

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ ЎЗБЕКИСТОН
МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК: 57:616.36.002:65:615.778.1

ШОНАЗАРОВА АЗИЗА БАХТИЁР ҚИЗИ

**“Турли ёшдаги каламуш жигар митохондрия ферментлари фаоллигини
ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларини таъсири жараёнларига
госсипол хосиласининг таъсири”**

5А 140106 – Биокимё

Магистр

**Академик даражасини олиш учун ёзилган
диссертация**

Илмий раҳбар:

б.ф.н., доц. Умарова Г.Б.

Тошкент – 2014

МУНДАРИЖА

	КИРИШ	3
I БОБ	АДАБИЁТЛАР ТАХЛИЛИ	7
1	Қариш жараёнида хужайра компонентларининг роли ва ўзгариши	7
2	Қариш жараёнига қарши дори воситалар ҳақидаги маълумотлар I боб бўйича хулоса	21
II БОБ	ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ	35
1	Каламуш жигаридан митохондрияларни ажратиб олиш	35
2	Липидларнинг перекис оксидланиш тезлигини аниқлаш	39
3	Нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш кўрсаткичларини аниқлаш	40
4	Митохондрияларнинг нафас олиш занжири ферментлари фаоллигини аниқлаш	40
5	Олинган натижаларга статистик ишлов бериш усули II боб бўйича хулоса	41
III БОБ	ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАХЛИЛИ	42
1	Турли ёшдаги каламушларнинг жигар митохондрияларида малон диальдегиди миқдори ўзгариши ва унга МФ ва МАСГК препаратларнинг таъсири	42
2	Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларининг нафас олиш занжири ферментлари фаоллигининг ўзгариши ва уларга ўсимлик табиатли препаратларнинг таъсири. III боб бўйича хулоса	50
	ХУЛОСАЛАР	59
	НАШР ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ	60
	ҲОЙДАЛАНГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ	61
	ИЛОВАЛАР	

ҚАБУЛ ҚИЛИНГАН ҚИСҚАРТМАЛАР

КФШ – кислороднинг фаол шакли

Мх –митохондрии

ОФ – оксидланишли фосфорланиш

ПФ – полифенол

МДА – малон диальдегиди

ЛПО – липидларнинг пероксидли оксидланиши

АЦ - аденилатциклаза

СОД - супероксид:супероксид-оксидоредуктаза

СР - супероксидоксид радикал

МФ- мегаферон

МАСГК- глицирризин кислотанинг моноаммоний тузи

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги: Қариш жараенини ташкил этадиган умумий қонуниятларнинг таҳлили тирик организмларининг қариш жараенини аниқ биокимевий механизмлари қандай деган табиий саволни туғдиради. Қариш ҳақидаги назариялар кўплиги, баъзи муаллифлар фикрича, қаришни ягона, универсал механизмини аниқлаш мураккаб ва истикболсиз эканлигидан далолат беради.

Қариш ҳақида мавжуд бўлган гипотеза ва назариялар ичида Harman яратган эркин-радикал назария муҳим ўрин тутди [1-4]. Бу назария ёшга оид бўлган узгаришлар сабабларини, ҳужайрадаги эркин радикаллар ва липидларнинг пероксидланиш (ЛПО) жараени натижасида мембраналар ва генетик аппаратда содир бўлган молекуляр бузилишлар билан боғлайди. Ҳозирги пайитда бу назарияни тасдиқловчи қатор муҳим экспериментал далиллар олинган. Масалан, антиоксидантларни юборилиши натижасида лаборатория ҳайвонлар ҳаётининг узайиши аниқлаган [5]. Қариётган каламушларнинг мия ва бошқа тўқималарида ЛПОнинг кучайиши ва бу жараен қариш пигменти липофусцин миқдорини ошиши билан содир бўлиши қайд этилган [6].

Қариш жараени турли типдаги (асаб, жигар, секретор, иммун ва бошқ.) ҳужайралар ҳамда ҳужайранинг турли (митохондрия, ядро, мембраналар ва бошқ.) структураларида кечади. Кўпгина тадқиқотчилар фикрича бу жараенда митохондриялар роли алоҳидадир. Бунда тадқиқотчиларнинг асосий эътибори митохондриал геномининг фаолиятига, митохондриянинг функционал ҳолатининг ҳамда нафас олиш занжири компонентларининг миқдорий ўзгаришларига қаратилган.

Хусусан, жигар ҳужайраларида кечадиган муҳим энергия ҳосил қилувчи тизимларнинг ўзгариши, оксидланишли фосфорланиш, АТФ

синтези, нафас олиш мембраналардаги липидларнинг пероксидли оксидланиши каби жараёнларни меъёрдан бузилиши кузатилади. Санаб ўтилган бузилишлар турли хил касалликларни вужудга келтиради. Масалан, жигар касалликлари республика аҳолиси ўртасидаги умумий касалликлар структурасида етакчи ўринлардан бирини эгаллаши ва мавжуд даволаш усулларига қараганда янада самаралироқ, янги усулларни излаб топиш муаммоси ҳозирги кун тиббиёт ходимлари, фармакологлари ва биохимиклари олдидаги долзарб муаммолардан бўлиб қолмоқда.

Турли касалликлар ривожланишида митохондрияларнинг генетик, структуравий ва функционал бузилишларининг ўрни ҳақидаги маълумотларга асосланиб 20 аснинг охирида янги “митохондриал касалликлар” деган тушунча шакилланди. Ҳозирда, олимларнинг фикрича айнан митохондриялардаги бузилишлар Паркинсон, Альцгеймер хасталиклари, диабет, юрак томир, ва бошқа ёшга оид касалликларнинг ривожланишга сабаб бўлиши мумкин.

Шу сабабли, кейинги йилларда нафақат антиоксидант хусусиятга эга , балки митохондрияларнинг функционал ҳолатини фаоллантирувчи бирикмаларнинг излаб топиш бўйича ишлар жадал равишда олиб борилмоқда.

Тадқиқотнинг мақсади. Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларнинг нафас олиш занжири ферментлари фоллигини ёшга оид ўзгариши ва уларга табиий бирикмалар асосида яратилган препаратлар – мегаферон (МФ) ва глицирризин кислота моноаммоний тузининг (МАСГК) таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1. Мегаферон ва МАСГКни антиоксидант хусусиятларини аниқлаш.

2. Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари нафас олиш занжири ферментлари фаоллигини аниқлаш ва уларга табиий бирикмалар асосида яратилган препаратлар таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. 3,6,9,12,15 ойлик интакт каламушлар жигар митохондриялари, нафас олиш занжири ферментлари, уларнинг фаоллигини ўзгариши ҳамда ўсимлик табиатли бирикмаларнинг ана шу ферментлар фаоллигига таъсирини ўрганиш.

Магистрлик диссертацияси бажарилган манзилгоҳ: Тадқиқотнинг 3.1. қисми Тошкент Тиббиёт Академиясини илмий тадқиқот марказининг илмий лабораториясида ва 3.2. қисми ЎзМУ биология-тупроқшунослик факультетининг биокимё кафедрасида олиб борилди.

Тадқиқот методлари: Жигар тўқимасидан митохондрияларнинг ажратиш услуби, нафас олиш занжири ферментлари фаоллигини аниқлаш услуби, ЛПО маҳсулоти –МДА миқдорини аниқлаш.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларида ЛПО жараенини жадаллашинуви қайд этилди. Кекса ва қари каламушлар митохондрияларида ЛПОнинг жадаллашинуви натижасида нафас олиш занжири ферментлари фаоллигига Мегаферон ва МАСГКнинг юборилиши ферментлар фаоллиги тикланишига ва ЛПО маҳсулоти миқдорини пасайишига олиб келди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва татбиқи: Олинган натижаларни гериатрик дори воситаларнинг яратишда, организмнинг қариш жараёнида сусайиб бораётган митохондриялар фаолиятини тиклашда ва қаричилик билан боғлиқ бўлган ҳасталикларни даволашда, ўсимлик табиатли бирикмалар ёрдамида яратилган гериатрик препаратларнинг молекуляр таъсир механизмини кенгроқ тушинишда қўллаш мумкин.

Ишнинг тузилиши ва таркиби: диссертация иши 70бет матнга эга бўлиб, 3 боб - кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материали ва услублари, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлардан иборат.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси

Турли ёшдаги каламушларда ЛПО жараёни тезлиги ошиши ва МДА миқдори сезиларли даражада кўпайиши кузатилди. Митохондрияларда МДА миқдорини кўпайиши нафс олиш занжири фаолиятини бўзилишига олиб келди. Ўсимлик табиатли препаратлар мегаферон ва МАСГК таъсирида МДА миқдори жигар митохондрияларида нормаллашиши кузатилди ҳамда митохондриял ферментларнинг фаоллиги тикланиши қайд этилди. Ўрганилган препаратлар ичида мегаферон ижобий таъсирининг самараси, МАСГКникига нисбатан баландроқ бўлди.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ

1. Қариш жараёнида ҳужайра компонентларининг роли ва ўзгариши

Геронтология фанида кўриладиган муаммолар ҳозирги замон табиатшунослигининг асосий муаммоларидан бирига айланди. Тадқиқотчиларнинг ушбу муаммоларга қизиқиши ортиб бориши бир қатор омиллар билан белгиланади.

Биринчидан, биология фани кўлга киритган катта ютуқлар, биринчи навбатда, генетик ахборотнинг авлоддан авлодга ўтиши механизмининг очиб берилиши, оқсил биосинтези, ҳужайралар функциясининг мембрана механизми, организмда моддалар алмашинуви ва унинг функциялари умумий қонуниятларининг кашф этилиши қаришнинг асосий механизмларини тушуниб етиш имконини берди.

Иккинчидан, сўнгги йилларда олиб борилган экспериментал тадқиқотлар ҳайвонлар умрини узайтириш мумкинлигини кўрсатди ҳамда айрим натижаларнинг одам организмига татбиқ қилиш имкониятини асослаб бермоқда.

Учинчидан, ривожланиш даражаси юқори бўлган мамлакатларда жамиятда ёши улуг ва катта ёшдагиларнинг сони ошиб бормоқда, аҳолининг қариши кузатилмоқда, бу эса бир қатор жиддий ижтимоий-иқтисодий муаммоларни туғдиради.

