida Olennikov D.N. va uning hamkasblari polifenollarning gepatoprotektor xususiyatlarini tadqiq qilgan holda ellagitaninlarni koʻproq oshqozonda, nisbatan kamroq holda ichakda hazm boʻlish jarayonida fenollar, gallatlar, ellagik kislota hosil boʻlishi koʻrsatilgan boʻlib, chebulin va chebulin kislotasidan ichak mikrobiomi taʼsirida aniqlangan (Olennikov et al., 2015). Polifenol agrimoniinning yuqori antioksidantlik va saratonga qarshi faolligi koʻrsatilgan. Ushbu tanin mitoxondriyalarga bogʻliq apoptozni faollashtirib, 10 mkM konsentratsiyada K562 va HeLa saraton hujayralarida megaporani ochiq holatga oʻtkazib, suksinatga bogʻliq oksidlanishli fosforlanishni stimullashi va 2,6-dixlorfenolindofenol elektronlar akseptorini tiklashi aniqlangan (Fedotcheva et al., 2021). Agrimoniin eksperimental diabetda ichakda α -glyukozidazani ingibirlanishiga olib kelishi, qonda glyukoza va glikozillangan gemoglobin miqdorini kamaytirishi, insulin va gemoglobin miqdori tiklanishi koʻrsatilgan boʻlib, gipoglikemik dori vositasida qoʻllash tavsiya etilgan (Kashchenko et al., 2017; 2023).

Respublikamizda akademik T.S.Saatov va uning shogirdlari tomonidan eksperimental qandli diabetni davolashda euforbin, punitan va gossitan polifenollarining taʼsiri boʻyicha ilmiy izlanishlar olib borilgan. Shuningdek, professor M.I.Asrarov va uning shogirdlari tomonidan in vitro va in vivo tadqiqotlarda turli polifenol birikmalarning antioksidant tizimga va mitoxondriyalarning funksional parametrlariga taʼsiri oʻrganilib kelinmoqda.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilayotgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bogʻliqligi. Dissertatsiya tadqiqoti OʻzMU huzuridagi Biofizika va biokimyoy instituti molekulyar biofizika laboratoriyasining «Inson va hayvonlarning patologik holatlari va kasalliklarining *in vitro* va *in vivo* imitatsion modellarini ishlab chiqish» (2021-2024 yy.) yoʻnalishidagi ilmiy tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi *Plantago lanceolata L.* oʻsimligidan ajratib olingan polifenol 2-DVG - 2-O-bis-digalloil-4,6-valoneil- β -D-glyukoza, *Plantago major L.* oʻsimligidan ajratib olingan ksilopir-T (geksagidroksidifenoil-1-(O-2-O-galloil- β -D-glyukopiranozid)-1-(O- β -D-ksilopiranozid) va glyukopir-T

(geksagidroksidifenoil-1-(O-β-D-glyukopiranozid)-2-(O-4-D-galloil-β-D-glyukopiranozid), *Euphorbia franchetii* o'simligidan ajratib olingan EGKG (Epigallokatexingallat) polifenol birikmalarini kalamush jigar mitoxondriyalari Ca²⁺-bog'liq megaporasiga ta'sirini tadqiq qilishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

in vitro tajribalarda polifenol birikmalarining (2-DVG, ksilopir-T, glikopir-T va EGKG) antioksidant va antiradikal xossalarini aniqlash;

in vitro tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga polifenol birikmalarining suksinat (rotenon bilan) bog'liq ta'sirini aniqlash;

in vitro tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga polifenollarning piruvat-malat substratlariga bog'liq ta'sirini aniqlash;

in vitro tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga polifenollarning glutamat-malat substratlariga bog'liq ta'sirini aniqlash;

in vitro tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalarning megaporasiga polifenollarning alfa-glitserofosfat substratiga bog'liq ta'sirini aniqlash.

Tadqiqotning ob'ekti sifatida yetuk erkak kalamushlar, kalamush jigar mitoxondriyalari, mitoxondriyalar megaporasi va polifenol birikmalar (2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG) olingan.

Tadqiqotning predmeti. Kalamush jigar mitoxondriyalarini funksional parametrlari, polifenol birikmalarining membranafaol xossalari va ularning substratlarga bog'liq holda megaporasiga ta'siridan iborat.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishini bajarilishida biofizika, fiziologiya va biokimyoda keng qo'llaniladigan differensial sentrifugalash, fotometriya va spektrofotometriya usullaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

2-DVG, ksilopir-T, glikopir-T va EGKG polifenollarining *in vitro* tajribalarda MDA hosil bo'lishini kichik mikromol konsentratsiyalarda ingibirlashi, va DFPG radikali bo'yicha antiradikallik xossasini ko'rsatib, yuqori antioksidant va antiradikal faollikni namoyon qilishi aniqlangan;

2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari kalamush jigar mitoxondriyalarning Ca²⁺ ionlariga bog'liq megaporasini konformatsion ochiq holatga o'tishini FAD-bog'liq substratlar ishtirokida ingibirlashi ko'rsatilgan bo'lib, bunda 2-DVG polifenoli boshqa o'rganilgan polifenollarga nisbatan mitoxondriyalar megaporasiga 100 mkM gacha bo'lgan konsentratsiyada yuqori ingibirlovchi ta'sirini namoyon qilgan;

2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari NAD-bog'liq substratlar ishtirokida kalamush jigar mitoxondriyalari Ca²⁺-bog'liq megaporasini yuqori faollik bilan ingibirlashi ko'rsatilgan;

2-DVG, ksilopir-T, glikopir-T va EGKG polifenollari mitoxondriyalar megaporasini suksinatli (rotenon bilan) muhitda uning maxsus ingibitori hisoblangan SsA ning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi ishtirokida 2-DVG va ksilopir-T polifenollari 50 mkM konsentratsiyada 75% atrofida ingibirlanishiga olib kelgan bo'lsa, EGKG esa 100 mkM konsentratsiyada 82% ga va glyukopir-T polifenoli esa 200 mkM konsentratsiyada 87% ga ingibirlashi ko'rsatilgan bo'lib, o'ziga xos yuqori natijalarni namoyon qilishi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

2-DVG, ksilopir-T, glikopir-T va EGKG polifenollari kuchli antioksidant va antiradikal xossalari mavjudligi hisobiga ular turli patologiyalar natijasida kelib chiquvchi oksidativ stress holatlarida mitoxondriyalardagi energetik metabolizm buzilishlarini korreksiya qilgan holda hamda mitoxondriyalardagi Ca^{2+} -bog‘liq nafas zanjirining NAD- va FAD-bog‘liq substratlari ishtirokida megaporaga ingibirlovchi ta‘sir ko‘rsatib, istiqbolda samarali sitoprotektor dori vositalari yaratishga asos bo‘lishi mumkin.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi tadqiqotlarda fiziologik va biofizik tadqiqot usullarini qo‘llash orqali olinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalarni qayta ishlashda o‘rtacha qiymatning ishonchlilik interval qiymatlarini (Student mezoni) hisobga olgan holda Origin 6.1 kompyuter dasturi yordamida statistik tahlil qilingan. Olingan natijalarning isboti ularning retsenziyalangan ilmiy nashrlarda chop etilishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati polifenollarning Ca^{2+} -bog‘liq o‘tkazuvchan megapora holatiga ta‘sir mexanizmlarini yoritish ularning mitoxondriyalar darajasida organizmga ta‘siri haqidagi zamonaviy ilmiy tasavvurlarni yanada kengaytirishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, polifenollarning kalamush jigari mitoxondriyalari funksional holatiga (antioksidant va membranafaol) ta‘sirining aniqlanishi yangi sitoprotektor dori vositalarini yaratish uchun ilmiy asos bo‘lishi mumkin.

Tadqiqot natijalarning joriy qilinishi. Polifenollarning kalamush jigari mitoxondriyalari megaporasini substratlarga bog‘liq ta‘sir mexanizmi bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

Plantago major L. o‘simligidan ajratib olingan geksagidroksidifenoil-1-(O- β -D-glyukopiranozid)-2-(O-4-D-galloil- β -D-glyukopiranozid) va geksagidroksidifenoil-1-(O-2-O-galloil- β -D-glyukopiranozid)-1-(O- β -D-ksilopiranozid) polifenollarining *in vitro* sharoitda membranafaol xossalari bo‘yicha natijalardan A-MZ 2019-41 raqamli «Sho‘rlangan tuproqlarda ildiz tizimining mahsuldorligi va hosildorligini oshirish uchun shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chiqish» amaliy loyihada sho‘rlangan tuproqlarda yetishtirilgan shirinmiyaning mahsuldorligi va tarkibiy jihatdan biologik faolligini oshirishi baholangan (O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta‘lim, fan va innovatsiyalar vazirligining 2024-yil 2-fevraldagi № 4/17-4/4-1642-sonli ma‘lumotnomasi). Natijada, sho‘rlangan tuproqlarda shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chiqishda uning mahsuldorligini va kimyoviy tarkibini tavsiflash imkonini bergan;

polifenol birikmalarining farmakologik xossalari asosida A-MZ 2019-41 raqamli «Sho‘rlangan tuproqlarda ildiz tizimining mahsuldorligi va hosildorligini oshirish uchun shirinmiya o‘stirish texnologiyasini ishlab chiqish» amaliy loyihada amaliy loyihada o‘zida yuqori biofaol birikmalar saqlovchi shirinmiya o‘simligini o‘stirishda foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta‘lim, fan va innovatsiyalar vazirligining 2024-yil 2-fevraldagi № 4/17-4/4-1642-sonli

ma'lumotnomasi). Natijada, optimal ozuqa muhitlarini tanlash bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqishga erishilgan;

2-DVG polifenoli in vitro sharoitda jigar mitoxondriyalari megaporasiga (mPTP) ingibirolovchi va malon dialdegid hosil bo'lishini kamaytirishi bo'yicha olingan natijalardan «The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses» loyihada membranafaol birikmalarni aniqlashda foydalanilgan (University of Gothenburg Research Center of Molecular and Clinical medicine, Sweden 2023-yil 13-fevraldagi ma'lumotnomasi). Natijalarni qo'llanilishi asosida o'simliklardan samarali sitoprotektor xossaga ega polifenollarni ajratib olish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobotsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta xalqaro va 16 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertasiya mavzusi bo'yicha jami 23 ta ilmiy ish nashr etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestasiya komissiyasining dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy jurnallarda 4 ta ilmiy maqola, jumladan, 3 tasi respublika va 1 tasi Scopus bazasidagi jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertasiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosa va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 116 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

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

Dissertatsiyaning **«Polifenollarning ta'sir mexanizmlari va mitoxondriyalarda Ca^{2+} bog'liq megaporasi haqidagi zamonaviy qarashlar»** deb nomlangan birinchi bobida polifenollar va ularning organizmga ta'siri tahlil qilingan. Bundan tashqari, mitoxondriyalarda megaporasi haqidagi zamonaviy adabiyot ma'lumotlari bayon etilgan.

Dissertatsiyaning **«Mitoxondriyalarda antioksidant holati va mitoxondriyalarda Ca^{2+} -bog'liq megapora holatini tekshirish usullari»** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot materiallari va ularning umumiy tavsifi, tadqiqotlarni olib borish tartibi, ularni bajarishda foydalanilgan materiallar, usullar hamda qo'llanilgan o'simlik polifenollari – gidrolizlanuvchi taninlar keltirilgan. Jumladan, *Plantago* va *Euphorbia* o'simliklaridan ajratib olingan 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari haqida ma'lumotlar keltirilgan.

Tajribalarda differentsial sentrifugalash usulidan, antiradikallik faolligi, antioksidantlik faolligi mitoxondriyalarda Fe^{2+} /askorbat orqali chaqirilgan lipidlarning perekisli oksidlanish (LPO) jarayonida malondialdegid (MDA) hosil bo'lishi, Ca^{2+} ga bog'liq mitoxondriyalarda megaporasi holati turli nafas substratlariga

bog‘liq holatda spektrofotometrik usulidan foydalanilganligi yoritilgan. Shuningdek, mitoxondriyalarda oqsil miqdorini aniqlash hamda olingan natijalarni statistik qayta ishlash uslubi tavsiflangan.

Dissertatsiyaning **«*In vitro* tajribalarida polifenollarning kalamush jigari mitoxondriyalari antioksidant tizimiga va mitoxondriyalar megaporasiga ta’siri»** deb nomlangan uchinchi bobida o‘rganilgan polifenollarning antioksidantlik va antiradikallik xossalari, jigar mitoxondriyalari megaporasi o‘tkazuvchanligiga ingibirlovchi ta’siri tadqiq qilingan.

MDA hosil bo‘lishini polifenollar bilan korreksiyalash. Ma’lumki, lipidlar fiziologik jarayonlar uchun zarur bo‘lgan birikmalar bo‘lib, ular membrana butunligini ta’minlashda, energiya manbai sifatida, hujayralarda kechayotgan proliferatsiya, metabolizm, yallig‘lanish va apoptoz jarayonlarini boshqarishda signal molekulasida ishtirok etadi. Mitoxondriyalar LPO natijasida ularning butunligi va funktsiyasi izdan chiqadi. Mitoxondriyalar maxsus fosfolipid kardiolipinning oksidlanishi va biologik faol lipidlarning hosil bo‘lishi mitoxondriyalardagi LPO jarayonining natijasi bo‘lib, apoptoz, energiya ishlab chiqarilishi, mitofagiya va immun jarayonlarda muhim o‘rin tutishi ko‘rsatilgan (Xiao et al., 2017). Bunda mitoxondriyalarning nafas zanjirida elektronlarning tashilishi, ion-transport almashinuv jarayonlari, Ca^{2+} ionlari balansi, hujayralardagi metabolik jarayonlarning kechishi va boshqa jarayonlar LPO jarayonlari bilan uzviy bog‘langan bo‘lib, ularning patologik o‘zgarishiga sabab bo‘ladi. Shu bilan birga LPO mahsulotlari endogen antioksidant tizim transkripsiyasini boshqarilishida ishtirok etishi ko‘rsatilgan (Anderson et al., 2012). Adipotsit oldi hujayralari davriy ravishda yog‘ kislotalarining sitotoksik ta’siriga uchraydi. Ushbu holatni uzoq muddat davom etishi siklosporin A (SsA) sezgir mitoxondriyalar ichki membranasi permeabilizatsiyasini chaqiradi, bu esa o‘z navbatida mitoxondriyalar membrana potensialini, kislorod iste’molini va ATF sintezlash qobiliyatini kamayishiga olib kelishi ta’kidlangan (Rogers et al., 2014).