Тўртинчидан, организм моддалар алмашинуви ва унинг функцияларидаги ёшга доир ўзгаришлар – ёшга оид паталогиянинг ривожланиши, одамга хос бир қатор касалликларнинг пайдо бўлишини ва уларнинг ўлимга олиб келишини асослаб беради [7,8]. Буларнинг ҳаммаси шунга олиб келдики, қариш биологияси муаммоси сўнгги йилларда нафақат биологларнинг, балки клиницистлар, иқтисодчилар ва демографларнинг ҳам

қизиқишини уйғотмоқда. Ушбу муаммога юзлаб ижодий жамоалар, кўплаб тадқиқотчилар мурожаат қилмоқда. Қариш моҳиятини тўғри тушуниш, ҳаётий жараёнлар, уларнинг пайдо бўлиши ва ривожланишининг асосий механизмларини англаш учун зарурлиги, яққол кўринмоқда. Шунингдек, қариш биологияси соҳасидаги тадқиқотлар амалий тиббиёт ва бир қатор ижтимоий тадбирлар учун ҳам катта аҳамият касб этаётгани аён бўлмоқда.

Қариш ривожланишининг сабабларига нисбатан учта аниқ навий нуқтаи назарлар мавжуд:

1. Қариш – бу генетик дастурлаштирилган жараён, генетик аппаратга киритилган дастурнинг табиий ривожланиши натижаси. Бу ҳолда атроф-муҳит ва ички муҳит омилларининг таъсири қарилиш жадаллигига таъсир қилиши мумкин, бироқ бу таъсир катта эмас.

2. Қариш – бу ҳаёт давомида юз берадиган ўзгаришларнинг муқаррар бузғунчи таъсири оқибатида организмнинг издан чиқиш натижаси – стохастик, эҳтимолли жараён. Мослашув-бошқарув назарияга мувофиқ қариш генетик дастурлаштирилган эмас, балки организмнинг биологик хусусиятлари билан генетик детерминантланган. Бошқача қилиб айтганда, қариш – генетик дастурлаштирилган хоссаларга эга организмда парчалашувчи, эҳтимолли жараён.

Қариш жараёнининг сабаблари анча кўп бўлиб, улар кўплаб омиллар туфайли келиб чиқади, бу омилларнинг таъсири бутун умр давомида такрорланиб, тўпланиб боради. Булар – стресс, касалликлар, эркин радикал оксидланишнинг фаоллашуви ва метаболизмнинг пероксидли маҳсулотлари тўпланиши, ненобиотикларнинг (ёт жисмларнинг) таъсири, водородли ионлар коңцентрациясининг ўзгариши, ҳароратнинг салбий таъсири, оксиллар парчаланиши маҳсулотларининг етарлича организмдан чиқарилмаслиги, гипоксия ва б. қариш – бу кўп ўчоқли жараён. У

хужайранинг турли таркибий қисмларида – ядро, митохондриялар, мембрана ва ҳ.к.ларда; турли ҳужайра турларида – нерв, секретор, иммун, жигар ва ҳ.к. ҳужайраларда юзага келади [9,10]. Ёшга доир ўзгаришлар жадаллиги қариш ва витаукт жараёнлари нисбати билан белгиланади.

Шундай қилиб, қариш–бу гомеостазни бошқариш ишончилигининг пасайиши, мослашувчанликнинг пасайиши. Бу жараён умр давомида юзага келадиган турли хил зўриқишларда аниқ кўзга ташланади. Бу ҳолда функциянинг гомеостатик даражасига қарамай, уларнинг қариганда ўзгариши намоён бўлади. Бутун умр – бу организм ички муҳитидаги ларзаларнинг, доимий гомеостаз бузилишларининг чексиз занжири. Бу ларзалар давомида гомеостазни сақлаб қолишга қаратилган мослашиш-бошқариш механизмлари ишга тушади ва такомиллашади. Аниқланишича, ҳайвонлар учун одатий бўлган стрессли таъсирлардан узоқ вақт ажратиб қўйилган каламушлар мунтазам бундай таъсирлар остида бўлган жониворларга қараганда камроқ умр кечирав экан. Қариш организм функционал ҳолатининг, потенциал имкониятларининг изчил алмашилиши билан боғлиқ бўлиб [11], тўртта босқичдан иборат:

1) функциянинг оптимал базал даражаси ва зўриқишда намоён бўладиган унинг юқори потенциал имкониятлари;

2) функциянинг базал ва потенциал даражасининг ёшга доир ўзгаришларга қарамай мослашиш-бошқариш механизмларининг ишга тушиши ҳисобига сақланиши;

3) ёшга доир ўзгаришларнинг ортиб бориши ва мослашиш-бошқарув силжишларининг чекланиши туфайли функция базал даражасининг сақланиши ва унинг потенциал имкониятларининг пасайиши;

4) организм мослашувчанлиги пасайишининг жадаллашиб бориши туфайли функция базал даражасининг пасайиши ва унинг яққол етишмаслиги.

Агар хужайра кесимида қариш жараёнини ривожланишини кузатсак, энг аввало, организмнинг ёши ортиши билан хужайранинг муҳим компонентларидан бири – митохондрияларда қатор салбий ўзгаришлар содир бўлади

Митохондриялар эукариот хужайранинг универсал органеллалари бўлиб, уларни асосий вазифаси – аденозинтрифосфор (АТФ) кислота синтези, у эса, ион гомеостазани бошқарилиши, ёғлар алмашинуви ва хужайранинг апоптик ўлишида иштирок этади. Бироқ ҳар бир шакл ва ўлчамларда умумий тамойил - митохондриялар структурали бирлашмаси бир хил намоён бўлади. Хужайранинг мураккаб ички тузилишида митохондриянинг “яримавтоном” ҳолати муҳим ўрин эгаллайди, ва у шахсий генома эга. ДНКни 2 хисса кўпайиши ва РНК, оқсиллар синтезида муҳим бўлган ферментларни тўлиқ қисми ҳисобланади [12].

Мембраналар функциясининг зарарланиши мембраналар ўтказувчанлигининг ўзгариши, мембраналараро боғлиқ муҳим асосий ферменлар фаоллигини ўзгариши билан кечади. Мембрана липид қатламни зарарланиши АТФ заҳирасини тугаши ва липидлар пероксидланиш фаолияти билан боғлиқ. АТФ заҳираларини тугаши Ca^{+2} хужайралараро концентрацияларини ўзгариши билан боғлиқ. Нормда хужайралараро (0,1-1 Мкмол/л) ва экстрацеллюляр (1-2 мол/л) кальций ионларни тузилмасини 1000ламчи градиенти мавжуд. Эндоплазматик ретикулумдан хужайралараро кальций ионларини таркибини кўпайиши гепатоцитнинг плазматик мембраналарини ўтказувчанлиги ҳисобига бўлади. Кальций ионларини протеиназа фосфолипаза ва эндонуклеазаларини фаоллаштиради [13]. Кальций ионларини камайиши хужайраларни шикастланишининг бошланғич

белгиси ҳисобланади. Юқори фаол молекулалар SH суяқ оқимларини оксидланиши ёки ковалент боғланиши орқали АТФ -азани зарарлаши мумкин. Цитозолда кальций ионларини юқори концентрацияси цитоскелет зарарланиши ва мембрана ёриқларини ҳосил бўлиши индукциялаши мумкин. Кальций ионларини юқори концентрацияси митохондрия функцияларини бузилиши ва хужайра нобуд бўлишига олиб келади. Митохондриялар хужайра биоэнергияси учун муҳим бўлган органик бирикмалар оксидланиш энергияси ҳисобига АТФ ҳосил бўлади. АДФ фосфорланиш реакцияларини молекуляр кислородини ҳосил қилади. Улар оксидланиш субстрати бўлиб хизмат қилади. Жараёни якуний босқичида нафас олиш занжирини ҳосил қилувчи, электрон ташувчилар системаси ёрдамида молекуляр кислородга бирикади ва қайта тикланган пиридинуклеотид электронлар ташилади. Нафас олиш занжирида кислородга оксидланиб субстратегик электрон ва протон ўтказувчилари ферментлар мавжуд. Нафас олиш занжирида оралик ташувчилар бўлиб коферментлар НАД, ФАД, ФМН, кофермент-Q, гемсақловчи оксиллар гуруҳидан оксил ва цитохром ўзида ногемин темир сақловчилар ҳисобланади. Ҳосил бўлган АТФ матриксдан цитоплазмага транслоказалар ёрдамида ўтказилади, бунда молекула АДФ ва 1 молекула фосфат кислота тескари йўналишда ўтказилади. АДФ ва фосфат транспорти бузилиши, АТФ синтезини тормозлайди. АТФ таркиби фосфорли оксидланиш тезлигига боғлиқ бўлиб, қанчалик кўп АТФ сарфланса, шунчалик кўп АДФ тўпланиб боради ва оксидли фосфорланиш жараёни фаолроқ кечади. Агар митохондриялар ички мембранаси орқали протонлар ўтказилса, оксидланиш фосфорланиш ва нафас олиш жараёнлари бирга кечади. Бунда рН градиенти тўғриланади, оксидланиш фосфорланиш жараёни тўхтади [14-16].

Митохондриялар функцияларини бузилиши асосида митохондрия мембранасида оксидланиш фосфорланиш механизмини бузилиши ётади.

Бунда охирги жараёнда АТФ камаяди, хужайра nobуд бўлади. АТФ захирасининг тугаши хужайра nobуд бўлишига, оноксия, гипоксиялар, оксидланиш стресслари, токсик агентлар таъсирлари сабаб бўлади. АТФ талаб қилувчи метаболик йўллар стимуляцияси АТФ захирасини тугашига олиб келади. Ички мембранани ўтказувчанлиги зудлик билан кўпайиши ион ва қуйи молекула бирикмаларида АТФ концентрациясига боғлиқ бўлган некроз билан боғланади [17-19].

Қарилик билан боғлиқ хасталикларда жигарнинг ички митохондриял мембранаси шикастланиши кислороднинг фаол шаклининг ҳосил бўлиши юзага келади. Индукторлар мавжудлигида митохондриялар инкубацияси фосфолипазалар фаоллашишига олиб келади, фосфолипаза А2 митохондриялар мембранасида лизофосфоритд ва ёғ кислоталари тўпланишига олиб келади, улар эса митохондрия мембранасини ўтказувчанлигини оширади ва унда мегаканал очилиши муҳим рол ўйнайди. Организмда кислород фаол шакллари асосий ҳосил бўлиши механизмлари асосан митохондриянинг электрон ташув занжирини микрофункциясини бузилиши ва шунингдек, дегидрогенизалар воситаларини ўзгариши билан боғлиқ. Одатда хужайрага келадиган жами кислороднинг-98%, субстратларни оксидлаб АТФ ҳосил қилиш ва иссиқликни ажратишга ҳизмат қилади. Ва 2%и кислородни фаол шакллари ҳосил қилиш реакциясида иштирок этади.

Нафас олиш занжири одатда 2 та асосий майдондан иборат: улар кислородни фаол шакллари ишлаб чиқаради Q-цикл семиубихинон оралик маҳсулотини самарасиз йиғади. У ёлғиз (неспаренний) электронни олиб юради. Юқори концентрацияда бу электрон бошқа органик молекулага ташланади. Фаол марказни конформациясини бузлиши бир электронли кислород молекулаларини радикал интермедиатини камайишига олиб келади. Бу эса радикал интермедиатларини атроф-муҳитда ёқотишга олиб

келади. Ёқотиш катталиги нафас олиш занжири меёрида 0,1-3% ташкил этади. Патологик ҳолатларда 10-15% гача ошиши мумкин.