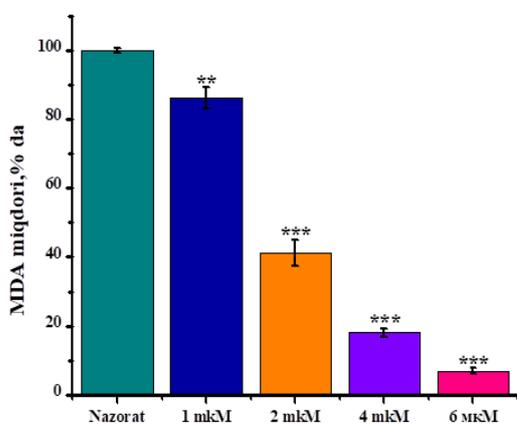
Yuqorida keltirilganlardan ko‘rinib turibdiki, organizmda kelib chiqadigan kasalliklar LPO jarayoni natijasida rivojlanishi mumkin ekan. Hozirgi vaqtda oksidativ stress keltirib chiqaradigan LPO jarayonini ingibirlash, membranaviy buzilishlarni oldini olish maqsadida o‘simliklardan ajratib olingan polifenol birikmalarning ta’sir mexanizmlarini va antioksidantlik xossalari o‘rganishga katta e’tibor qaratilmoqda. Shu bois olib borilgan ilmiy tadqiqotlarimizda o‘simliklardan ajratib olingan polifenollar - 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollarining kalamush jigar mitoxondriyalarida Fe^{2+} /askorbat ta’sirida kelib chiqadigan tiobarbiturat kislota faol birikma MDA miqdorini o‘zgarishiga ta’siri o‘rganildi.

Ma’lumki, Fe^{2+} /askorbat ta’sirida mitoxondriyalar bo‘kadi va ularning hajmi ortadi. Turli kasalliklarda mitoxondriyalar membranasining labilligi ortib, mitoxondriyalar membrana potentsiali pasayadi, bunda nafas zanjiri I kompleksining ingibirlanishi, qisman kompensatsiya hisobiga II kompleksning superfaollashuvi kuzatiladi. Bu murakkab disbalans holati mitoxondriyalar matriksida va shu bilan birga hujayra sitozolida kislorod faol shakllarining hosil bo‘lishiga olib kelib,

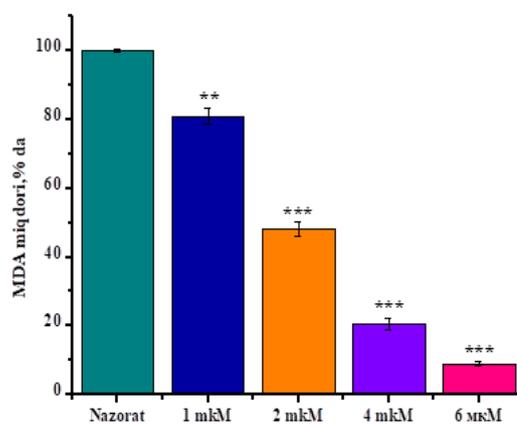
glutation zahirasini kamaytiradi va LPO jarayonini kuchayishiga sabab bo‘luvchi omillardan ekanligi qayd etilgan (Abeti et al., 2016).

Olingan natijalardan ko‘rinib turibdiki, *in vitro* tajribalarda ksilopir-T polifenolining turli konsentratsiyalari ta’sirida Fe²⁺/askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi MDA hosil bo‘lish jarayoniga ingibirlovchi ta’siri keltirilgan (1-rasm, A). Ksilopir-T polifenoli Fe²⁺/askorbat orqali chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalaridagi LPO jarayonida MDA hosil bo‘lishini 1 mkM konsentratsiyada nazoratga nisbatan 13,9±3,1% ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu polifenolning 2, 4 va 6 mkM konsentratsiyalari ta’sirida Fe²⁺/askorbat orqali chaqirilgan mitoxondriyalardagi LPO jarayonida MDA hosil bo‘lishini nazoratga nisbatan mos ravishda 58,8±3,9%, 81,9±1,2% va 93,1±0,8% ga ingibirlashi ko‘rsatildi.

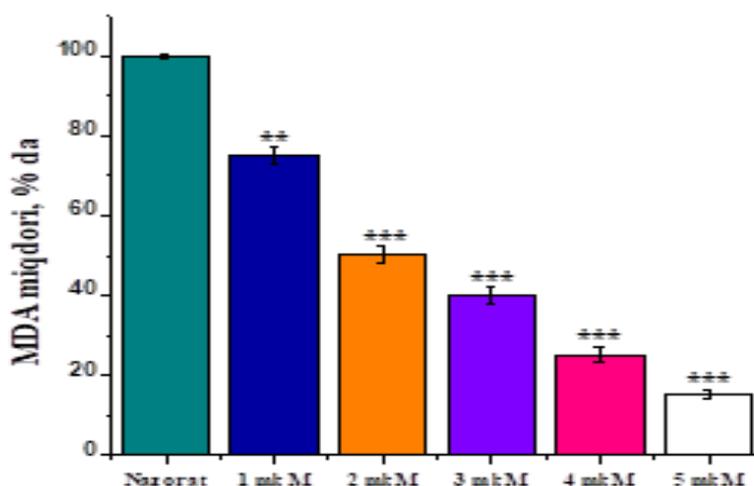
A



B



C



1-rasm. Fe²⁺/askorbat bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi LPO jarayonida MDA hosil bo‘lishiga ksilopir-T (A), glyukopir-T (B) va 2-DVG (C) polifenollarining ta’siri. Izoh: Ordinata o‘qida - Fe²⁺/askorbat ta’sirida mitoxondriyalardagi MDA hosil bo‘lishini ingibirlanishi ko‘rsatilgan, abssissa o‘qida - ksilopir-T, glyukopir-T, 2-DVG ning qo‘llanilgan konsentratsiyalari

ifodalangan. Inkubatsiya muhiti - 125 mM KCl, 10 mM tris-HCl, pH 7,4. (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; $n=5$).

Keyingi tadqiqotlarda Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonida kalamush jigar mitoxondriyalaridagi MDA hosil bo'lishiga glyukopir-T polifenolining turli konsentratsiyalarining ta'siri o'rganildi (1-rasm, B). Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, glyukopir-T Fe^{2+} /askorbat ta'sirida kalamush jigar mitoxondriyalarida LPO jarayoni natijasida MDA hosil bo'lishini 1 mkM konsentratsiyada nazoratga nisbatan $19,0 \pm 2,2\%$ ga kamaytirishi aniqlandi. Ushbu polifenolning 2 mkM konsentratsiyasi ta'sirida jigar mitoxondriyalarida LPO natijasida MDA hosil bo'lishini nazoratga nisbatan $51,8 \pm 2,1\%$ gacha ingibirlanishi aniqlandi. Shuningdek, ushbu polifenolning 4 va 6 mkM konsentratsiyalari ta'sirida kalamush jigar mitoxondriyalarida LPO jarayoni natijasida MDA hosil bo'lishini nazoratga nisbatan mos ravishda $79,4 \pm 1,7\%$ va $91,0 \pm 0,7\%$ ga ingibirlanishi aniqlandi. Bundan ko'rinib turibdiki, ushbu polifenol birikma ham yuqori antioksidantlik xususiyatiga ega ekan.

Keyingi tajribalarda mitoxondriyalar membranasida induktorlar Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonida MDA hosil bo'lishiga 2-DVG polifenolining ta'siri o'rganildi (1-rasm, C). Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, 2-DVG polifenolining 1 mkM konsentratsiyasi ta'sirida Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonini $25,0 \pm 2,8\%$ ga, 2 mkM konsentratsiyada esa $50,0 \pm 2,1\%$ ga, 3 mkM konsentratsiyada $60,0 \pm 1,9\%$ ga va 4 mkM konsentratsiyada esa induktorlar bilan chaqirilgan mitoxondriyalardagi MDA hosil bo'lishini $75,0 \pm 1,8\%$ ga va nihoyat polifenolning 5 mkM konsentratsiyasi ta'sirida Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonini $85,0 \pm 1,1\%$ ga ingibirlab, o'ziga xos antioksidantlik xossasini namoyon qildi.

Adabiyotlarda ko'rsatilishicha, xuddi shunday boshqa polifenol birikmalar, xususan flavonoidlar, 1-o-galloil-6-o-bisgalloil-2,4-valenoil- β -D-glyukoza va boshqa polifenol birikmalar yuqori antioksidantlik xossalarini namoyon qilgan (Asrarov i dr., 2015; Gayibov et al., 2019; Ho et al., 2020). Bunda o'rganilgan polifenollar mitoxondriyalarda Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonini ingibirlashi ko'rsatilgan. Ushbu polifenollar ham 10 mkM konsentratsiyagacha miqdorda Fe^{2+} /askorbat ta'sirida chaqirilgan LPO jarayonini 90% dan ortiq holatda ingibirlab, yuqori antioksidantlik xossasini namoyon qilishini ko'rsatilgan.

Polifenollar turli tabiiy oзуqa moddalari orqali organizmga tushuvchi birikmalar bo'lib, ular ayniqsa, meva va sabzavotlarda juda ko'p miqdorda uchraydi. Ular organizmning antioksidant tizimini barqarorlashtirib turadi. Aniqlanishicha, meva-sabzavot iste'mol qilgan ayollar ko'krak sutining erta davrida umumiy polifenollar miqdori va umumiy antioksidant sig'imi yuqoriligi ko'rsatilgan, lekin boshqa ko'rsatkichlarda, xususan laktatdehidrogenaza faolligida, MDA miqdorida va og'ir metallarni saqlash darajasida keskin o'zgarishlar kuzatilmaganligi aniqlangan (Poniedzialek et al., 2018). Kofe tarkibidagi polifenollarning odam plazmasi tarkibidagi lipoperoksidativ mahsulotlarning hosil bo'lishiga qarshi samarasi o'rganilganda aniqlanganki, ovqatlanishdan keyin oshqozondan postprandial MDA ni qon plazmasiga so'rilishini ingibirlashi ko'rsatilgan (Sirota et al., 2013). Aniqlanishicha, astrotsit hujayralarini 20-50 mkM miqdorda tret-

butilgidroksinon (tBHQ), resveratrol yoki kurkumin bilan ishlov berish Nrf2 (nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2 – eritroid yadro omili 2 p45-bog‘langan omil 2) yadro translokatsiyasi va NADPH-xinonoksidoreduktaza (NXOR) faolligini oshirishi ko‘rsatilgan. Agar ozuqa muhitida astrotsit hujayralari bo‘lmaganda esa ushbu birikmalar vodorod peroksid yig‘ilishini chaqirishi aniqlangan. Shu bilan birga hujayralarni glutation yoki metmioglobin bilan ishlov berganda Nrf2 translokatsiyasi va NXOR faolligi kamayishi aniqlangan. Bunda keltirilgan Nrf2 omili hujayralarning antioksidant himoya tizimini kuchaytiruvchi omil hisoblanadi (Erlank et al., 2011).

Polifenollar oshqozonda, ingichka ichakda va yo‘g‘on ichakda LPO jarayonini, organizmdagi makromolekulalarni nofermentativ glyukoza bilan bog‘lanish oxirgi mahsulotlarini va lipidlar oksidlanishining oxirgi mahsulotlarini hosil bo‘lishi va so‘rilishini hamda postprandial oksidativ stressning oldini olishi ko‘rsatilgan. Lekin polifenollarni organizmga ta‘sir mexanizmlarini o‘rganish hali oxirigacha yetmaganligi keltirilgan. Ular qonga juda kam miqdorda so‘riladi. Aniqlanishicha, polifenollar qon plazmasida nanomol miqdorda vodorod peroksidni hosil qilib, ekzogen holatda hujayra va to‘qimalarda signal omillarini faollashtirishi ko‘rsatilgan. Oziq-ovqat bilan polifenollarni iste‘mol qilish organizmning oksidlanish-qaytarilish gomeostazini tiklaydi va odam salomatligini yaxshilaydi (Kanner, 2020).

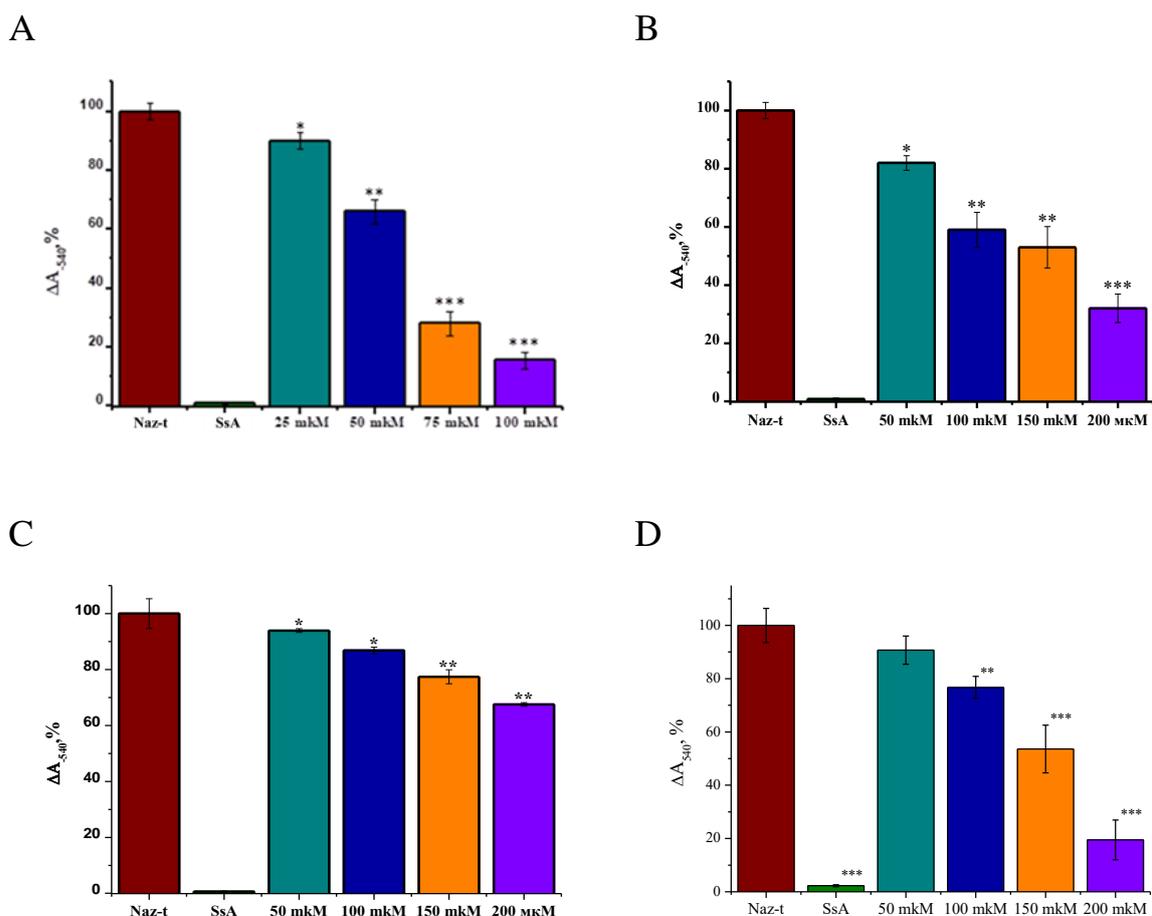
Polifenollarning jigar mitoxondriyalari megaporasiga suksinatli substratga bog‘liq holatda ta‘siri. Mitoxondriyalardagi Ca^{2+} ionlari turli funksiyalarni bajarishda, xususan ATF ni ishlab chiqarilishini va metabolizmini nazorat qilishda, hujayra signalizatsiyasini va hujayra o‘limini boshqarishda ishtirok etishi ko‘rsatilgan (Deak et al., 2015; Mammucari et al., 2018). Bundan tashqari, mitoxondriyalarning Ca^{2+} ionlariga to‘yinishi hujayra sitozolida Ca^{2+} ionlarini yig‘ilishini ta‘minlaydi.