Натижада биологик мембраналарда (митохондрия мембранасида эритроцит, саркоплазматик ва эндоплазматик ретикулум) мембрана билан боғлиқ липидларни оксидланишидан турли ҳил ионлар, нозлектролитлар ва микромолекуларни ўтказувчанлик ҳосил бўлади. Бу мембраналарни ҳимоя функциясини ёқотиш самараси кўплаб касалликлар патогенези асосида ётади. Ва натижада липидларни пероксидланиши мембранага боғлиқ ферментлар ва оқсиллар Ca^{+2} АТФаза, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФаза, аденилатциклаза, цитохром П-450, B5, C ва бошқаларда ўзгаришни келтириб чиқаради [20-22].

Бу деструктив жараёнда мембранага боғлиқ фосфолипидлар ҳосил бўлиши билан деградация интенсификациясини ривожланиши кузатилади. Ва ниҳояда, юқори концентрация МДА маҳсулотини оксидланиши билан яқунланади.

Юқорида айтилганлардан маълум бўладики, ҳужайрадаги энергия алмашинувининг бузилишига асосан, биринчи навбатда митохондриянинг фаолиятини бузилиши ва бу ҳолат кўпгина касалликларга олиб келади .

Бунга ўхшаш жараён қариликда АФК маҳсулотларини ортиши ёки антиоксидант ҳимояни камайиши ёки оддийгина АФКни зарарланиш жараёнини чўзилиши организм ёшига мувофиқ амалга ошади.

Митохондрия назарияси хусусий шароитда эркин радикал назариясини бир шакли деб ҳисобланади. Қариш жараёнида митохондриянинг муҳим роли ҳақидаги тахмин биринчи бўлиб, 1962 йили Journal of Clinical Investigation журналида чоп этилган. Қизиқарли клиник ҳолатни ёритиб туриб, муаллифлар “митохондриял ферментлар организациясининг биринчи (спонтан) функционал дефектини” ёритганлар.

Митохондрия ўзининг экзоген ва эндоген шикастланган ДНК репарация аппаратига эга. Бунда эркин радикаллар, токсинлар ва доридармонлар асосий роль ўйнайди. Митохондриал ДНКнинг шикастланишида, ДНК ни химояловчи электрон ташувчи занжирга яқинлиги ва гистонларнинг етишмаслиги катта аҳамиятга эга. ДНКнинг оксидантлик шикастланиши АР-сайтнинг пайдо бўлишига ва шикастланишнинг бошқа турлари асосини ташкиллайди [23,24].

Митохондрия кўпгина эукариот хужайраларини ташкил қиладиган универсал органеллаларни ўзида намоён қилади, уларнинг асосий вазифаси эса—АТФнинг синтези, ионли гомеостазнинг бошқарилиши, липидларнинг метаболизми ва хужайранинг апоптоз ўлимида қатнашишидир. Бироқ, шакл ва ўлчами ҳар хил бўлса-да, митохондрия тузилишининг умумий принципи бир хилдир. Хужайранинг мураккаб ички тузилишида митохондриянинг “яримавтоном” ҳолати муҳим ўрин эгаллайди. Шу билан бирга, ДНК репликацияси ва оқсил синтези учун керакли бўлган ўзининг геномига ва ферментларнинг тўлиқ тўпламига эга [22].

Тўқималарни нафас олишида оксидланиш-фосфорланиш ички митохондриал мембрана билан ҳамкорликда таъминланади. У тўлиқ равишда АТФ протон потенциали бўлган АТФ синтезини ҳаракатга келтирувчи кучни пайдо бўлишига замин яратди. Ва натижада у протонларни матриксдан цитоплазма сатҳига кўчириш ва рН градиентини пайдо қилади. Протонларни тескари йўналишдаги ҳаракати (Fo-фактор канали) АТФ синтезларини фаоллашувига (F1-фактори) АТФни АДФ ва фосфат синтезига олиб келади. АТФдан цитоплазма матриксига кўчишни транслоказа ташувчиси амалга оширади. Бу фермент матриксдан бир АТФ молекуласини ташиш ва уни эвазига бир АДФ молекуласини матриксдан олишни амалга оширади. АДФ ва фосфат ташувини бузилиши АТФ синтезини тормозланишига олиб келади. АТФ миқдорини хужайра ичидаги миқдори атиги 15-20% тушиб

кетиши, ҳужайрани барча энергияга мойил бўлган функцияларини интенсивлигини олдингидан 75-80% га тушиб кетишига олиб келади. МНС вазифасини бузилиши-юрак фаолияти, жигар ва буйракнинг синтетик жараёнлари ва бошқаларни бузилишига олиб келади. Тор доирада олганда АТФ ҳужайрани ички тузилишида энергияга мойил функцияларни умумий таъминлайди, қайсики, (электроген, нейромедиатор, рецептор, қисқариш, ионлар ташиш, мембрана ташувчи патенциал, синтетик жараён ва ҳоказо) [23].

Охирги 10 йилликда тиббиётда метаболик йўналиш интенсив ривожланмоқда. У кўплаб касалликлар учун фон ёки асос бўлиб ҳизмат қилувчи турли босқичдаги жараёнларни қилади ва назарий жиҳатларини ўз таҳлил олдига қўяди.

Хусусан, фаол, деярли инқилобий равишда турли патологик ҳолатларда ҳужайраларда энергия алмашинувини бузилиши роли шаклланади. Энергия алмашинуви бутун организм сингари, ҳар бир ҳужайрада ҳам комплекс жараёнларни, мураккаб ва тор доирада шаклланган муҳит ва вақт, деярли ҳаёт учун зарур материяни барча томонларини таъминлашни намоён қилади. Бу комплекснинг асосий калити сифатида митохондрия структураси намоён бўлади. У ҳар бир ҳужайра цитоплазмасида мавжуд бўлади ва ҳужайралар учун муҳим ҳаётий вазифани бажаради. Юқорида айтилганлардан маълум бўладики, ҳужайрадаги энергия алмашинувининг бузилишига асосан, 1-навбатда митохондрияларнинг заифлиги, қайсики, кенг қўламли клиник кўринишларга олиб келадиган.

Митохондрияни генетик, структуравий ва функционал бузилиши турли касалликларни ривожланишига олиб келиши тўғрисидаги маълумотларга таянадиган бўлсак, XX асрнинг охирига келиб, янги тушунча “митохондриал” касалликлар деб номланувчи тушунчаси пайдо бўлди. Биринчи навбатда бу синфдаги касалликларга асаб тизими бузилиши, ҳис

қилиш органлари, скелет мушаклари ва юрак, қон-томир тизими касалликлари киради. Шунингдек, охирги маълумотларга кўра, митохондрия ўз вазифасини бажармаслиги гастроэнтерологик бузилишларни келтириб чиқаради ва уни ҳам “митохондриял” касалликлар синфига киритишга рухсат берилган [24].

Бугунги кунда олимларнинг таъкидлашича, 1000.000 лаб инсонлар митохондриял ўзгаришлар туфайли азоб чекади. Маълумотларга қараганда, митохондрия ишини бузилиши қаричиликка оид бўган Алцгеймер, Паркинсон хасталиклари, қандли диабет, юрак қон-томир касалликлари, семириш, рак ва бошқа ёш билан кечадиган касалликларни келтириб чиқаришда асосий ролни ўйнайди. Баъзи бир олимларни фикрича, митохондрия организмдаги асосий вазифани бажариш билан бир қаторда, қариш жараёнини биологик эпицентри бўлиши ҳам мумкин.

30 йил давомида олимларнинг митохондрия қариш жараёнини сабаби деб юритган факторлари, уни янада чуқурроқ ўрганиб, янги қизиқишни келтириб чиқардики, яъни, митохондрия бир бошқачароқ тушунча, у фақат ҳужайраларга энергия манбаи эмас. Бундан ташқари, бу органеллалар бошқа вазифаларни ҳам бажаради. Шундай қилиб, улар ҳужайрани кислороднинг ўта зарарли шакли бўлган эркин радикаллардан ҳимоя қилади, ҳужайра ичидаги кимёвий реакцияларни бошқаради, шунингдек, шикастланган ва қари ҳужайраларни табиий ўлимига олиб келади. Эркин радикаллар ҳаракати аллақачон қаришни сабабларининг бири бўлиб, митохондрия эркин радикаллар учун бирламчи манба ҳисобланади ва шунингдек, улардан асосий ҳимоя воситаси ҳам деган фикрлар мавжуд [25].

Вақт ўтиши билан митохондриял генларда мутация тўпланади. Бу ва бошқа ўзгаришлар, органеллалар фаолиятини паст самара билан ишлашига олиб келади. Бу эса глюкоза АТФ молекулаларини камроқ ишлаб чиқарилишига олиб келади. Ва натижада ҳужайралар бу нуқсонли

митохондриялардан қутила олмайди. Ёш ўтиши билан қаришни митохондриялар назариясига мувофиқ, организм ўз ниҳоясига яқинлашади.

Ёш ўтишидаги ўзгаришларга иши самарасининг таъсири ўрганилиб, олимлар шуни аниқлашдики, қари мушак ҳужайраларида АТФ камроқ ишлаб чиқарилади, тўғрироғи митохондриялар дисфункция келиб чиқади[26].

Митохондриялар кўпҳужайрали организмларнинг қариш жараенида етакчи рол уйнайдилар. Ҳужайралар томонидан керак бўлган энергия эҳтиёжи митохондрияларда ҳосил бўладиган АТФ молекуласи шаклида сақланади. Бу жараен кимёвий агрессивликка эга бўлган, кислородни фаол шакллари (КФШ) ҳосил бўлиши билан кечади. КФШ антиоксидантлар таъсиридан қутилган қисми ҳужайра макромолекулалари ва мультимолекуляр комплексларини жароҳатлайди. Митохондрияларнинг ўзи биринчи бўлиб КФШнинг нишони бўладилар. Жаратланган митохондриялар нафақат ҳужайрани, балки ўзларини энергияга бўлган эҳтиёжларини қондира олмайдилар. Одатда митохондрияларнинг энергетик коллапси митохондриялар мегаканалларнинг (mitochondrial permeability transition pores – MPTP) очилиши ва митохондриялардан бир неча оқсил омилларнинг ажралиб чиқиши кузатилади. Бу омиллар – цитохром С, апоптоз-индуцирловчи омил, аденилат-киназа 2 ва Smac/DIABLO – генетик дастурланган ҳужайра ўлими жараенини (апоптозни) бошлаб берадилар. Қари ҳайвон ҳужайраларида энергетик танқис бўлган митохондриялар сони кўпаяди. Шу билан бирга қариш жараенида дегенератив хасталиклар ошиб боради.