Shu bilan birga, sitozolda Ca^{2+} ionlari miqdorining ortishi mitoxondriyalarni Ca^{2+} ionlari bilan haddan tashqari to‘yinishi hamda boshqa omillar, ya‘ni birinchi navbatda oksidativ stress, fosfat ionlarning yuqori konsentratsiyasi, adenin nukleotidlarning past konsentratsiyasi mitoxondriyalar megaporasini ochiq konformatsion holatga o‘tishiga olib keluvchi omillardan hisoblanadi. Buning natijasida mitoxondriyalar membranasi 1500 Da gacha bo‘lgan har qanday molekulani o‘tkazuvchi megaporaga aylanadi (Briston et al., 2017; Halestrap, 2009; Mammucari et al., 2018; Neginskaya et al., 2019). Mitoxondriyalar membrana potentsiali pasayadi, mitoxondriyalarda kislorod faol shakllarini ishlab chiqarilishi ortadi va ATF sintezi kamayadi va natijada apoptoz sodir bo‘ladi. Apoptozni sodir bo‘lishida ma‘lum miqdordagi sitoxrom *c* mitoxondriyalardan ajralib chiqadi, inozitol(1,4,5)trifosfat retseptori orqali Ca^{2+} ionlarini o‘tkazilishini ta‘minlaydi. Shundan so‘ng hujayra sitozolidagi yuqori Ca^{2+} miqdori hujayraning boshqa mitoxondriyalaridan sitoxrom *c* ni chiqishini ko‘paytirib, kaspaza va nukleazalarni faollashtiradi hamda apoptotik signalni kuchaytirishi ko‘rsatilgan (Boehning et al., 2003; Mammucari et al., 2018).

Suksinat-induktsiyalagan membrana potentsialiga bog‘liq elektronlarni qaytar tashilishi mitoxondriyalarni megapora ochilishiga sezgiriligini oshiradi.

Mitoxondriyalar megaporasi chaqirgan membrana potensialining depolyarizatsiyasi suksinat ta'sirida elektronlarni qaytar tashilishini ingibirlaydi. I kompleks bilan boshqariluvchi nafas jarayoni mitoxondriyalar megaporasini ochilishi bilan susayadi, biroq II kompleks bilan bog'liq substratlar ishtirokida faolligi saqlanadi va bu mitoxondriyalar matriksidan NADH siriqishi hisobiga I kompleks ta'minlovchi nafas jarayoni ingibirlanishi bilan muvofiqlashadi. Nafas zanjirining III kompleksida hosil bo'luvchi kislorod faol shakllari mitoxondriyalar megaporasi ochilishiga mitoxondriyalarni sezuvchanligini oshirmaydi. Shunday qilib, hujayraning metabolik oqimi va metabolik muhiti mitoxondriyalardagi Ca^{2+} ionlarini haddan tashqari yig'ilishiga mitoxondriyalarni funksional javobini ta'minlashi ko'rsatilgan (Briston et al., 2017).

Ma'lumki, o'simliklardan ajratib olingan biologik faol birikmalarning kimyoviy modifikatsiyasi ularning membranafaol xususiyatlarini o'zgarishi bilan kechadi. Shu sababli, tadqiqotlarimizda 2-DVG polifenolining 25, 50, 75 va 100 mkM konsentratsiyalarini mitoxondriyalar nafas zanjiri substrati suksinat (5 mM) bilan rotenon (2 mkM) ishtirokidagi inkubatsion muhitda Ca^{2+} -bog'liq SsA sezgir megaporasi holatiga ta'sirini o'rgandik (2-rasm, A). Ko'rinib turibdiki, Ca^{2+} ionlari ishtirokisiz va biologik faol birikmalar ta'sirisiz inkubatsiya muhitiga kalamush jigar mitoxondriyalari qo'shilganda hech qanday reaksiya ko'rsatmadi. Tadqiqotlarni davom ettirgan holda inkubatsiya muhitiga 10-50 mkM Ca^{2+} ionlarini qo'shish mitoxondriyalarning kuchli bo'kishini keltirib chiqardi. Bu holat mitoxondriyalar tashqi membranasining parchalanishiga, membranalararo bo'shliqdan proapoptik oqsillarning va sitoxrom *c* ning muhitga chiqishiga sabab bo'ladi (Kinnally et al., 2011; Weiss et al., 2003). Bu esa o'z navbatida hujayralarning o'limiga olib keladi. Shundan so'ng o'rganayotgan ob'ektimiz haqiqatdan ham mitoxondriyalar megaporasi ekanligini tasdiqlash uchun inkubatsion muhitga megaporaning spetsifik ingibitori hisoblangan SsA dan 1 mkM qo'shib tadqiqotlarni davom ettirdik va ushbu o'rganayotgan ob'ektimiz haqiqatdan ham mitoxondriyalar megaporasi ekanligini ko'rsatdi. Mitoxondriyalar megaporasi bo'yicha tadqiqotlarni davom ettirgan holda 2-DVG polifenolining 25 mkM konsentratsiyasi Ca^{2+} -bog'liq SsA sezgir mitoxondriyalar megaporasini $10,3 \pm 2,6$ % ga ingibirlanishi aniqlandi. Polifenolning 50 mkM konsentratsiyasi ta'sirida kalsiy ionlari chaqirgan mitoxondriyalar bo'kishini nazoartga nisbatan $34,3 \pm 4,1$ % ga ingibirlashi aniqlandi. 2-DVG polifenolining 75 mkM konsentratsiyasi ta'sirida esa mitoxondriyalardagi SsA sezgir megaporani kalsiy ionlari ishtirokida yuqori amplitudali ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $72,4 \pm 4,1$ % ga ingibirlashi ko'rsatildi. Polifenol moddaning 100 mkM konsentratsiyasi ta'sirida esa mitoxondriyalar megaporasi holatini nazoratga nisbatan $84,5 \pm 2,8$ % ga ingibirlashi aniqlandi. Bunda 2-DVG polifenolining jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi (IC_{50}) konsentratsiyasi $IC_{50} = 60,0 \pm 3,5$ mkM ni tashkil etdi.



2-rasm. 2-DVG (A), ksilopir-T (B), glyukopir-T (C) va EGKG (D) polifenollarining turli konsentratsiyalarini jigar mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog‘liq megaporasiga suksinat substratiga bog‘liq ta‘sirini. IM (mM): saxaroza – 200, KH_2PO_4 – 1, suksinat – 5, Ca^{2+} -EGTA-bufer – 0,02, HEPES – 20, tris-HCl – 20, rotenon – 0,002, pH 7,2 (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$; n=5).

Keyingi tajribalarda kalamush jigar mitoxondriyalari SsA-sezgir nospesifik Ca^{2+} -bog‘liq mitoxondriyalari megaporasiga nafas zanjiri substrati suksinat (rotenon bilan) ishtirokidagi inkubatsion muhitda polifenol ksilopir-T ning 50, 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarining ta‘sirini tadqiq etdik (2-rasm, B). Dastlab jigar mitoxondriyalari megaporasining holati xuddi 2-DVG bilan olib borilgan tajribalardagi singari induktor Ca^{2+} ionlari va blokator SsA bilan tadqiqotlar olib borildi. Ksilopir-T polifenolining 50 mkM konsentratsiyasi ta‘sirida induktor yordamida mitoxondriyalari megaporasining konformatsion ochiq holatga o‘tishini nazoratga nisbatan $18,4 \pm 2,5\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu polifenolning 100 mkM konsentratsiyasi ta‘sirida jigar mitoxondriyalari megaporasining Ca^{2+} ionlari ishtirokida yuqori amplitudali ochiq konformatsion holatga o‘tishini nazoratga nisbatan $41,3 \pm 6,0\%$ ga ingibirlashi ko‘rsatildi. Polifenolning 150 mkM konsentratsiyasi ta‘sirida esa mitoxondriyalari megaporasini nafas zanjiri substrati suksinatli muhitda induktor ishtirokidagi ochiq konformatsion holatga o‘tishini nazoratga nisbatan $46,9 \pm 7,1\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Nihoyat polifenolning 200

mkM konsentratsiyasi ta'sirida induktor Ca^{2+} ionlari ishtirokida kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini yuqori amplitudali ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $67,6 \pm 4,8\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu polifenolning jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50} = 167,6 \pm 5,2$ mkM ni tashkil etdi.

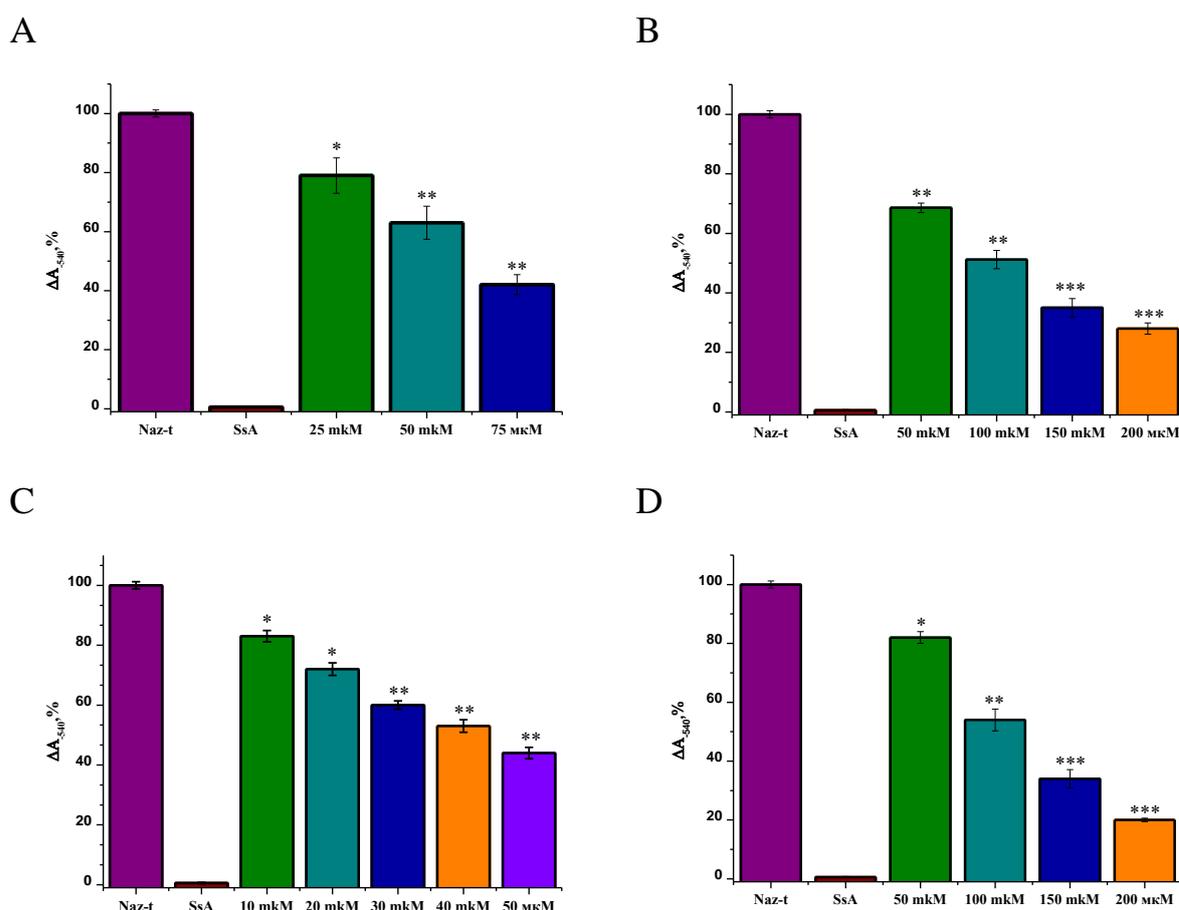
Keyingi tadqiqotlarda kalamush jigar mitoxondriyalari SsA sezgir Ca^{2+} -bog'liq mitoxondriyalar megaporasiga suksinatli (rotenon bilan) inkubatsiya muhitida polifenol glyukopir-T ning 50, 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarining ta'sirini tadqiq etdik (2-rasm, C). Olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, glyukopir-T polifenoli 50 mkM konsentratsiyada 10-50 mkM miqdordagi Ca^{2+} bilan chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishini nazoratga nisbatan $6,1 \pm 6,8\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Glyukopir-T polifenolining yuqoriroq 100 mkM konsentratsiyasi esa mitoxondriyalar megaporasini nazoratga nisbatan $13,2 \pm 1,1\%$ ga ingibirlashi ko'rsatilgan bo'lsa, ushbu polifenolning 150 va 200 mkM konsentratsiyalari ta'sirida kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini nazoratga nisbatan mos ravishda $22,6 \pm 2,5\%$ va $32,5 \pm 0,6\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ko'rinib turibdiki, glyukopir-T polifenoli yuqorida o'rganilgan ikki polifenolga nisbatan kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga juda ham sust ingibirlovchi ta'sir etishi ko'rsatildi. Shuning uchun o'rganilgan konsentratsiyalarda glyukopir-T polifenolining jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasini aniqlash imkoniyati bo'lmadi.

Keyingi olib borilgan tadqiqotlarda kalamush jigar mitoxondriyalari SsA sezgir Ca^{2+} -bog'liq mitoxondriyalar megaporasiga nafas zanjiri substrati hisoblangan suksinatli (5 mM) (rotenon - 2 mkM) inkubatsion muhitda polifenol EGKG ning 50, 100, 150 va 200 mkM konsentratsiyalarining ta'sirini tadqiq etdik (2-rasm, D). Olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, EGKG 50 mkM konsentratsiyada 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishini nazoratga nisbatan $9,3 \pm 5,3\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu polifenolning 100 mkM konsentratsiyasi esa mitoxondriyalar bo'kishini nazoratga nisbatan $23,3 \pm 4,2\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. EGKG polifenolining 150 konsentratsiyasi 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishini nazoratga nisbatan $46,4 \pm 9,0\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. EGKG ning 200 mkM konsentratsiyasi ta'sirida 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalari bo'kishini nazoratga nisbatan $80,5 \pm 7,5\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ko'rinib turibdiki, EGKG polifenoli suksinatli muhitda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini 2-DVG polifenoliga nisbatan so'stroq ingibirlashi va ksilopir-T va glyukopir-T polifenollariga nisbatan kuchliroq ingibirlashi ko'rsatildi. Shunday qilib, EGKG ning o'rganilgan konsentratsiyalarda jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50} = 152,3 \pm 5,3$ mkM ni tashkil etdi.

Polifenollarning jigar mitoxondriyalari megaporasiga glutamat-malat substratlariga bog'liq holatda ta'siri. Ma'lumki, glutamat-malat mitoxondriyalar nafas zanjiri I kompleksining NAD-bog'liq substratlari hisoblanadi. Tadqiqotlarda ko'rsatilishicha, mitoxondriyalar megaporasining yuqori konformatsion ochiq holatga o'tishi mitoxondriyalar membranasining o'tkazuvchanligiga javobgar

bo‘lib, bunda mitoxondriyalar membranasi depolyarizatsiyasi yuz beradi, mitoxondriyalardan Ca^{2+} ionlari tashqariga chiqadi. Shu bilan birga mitoxondriyalar megaporasining qisqa muddatli ochilishi fiziologik Ca^{2+} gomeostazini boshqarishda ishtirok etsa, uning uzoq muddatli ochiq holatga o‘tishi oxir-oqibat hujayra o‘limiga olib kelishi ko‘rsatilgan (Giorgio et al., 2018).

Shuning uchun tadqiqotlarda mitoxondriyalar megaporasi holatiga 2-DVG polifenolining ta‘sirini o‘rgandik. (3-rasm, A). Bunda 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan megaporaning ochilishini *in vitro* eksperimentlarda 2-DVG polifenoli 25 mkM konsentrasiya ta‘sirida nazoratga nisbatan $21,0 \pm 6,0\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Shuningdek, polifenolning 50 mkM konsentrasiyasi ta‘sirida esa mitoxondriyalar megaporasini ochilishini nazoratga nisbatan $37,0 \pm 5,6\%$ ga ingibirlashi ko‘rsatildi. Birikmaning 75 mkM konsentratsiyasi ta‘sirida esa megapora ochilishini nazoratga nisbatan $58,0 \pm 3,4\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Bundan ko‘rinib turibdiki, 2-DVG polifenolini jigar mitoxondriyalaridagi Ca^{2+} bog‘liq SsA sezgir porani konsentrasiyaga bog‘liq ravishda ingibirlash xususiyatiga ega. 2-DVG polifenolini jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentrasiyasi $IC_{50} = 65,9 \pm 5,1$ mkM ni tashkil etdi.



3-rasm. Kalamush jigari mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog‘liq megaporasiga glutamat-malat substrati ishtirokida 2-DVG(A), ksilopir-T (B), glyukopir-T (C) va EGKG (D) polifenollarining ta‘siri. IM (mM): saxaroza – 200, KH_2PO_4 – 1, glutamat - 5, malat-5, Ca^{2+} -EGTA-bufer – 0,02, HEPES – 20, tris-HCl – 20, pH 7,2 (*- $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$; n=5).

Keyingi tadqiqotlarda mitoxondriyalar megaporasini ochilishini glutamat-malat substratiga bog'liq ravishdagi holatiga navbatdagi polifenol birikmaning -ksilopir-T ning ta'siri o'rganildi (3-rasm, B). Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, ksilopir-T ning 50 mkM konsentratsiyasi ta'sirida 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan mitoxondriyalar megaporasini ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $31,4 \pm 1,6\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Polifenolning 100 mkM konsentratsiyasi ta'sirida Ca^{2+} -bog'liq SsA sezgir megaporaning ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $48,8 \pm 3,1\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Shuningdek, ksilopir-T polifenolining 150 va 200 mkM konsentratsiyalari ta'sirida esa mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan mos ravishda $65,4 \pm 3,1\%$ va $72,3 \pm 1,9\%$ ga ingibirlashi ko'rsatildi. Ko'rinib turibdiki, ksilopir-T polifenoli jigar mitoxondriyalaridagi Ca^{2+} -bog'liq megaporaga ingibirlovchi ta'sir ko'rsatadi. Ksilopir-T polifenolining jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=101,7 \pm 2,4$ mkM ni tashkil etdi.

Keyingi tajribalarda mitoxondriyalar megaporasiga glyukopir-T polifenolining ta'siri o'rganildi (3-rasm, C). Glyukopir-T polifenoli 10 mkM konsentratsiyada Ca^{2+} ionlari ta'sirida mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $17,3 \pm 1,9\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Polifenolning 20 mkM konsentratsiyasi ta'sirida esa mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $28,1 \pm 2,1\%$ ga ingibirlashi ko'rsatilgan bo'lsa, polifenolning 30 mkM konsentratsiyasi ta'sirida mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $40,2 \pm 1,4\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Shu bilan birga polifenolning 40 va 50 mkM konsentratsiyalari ta'sirida esa mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan mos ravishda $46,8 \pm 2,1\%$ va $56,1 \pm 1,9\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Glyukopir-T polifenolining jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=42,2 \pm 1,8$ mkM ni tashkil etdi.

Keyingi tajribalarda EGKG polifenolining kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga ta'sirini 50; 100; 150 va 200 mkM konsentratsiyalarda o'rganildi (3-rasm, D). Bunda polifenolning 50 mkM konsentratsiyasi ta'sirida mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $18 \pm 2\%$ ga ingibirlagan bo'lsa, EGKG ning 100 mkM konsentratsiyasi ta'sirida 10 mkM Ca^{2+} ionlari bilan chaqirilgan kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $46,1 \pm 3,7\%$ ga ingibirlashi aniqlandi. Ushbu polifenolning 150 mkM konsentratsiyasi ta'sirida esa mitoxondriyalar megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $66,3 \pm 3,1\%$ ga ingibirlashi ko'rsatildi. EGKG polifenolining 200 mkM konsentratsiyasi ta'sirida jigar mitoxondriyalari megaporasining ochiq konformatsion holatga o'tishini nazoratga nisbatan $80,4 \pm 0,6\%$ ga bloklashi aniqlandi. Shunday qilib, EGKG o'rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasini ingibirlab, yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=108,3 \pm 2,3$ mkM ni tashkil qildi.

Navbatdagi tadqiqotlarda nafas zanjiri oksidlanish substratlari – piruvat-malatli muhitda mitoxondriyalar megaporasi holatiga polifenollarning ta'siri o'rganildi. Dastlab tadqiqotlarda 2-DVG polifenolining jigar mitoxondriyalari megaporasiga ta'siri o'rganilganda, uning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=77,6\pm 4,6$ mkM ni tashkil qilishi aniqlandi. Keyingi o'rganilgan polifenol modda ksilopir-T ning jigar mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq megapora holatiga ta'sirini tekshirilganda, polifenolning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=69,1\pm 3,1$ mkM ni tashkil qildi. Shu bilan birga, glyukopir-T polifenolining kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga turli konsentratsiyalarining ta'siri tadqiq qilinganda, ushbu polifenolning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=81,2\pm 4,8$ mkM ni tashkil qilishi ko'rsatildi. Keyingi o'rganilgan polifenol birikma - EGKG 100 mkM konsentratsiyagacha miqdorda jigar mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq megaporasini ingibirlash xossasini namoyon qilgan holda, uning yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=58,1\pm 4,7$ mkMni tashkil etdi.

Demak, olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, ushbu polifenol birikmalar NAD-bog'liq substratlar – piruvat-malatli muhitda Ca^{2+} bilan chaqirilgan mitoxondriyalar megaporasining konformatsion ochiq holatga o'tishini ingibirlagan holda jigar mitoxondriyalarida sodir bo'ladigan disfunktsiyani ma'lum miqdorda oldini olishi mumkin ekanligi aniqlandi.

Bundan tashqari, keying olib borilgan tadqiqotlarda alfa-glitserofosfat substrati ishtirokida kalamush jigari mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq SsA-sezgir megapora holatiga 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG larining turli konsentratsiyalari ta'sirini ham tadqiq qilinganda, 2-DVG polifenoli o'rganilgan konsentratsiyalarda mitoxondriyalar megaporasini ingibirlagan holda, uning jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi $IC_{50}=63,9\pm 3,6$ mkM ni tashkil etdi. Shu bilan birga, keyingi polifenollar o'rganilgan konsentratsiyalarda kalamush jigari mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq SsA-sezgir megaporasini ingibirlagan holda, jigar mitoxondriyalari megaporasini yarimmaksimal ingibirlovchi konsentratsiyalari mos ravishda ksilopir-T uchun $IC_{50}=35,9\pm 3,2$ mkM ni tashkil etgan bo'lsa, glyukopir-T polifenoli uchun $IC_{50}=126,1\pm 2,1$ mkM ni tashkil etishi va EGKG uchun esa $IC_{50}=99,5\pm 5,0$ mkM ni tashkil etishi aniqlandi.

Olingan natijalardan ko'rinib turibdiki, 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari yuqori antioksidantlik faolligi bilan birga kalamush jigari mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq SsA-sezgir megaporasini ochiq konformatsion holatga o'tishini ma'lum darajada ingibirlab, o'ziga xos membrana faol xususiyatni namoyon qilishi ko'rsatildi. Ushbu holat polifenol birikmalarining sitoprotektor xususiyatidan darak beradi va kelajakda dori vositalari yaratishga fundamental asos bo'lib xizmat qiladi.

XULOSALAR:

1. 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari *in vitro* sharoitda difenilpikrilgidrazil radikaliga nisbatan yuqori antiradikallik faollikni va mitoxondriyalarda Fe^{2+} /askorbat orqali chaqirilgan lipidlarning perekisli oksidlanish

jarayonida malondialdegid hosil bo'lishini ingibirlab, yuqori antioksidantlik faollikni namoyon qilishi aniqlandi;

2. Kalamush jigar mitoxondriyalari megaporasiga 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari suksinat substratiga bog'liq holatda o'ziga xos ta'sir ko'rsatdi va bunda polifenollarning mitoxondriyalarda megaporasini ingibirlovchi samarasi 2-DVG>EGKG>ksilopir-T>glyukopir-T qatorini tashkil etishi aniqlandi, biroq glyukopir-T polifenolining samarasi juda su'st namoyon bo'ldi;

3. Kalamush jigar mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq megaporasiga glutamat-malat substratlariga bog'liq holatda 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari ingibirlovchi ta'sir ko'rsatib, ularning mitoxondriyalarda megaporasini ingibirlovchi samarasi glyukopir-T>2-DVG>ksilopir-T>EGKG qatorini tashkil etdi;

4. Kalamush jigar mitoxondriyalari Ca^{2+} -bog'liq megaporasiga piruvat-malat substratlariga bog'liq holatda 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollari o'ziga xos ingibirlovchi ta'sir ko'rsatib, bunda gallotaninlarning mitoxondriyalarda megaporasini ingibirlovchi samarasi EGKG>ksilopir-T>2-DVG>glyukopir-T qatorini tashkil etishi aniqlandi;

5. Mitoxondriyalardagi Ca^{2+} -bog'liq SsA-sezgir megaporaga 2-DVG, ksilopir-T, glyukopir-T va EGKG polifenollarining alfa-glitserofosfat substratiga bog'liq holatda ingibirlovchi ta'siri aniqlandi va bunda polifenollarning mitoxondriyalarda megaporasini ingibirlovchi faolligi ksilopir-T>2-DVG>EGKG>glyukopir-T qatorini tashkil etishi ko'rsatildi.

**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

САЙФИЕВА ХАМИДА ДЖУРАЕВНА

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ НА Ca²⁺-ЗАВИСИМЫЕ МЕГАПОРЫ МИТОХОНДРИЙ**

03.00.02 – Биофизика и радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.4.PhD/B387.

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

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

Научный руководитель:	Эргашев Нурали Аъзамович доктор биологических наук
Официальные оппоненты:	Мирхамидова Парида доктор биологических наук, профессор Файзиев Диёр Давронович доктор философии (PhD) по биологии
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174. г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@mail.ru)

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

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № «___» от _____ 2025 года).




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


Позилев Маъмуржон Комилжонович
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор


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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время потребность в лекарственных средствах, созданных на основе биологически активных веществ, выделяемых из растений, постоянно возрастает. В последние годы активно изучается влияние биологически активных веществ растений на клеточные и субклеточные процессы при различных патологиях. Одними из таких веществ являются полифенолы, которые представляют собой широко распространенные соединения в растительном мире, и на данный момент было обнаружено более 8000 их видов. Биологически активные вещества, выделяемые из растений, являются перспективными источниками для разработки эффективных фармакологических препаратов, используемых для лечения различных патологических процессов. В связи с этим важным является определение механизмов действия полифенольных соединений и оценка их фармакологических свойств. Особое внимание уделяется изучению гепатопротекторных, кардиопротекторных и цитопротекторных свойств полифенолов, а также их антиоксидантной и мембранотропной активности.

В частности, большое внимание уделяется оценке гепатопротекторных, кардиопротекторных и цитопротекторных свойств полифенольных веществ, а также определению их антиоксидантных и мембраноактивных свойств. Как известно, полифенольные вещества являются основными веществами, поддерживающими систему антиоксидантной защиты организма. Изучая механизмы внутриклеточного действия этих биологически активных веществ, можно оценить их влияние на организм. В настоящее время проводятся научные исследования по изучению влияния полифенолов на различные клеточные и субклеточные процессы.

В нашей республике большое внимание уделяется созданию лекарственных препаратов, содержащих полифенольные соединения с антиоксидантными свойствами. Разработаны современные методы выделения полифенолов из растений высокой степени чистоты. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи, такие как «...стимулирование научно-исследовательской и инновационной деятельности, создание эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений в практику». В свете этих задач изучение механизмов действия полифенолов с цитопротекторной активностью, определение их оптимальных доз и применение в лечебной практике имеет важное научно-практическое значение.