Ҳужайранинг асосий компонентлардан бири ядро ҳам организмнинг ёши ортиши билан турли ўзгаришлар содир бўлиши олимлар томондан кузатилган ва ана шу ўзгаришларни кўзда тутиб қариш гипотезалари ҳам яратилган. Кенг тарқалган назариялар ичида молекуляр-генетик назариялар алоҳида ўрин тутди. Бу назарияларга кўра қариш механизмларнинг асосини

хужайранинг генетик аппаратидаги ўзгаришлар ташкил этади. Молекуляр генетик назариялар икки қисмга бўлинади [27]. Биринчи қисмни ташкил қилувчи назарияларда еш ошиш билан геномдаги содир бўладиган ўзгаришлар генетик дастурланган деган фикр олдинга сурилади. Иккинчи қисмдаги назарияларда қариш бу тасодифий мутацияларнинг организмда тўпланиши натижасида содир бўладиган жараён ҳисобланади.

1961 йилда геронтолог Л.Хейфлик одам териси хужайралари сунъий равишда 50 маротаба бўлинишлари мумкинлигини исботлаб берди [28]. Аммо нимага айнан 50 маротаба хужайралар бўлинишларининг сабабини Хейфлик тушинтира олмади ва 1971 йилда рус олими А.М.Оловников хужайрада ДНКнинг синтези принциплари ҳақидаги маълумотларга таянган ҳолда, бир гипотеза таклиф қилди. Бу гипотезага кўра, Хейфлик тажрибасидаги тери хужайраларнинг 50 маротаба бўлинишининг (Хейфлик чегараси) сабаби ҳар бир хужайра бўлинганди хромосомаларнинг бир оз қисқаришида [29,30].

Хромосомаларда маҳсус учлар “теломерлар” мавжуд бўлиб, улар ҳар гал ДНК молекуласи ўз ўзидан икки маротибага кўпайганда, бир оз қисқарадилар, ва қандайдир пайитда хромосомалар шундай қисқарадиларки, хужайра бошқа бўлина олмайди. Бундан кейин хужайра ўзининг ҳаётга мойиллигини аста секин йўқотади, ва қарийди. Бу назария “теломер” назарияси номини олди. 1985 йилда ўсма ва жинсий хужайраларда хромосомаларнинг қисқарилган учларини тиклайдиган фермент – теломераза кашф этилди ва бу Оловников назариясининг тасдиқи бўлди. Аммо Оловниковнинг ўзи теломер назария қаришнинг сабабларини очиб бера олмааслигини таъкидлаб, кейинги йилларда редусом ва луногравитацион назарияларни таклиф этди, аммо бу назариялар экспериментал тасдиқланмадилар.

Хужайра органоидлардаги ешга оид ўзгаришлар организмнинг қаришида муҳим аҳамият касб этишини мембрана ёки Д.Харман ва Н.М.Эмануэль яратган эркин радикал назарияси тушинтириб беради [31]. Бу назария нафақат қариш механизмини тушинтириб беради, балки қаричилик билан боғлиқ бўлган патологик жараёнлар: юрак-томир хасталиклари, иммунитетни заифланиши, мия фаолиятини бузилиши, катаракта, рак ва бошқа касалликларнинг пайдо бўлишини ҳам асослайди. Бу олимлар фикрича, хужайраларда ешга оид содир бўладиган бузилишларга кўпгина биокимёвий жараёнларда иштирок этадиган, митохондриялар ва бошқа органоидларининг мембраналарида ҳосил бўладиган эркин радикаллар - кислороднинг фаол шакллари сабабчидирлар [31,32].

Д.Харманнинг эркин радикаллар концепциясига кўра, ешга боғлиқ ҳолда ҳаётини жараёнларнинг сусайишида, кислороднинг фаол формаларини оксидланиши асосий ролни эгалайди, бу концепция сўнгги йилларда кўпроқ ўз тасдиғини топомқда . Бу гипотезага кўра организм қариш жараёнида ДНК, оксил ва липидларни оксидланиш даражаси ортиб боради. Бу ҳолат кислороднинг фаол формаларини кўпайиши ёки қариликда антиоксидант ҳимояни сусайиши, ёки организм ёшига боғлиқ ҳолда шикастловчи кислородни фаол шакллари таъсирини давомийлиги натижасида содир бўлиши мумкин.

Қариш назариялардан яна бири рус олими академик Скулачев В.П. томондан таклиф этилган. Унинг номи апоптоз назарияси (хужайраларнинг жонига суйқаст қилиш).

Апоптоз ёки хужайраларнинг программалаштирилган, ёки “физиологик” ўлими. Бошқача айтганда, некроз бу хужайрани ўткир жароҳатланиши натижасида тезда лизисга дучор бўладиган хужайра ҳалокатининг патологик шакли бўлса, апоптоз - фаол ва кучли назоратда бўлган хужайраларнинг ўз ўзини яқсон қилиш жараёни [33]. Апоптознинг

некротдан фарқлийдиган морфологик хусусиятлардан бири бу ядронинг коллапси. Нормда хроматин очик ва конденсирланган (гетеро ва эухроматин) худудлар билан белгиланса, апоптозда у суперконденсирланиб ярим ой шаклида бўлиб, ядронинг четларида жойлашади. Шу пайтда ДНКнинг фрагментацияси бошланади. Апоптознинг эрта босқичларида некротдан фарқли ўлароқ ҳужайра буришиб, бир неча дақиқа ичида ҳажмининг учдан бир қисини йўқотади. [34].

Кейнчалик апоптик ҳужайра мембрана билан ўралган апоптоз таначаларнинг мажмуасига айланади, улар макрофаглар ва қўшни ҳужайралар томонидан фагоцитозга учрайди. Бу жараенда яллиғланиш ривожланмайди. Бошқа ўлиш механизмларга қараганда апоптоз йўли билан ҳужайраларни йўқ қилиш тўқималарни минимал равишда жароҳатлайди. Ҳужайраларнинг апоптик ҳалок бўлиши аъзолар ва тўқималарнинг дифференцировка пайтида кузатилади. Балоғатга етган организмда апоптознинг биологик роли популяциянинг сонини бошқариш ҳамда организм учун зарар етказадиган –мутант ёки вирус билан захарланган ҳужайраларнинг элиминациясини таъминлашдан иборат бўлади. Апоптозни ҳужайрадаги ички ҳамда рецептор тизимлар орқали таъсир кўрсатувчи ташқи сигналлар чақириши мумкин [35].

Апоптознинг физиологик фаоллантирувчи бирикмалар қаторига цитокинлар (интерлейкинлар, TNF, пептид ўсиш омиллари, интерферонлар), гормонлар (глюкокортикоидлар, жинсий гормонлар, қалқонсимон без гормонлари, гипофиз гормонлари) киради. Улар ҳужайрага турлича таъсир кўрсатадилар: баъзи ҳужайралар учун улар апоптоз индуктори, бошқа ҳужайраларга эса апоптоз ингибитори ҳисобланадилар. Бу ҳужайра тури, дифференцировка босқичи ва унинг функционал ҳолатига боғлиқ.

Гепатоцитлар апоптози ҳақидаги маълумотлар жуда чегараланган бўлиб, бу апоптозни аниқлашдаги қийинчиликлар билан боғлиқ. Маълумки нормада апоптоз марказий вена атрофидаги гепатоцитларда пайдо

бўлади.Одамда ана шу ерда 80%, каламушда 95% апоптик ўзгарилган хужайралар топилган.

Олимлар фикрича, нормада апоптоз гепатоцитларнинг физиологик янгиланишида иштирок этади. Нормал ҳолатда жигарда апоптик ўзгарилган хужайралар сони унча кўп бўлмаслигига қарамасдан (1:2000), улар нормал жигарга хос бўлган ниҳоятда пас митотик фаолликни ушлаб туришга етарли.

Шундай қилиб, ядро ичидаги ДНКни гигант молекуласини жароҳатланиши, нормада хужайрада янгиланиш жараенлари стимулайдиган ўстириш омилларининг дефицити, ҳамда хужайрадан ташқари молекуляр сигналларнинг пайдо бўлиши апоптозга мойил бўлган митохондриял каспазларнинг стимулланишига олиб келади. Апоптознинг бошланғич этапларида бошқариладиган участкаларнинг мавжудлиги муҳим момент ҳисобланади.

Хар бир хужайра ўз ҳаётий циклини ўта бўлгандан кейин ўлиб ўрнини янги хужайрага бериши керак.Скулачев фикрича митохондриялар ҳам ўз ўзларини нобуд қилишга қодирлар. Бу жараен митоптоз деб аталади.У қачон руй бериши мумкин? Агар митохондрияларда хаддан ташқари кўп эркин митохондрияларнинг сони кўпайиб кетса,уларнинг парчаланган маҳсулотлари хужайрани захарлайди ва апоптозга олиб келади.

Қариш Скулачев фикрича организмда туғилишга нисбатан хужайраларнинг кўпроқ ҳалок бўлиши. Ҳалок бўлган хужайралар бириктирувчи тўқима билан алмашади.Қаричилик бу касаллик, уни даволаш мумкин ва керак, қариш дастурини ишдан чиқариш мумкин ва шу билан ҳаётимизни қисқартирадиган механизми тўхтайди.

2. Қариш жараёнига қарши дори воситалар ҳақида маълумотлар

Адабиётлар таҳлили бобининг биринчи қисмида қайд этилган маълумотларга кўра, организмнинг қариши жараёнида энг катта ўзгаришлар

содир бўладиган митохондрияларнинг фаолиятини тиклаш учун турли дори воситаларни қўллаш йўли билан мақсадга эришилади. Бунда, биринчи навбатда табиий манбалардан олинган бирикмалардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Кейинги йилларда нафақат антиоксидант хусусиятга эга , балки митохондрияларнинг функционал ҳолатини фаоллантирувчи бирикмаларнинг излаб топиш бўйича ишлар жадал равишда олиб борилмоқда.

Шу муносабат билан митохондриялардаги жароҳатларни тиклаш йўллари топиш кўпгину давлатларда олиб бориладиган тадқиқотларнинг асосий вазифаси. Бу мақсадга эришиш учун махсус препаратлар яратилган, улар инсон саломатлигини тиклаб, умрини узайтириш хусусиятга эга.