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

результативности науки по направлениям «химия» и «биология»», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В ведущих научных центрах мира изучены антиоксидантные свойства полифенольных соединений, защищающих клетки от окислительного стресса (Rudrapal et al., 2022). Как показывают доклинические испытания показали, полифенолы способны корректировать дисфункцию митохондрий печени при сахарном диабете (Porto A.D., 2021), а также восстанавливать активность аминотрансфераз в крови и функциональное состояние митохондрий печени при экспериментальном гепатите (Teixeira et al., 2019). Кроме того, было установлено, что полифенолы нейтрализуют свободные радикалы, которые оказывают вредное воздействие на биологические молекулы, такие как белки, липиды, ДНК и другие макромолекулы (Huyut et al., 2017).

В странах СНГ В.А. Тутельян и его коллеги установили, что полифенолы обладают антиаллергическим, антиканцерогенным, противовоспалительным и притововирусным действием, при этом их биологическая активность объясняется наличием гидроксильных групп в молекулах (Тутельян и др., 2022). Показана высокая антиоксидантная и противораковая активность полифенола агримониина. Этот танин активирует апоптоз, связанный с митохондриями, открывая мегалопору в раковых клетках K562 и HeLa при концентрации 10 мкМ, стимулирует сукцинат-зависимое окислительное фосфорилирование и восстанавливает 2,6-дихлорфенолиндофенольный электронный акцептор (Fedotcheva et al., 2021).

В нашей республике академиком Т.С. Саатовым и его учениками проведены исследования по влиянию полифенолов эуфорбина, пунитана и госситана при лечении экспериментального сахарного диабета. Также профессор М.И. Асраров и его ученики в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продолжают работы по изучению влияния различных полифенольных соединений на антиоксидантную систему и функциональные параметры митохондрий.

Связь диссертационного исследования с планами научных исследований научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ лаборатории молекулярной биофизики Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана по направлению «Разработка *in vitro* и *in vivo* имитационных моделей патологических состояний и заболеваний человека и животных» (2021-2024 гг).

Цель исследования заключается в том, чтобы исследовать влияния полифенольных соединений 2-ДВГ - 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозы, выделенного из растения *Plantago lanceolata L.*, ксилопира-Т

(гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид)-1-(О-β-D-ксилопиранозид) и глюкопир-Т (гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозид)-2-(О-4-D-галлоил-β-D-глюкопиранозид), выделенных из растения *Plantago major L.*, и ЭГКГ (эпигаллокатехингаллат), выделенного из *Euphorbia franchetii*, на Ca²⁺-зависимые мегапоры митохондрий печени крыс.

Задачи исследования:

определение антиоксидантных и антирадикальных свойств полифенолов (2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ) в экспериментах *in vitro*;

изучение влияния полифенолов на митохондриальную мегапору печени крыс в присутствии субстрата сукцината (ротенона);

исследование действия полифенолов на митохондриальную мегапору печени крыс в присутствии субстрата пируват-малат;

изучение влияния полифенолов на митохондриальную мегапору печени крыс в присутствии субстрата глутамат-малат;

исследование влияния полифенолов на митохондриальную мегапору печени крыс в присутствии субстрата альфа-глицерофосфата.

Объектом исследования являются взрослые крысы-самцы, митохондрии печени крыс, митохондриальная мегапора и полифенольные соединения (2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ).

Предметом исследования являются функциональные параметры митохондрий, мембраноактивные свойства полифенолов и их влияние на мегапору в зависимости от субстратов.

Методы исследования. В работе использованы методы дифференциального центрифугирования и спектрофотометрии, широко применяемые в биофизике, физиологии и биохимии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что в экспериментах *in vitro* полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ ингибируют образование МДА при низких микромолярных концентрациях и проявляют антирадикальные свойства по отношению к ДФПГ-радикалу, демонстрируя высокую антиоксидантную и антирадикальную активность;

показано, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ ингибируют конформационный открытый переход ион-зависимой мегапоры Ca²⁺ митохондрий печени крысы в присутствии ФАД-зависимых субстратов, тогда как полифенол 2-ДВГ показано, что ингибируют другие, проявили высокий ингибирующий эффект на мегапоры митохондрий по сравнению с изученными полифенолами в концентрации до 100 мкМ;

показано, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ ингибируют Ca²⁺-зависимую мегапору митохондрий печени крыс с высокой активностью в присутствии НАД-зависимых субстратами;

полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ ингибировали переход Ca²⁺-зависимой митохондриальной мегапоры печени крыс в открытое конформационное состояние, в зависимости от субстратов дыхательной цепи. При этом полифенол 2-ДВГ проявил ингибирующее действие на

митохондриальную мегапору при концентрации до 100 мкМ в присутствии различных субстратов дыхательной цепи, демонстрируя высокую мембраноактивность по сравнению с другими исследованными полифенолами;

кроме того, полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ ингибировали митохондриальную мегапору в сукцинатной среде (с ротеноном), где полифенолы 2-ДВГ и ксилопир-Т приводили к 75% ингибированию при концентрации 50 мкМ, тогда как ЭГКГ проявлял 82% ингибирование при концентрации 100 мкМ, а полифенол глюкопир-Т — 87% ингибирование при концентрации 200 мкМ, демонстрируя специфические высокие результаты.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ обладают сильными антиоксидантными и антирадикальными свойствами, что позволяет им корректировать нарушения энергетического метаболизма митохондрий при оксидативном стрессе, возникающем в результате различных патологий. Они оказывают ингибирующее воздействие на митохондриальную мегапору, взаимодействуя с НАД- и ФАД-зависимыми субстратами дыхательной цепи, что может послужить основой для разработки эффективных цитопротекторных препаратов в будущем.

Достоверность результатов исследования определяется использованием физиологических и биофизических методов исследования. При обработке полученных данных статистический анализ был выполнен с помощью компьютерной программы Origin 6.1 с учетом доверительных интервалов средних значений (по критерию Стьюдента). Доказательство полученных результатов заключается в их публикации в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в освещении механизмов воздействия полифенолов на состояние Ca^{2+} -зависимой митохондриальной мегапоры, что способствует расширению современных научных представлений о влиянии этих веществ на организм на уровне митохондрий.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выявление влияния полифенолов на функциональное состояние митохондрий печени крыс (антиоксидантные и мембраноактивные свойства) может стать основой для разработки новых цитопротекторных лекарственных средств.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов о субстрат-зависимом механизме действия полифенолов на мегапору митохондрий печени крыс, были следующие:

на основе результатов исследования мембраноактивных свойств полифенолов - гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозид)-2-(О-4-D-галлоил-β-D-глюкопиранозид) и гексагидрокси-дифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид)-1-(О-β-D-ксилопиранозид), выделенных из растения

Plantago major L., в условиях *in vitro* были использованы в прикладном проекте А-МЗ 2019-41 «Разработка технологии выращивания корня солодки для повышения продуктивности и урожайности корневой системы на засоленных почвах», в котором оценивались продуктивность и биологическая активность солодки, выращенных на засоленных почвах (справка Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан от 2 февраля 2024 года, № 4/17-4/4-1642). В результате это дало возможность описать продуктивность и химический состав в процессе разработки технологии выращивания солодки в засоленных почвах;

на основе фармакологических свойств полифенольных соединений в прикладном проекте А-МЗ 2019-41 «Разработка технологии выращивания солодки для повышения продуктивности и урожайности корневой системы на засоленных почвах» использовались для выращивания солодки, которая содержит высокие биологически активные соединения (справка Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан от 2 февраля 2024 года, № 4/17-4/4-1642). В результате были разработаны рекомендации по выбору оптимальных питательных сред;

результаты исследования ингибирования митохондриальной мегалопоры (mPTP) печени и уменьшения образования малонового диальдегида при использовании полифенола 2-ДВГ в условиях *in vitro* были использованы в проекте «The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Pmu Sukses» для выявления мембраноактивных соединений (справка Исследовательского центра молекулярной и клинической медицины Университета Гётеборга, Швеция, от 13 февраля 2023 года). Результаты позволили выделить полифенолы с эффективными цитопротекторными свойствами из растительного сырья;

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 16 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 4 статей в научных журналах, в том числе 3 статьи в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций и 1 статья в журнале, индексируемом в базе Scopus.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованных литератур. Объём диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и востребованность проведенных исследований, указано их соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, описаны цели и задачи исследования, а также его объект и предмет, рассмотрен уровень

изученности проблемы, изложена научная новизна и практические результаты работы, приведены данные о достоверности полученных результатов, их внедрении в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Механизмы действия полифенолов и современные представления о кальций-зависимой митохондриальной мегапоре»**, проведен анализ полифенолов и их влияния на организм. Также представлены современные литературные данные о митохондриальной мегапоре.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Антиоксидантное состояние митохондрий и методы исследования состояния кальций-зависимой митохондриальной мегапоре»**, представлены материалы исследования и их общая характеристика, порядок проведения экспериментов, а также использованные материалы и методы. Приведены данные об использованных растительных полифенолах - гидролизуемых танинах, таких как 2-ДВГ, ксилопир-Т, клюкопир-Т и ЭГКГ, выделенных из растений родов *Plantago* и *Euphorbia*.

В экспериментах использовались методы дифференциального центрифугирования, для оценки антирадикальной и антиоксидантной активностей спектрофотометрический метод, для измерения содержания малонового диальдегида (МДА), образующегося в процессе Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в митохондриях, состояния кальций-зависимой митохондриальной мегапоре в зависимости от дыхательных субстратов. Также описаны методы определения содержания белка в митохондриях и статистической обработки полученных данных.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Влияние полифенолов на антиоксидантную систему митохондрий печени крыс и митохондриальную мегапору в экспериментах *in vitro*»** исследованы антирадикальные свойства изучаемых полифенолов, их влияние на проницаемость митохондриальной мегапоре печени крысы.

Коррекция образования МДА с помощью полифенолов. Известно, что липиды играют ключевую роль в физиологических процессах: они необходимы для поддержания целостности мембран, служат источником энергии и сигнальными молекулами, участвуя в регуляции клеточной пролиферации, метаболизма, воспаления и апоптоза. Нарушение целостности и функций митохондрий вследствие перекисного окисления липидов (ПОЛ) связано с окислением специфического фосфолипид кардиолипина и образованием биологически активных липидов, что играет важную роль в процессах апоптоза, энергопродукции, митофагии и иммунных реакций (Xiao et al., 2017). Транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий, ионный обмен, баланс ионов Ca^{2+} , клеточный метаболизм и другие процессы тесно связаны с процессами ПОЛ, которые могут привести к их нарушениям. Кроме того, было показано, что продукты ПОЛ участвуют в регуляции транскрипции эндогенной антиоксидантной системы (Anderson et al., 2012). Клетки, окружающие адипоциты, периодически подвергаются цитотоксическому воздействию жирных кислот, которое при длительном воздействии вызывает

пермеабиллизацию циклоспорин А (ЦсА)-чувствительной внутренней мембраны митохондрий, что в свою очередь, снижает мембранный потенциал митохондрий, потребление кислорода и способности синтезировать АТФ.

Как видно из вышеизложенного, заболевания в организме могут развиваться в результате процессов ПОЛ. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию механизмов действия и антиоксидантных свойств полифенольных соединений, выделенных из растений, с целью ингибирования ПОЛ, индуцированного оксидативным стрессом, и предотвращения повреждений мембран. В связи с этим в наших исследованиях мы изучали влияние полифенолов, выделенных из растений, таких как 2-ДВГ, ксилонир-Т, гликопир-Т и ЭГКГ, на изменение уровня тиобарбитуровая кислота реактивные вещества – МДА, образующегося в митохондриях печени крыс под воздействием Fe^{2+} /аскорбата.

Известно, что Fe^{2+} /аскорбат индуцирует набухание митохондрий, в результате чего их объем увеличивается. При различных заболеваниях лабильность мембраны митохондрий возрастает, что приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий. В таких условиях наблюдается ингибирование комплекса I дыхательной цепи и суперактивация комплекса II в качестве частичной компенсации. Этот сложный дисбаланс приводит к образованию активных форм кислорода в матриксе митохондрий и цитозоле клетки, что уменьшает запасы глутатиона и усиливает процессы ПОЛ, как указано в исследованиях [Abeti et al., 2016].

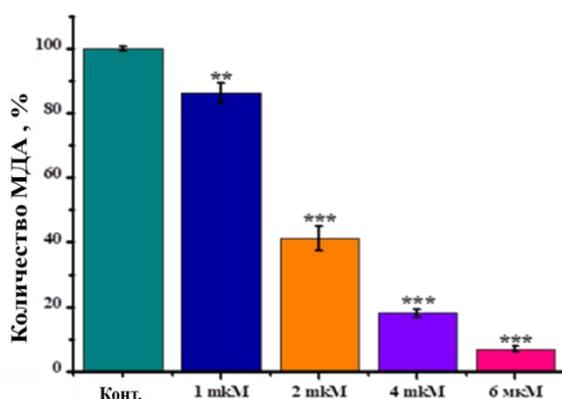
Из полученных результатов видно, что в *in vitro* экспериментах полифенол ксилонир-Т оказывает ингибирующее действие на процесс Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного образования МДА в митохондриях, при различных концентрациях (рис. 1, А). Было установлено, что ксилонир-Т при концентрации 1 мкМ ингибирует образование МДА в митохондриях печени крыс на $13,9 \pm 3,1\%$ по сравнению с контролем. При концентрациях 2, 4 и 6 мкМ этот полифенол ингибирует процесс ПОЛ и образование МДА соответственно на $58,8 \pm 3,9\%$, $81,9 \pm 1,2\%$ и $93,1 \pm 0,8\%$ по сравнению с контролем.

В последующих исследованиях изучалось влияние различных концентраций полифенола гликопир-Т на образование МДА в митохондриях печени крыс при индукции Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного ПОЛ (рис. 1, Б). Результаты показали, что гликопир-Т при концентрации 1 мкМ снижает образование МДА на $19,0 \pm 2,2\%$ по сравнению с контролем. При концентрации 2 мкМ было выявлено ингибирование образования МДА до $51,8 \pm 2,1\%$. Также при концентрациях 4 и 6 мкМ полифенол ингибировал образование МДА в процессе ПОЛ в митохондриях на $79,4 \pm 1,7\%$ и $91,0 \pm 0,7\%$ соответственно по сравнению с контролем. Эти данные подтверждают, что гликопир-Т также обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

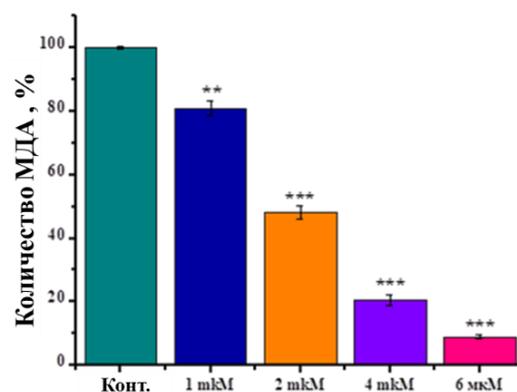
В последующих экспериментах было изучено влияние полифенола 2-ДВГ на образования МДА в процессе ПОЛ в митохондриях, вызванный индуктором Fe^{2+} /аскорбатом (рис. 1, С). Полученные данные показали, что полифенол 2-ДВГ при концентрации 1 мкМ ингибирует Fe^{2+} /аскорбат-индуцированный ПОЛ, на $25,0 \pm 2,8\%$. При концентрации 2 мкМ

ингибирование составило $50,0 \pm 2,1\%$, при 3 мкМ – $60,0 \pm 1,9\%$, и при 4 мкМ концентрации ингибирование достигло $75,0 \pm 1,8\%$. Наконец, при концентрации 5 мкМ 2-ДВГ проявил выраженные антиоксидантные свойства, ингибируя процесс Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного ПОЛ, на $85,0 \pm 1,1\%$. Эти результаты указывают на высокую антиоксидантную активность данного полифенола.

А



Б



С

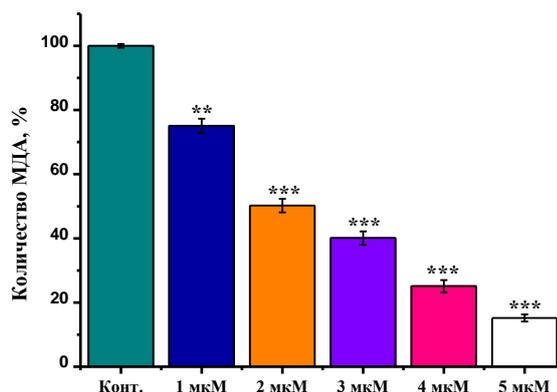


Рис. 1. Влияние полифенолов ксилопир-Т (А), глюкопир-Т (Б) и 2-ДВГ (С) на образование МДА в процессе Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного ПОЛ в митохондриях. Примечание: по оси ординат показана степень ингибирования образования МДА в митохондриях под действием Fe^{2+} /аскорбата, по оси абсцисс – использованная концентрации полифенолов. СИ – 125 мМ КСl, 10 мМ трис-НСl, рН 7,4 (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$; $n=5$).

Согласно литературным данным, аналогичные полифенольные соединения, в частности флавоноиды и гидролизуемые танины, такие как 1-О-галлоил-6-О-бисгаллоил-2,4-валеноил- β -D-глюкоза, продемонстрировали высокую антиоксидантную активность (Асраров и др., 2015; Gayibov et al., 2019; Но et al., 2020). В исследованиях показано, что полифенолы ингибируют Fe^{2+} /аскорбат-индуцированную ПОЛ в митохондриях. Установлено, что

указанные полифенолы при концентрации до 10 мкМ ингибируют ПОЛ на более чем 90%, проявляя высокие антиоксидантные свойства.

Полифенолы — это соединения, поступающие в организм с пищей, особенно в большом количестве содержащиеся во фруктах и овощах. Они стабилизируют антиоксидантную систему организма. Исследования показывают, что женщины, употребляющие фрукты и овощи, имеют более высокий общий уровень полифенолов и антиоксидантную емкость в грудном молоке, хотя значительных изменений в активности лактатдегидрогеназы, содержании МДА и уровнях тяжелых металлов не наблюдалось (Poniedziałek et al., 2018). При изучении влияния полифенолов из кофе на образование липопероксидных продуктов в плазме было установлено, что они ингибируют постпрандиальное всасывание МДА из желудка в кровь после приема пищи (Sirota et al., 2013). Обработка астроцитов трет-бутилгидрохиноном (tBHQ), ресвератролом или куркумином в концентрациях 20-50 мкМ увеличивала транслокацию Nrf2 (nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2) в ядро и активировала NADPH-хиноноксидоредуктазу (NQO1), в то время как в отсутствие астроцитов данные соединения вызывали накопление пероксида водорода. Вместе с тем, при обработке клеток глутатионом или метмиоглобином было выявлено снижение транслокации Nrf2 и активности NQO1. При этом указанный фактор Nrf2 является важным элементом, усиливающим антиоксидантную защиту клеток (Erlank et al., 2011).

Показано, что полифенолы ингибируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в желудке, тонком и толстом кишечнике, предотвращают образование и абсорбцию конечных продуктов неферментативного гликирования макромолекул и конечных продуктов окисления липидов в организме, а также снижают постпрандиальный окислительный стресс. Однако механизмы воздействия полифенолов на организм до сих пор не изучены полностью. Установлено, что полифенолы всасываются в кровь в крайне малых количествах. В плазме крови они в наномолярных концентрациях могут вырабатывать перекись водорода, которая экзогенно активирует сигнальные факторы в клетках и тканях. Потребление полифенолов с пищей способствует восстановлению окислительно-восстановительного гомеостаза организма и улучшению здоровья человека (Kanner, 2020).

Влияние полифенолов на митохондриальную меганору печени в присутствии субстрата сукцината с ротеноном. Показано, что ионы Ca^{2+} в митохондриях участвуют в выполнении различных функций, в частности в контроле выработки АТФ и метаболических процессов, регуляции клеточной сигнализации и клеточной смерти (Deak et al., 2015; Mammucari et al., 2018). Кроме того, насыщение митохондрий ионами Ca^{2+} способствует накоплению ионов Ca^{2+} в цитозоле клеток.

Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле, чрезмерное насыщение митохондрий Ca^{2+} , а также другие факторы, такие как оксидативный стресс, высокая концентрация фосфатных ионов и низкая концентрация адениновых нуклеотидов, являются триггерами для перехода митохондриальной меганоры

в открытую конформацию. В результате этого мембрана митохондрий превращается в мегапору, пропускающую молекулы размером до 1500 Да (Briston et al., 2017; Halestrap, 2009; Mammucari et al., 2018; Neginskaya et al., 2019). В результате снижается мембранный потенциал митохондрий, увеличивается образование активных форм кислорода, уменьшается синтез АТФ, что в конечном итоге приводит к апоптозу. В процессе апоптоза часть цитохрома *c* выходит из митохондрий и способствует транспорту Ca^{2+} через рецепторы инозитол (1,4,5)-трифосфата. После этого высокая концентрация Ca^{2+} в цитозоле активирует высвобождение цитохрома *c* из других митохондрий, что усиливает апоптотический сигнал за счет активации каспаз и нуклеаз (Boehning et al., 2003; Mammucari et al., 2018).

Сукцинат-индуцированный мембранный потенциал-зависимый обратный транспорт электронов увеличивает чувствительность митохондрий к открытию мегапоры. Деполяризация мембранного потенциала митохондрий, вызванная сукцинатом, ингибирует обратный перенос электронов. Процесс дыхания, регулируемый комплексом I, ослабевает при открытии мегапоры митохондрий, однако активность сохраняется при участии субстратов, связанных с комплексом II, что согласуется с ингибированием дыхательного процесса, обеспечиваемого комплексом I за счет утечки NADH из матрикса митохондрий. Активные формы кислорода, образующиеся в комплексе III дыхательной цепи, не повышают чувствительность митохондрий к открытию мегапоры. Таким образом, метаболический поток и метаболическая среда клетки обеспечивают функциональный ответ митохондрий на чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} (Briston et al., 2017).

Известно, что химическая модификация биологически активных соединений, выделенных из растений, сопровождается изменением их мембраноактивных свойств. Поэтому в наших исследованиях мы изучили влияние полифенола 2-ДВГ в концентрациях 25, 50, 75 и 100 мкМ на состояние Ca^{2+} -чувствительной мегапоры, подверженной воздействию субстрата дыхательной цепи митохондрий – сукцинат (5 мМ) с ротеноном (2 мкМ) в инкубационной среде (рис. 2, А). Как видно, при отсутствии ионов Ca^{2+} и биологически активных соединений, добавление митохондрий печени крыс в инкубационную среду не вызывало никаких реакций (в рисунке не показано). Добавление ионов Ca^{2+} в количестве 10-50 мкМ в инкубационную среду привело к сильному набуханию митохондрий. Это состояние стало причиной разрушения внешней мембраны митохондрий и выхода проапоптотических белков и цитохрома *c* из межмембранного пространства в среду (Kinnally et al., 2011; Weiss et al., 2003).

Это, в свою очередь, привело к гибели клеток. Для подтверждения того, что исследуемый объект действительно является митохондриальной мегапорой, мы добавили в инкубационную среду 1 мкМ ЦсА, специфического ингибитора мегапоры, и продолжили эксперименты. Полученные результаты подтвердили, что объектом нашего исследования действительно является митохондриальная мегапора. В дальнейших экспериментах было показано, что концентрация полифенола 2-ДВГ в 25 мкМ ингибировала Ca^{2+} -зависимую

ЦсА-чувствительную мегاپору митохондрий на $10,3 \pm 2,6\%$. Концентрация полифенола 50 мкМ ингибировала поглощение кальция митохондриями на $34,3 \pm 4,1\%$. Концентрация 75 мкМ ингибировала переход мегاپоры в открытое конформационное состояние на $72,4 \pm 4,1\%$, а при концентрации 100 мкМ ингибирование составило $84,5 \pm 2,8\%$. Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) для 2-ДВГ составила $IC_{50} = 60,0 \pm 3,5\%$ мкМ.

В дальнейших экспериментах было исследовано влияние ксилонир-Т на ЦсА-чувствительную Ca^{2+} -зависимую мегاپору митохондрий печени крысы при различных концентрациях (50, 100, 150 и 200 мкМ) в условиях инкубации с сукцинатом (+ ротеноном) (рис. 2, Б). Первоначально состояние мегاپоры митохондрий печени было изучено с помощью индуктора ионов Ca^{2+} и блокатора ЦсА, как и в экспериментах с 2-ДВГ.

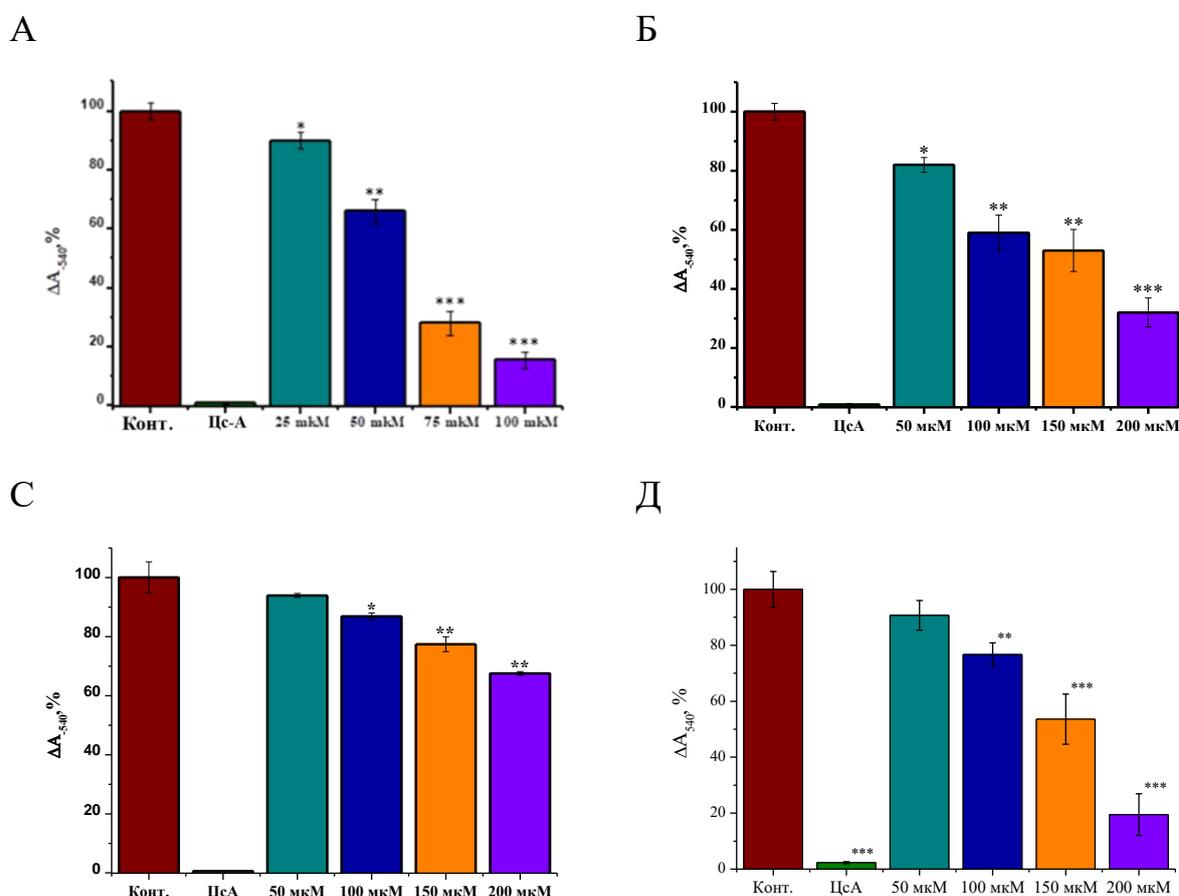


Рис. 2. Влияние различных концентраций полифенолов 2-ДВГ (А), ксилонир-Т (Б), глюкопир-Т (С) и ЭГКГ (Д) на Ca^{2+} -зависимую митохондриальную мегапору печени, в присутствии субстрата сукцината с ротеноном. СИ (в мМ): сахароза – 200, KH_2PO_4 – 1, сукцинат – 5, Ca^{2+} -ЭГТА-буфер – 0,02, НЕРЕС – 20, трис-НСl – 20, ротенон – 0,002, рН 7,2 (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, * - $P < 0,001$; n=5).**

При влиянии 50 мкМ полифенола ксилонир-Т было установлено, что переход митохондриальных мегачанов в конформационно открытое состояние под действием индуктора мегачанов ионов Ca^{2+} ингибируется на $18,4 \pm 2,5\%$ по сравнению с контролем. Под воздействием этого полифенола в концентрации

100 мкМ было показано, что переход мегпоры митохондрий печени в высокоамплитудное открытое конформационное состояние в присутствии ионов Ca^{2+} ингибируется на $41,3 \pm 6,0\%$ по сравнению с контролем. Под воздействием 150 мкМ концентрации полифенола установлено, что переход митохондриальной мегпоры в открытое конформационное состояние при наличии индуктора с дыхательным субстратом – сукцинатом ингибируется на $46,9 \pm 7,1\%$ по сравнению с контролем.