Полифеноллар–кўпчилик инсон касалликларини даволашда қўлланиладиган турли хил клиник фармакологик хусусиятларга эга бўлган фенол тутувчи ўсимлик пигментларидир [36]. Феноларга молекула таркибида ароматик (бензол) ҳалқаси мавжуд структурали минглаб биологик актив бирикмалар киради. Бензол ҳалқаларининг сонига қараб феноллар оддий (бир ҳалқали) ва мураккаб – дифеноллар ва полифенолларга бўлинади. Улар ўсимлик табиатли кўпчилик озиқ – овқат маҳсулотларида учрайди. Овқат ҳазм қилиш трактида деградацияга чидамли , ичакда осон сўрилади, организм турли тўқималарида биологик таъсир намоён қилади. Баъзи феноллар йўғон ичакни бактериялар билан ишлов берилгандан сўнг гормонал активлик хусусиятини кўрсатади. Шундай фикр мавжудки, фенол структуралари бирикмалари билан ўсимлик табиатли кўпчилик озиқ – овқат маҳсулотларининг шифобахш активлиги ўзаро боғлиқ [37].

Ўсимлик табиатли полифенолларнинг янада эффектив ёки смарадорлиги бўлиб, уларнинг антиоксидант таъсири ҳисобланади [37]. Бу

бирикмаларнинг фенол структуралари эркин радикалларнинг скавенджер сифатида намоён бўлишига имкон беради. Бундай ҳолларда, полифеноллар ўзларининг водород атомларини бериб, эркин радикалларни стабил молекулаларга айлантиради ва липидларнинг перикисли оксидланиши реакцияларининг занжир ҳосил қилиб ривожланишини оғохлантиради. Шу билан бирга, липидлар периксидланиш жараёни тўхтатилиб, хужайра структураларининг кейинги парчаланиши содир бўлади.

Табиий полифеноллар ичида энг мукаммал ўрганилган госсипол бўлиб, у пахта чигитидан олинган специфик пигмент -полифенол бирикма 19-аср охиридан буён маълум.

Ихтиро қилинганлигига анча бўлишига қарамай, бу бирикма ва унинг кўплаб ҳосилалари кимёгарлар, биологлар, фармакологлар, тиббиёт ходимларининг диққат эътиборини тортиб келмоқда. Узоқ вақт бу бирикмага чигит шроти (чиқити)дан юқори калорияли озуқа сифатида фойдаланишга тўсқинлик қилган токсик (заҳарли) модда сифатида қараб келинган .

Ўтган асрнинг 60-йилларидан бошлаб, госсиполнинг вирулицид фаоллиги кўрсатиб берилгандан кейин, унинг вирусга қарши таъсири қатор арбо-, миксо-, ва герпес вирусларга нисбатан намоён бўлиши аниқланди [38] ва госсиполга доривор восита сифатида қараладиган бўлди. Бунда госсиполнинг вирулоцид фаоллиги иккита асосий кўрсаткич бўйича баҳоланади: ҳайвонларнинг соғ-саломат яшаб қолиш фоизи ва ўртача ҳаёт давомийлиги .

Госсипол ва унинг ҳосилалари мембранаактив бирикмалар бўлиб, улар биологик мембраналар ўтказувчанлигини ошириш ва мембраналараро ферментлар активлигини модификацияловчи хусусиятга эга . Госсипол ва унинг ҳосилаларининг мембранатроп таъсири уларнинг турли суб хужайра фракцияларига турлича тақсимланиши билан боғлиқ.

Аналогик тенденция госсипол ҳосилалари учун ҳам сақланиб қолган. Таъкидланишича, госсипол ва унинг ҳосилалари мембраналарнинг липид қаватида уларнинг оксил компонентлари билан боғланиб, хусусан фермент системалар билан, уларнинг функционал активлигига таъсир кўрсатиб концентрланади.

Деэнергиялашган митохондриялар ички мембраналарининг пассив ўтказувчанлигини аниқлаш йўли туфайли шу нарса маълум бўлдики, госсипол бир ва икки валентли катионлар, юқори концентрацияларда эса сахароза учун ўтказувчанликни индуцирлайди. Бундай ҳолларда госсиполнинг максимал эффекти водород ионларига нисбатан ҳосил бўлади. Госсиполнинг протонофор активлиги бўлиб, унинг митохондриядаги ажратувчи эффекти ҳисобланади.

Госсипол ҳосилаларидан – батриден, тионафтидин ва мегосин ҳам госсиполдан аъло даражадаги селективликни намоён қилиб, митохондрия мембраналарининг ион ўтказувчанлигини индуцирлайди. Мегосин – калийли ўтказувчанликни оширади, батриден ва тионафтидин эса митохондриялар ички мембраналарининг кальцийли ўтказувчанлигини кучайтиради .

Госсипол митохондрияда икки фазали таъсир характерини намоён қилади; паст концентрацияда кислород ютилишининг активлашуви ва уни 10мкмдан ортиқ концентрацияда тўхтатилишидир. Юқори концентрацияларда (10–100 мкм) госсипол интакт гепатоцитларга нисбатан изолирланган митохондриялар нафас олишини янада актив стимуллаштиради. Бу эса ўз навбатида гепатоцитлар билан ишлов берилганда митохондрияларда боғлиқ госсиполларнинг тўпланишидан далолат беради. Яна маълумки, асцитли хужайраларни госсипол билан ишлов берилганда оксидланишли фосфорланиш ажралиши натижасида кислород ютилишининг активлашуви, АТФ ички хужайравий концентрациясининг

пасайиши ва нооорганик фосфатнинг тўпланишига олиб келади. Бундай ҳолларда АДФ ва лактат концентрацияси ўзгармайди. Бундай шароитларда госсипол иштирокидаги АТФ /АДФ+ Р муносабатлари маълум даражада пасаяди. Аммо, госсипол ва унинг ҳосилаларининг биологик активлигига қарамай, улардан фармакологик мақсадларда фойдаланиш чегараланган, бу ҳол уларнинг юқори даражада захарлилиги билан боғлиқ. Шунинг учун охирги йилларда одам учун минимал токсик таъсирли ва аналогик биологик актив бўлган полифенол бирикмаларнинг интенсив изланиши олиб борилмоқда. Шу нуқтаи назардан (*silybum marianum*) ҳол-ҳолли росторопши ўсимлигининг легалон, карсил, силибор ва бошқа препаратлари катта қизиқиш уйғотмоқда. Булар маълум гепато-протекторлар бўлиб, дунёда турли этиологиядаги жигар касалликларини даволашда бу препаратлардан фойдаланишнинг катта тажриба усуллари тўпланган [39].

Бу полимерлардан В ва С вирусли гепатитлар комплекс терапиясида сурункали гепатитларни даволашда ҳам муваффақиятли фойдаланилмоқда [40]. *Silybum marianum* препарати активлиги силимарин – полифеноллар йиғиндиси (силибинин, силихристин ва сили дианин) таъсири билан таъминланган. *Silybum marianum* асосидаги препаратларнинг гемато химоя таъсир механизм кўлами анча кенг.

Қатор авторлар бу препаратларнинг кучли антиоксидант хусусиятларининг гепатопротектор таъсирининг асосини ташкил этади деган фикрни билдирса, бошқалари бу препаратни фонида гепатоцитлардаги оксил синтези стимулланиши таъкидлайдилар. Катта аҳамият росторопшининг шамоллашга қарши активлигига қаратилади. Бу ҳол унинг фермент 5-липоксигеназани ингибирлаш қобиляти ва шу билан бирга гепатоцитларга захарли таъсир кўрсатувчи эйкозоноитлар ҳосил бўлишини тормозлайди. Гексанал ва тиопентал уйқу моделларида росторопша препаратлари билан жигар детоксицирловчи хусусиятларининг фаолланиши (Р-450 цитохром

индукцияси) кузатилди. 4-хлорли углерод билан захарланган сичқонларга 6 кун мобайнида росторопши мойини юбориб, тиопентал уйқу давомийлигини 7 марта камайтирилган, легалон ҳам ана шундай хусусиятга эга, аммо кам даражада. Жигар микросомаларидаги Р-450 цитохром фаоллигинини ошишини силибинин юборилган фонда ҳам кузатиш мумкин.

Маълум бўлшича, жигар детоксицирлаш функцияси активлиги каторидаги росторопша асосида тайёрланган препаратлар жигарда глутатион захирасини ошириш қобилиятига эга. Легалон сичқон жигарида қайтарилган глутатион мавжудлигини оширади. Силимарин алкоголь ва бошқа гепатотоксинлар чақирган глутатион захираларини камайишига тўсқинлик қилмасдан контролга нисбатан жигарга 35% га глутатион базал даражасини ортишига олиб келади. Келтирилдики силимарин фониди глутатион фақат жигарда эмас балки ошқозонда ва ингичка ичакда (энтеро-жигар циркуляцияси жараёнлари билан боғлиқ) ҳам тўпланади.

Росторопша препаратларининг бебаҳо хусусияти, жигар тўқимаси фиброз трансформацияси ривожланишининг олдини олиши хисобланади, бу ҳол эркин радикаллар клиренси ортиши билан ҳамда бевосита коллаген синтезининг тўхтатилиши билан боғлиқ. *Silybum marianum* препаратларининг яна бир зарур хусусияти жигар паренхимаси регенерациясининг стимуллашуви ва унда оксил, нуклеин кислоталар концентрациясининг ортишидир. Легалон учун митоз стимуляцияси йўли билан резекциядан сўнг сичқон жигари регенерациясининг кучайиши маълум бўлди. Силбинин хужайра ядросида РНК – полимеразани стимуллади (кучайтиради), РНК синтези тезлигини ва транскрипциясини активлаштиради. Бундай ҳолларда хужайраларда ДНК транскрипцияси бўлиниши тезлиги, ўсма ортмайди, бу эса ўз навбатида росторопша препаратларини тавсия этишда шишли ўсимталар ўсишини кучайтиришга шароит яратилишини бекор қилади.

Росторопша препаратларини қабул қилишда цитологик ва холестатик синдромларининг пайдо бўлиши маълум даражада пасаяди. Маълум бўлдики, жигар касалликлари каби сурункали касалликлари кўпинча ўт ишлаб чиқарувчи йўллар дискинезиясининг ривожланиши оқибатида вужудга келади. Ўт чиқарувчи йўллар дискинезияси жигар циррози ва гепатит касалликларида ўнг қовурға остида эпигастрал областда оғриқли хисларни пайдо бўлишига сабаб бўлади. Силимарин бир вақтнинг ўзида холеретик ва холекинетик таъсирга эга ва шу билан бирга ўт ҳайдовчи хусусиятларга ҳам эга.

Silybum marianum нинг гепатопротектор хусусиятларидан ташқари активликлари ҳам ўрганилган. Л.И. Самигулина ва бошқалар томонидан селистронг ва натурсилнинг интакт ҳайвонлардаги каби иммуносупрессорларнинг гуморал иммун жавобини стимуллаш қобилиятини кўрсатиб берганлар. Росторопши препаратларида иммуотроп активлигининг мавжудлиги бу вазиятда гепато- протекторлар сифатидаги ўрнини кучайтиради, шунингдек, кўпчилик жигар касалликларида коррекцияси муҳим вазифа бўлган турли хил иммунологик силжишлар кузатилади.