Наконец, под воздействием 200 мкМ концентрации полифенола было обнаружено, что в присутствии ионов Ca^{2+} переход мегпоры митохондрий печени крысы в высокоамплитудное открытое конформационное состояние ингибируется на $67,6 \pm 4,8\%$ по сравнению с контролем. Полумаксимальная ингибирующая концентрация данного полифенола для мегпоры митохондрий печени крысы составляла $IC_{50} = 167,6 \pm 5,2\%$ мкМ.

В следующих исследованиях изучали влияние полифенола глюкопир-Т в концентрациях 50, 100, 150 и 200 мкМ на ЦсА-чувствительную Ca^{2+} зависимую митохондриальную мегпору печени крысы в инкубационной среде с сукцинатом (+ ротеноном) (рис. 2, С). Полученные результаты показывают, что полифенол глюкопир-Т в концентрации 50 мкМ ингибирует набухание митохондрий печени крыс, индуцированное Ca^{2+} в количестве 10-50 мкМ, на $6,1 \pm 6,8\%$ по сравнению с контролем. Полифенол глюкопир-Т в более высокой 100 мкМ концентрации ингибирует митохондриальные мегпоры на $13,2 \pm 1,1\%$ по сравнению с контролем, в то время как концентрации 150 и 200 мкМ ингибируют мегпоры печени крыс на $22,6 \pm 2,5\%$ и $32,5 \pm 0,6\%$ соответственно по сравнению с контролем.

Очевидно, что полифенол глюкопир-Т оказывает гораздо более слабое ингибирующее действие на мегпоры митохондрий печени крыс по сравнению с двумя вышеизученными полифенолами. Поэтому не удалось определить полумаксимальную ингибирующую концентрацию полифенола глюкопир-Т в изученных концентрациях.

В последующих экспериментах изучали влияние полифенола ЭГКГ в концентрациях 50, 100, 150 и 200 мкМ в инкубационной среде, содержащей дыхательного субстрата – сукцината (5 мМ) (с ротеноном – 2 мкМ) на Ca^{2+} -зависимые митохондриальные мегпоры печени крыс (рис. 2, Д). Из полученных результатов видно, что ЭГКГ в концентрации 50 мкМ ингибирует набухание митохондрий печени крыс, вызванный 10 мкМ ионами Ca^{2+} на $9,3 \pm 5,3\%$ по сравнению с контролем. В 100 мкМ концентрации этого полифенола ингибировала набухание митохондрий на $23,3 \pm 4,2\%$ по сравнению с контролем. Установлено, что 150 мкМ концентрации полифенола ЭГКГ ингибировала набухание митохондрий печени крыс, индуцированное 10 мкМ ионами Ca^{2+} , на $46,4 \pm 9,0\%$ по сравнению с контролем. При влиянии ЭГКГ в концентрации 200 мкМ набухание митохондрии печени крыс, индуцированные 10 мкМ ионами Ca^{2+} , ингибировались на $80,5 \pm 7,5\%$ по сравнению с контролем. Полумаксимальная ингибирующая концентрация ЭГКГ на мегпоры митохондрий печени в изученных концентрациях составляла $IC_{50} = 152,3 \pm 0,3$ мкМ. Из полученных данных видно, что полифенол

ЭГКГ ингибирует мегалпоры митохондрий печени крысы в сукцинатном среде слабо, чем полифенол 2-ДВГ, и сильнее, чем полифенолы ксилопир-Т и глюкопир-Т.

Влияние полифенольных соединений на мегалпоры митохондрий печени в состоянии, зависящем от глутамат-малатных субстратов. Известно, что глутамат-малат являются НАД-зависимыми субстратами дыхательной цепи I комплекса митохондрий. В исследованиях показано, что переход мегалпор митохондрий в высококонформационное открытое состояние отвечает за проницаемость мембраны митохондрий, при этом происходит деполяризация мембраны митохондрий, и ионы Ca^{2+} выходят из митохондрий. В то же время кратковременное открытие мегалпор митохондрий участвует в регуляции физиологического Ca^{2+} гомеостаза, в то время как его длительное открытое состояние в конечном итоге приводит к клеточной смерти (Giorgio et al., 2018).

В связи с этим в своих исследованиях мы изучили влияние полифенола 2-ДВГ на состояние мегалпоры митохондрий (рис. 3, А). Было установлено, что открытие мегалпоры митохондрий, индуцированных ионами Ca^{2+} (10 мкМ), в *in vitro* экспериментах при влиянии 25 мкМ полифенола 2-ДВГ было ингибировано на $21,0 \pm 6,0\%$ по сравнению с контролем. Кроме того, при влиянии концентрации полифенола 50 мкМ открытие мегалпоры митохондрий было ингибировано на $37,0 \pm 5,6\%$ по сравнению с контролем. Установлено, что при влиянии 75 мкМ концентрации полифенола ингибируется открытия мегалпоры митохондрий на $58,0 \pm 3,4\%$ по сравнению с контролем. Результаты показывают, что полифенол 2-ДВГ оказывает концентрационно-зависимое ингибирование Ca^{2+} -зависимой ЦсА-чувствительной мегалпоры митохондрий печени крысы. Полумаксимальная ингибирующая концентрация полифенола 2-ДВГ на мегалпоры митохондрий печени составляла $\text{IC}_{50} = 65,9 \pm 5,1$ мкМ.

В последующих исследованиях было изучено влияние очередного полифенольного соединения – ксилопир-Т на мегалпоры митохондрий в зависимости от субстратов глутамат-малат (рис. 3, Б). Полученные результаты показали, что при влиянии 50 мкМ концентрации ксилопир-Т ингибирует переход мегалпоры митохондрий в открытое конформационное состояние, индуцированный 10 мкМ ионами Ca^{2+} на $31,4 \pm 1,6\%$ по сравнению с контролем. Также установлено, что при влиянии 100 мкМ концентрации полифенола ингибирует Ca^{2+} -зависимой ЦсА-чувствительной мегалпоры митохондрий конформационно открытое состояние на $48,8 \pm 3,1\%$ по сравнению с контролем. Также при влиянии 150 и 200 мкМ концентрациях полифенола ксилопир-Т ингибировал переход мегалпоры митохондрий в открытое конформационное состояние на $65,4 \pm 3,1\%$ и $72,3 \pm 1,9\%$ соответственно по сравнению с контролем. Таким образом, полифенол ксилопир-Т оказывает ингибирующее действие на Ca^{2+} -зависимую мегалпору митохондрий печени. Полумаксимальная ингибирующая концентрация полифенола ксилопир-Т на мегалпоры митохондрий печени составляла $\text{IC}_{50} = 101,7 \pm 2,4$ мкМ.

В следующих экспериментах было исследовано влияние полифенола глюкопир-Т на мегалпору митохондрий (рис. 3, С). Полифенол глюкопир-Т в

10 мкМ концентрации ингибировал переход митохондриальной мегапоры в открытое конформационное состояние, вызванного ионами Ca^{2+} , на $17,3 \pm 1,9\%$ по сравнению с контролем. Показано, что при влиянии 20 мкМ концентраций полифенола ингибировал переход мегапоры митохондрий в открытое конформационное состояние на $28,1 \pm 2,1\%$ по сравнению с контролем, тогда как при влиянии 30 мкМ концентрации полифенола ингибировал переход митохондриальной мегапоры в открытое конформационное состояние на $40,2 \pm 1,4\%$ по сравнению с контролем. Также установлено, что при влиянии 40 и 50 мкМ концентраций полифенола ингибировал переход мегапоры митохондрий в открытое конформационное состояние на $46,8 \pm 2,1\%$ и $56,1 \pm 1,9\%$ соответственно по сравнению с контролем. Полумаксимальная ингибирующая концентрация полифенола глюкопир-Т на мегапоры митохондрий печени составляла $IC_{50} = 42,2 \pm 1,8$ мкМ.

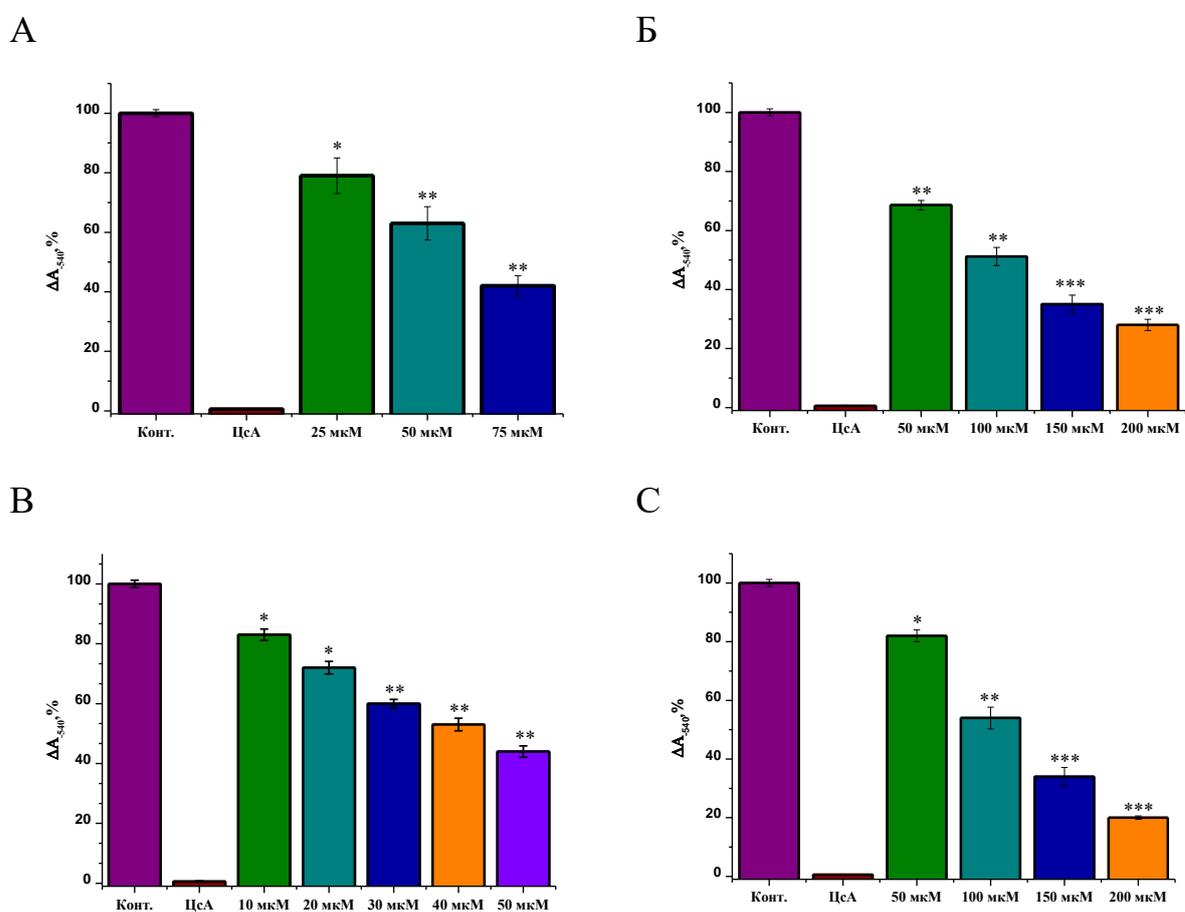


Рис. 3. Влияние полифенолов 2-ДВГ (А), ксилопир-Т (Б), глюкопир-Т (В) и ЭГКГ (С) на Ca^{2+} -зависимые мегапоры митохондрий печени крысы с субстратом глутамат-малат. СИ (в мМ): сахараза – 200, KH_2PO_4 – 1, глутамат – 5, малат-5, Ca^{2+} -ЭГТА-буфер – 0,02, НЕРЕС – 20, трис-НСI – 20, рН 7,2 (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$; $n=5$).

В следующих экспериментах было изучено влияние полифенола ЭГКГ на митохондриальную мегапору печени крысы при концентрациях 50; 100; 150 и 200 мкМ (рис. 3, Д). Установлено, что при воздействии концентрации полифенола 50 мкМ ингибировали переход в открытое конформационное

состояние митохондриальной мегапоры на $18 \pm 2\%$ по сравнению с контролем, а при воздействии 100 мкМ ЭГКГ ингибирование перехода митохондриальной мегапоры печени, вызванного 10 мкМ ионами Ca^{2+} , составило $46,1 \pm 3,7\%$ по сравнению с контролем. При воздействии 150 мкМ концентрации данного полифенола ингибирование перехода мегапоры в открытое конформационное состояние составило $66,3 \pm 3,1\%$ по сравнению с контролем. При воздействии 200 мкМ ЭГКГ было установлено, что переход в открытое конформационное состояние митохондриальной мегапоры печени ингибируются на $80,4 \pm 0,6\%$ по сравнению с контролем.

Таким образом, ЭГКГ ингибирует митохондриальную мегапору печени крысы при изученных концентрациях, причем полумаксимальная ингибирующая концентрация составляет $IC_{50} = 108,3 \pm 2,3$ мкМ.

В последующих исследованиях изучалось влияние полифенолов на состояние мегапоры митохондрий в пируват-малатной среде. При изучении влияния полифенола 2-ДВГ на мегапоры митохондрий печени в первых исследованиях было установлено, что его полумаксимальная ингибирующая концентрация составляет $IC_{50} = 77,6 \pm 4,6$ мкМ. При исследовании влияния следующего изученного полифенольного вещества ксилопир-Т на Ca^{2+} -зависимое состояние мегапор митохондрий печени полумаксимальная ингибирующая концентрация полифенола составила $IC_{50} = 69,1 \pm 3,1$ мкМ. В то же время при исследовании влияния различных концентраций полифенола глюкопир-Т на мегапоры митохондрий печени крыс было показано, что полумаксимальная ингибирующая концентрация этого полифенола составляет $IC_{50} = 81,2 \pm 4,8$ мкМ. Следующее изученное полифенольное соединение - ЭГКГ проявило свойство ингибировать Ca^{2+} -зависимую мегапору митохондрий печени в концентрации до 100 мкМ, его полумаксимальная ингибирующая концентрация составила $IC_{50} = 58,1 \pm 4,7$ мкМ.

Таким образом, полученные результаты показывают, что эти полифенольные соединения могут в определенной степени предотвращать дисфункцию, возникающую в митохондриях печени, ингибируя конформационное открытое состояние митохондриальной мегапоры, индуцированное НАД-зависимыми субстратами - пируват-малатом в среде Ca^{2+} .