Бундан ташқари, ушбу икки хил активликнинг комбинацияси мижозлар реабилитациясда фойдаланиш имконини беради. Мижозлар цитостатик терапиясида иммунитет ва жигар функцияларига негатив таъсир жараёнида муҳим аҳамиятга эга. Бир қатор, Канада, АҚШ ва Корея олимлари томонидан ўтказилган тадқиқотларда силимариннинг экспериментал ишларнинг ривожланишига қарши юқори активлиги кўрсатилди. Маълум бўлишича, силимариннинг антиканцероген активлиги ундаги эндоген иши промотор ТНФ нинг ингибирлаш қобилияти билан ифодаланади. Бошқа тадқиқотларда силимариннинг канцерогенез, цитопротекция, шамоллашда иштирок этадиган ионлар экспрессиясини бошқарувчи транскрипция ядро

факторининг индуцирланган ТНФ активлигига супрессияли таъсир кўрсатади .

Бундан ташқари, росторопша препаратлари ўзида одамлардаги каби, сичқонларда ҳам билиар трактида холестерин концентрациясини камайтувчи уrolитик таъсирга эга. Силимарин ва унинг флаволигнинлари кардиомицетларнинг микросома ва митохондрияларини цитостатик доксирубин томонидан индуцирланган липидларнинг перексидли оксидланиш махсулотларининг зарали таъсиридан ҳимоя қилади .

Юқорида келтирилган маълумотлар росторопши препаратида гепатопротектор активликдан ташқари бошқа хусусиятлар мавжудлигини исботлайди, яъни иммунотроп антипролиператив, липидкоррегерлаш, шу билан бирга метаболик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатадиган қобилятга ҳам эга. Росторопша полифенолларнинг цАМФ боғлиқ фосфоди эстеразани ингибирлаш қобиляти цАМФ парчаланишнинг секинлашувига олиб келади, натижада, ҳужайра ичида кальций миқдорининг камайишига, бу эса ўз навбатида фосфолипазалар активлигидан кальций билан боғлиқ жараёнларнинг йўқолиб кетишига олиб келади. Бундан ташқари, кўпчилик гормонлар ва биологик актив моддалар таъсирининг универсал медиатори бўлган цАМФ нормал даражасининг сақланиши жигар ҳужайраларида патологияда издан чиққан метаболик жараёнларнинг тикланишига имкон яратади.

Маълум бўлшича, билоболид митохондрияда оксидланишли фосфорланиш жараёнларини бошқариш қобилятига эга. Тўқима култураси тажрибаларида аниқландики, билоболид митохондриял ген экспрессиясини цитохром с- оксидаза III –чи субъединицалари синтезини аниқловчи м – РНК даражасини кўтариш йўли билан кучайтиради.

Маълумки, кислород нафас олиш занжири билан тўғридан – тўғри тўқнашуви фақатгина унинг терминал даражасида, яъни цитохром с – оксидаза даражасида содир бўлади. Бу маълумот шу фикрга олиб келадики, цитохром с-оксидаза кислород етишмовчилиги шароитида митохондрияларнинг энергия ҳосил қилувчи функциясини чегаралайди. Шунинг учун бу ферментларнинг активлиги I, II, III суббирликларга жавобгар бўлган м-РНК даражасини оксидланишли фосфорланиш маркерлари деб ҳисоблаш мумкин. Бу тажрибалардан олинган маълумотлар in vivo системасидаги тажрибалар билан тасдиқланган. Билоболиднинг киритилиши церебрал ишемия вақтида V_3 ҳолатда митохондрияларнинг максимал нафас олишини оширади (V_3 - субстрат, АДФ ва фосфат мавжуд бўлгандаги максимал нафас олиш темпи) .

Глицирризин кислота (ГК) *Glycyrriza Glabra L* (русча номи Солодка голая, Лакричник), Силлиққизшия, Чучукмия, Силиқ ширинмия. ГКнинг Республикамиз ҳудудларида 10 дан ортиқ турлари топилган. Бирикманинг 2-24% ўсимликни илдизида мавжуд бўлиб, қолган аъзоларда унинг қолдиқлари аниқланган. ГК турли биологик фаолликка эга эканлиги кўпгина тажрибаларда исботланган. Хусусан, ГК ўзи мнералкортикоид таъсирга эга бўлиб, стероид гормонларнинг алмашинувида унинг муҳим аҳамияти кўрсатилган. Бундан ташқари ГКда иммунотроп, аллергия, ўсмага қарши, антидот, ва гепатопротектор фаолликлар мавжудлиги кузатилган. ГКнинг ярагақарши таъсири ҳақидаги маълумотларга кўра, ГКнинг аммоний тузи ошқозон ярасининг хамда куйган жойларнинг битишини тезлатиши кўрсатилган [41]. ГК ва унинг ҳосилаларининг иммунотроп фаоллиги ҳақидаги маълумотлар бу бирикмалар таъсирида организмда интерфероннинг ишлаб чиқарилишини стимулланиши кузатилганда қайд этилди. ГК антивирус

фаолликка,хусусан одам иммунодифецити вирусига қарши хусусияти хам аниқланган.

ГКнинг кортизонга ўхшаш таъсири унинг яллиғланишга ва ярага қарши фаолликлари билан боғлиқ ГКнинг қоринбўшлиғига юборилиши денгиз чўчкачаларида гранулема ҳосил бўлишини ва яллиғланишни тўхтатади.

Ацетилхолин, гистамин ва бошқа аллергик касалликлар чақирувчи бирикмаларнинг антогонисти сифатида ГК фаол антиаллергик омил сифатида экзема,эшак еми, аллергик дерматитлар, бронхиал астма даволашда самара беради.

Бундан ташқари, ГК буйракусти безлари гормонларининг таъсирини кучайтиради, фосфолипаза A_2 нинг фаоллигини пасайтиради. ГК ва унинг маҳсулотлари арахидон кислота каскадига таъсир кўрсатиб,простагландинлар, айниқса, тромбоксан B_2 биосинтезини ингибирлайди. ГКнинг антиоксидант таъсири унинг *in vitro* шароитида тромбоксан синтезининг пасайтиришига мос келади.

ГКнинг антидот таъсири унинг молекуласида глюкурон кислотанинг иккита фрагменти мавжудлиги билан боғлиқ ва шу муносабати билан унинг протекторлик хусусияти, глюкурон кислотаникига нисбатан 3 баробар юқори.

ГК яққол намоён бўладиган гепатопротекторлик хусусиятга эга.Алилформид,линолен кислота.тўртхлоридли углерод каби токсинлар организмга таъсир этилганда ГК жигар гепатоцитларнинг зарарланишига тўсқинлик қилади [42,43].ГК гепатоцитларнинг бирламчи митогени ҳисобланади, у EGF-рецепторлар билан боғланиб ДНК-синтезининг индуцирлайдиган ва гепатоцитлар пролиферациясининг кучайдирадиган механизмларнинг йўлга солади. ГКнинг гепатопотектор таъсири унинг

антиоксидант фаоллиги билан мос тушади. Метионин билан ГК комплекси ҳайвонларда сурункали гепатит ривожланишининг олдини олади.ГКнинг гепатопротектор таъсири механизми зардоб трансаминаза ферментини фаоллиги, липид перикисларнинг миқдорини пасайтиришдан иборат [44,45].

XX асрнинг 80-йилларидан бошлаб ГКда антивируслик хусусиятлар мавжудлиги хақида маълумотлар илмий адабиётда пайдо бўла бошлади.ГК ва унинг ҳосилалари глицерам, ниглезин Марбург вируси, грипп, ретро вируслар, гепатит вирусларига қарши таъсирга эга. ГК бу хусусияти клиницистлар томонидан чуқур қизиқиш уйғотди, чунки *in vitro* шароитда ГК таъсирида ДНК - ва РНК - сақлайдиган вируслар репродукцияси бутунлай яқсон бўлди. ГКни одам ОИТС вирусини ингибирлаши эса катта шов шувларга сабаб бўлди.Хозирда ГК асосида яратилган гепатопротекторлар вирусли гепатитлар даволанишида кенг қўлланилмоқда.ГК ва интрфероннинг бирга организмга юборилиши айникса яхши натижалар бермоқда.

Глицирризин кислота тромбинни селектив ингибирлаши, миокардда гликоген миқдорини пасайиши, ЛПО жараенини фаолланишига, липидлар миқдорини ошишига ва қон зардобини антиоксидант фаоллигини пасайишига тўсқинлик қиладиган бирикма сифатида, баъзи тадқиқотчилар фикрича, юрак-томир патологияда татбиқ этилиши самарали бўлиши мумкин.

Глицирризин кислота табиий гликозид, учтерпенлар синфига мансуб бўлган, Кимёвий жихатдан, глицирризин кислота гидрофоб ва гидрофил қисмлардан иборатлиги, унга қатор уникал физик- кимёвий, хоссаларни бахш этади .

Глицирризин кислотада турли ва кўп биологик ва фармакологик фаолликлар аниқланган. Масалан, глицирризин кислота стероид

гормонларнинг метаболизмига таъсир кўрсатиб, ўзи ҳам минералкортикоид фаолликка эга. Бундан ташқари, глицирризин кислотада вирусларга қарши, иммуностроп, аллергияга қарши, ўсмага қарши, ҳамда антидот ва жигарни ҳимоя этувчи хусусиятлар ҳам мавжуд. Адабиётларда глицирризин кислотанинг ярага қарши таъсири ҳам аниқланган ишлар талайгина [46]. Глицирризин кислота ва унинг ҳосилалари иммуностроп хусусиятга эга бўлиб, организмда интерферон ишлаб чиқарилишини ҳам стимуллайдилар. Глицирризин кислота ва унинг ҳосилаларининг тадқиқ этилганда, бу бирикмалар грипп вируси, ретровируслар, гепатит вируслари, Марбург вируси ҳамда одам иммунитетини танқислиги вирусига қарши таъсир этиш хусусиятига эга эканлиги аниқланган. Глицирризин кислота асосида яратилган препаратлар жигар хасталикларини даволашда ҳам қўлланилиб келмоқда. Адабиётда келтирилган маълумотларга кўра, Глицирризин кислота гепатит А вируси репликациясини бошланғич босқичларида ингибирлаши ва шу билан бирга вирионлар адсорбциясига ва уларнинг плазматик мембранадан ўтишига таъсир этмаслиги кўрсатилган. Интерферон ва глицирризин кислотанинг аралашмаси сурункали гепатитларни даволашда яхши самара кўрсатган.

Экспериментал атеросклероз модели яратилган ҳайвонларнинг қони ва жигарида, глицирризин кислота ва унинг тузлари холестерин, липопротеидлар ва учглицеридлар миқдорини пасайтиришга муваффақ бўлдилар. Глицирризин кислота бу таъсир механизми асосида унинг фосфолипаза А фаоллигини ингибирлаш хусусияти ташкил этади.