Кроме того, в последующих исследованиях также было выявлено влияние различных концентраций 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ на Ca^{2+} -зависимое ЦсА-чувствительное состояние мегапор митохондрий печени крысы в присутствии альфа-глицерофосфатного субстрата. Исследовали полифенол ДВГ ингибировал митохондриальную мегапору в изученных концентрациях, ее митохондрии печени. Полумаксимальная ингибирующая концентрация мегапорина составила $IC_{50} = 63,9 \pm 3,6$ мкМ. В то же время следующие полифенолы ингибировали Ca^{2+} -зависимую SsA-чувствительную мегапору митохондрий печени крысы в изученных концентрациях, а полумаксимальная ингибирующая концентрация митохондриальной мегапоры печени составляла $IC_{50} = 35,9 \pm 3,2$ мкМ для ксилопир-Т $IC_{50} = 126,1 \pm 2,1$ мкМ для полифенола глюкопир-Т и $IC_{50} = 99,5 \pm 5,0$ мкМ для ЭГКГ.

Полученные результаты показывают, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ обладают высокой антиоксидантной активностью и в определенной степени ингибируют переход Ca^{2+} -зависимой ЦсА-чувствительной мегاپоры в открытое конформационное состояние митохондрий печени крысы. Было показано, что он проявляет специфические мембраноактивные свойства. Это свидетельствует о цитопротекторных свойствах полифенольных соединений и является фундаментальной основой для возможности создания лекарственных препаратов.

Кроме того, была изучена антирадикальная активность полифенолов 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ по радикалам дифенилпикрилгидразила.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ в экспериментах *in vitro* проявляют высокую антирадикальную активность по сравнению с радикалом дифенилпикрилгидразила и высокую антиоксидантную активность, ингибируя образование малонового диальдегида - продукта Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного перекисного окисления липидов митохондрий.

2. Установлено, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ оказывают специфическое влияние на мегاپору митохондрий печени крысы в зависимости от присутствия субстрата сукцината. Ингибирующее действие полифенолов на митохондриальные мегاپоры составлял следующий ряд: 2-ДВГ > ЭГКГ > ксилопир-Т > глюкопир-Т, при этом эффект глюкопир-Т оказался слабо выраженным.

3. Показано, что полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ оказывают ингибирующее действие на Ca^{2+} -зависимую мегاپору митохондрий печени крысы в присутствии субстрата глутамат-малата, их ингибирующий эффект на митохондриальные мегاپоры составлял следующий ряд: глюкопир-Т > 2-ДВГ > ксилопир-Т > ЭГКГ.

4. Полифенолы 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ в условиях присутствия субстрата пируват-малат оказали специфическое ингибирующее действие на Ca^{2+} -зависимую мегاپору митохондрий печени крысы. При этом ингибирующая активность галлотанинов на митохондриальные мегاپоры была в следующем порядке: ЭГКГ > ксилопир-Т > 2-ДВГ > глюкопир-Т.

5. Установлено альфа-глицерофосфат-зависимое ингибирующее действие полифенолов 2-ДВГ, ксилопир-Т, глюкопир-Т и ЭГКГ на Ca^{2+} -зависимую ЦсА-чувствительную мегاپору митохондрий. При этом ингибирующая активность полифенолов на митохондриальные мегاپоры была в следующем порядке: ксилопир-Т > 2-ДВГ > ЭГКГ > глюкопир-Т.

**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

SAYFIEVA KHAMIDA DJURAEVNA

**THE MECHANISM OF ACTION OF SOME POLYPHENOLIC
COMPOUNDS ON Ca²⁺-DEPENDENT MITOCHONDRIAL MEGAPORES**

03.00.02 – Biophysics and radiobiology

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor of philosophy (PhD) of biological sciences**

Tashkent - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2024.4.PhD/В387.

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

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

Научный руководитель:

Эргашев Нурали Аъзамович
доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Мирхамидова Парида
доктор биологических наук, профессор

Файзиев Диёр Давронович
доктор философии (PhD) по биологии

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174. г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru; mamurjon2281@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; mamurjon2281@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан: « ____ » _____ 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № « ____ » от _____ 2025 года).




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


Позилев Маъмуржон Комилжонович
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор


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

INTRODUCTION (Abstract of PhD Dissertation)

The aim of the research is to study the effect of polyphenolic compounds, including 2-DVG isolated from *Plantago lanceolata* L., xylopyr-T and glucopyr-T isolated from *Plantago major* L., and epigallocatechin gallate (EGCG) isolated from *Euphorbia franchetii*, on the functions of rat liver mitochondria associated with Ca²⁺-dependent processes.

The objects of the research include mature male rats, rat liver mitochondria, mitochondrial megapores, and polyphenolic compounds (2-DVG, xylopyr-T, glucopyr-T, and EGCG).

The scientific novelty of the research work is as follows:

it was established that in vitro experiments, polyphenols 2-DVG, xylopyr-T, glycopyr-T and EGCG inhibit the formation of MDA at low micromolar concentrations and exhibit antiradical properties with respect to the DPPH radical, demonstrating high antioxidant and antiradical activity;

it was shown that polyphenols 2-DVG, xylopyr-T, glucopyr-T and EGCG inhibit the conformational open transition of the ion-dependent megapore of Ca²⁺ in rat liver mitochondria in the presence of FAD-dependent substrates, while polyphenol 2-DVG was shown to inhibit others, showed a high inhibitory effect on mitochondrial megapores compared to the studied polyphenols at a concentration of up to 100 μM;

it was shown that polyphenols 2-DVG, xylopyr-T, glucopyr-T and EGCG polyphenolic substances inhibit the Ca²⁺-dependent megapore of rat liver mitochondria with high activity in the presence of NAD-dependent substrates;

polyphenols 2-DVG, xylopyr-T, glycopyr-T and EGCG inhibited the transition of the Ca²⁺-dependent mitochondrial megapore of rat liver to the open conformational state, depending on the substrates of the respiratory chain. At the same time, the polyphenol 2-DVG showed an inhibitory effect on the mitochondrial megapore at a concentration of up to 100 μM in the presence of various substrates of the respiratory chain, demonstrating high membrane activity compared to other studied polyphenols;

in addition, polyphenols 2-DVG, xylopyr-T, glucopyr-T and EGCG inhibited mitochondrial megapore in succinate medium (with rotenone), where polyphenols 2-DVG and xylopyr-T showed 75% inhibition at 50 μM concentration, while EGCG showed 82% inhibition at 100 μM concentration and polyphenol glycopyr-T showed 87% inhibition at 200 μM concentration, demonstrating specific high results.

Implementation of the research results: Based on scientific findings regarding the correction of substrate-dependent mitochondrial dysfunction in rat liver, the following conclusions were drawn:

polyphenols such as hexahydroxydiphenol-1-(O-β-D-glucopyranoside)-2-(O-4-D-galloyl-β-D-glucopyranoside) and hexahydroxydiphenol-1-(O-2-O-galloyl-β-D-glucopyranoside)-1-(O-β-D-xylopyranoside), isolated from *Plantago major* L., were used in project A-MZ 2019-41, "Development of Technology for Growing Licorice Root to Increase Productivity and Yield on Saline Soils" (Ministry of Higher Education, Science and Innovation, Republic of Uzbekistan, February 2,

2024, №. 4/17-4/4-1642). This allowed assessment of productivity and biological activity of licorice grown on saline soils, enabling description of productivity and chemical composition during the development of growth technology;

based on the pharmacological properties of polyphenolic compounds, bioactive compounds were used to improve storage conditions for sweet root in project A-MZ 2019-41 (Ministry of Higher Education, Science and Innovation, Republic of Uzbekistan, February 2, 2024, №. 4/17-4/4-1642). As a result, recommendations were developed for selecting optimal nutrient media;

polyphenol 2-DWG demonstrated an inhibitory effect on liver mitochondrial megapores (mPTP) in vitro and reduced malondialdehyde formation. This finding was used in the project “Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses” to identify membrane-active compounds (Research Center for Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, Sweden, February 13, 2023). The results allowed the isolation of polyphenols with effective cytoprotective properties from plant materials.

Structure and Volume of the Dissertation: The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, and a list of references, with a total volume of 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. Регуляция митохондриальной мегапоры печени крыс некоторыми полифенольными соединениям // Узбекский биологический журнал. – 2021. – № 2. – С.3-6. (03.00.00; №5)

2. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. 2-ДВГ ва ЭГКГ полифеолларининг каламуш жигари митохондриялари мегапорасига глутамат-малат субстратига боғлиқ таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакалогия. – 2023. – № 1. – Б. 214-221. (03.00.00; №7)

Effect of polyphenols isolated from *Plantago major* L. and *Plantago lanceolata* L. on mitochondrial permeability transition pore in rat liver // Trends in Sciences. – 2024 – V.21 (7). – P. 1-7. (Scopus CiteScore-1,2)

4. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Маҳмудов Р.Р., Комилов Э.Ж., Асраров М.И. Айрим полифенол бирикмаларнинг жигар митохондрияларида липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири // Инфекция, иммунитет ва фармакалогия. – 2020. – № 4. – Б. 122-128. (03.00.00; №7)

II бўлим (II часть; II part)

5. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Йўлдошев Б., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. Влияние некоторых танинов на митохондриальную мегапору печени крыс // Universum: химия и биология (Россия). – 2021. – №5(83). – С. 54-58.

6. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Исамухамедова Д.Р., Гайибов У.Г., Рахимов Р.Н., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. Антирадикальная активность некоторых гидролизуемых таннинов // Universum: химия и биология (Россия). – 2023. – №7(109). – С. 23-28.

7. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Маҳмудов Р.Р., Комилов Э.Ж. Гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-Глюкопиранозид)-2-(О-4-D-Галлоил-β-D-Глюкопиранозид) ни жигар митохондрияларида липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020” илмий конференция материаллари. – Тошкент. – 2020. – Б. 134-135.

8. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Комилов Э.Ж. Влияние Полифенола эпигаллокатехингаллат на состояние митохондриальной Мегапоры печени крыс // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020” илмий конференция материаллари. – Тошкент. 2020. – Б. 135.

9. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Бабаева С., Маҳмудов Р.Р. 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозанинг жигар митохондриялари ўтказувчан порасига таъсири // “Биофизика ва биокимё

муаммолари – 2020” илмий конференция материаллари. – Тошкент. –2020.– Б. 167.

10. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Йўлдошев Б., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. 6-гидроксидифеноил-1-(α -2- α -галлоил- β - D -глюкопиранозид)-1-(α - β - D -ксилопиранозид) нинг жигар митохондриялари мегаканалига таъсири // «Физиология ва валеология асослари фанларининг долзарб муаммолари» – Республика илмий анжумани.. – Тошкент. – 2020. – Б. 84-85.

11. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Муратова Д.Х., Маҳмудов Р.Р. Влияние полифенола гексагидроксидифеноил-1-(α - β - D -глюкопиранозид)-2-(α -4- D -галлоил- β - D -глюкопиранозид) на состояние митохондриальной мегаторы печени крыс // “Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine” Materials of the V International Scientific and Practical Conference. – Kharkiv. (11-12 March). – 2021. – P.690.

12. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. Жигар митохондриялари мегаторасига гексагидроксидифеноил-1-(α -2- α -галлоил- β - D -глюкопиранозид)-1-(α - β - D -ксилопиранозид)нинг таъсири // “Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари” – Тошкент. (18 май). – 2021. – Б-145-146.

13. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Рахимов Р.Н., Асраров М.И. Каламуш жигар митохондриялари циклоспорин А-сезгир мегаторасига эпигаллаткатехингаллатнинг таъсири // “Генетика, Геномика ва Биотехнологиянинг замонавий муаммолари” – Тошкент. (18 май). – 2021. – Б-147-148.

14. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. *Plantago lanceolata* l ўсимлигидан ажратилган полифенол бирикманинг митохондриялар мегаторасига таъсири // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021” илмий конференция материаллари. – Тошкент. (21 май). – 2021. – Б. 106-107.

15. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. *Plantago major* l ўсимлигидан ажратилган гексагидроксидифеноил-1-(α -2- α -галлоил- β - D -глюкопиранозид)-1-(α - β - D -ксилопиранозид) полифенол бирикманинг митохондриялар мегаторасига таъсири // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021” илмий конференция материаллари. – Тошкент. – 2021. – Б. 107.

16. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. Ксилопир Т нинг сукцинатли муҳитда митохондриялар мегаторасига таъсири // Современная биотехнология: актуальные вопросы, инновации и достижения – Халқаро илмий амалий конф. – Ташкент. – 2021. – С. 121.

17. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Маҳмудов Р.Р., Асраров М.И. 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил- β - D -глюкозанинг антирадикаллик хоссаси // Проблемы биофизики и биохимии – 2022 – Респуб.конф. – Тошкент, 2022. – Б. 156-157.

18. Сайфиева Х.Дж., Асраров М.И., Эргашев Н.А., Исамухамедова Д.Р., Махмудов Р.Р. *E.Franchetii* ўсимлигидан ажратилган ЭГКГ полифенолининг митохондриялар мегапорасига таъсири // “Yangi O‘zbekistonda pedagogik ta’lim innovatsion klasterini rivojlantirish istiqbollari” – Халқаро илмий амалий конф. – Чирчиқ, 2022. – Б. 148-150.

19. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Исамухаммедова Д.Р., Махмудов Р.Р., Асраров М.И. 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-d-глюкозанинг каламуш жигари митохондрияларининг Ca²⁺ га боғлиқ ўтказувчанлигига таъсири / “Suv resurslarini tejash, undan to‘g‘ri, oqilona, samarali foydalanish va suv resurslarining taqsimoti-insoniyat oldida turgan global ekologik muammo” – ilmiy- amaliy- nazariy konf. – Чирчиқ, 2022. – Б. 16-17.

20. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Махмудов Р.Р., Кулиев О.А., Асраров М.И. Гексагидроксидифеноил-1-(о-β-d-глюкопиранозид)-1-(о-β-d-ксилопиранозид)-диэфирининг антирадикаллик хоссаси // “Замонавий биологиянинг долзарб муаммолари; ечимлари, истиқболлари ва ўқитишда фан таълим интеграцияси” Халқаро илмий-амалий конференция– Чирчиқ, 2023. – Б. 181.

21. Сайфиева Х.Дж., Эргашев Н.А., Асраров М.И. Рахимов Р.Н ЭГКГ нинг сукцинат субстратига боғлиқ тарзда митохондрия мегапорасига таъсири // «Современные проблемы гигиены и медицинской» Бухоро, 2023. – Б. 137-138.

Anti-radical activity of hexahydroxydiphenoyl-1-(o-b-d-Glucopyranoside)-2-(o-4-d-galloyl-b-d-glucopyranoside) // International Conference on Developments in Education Hosted from Delhi, India 24th September 2024. -P. 9-10.

23. Сайфиева Х.Дж. Mechanisms of effects of some polyphenolic compounds on mitochondrial Ca²⁺ binding functions // American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. – V. 4 № 01 (2024) – P. 64-70.