Глицирризин кислота таъсирида диафрагма ҳужайралари ичида кальций ионларининг силжиши тормозланиб бу ионнинг миқдори пасайди. Глицирризин кислота ва унинг ҳосилалари кальцитонин гормонини мембрана орқали ўтишини таъминлашлари ҳақидаги натижалар ҳам адабиётда мавжуд.

Глицеррет кислота ва унинг агликониини митохондриялар мембранасининг ўтказувчанлигига таъсири ўрганилганда, бу бирикмаларнинг кичик концентрациялари митохондрияларда Са – ҳажмининг ошишига олиб келиши қайд этилган.

Глицирризин кислота ва унинг тузлари асосида яратилган фармакологик препаратлар офтальмология, стоматология сохаларида муаффақиятли қўлланилиб келмоқда. Аммо шуни айтиш жоизки, Глицирризин кислота ҳосилалари амалиётда зарарсиз бирикмалар булсалар да давомий вақтда уларнинг истеъмол қилиниши қатор салбий асоратлар пайдо бўлишига сабаб бўлиши мумкин (масалан, гипертония. Тана вазнини ошиши ва бошқ.).

Хозирги пайитда глицирризин кислота ва бошқа биологик фаол моддалар асосида (простагландинлар, ортофен) бир қатор комплекс бирикмалар синтезланган ва улар яллиғланишга қарши, ярааларга қарши антидот фаолликларга эга бўлиб, турли клиникаларда, турли хҳасталикларни даволашда қўлланилиб келмоқдалар [47]. Турли биологик фаолликга эга бўлган бирикмаларнинг ГКСи билан комплекс ҳосил қилишида ҳар иккала бирикманинг синергет самараси, яъни, биологик фаолликни ошиши намоён бўлади. Шу билан бирга захарли хусуссиятлари пасайиши ҳам кузатилади.

Охирги йилларда глицирризин кислотанинг янги синтетик ҳосилалари яратилиб, улар кучли яллиғланишга қарши ва шу билан бирга салбий хоссалари деярли йўқлиги билан ифодаланадилар. Булар қаторига учтерпен гликопептидлар кирадилар. Бу бирикмалар иммуномодуляторлар сифатида амалиий тиббиёда катта қизиқиш касб этадилар.

Сўнгги йилларда табиий бирикмалар таъсирининг спецификлиги ва самаралилигини ошириш ва токсинликни пасайтириш мақсадида уларнинг кимёвий модификацияларига боғлиқ интенсив тадқиқотлар ўтказилмоқда.

Госсипол молекуласининг ноёб полифункционаллиги кимёвий модификация учун катта имкониятлар касб этади, бу кимёвий модификация ёрдамида ҳозирги кунда госсиполнинг гидроксил ва асосан альдегид гурухлари бўйича 200дан ортиқ ҳосилалари олинган. Госсипол ва унинг ҳосилаларининг биологик фаоллигининг ва синтези ўрганилиши биологик фаолиятга кимёвий – структура таъсирининг баъзи қонуниятларини аниқлаб берди.

Самарали дори воситаларини яратиш борасида госсипол иминлари эътиборга сазоворроқ бўлди. Госсипол иминлари молекуласида водород боғланиш, гидрофоб таъсир, комплекслар ҳосил бўлиши ва бошқалар ҳисобига ҳужайра макромолекулалари билан узаро таъсирни таъминловчи қўшимча марказ пайдо бўлади.

Юқорида қайд этилганидек, кўпгина госсипол ҳосилаларининг структуравий функционал тахлили моддаларнинг биологик фаоллиги билан уларнинг тузилиши ўртасида чамбарчас боғлиқлик мавжудлиги ҳақида тахмин қилиш имконини беради.

Мисол учун, эфирларни ўрганиш молекулада фаоликнинг намоён бўлиши учун алмашинмайдиган гидроксил гурухларининг иштироки зарурлигидан далолат беради. Фаолликнинг шаклланишида альдегид гурухларнинг муайян ҳиссаси бор, чунки уларнинг йўқлиги, мисол учун апогоссипол ҳолатида фаоликнинг пасайиши билан бирга кечади.

Госсиполнинг вирусга қарши, иммунмодуловчи, интерферон индукцияловчи ва ўсмага қарши таъсирини ўрганиш мисолида госсипол ҳосилаларининг физиологик фаоллиги турини аниқлашнинг асосий омили бу альдегид гуруҳи бўйича ўриндошнинг хусусияти ҳисобланади. Масалан, госсиполнинг барбитурат кислота билан конденсацияланиш маҳсулоти – фаол иммуносупрессор ҳисобланади, тиобарбитурат кислотанинг гидроксил

гуруҳлари бўйича ўриндош сифатидаги ҳосилалари бу борада мутлоқ нафаол бирикмаларга олиб келади.

Госсипол иминлари мисолида иммун жавобнинг модданинг дозаси ва юборилиш муддатларига (антиген таъсиридан олдин ёки кейин) боғлиқлиги аниқ кузатилади, бу умуман иммуномодуляторларга ҳосдир.

Госсипол ҳосилаларини иммунмодуловчи таъсирининг турли йўналишидалиги уларнинг K^+ , Na^+ -АТФаза ва лактатдегидрогеназага таъсирини ўрганишда исботланди.

Госсипол ҳосилаларининг митохондриялар структурасига таъсирини ўрганиш уларнинг таъсири госсиполга нисбатан юмшоқроқ эканлигини аниқлаб берди, турли ҳосилалар билан индукцияланган ион ўтказувчанлиги эса госсиполдан танлаш хусусияти билан ажралиб турди. Бунда мембрана ўтказувчанлигининг рН муҳит концентрациясига боғлиқлиги у ёки бу ионлар учун биомембрана ўтказувчанлигига танлаб таъсир этиш мақсадида госсиполнинг турли ҳосилаларидан фойдаланишининг истиқболидан далолат беради. Биомембранага селектив таъсир кўрсатиш иминлар қатори ва тиазолидон-4 ёрдамида талоқ лимфоцитлари мембранаси модификацияланишининг аниқланиши билан бирга. Хужайрадаги фермент тизим ва биоэнергетик жараёнларнинг ўзгаришини уларнинг иммуносупрессорлар сифатидаги эҳтимолӣ механизмларида бири сифатида баҳолаш лозим.

Гордиенко ва ҳаммуаллифлари госсипол ҳосилалари – батриден, мегосин, тионафтидиннинг Ca^{+2} -АТФазага таъсирини ўрганиб чиқиб госсипол ҳосилалари ва госсиполнинг ўзи ҳам фермент фаоллигини ингибирлашини кўрсатиб бердилар. Бу ҳаракат специфик ҳисобланмайди, чунки госсиполнинг кўпгина сувда эрийдиган ва мембранага боғлиқ ферментлар фаоллигини пасайтириш хусусияти маълумдир.

Муаллифлар томонидан госсипол ва унинг ҳосилаларининг ферментнинг оксил қисми билан ҳам мембраналарнинг липидли қовурғалари (учлари) билан қам боғланиши кўрсатиб берилди, бунда липидларга яқинлик 2 баробар юқори бўлди.

I боб бўйича хулосалар: Шундай қилиб юқорида қайд этилган маълумотлар нафақат табиий полифеноллар ўртасида биологик фаол бирикмаларни қидириб топиш истикболли, балки кенг таъсир спектридаги дори воситаларини яратиш мақсадида уларнинг структураларини кимёвий модификациялашнинг имкониятларини кўриб чиқиш мақсадга мувофиқ бўлади.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСЛУБЛАРИ

Тажрибалар виварийнинг стандарт шароитларида сақланган, 80-120гр вазнга эга 60та зотсиз эркак каламушларда ўтказилди. Жониворларга сўйилишидан 1 сутка олдин овқат берилмасдан фақат сув берилди.

Стабилловчи бирикмалар сифатида ЎзРФА биоорганик кимё институтида синтезланган Мегаферон МФ) – табиий полифенол госсиполнинг ҳосиласи ва глициризин кислотанинг аммоний тузи – МАСГКдан фойдаландик.

Барча ҳайвонлар 10 та гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳ—назорат 3 ойлик, иккинчи гуруҳ—“етук” 6 ойлик ҳайвонлар, учинчи гуруҳ—“етук” МАСГК препаратини қабул қилган каламушлар, тўртинчи гуруҳ—“етук” МФ қабул қилган, бешинчи гуруҳ — “кексайган” 12 ойлик каламушлар, олтинчинчи ва еттинчи гуруҳлар—МАСГК ва МФ қабул қилган “кексайган” каламушлар, саккизинчи гуруҳ—15 ойлик “қари” каламушлар, тўққизинчи ва ўнинчи гуруҳлар—МАСГК ва МФни қабул қилган “қари” каламушлар.

Турли хил ёшдаги каламушларга, стабилловчи агентларни 7 кун, давомида МАСГКни—0,75 мг, Мегаферонни—0,40 мг, дозада 100 гр тана вазнига юбордик.

1. Каламуш жигаридан митохондрияларни ажратиб олиш

Ҳайвон жигаридан митохондриялар Шнейдер бошқ.[48] услуби бўйича ажратиб олинди. Бу услуб бўйича орган аввал ажратиш муҳитига солинади. Ажратиш муҳитининг асосий компонентлари қуйидаги моддалардан иборат:

- 1.сахароза, 300мМ;
- 2.Трис-НСl, 10мМ рН7,4.

Бу холда сахароза эритмада зарур бўлган, эритма осмотиклигини нормал катталиклар-250-300 мос Моль ҳосил бўлади. 300мМ сахароза 300 мос М ҳосил қилади, чунки унинг молекулалари эритмада диссоциациялашмайди (ажралмайди).

Ажратиш муҳитининг иккинчи компоненти Трис- HCl буфер сиғимни таъминлайди ва pH катталигини белгиланган даражада ушлаб туради. Ажратиш муҳити тажриба ўтказиладиган кунда тайёланади ва совитиш учун музлатгичга қўйилади. Унинг ҳарорати 0⁰Сгача пасайиши ва сузмага ўхшаш ҳолатга келиши керак. Кўпроқ совитиб юборилса, ажратиш муҳити музга айланади. Унда уни олдин эритиб, кейин эса сузмага ўхшаш гомоген ҳолатга етказиш керак.

Агарда ажратиш муҳити ишлатиш учун тайёр бўлса, хайвонни сўйиш учун тайёрлаш лозим. Одатда каламушнинг калласи қайчи билан қирқиб олиб ташланади. Сўйиш жараёни қисқа муддатда ўтиши керак. Ундан кейин хайвоннинг қорин ёки кўкрак бўшлиғи очилади ва керакли орган қирқиб олинади (жигар). Орган дарҳол совитилган ажратиш муҳитига солинади ва совитишни тезлаштириш мақсадида шу муҳитда чайилади. Ундан кейин жигарни филтёр қоғозга қўйиб, ёғ ва бошқа тўқималардан тозаланади ва тортилади. Бу жараёнларни ҳам тезлик билан ўтказиш лозим (1 минут ичида). Акс холда тўқимани яна қайтадан совитилган ажратиш муҳитга солиш керак бўлади.

Тўқимани майдалаш. Тўқима массаси аниқлангандан сўнг уни икки босқичда майдалаш керак. Биринчисида, жигар тешикларининг катталиги 1мм бўлган микропрессдан ўтказилади. Бунинг учун уни шишали гомогенизаторга солиб, устига ажратиш муҳитига қўйилади. Ажратиш муҳити ҳажмининг тўқима массасига нисбати 10:1. шиша гомогенизатор ичига тефлонли пестик ўртанилади. Кейин эса пестик электрод билан ўрнатилади ва унинг ёрдамида 600-800 g тезликда айланма ҳаракатга келтирилади. Бир минут гомогенизация қилингандан кейин, пестикни

гомогенизатор идишини ичида юқорига ва пастга силжитиш йўли билан электромотор тўхтатилади, ҳосил қилинган гомогенат эса центрифуга пробиркасига қуйилади.

Гомогенизаторнинг бошқа тури- Политрон, махсус тўқимани кесувчи блоки бўлиб, кўпинча майдалашда ишлатилади. У ҳам олдиндан майдаланган тўқимага мухтож бўлиб, 8-15 айл/мин.да ишлайди, гомогенизация муддати 5-15 сек.

Бир босқичда тўқимани майдалаш услуги ҳам ишлаб чиқилган. Бу мақсадда комбинирланган гомогенизатор ишлатилди, унинг тефлонли пестиги таркибига пичоқ резбали блок ўрнатилади. Гомогенизация жараёни совуқ (0°C атрофида) хонада амалга оширилади.

Центрифуга рефрижераторли ва $-2-0^{\circ}\text{C}$ ҳароратга созланган бўлиши керак. Бизда, кўпинча 6000 айл.(мин имкониятига эга бўлган катта диаметрли ротор қўлланилган ЦЛР-ёки IR центрифугалари ишлатилади):

А) биринчи центрифугалаш

Центрифуга пробирикаси роторнинг битта уясига ўрнатилади, қарама-қарши уяга эса (посонги учун) бошқа шундай пробирка сув солиб ўрнатилади (иккала пробирканинг оғирлиги тенгдир).

Центрифугалаш жараёни икки босқичда ўтади, биринчиси, хужайранинг оғир фракцияларини чўктириш (тўқима бўлаклари, бутун қолган ёки хужайра бўлаклари, хужайра ядролари). Центрифуганинг айланиши нисбий марказдан қочувчи тезланишга (700 g) мос келиши керак, бу тезлик ЦЛР-I РС катта диаметрли бўлган роторли центрифугада 900-1000 айл.мин.мос келади.

Кўрсатилган шароитда хужайранинг оғир агрегатларини чўктириш вақти 7 мин. Центрифуга тўхтатилгандан сўнг ротордан препарат солинган пробирка олинади. Ушбу пробиркадаги чўкинди устидаги суюқлик қисми бошқа пробиркага тўкилади, чўккан қисмини эса тўкиб юборилади.

В) иккинчи центрифугалаш. Ичида супернатант (чўкинди усти) бўлган

центрифуга пробиркаси роторнинг уясига жойлаштирилади, унга қарама-қарши уяга сув солинган бошқа пробирка ўрнатилади (иккала пробирка оғирлиги бир хил).

Тўқимали препарат иккинчи марта центрифугаланганда айланиш сони кўпроқ бўлган, оғирлиги кучи 7 000 gга тенг (4800 айл)/мин.катта диаметрли ротори бўлган (роторли центрифугада амалга оширилади). Центрифугалаш вақти 15 мин. Бундай шароитда, центрифуга пробиркасининг тагида митохондрияларнинг чўкиб қолиши кузатилади.

Пробирканинг тагида митохондрия чўкиндисининг устига маълум бир миқдорда, 1г бирламчи ишланмаган тўқимага 0,1 мл хисобида ажратиш муҳити қўшилади. Ҳосил бўлган суспензияни автопипетка ёрдамида эҳтиётлик билан стаканчага ўтказилади, бунда эритроцитлар чўкиндиси аралашиб қолмаслигига эътибор бериш зарур. Сўнгра бир неча маротаба автопипека билан пипетация қилинади. Бу жараёнларни совуқ хонада (0⁰С атрофида) амалга ошириш керак.

Олинган митохондриялар суспензияси совуқда сақланади. У турли энергетик жараёнларни ўрганишда ишлатилиши мумкин.

Митохондрияларни ювиш. Кўпчилик ҳолларда бундай суспензия, кейинчалик яна бир бор, ҳар хил керак бўлмаган ифлосликлардан ва ҳалақт берадиган қўшимчалардан ювиб тозаланади.

Ювиш пайтида суспензиядан бузилган митохондриялар ва мембрана бўлакчалари олиб ташланади. Қатор реакциялар анализига ҳалақт берадиган эндоген субстралар, кальций ва бошқа моддаларнинг миқдори пасаяди. Агар митохондрияларни ажратишда ажратиш муҳити таркибида ЭДТА ёки протеолитик ферментлар (протеиназа) бўлса, унда ювиш пайтида бундай (энди керак бўлмаган) инградиентлардан халос бўлиш мумкин.

Ювиш бир маротабали ёки кўп маротабали бўлиши мумкин. Одатда бир маротабали ювиш қўлланилади. Бу жараённи қуйидагича амалга оширилади.

Юқорида айтилган митохондриялар суспензияси 5 маротаба катта бўлган ҳажмдаги ажратиш муҳитида ювиш учун ишлатилади, таркиби бўйича ажратиш муҳитидан айрим ҳолларда фарқ қилиши мумкин.

Ундан кейин, митохондриянинг суспензияси гомогенизаторда 30 секунд давомида гомогенизация қилинади, кейин уни центрифуга пробиркасига қуйиб 20 минут давомида 7000g тезликда центрифуга қилинади. Центрифуга тўхтагандан кейин, пробиркадаги чўкинди усти қисми тўкиб ташланади, чўкинди қисмига эса ҳар бир грамм бирламчи ишланмаган тўқима ҳисобига 0,1 мл ажратиш муҳити қўшилади. Суспензия -2°C да сақланади.

2. Липидларнинг перекис оксидланиш тезлигини аниқлаш

Липидларнинг перекис оксидланиш (ЛПО) тезлигини аниқлашда Владимирова Ю.А. ва бошқаларнинг модификацияланган усулидан фойдаланилди [49]. ЛПО тезлиги ҳақида жигар митохондрияларида ҳосил бўладиган малон диальдегиди (МДА) миқдориغا қараб, унинг тиобарбитурат кислота билан реакциясига кўра баҳоланди.

1мл ҳажмдаги инкубацион муҳит Ммларда қуйидагича таркибда бўлди: митохондрияларнинг 2мг тутган эритмада 50-Трис- HCl . Буфер, pH -2,5; 0,012 FeSO_4 ; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,2- $\text{NaH}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; Реакцияга 1Мм NaDPH ёки 0,8 Мм аскорбат қўшилиши билан киришилди. Тажриба ва назорат синамалари 20 минут давомида 37°C инкубацияланди, реакция 70%ли 1мл ТХУК қўшиб тўхтатилди. Оқсил 30 минут давомида 3500 айл/минда центрифугалаш ёрдамида тиндирилди. 1,5мл центрифугатга 0,3мл 0,6Н HCl ва 1,2 мл 0,12М тиобарбитурат кислота қўшилди. Буялишни ривожлантириш учун синамалар 10 минут давомида 100°C сув хаммомида инкубацияланди. Оптик зичлик 535нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Малон диальдегидининг моляр экстинция коэффиценти $1,56 \cdot 10^5 \text{см}^{-1}\text{М}^{-1}$ га тенг бўлди. Липидлар пероксидли оксидланишини аниқлашда барча босқичларда фойдаланилган эритмалар таркибида ЭДТА бўлмади.

$$MDA = \frac{D}{E * 0,03}$$

Бу ерда D – оптик зичлик, нм

E - $1,56 \times 10^{-5}$,

0,03 – 2 мл чўкма усти суюқлиги + 1 мл ТБК

3. Нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш кўрсаткичларини аниқлаш

Турли ёшдаги каламушларнинг, ҳамда мегаферон юборилганда митохондрияларида нафас олиш ва оксидланувчи фосфорланиш кўрсаткичларини аниқлаш айлана ҳаракатдаги платина электроди ёрдамида полярографик усул билан амалга оширилди [50]. Тажриба 25⁰С ҳароратида стандарт шароитларда полярограф ячейкасининг 1мл ҳажмида амалга оширилди. Ўлчаш учун қўлланган муҳит мМларда: сахарозани – 150; KCL- 50; KН₂РO₄ – 5; рН-7,4; малат -5 мМ; глутамат – 5 мМни тутган. Уячага митохондрия киритилиши билан реакция бошланган.

4. Митохондрияларнинг НАДН-оксидаза фаоллигини аниқлаш

Ажратиб олинган митохондриялар нафас олиш занжири ферментларининг фаоллигини аниқлаш, уларни бир марталик муҳзлатиш-эритиш усули билан амалга оширилди [50]. Бунинг учун ажратиб олинган митохондриялар -15-20⁰С ҳароратли муҳзлатгичга жойлаштирилади. Тажрибадан аввал митохондриялар хона ҳароратида тўлиқ эригунча эритиб олинади, сўнг тажриба вақтида 0⁰С ҳароратда сақланади.

Музлатиш-эритиш вақтида митохондриялар ички мембраналарининг бузилиши, ҳамда ферментни ташқарига ўтишига имкон яратилиши кузатилади.

НАДН-оксидаза фаоллиги 0,03М фосфат буфериди ўтказилган, pH-7,4, унинг таркибиди $5 \cdot 10^{-4}$ М ЭДТА бўлган. Уячадаги НАДНнинг охириги концентрацияси 3мкмоль/млга тенг бўлган. Ферментнинг солиштирма фаоллиги 1 мин. давомида 25⁰С шароитида митохондриялар 1мг оксигени хисобига ўзлаштирилган кислороднинг наноатомларида ифода этилган.

5. Олинган натижаларнинг статистик ишлов бериш усули

Олинган натижалардаги хатоликларнинг ишлови m- ўртача квадратик чекланишни аниқлаш билан қуйидаги формула бўйича амалга оширилган:

$$\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum |\varepsilon|^2}{n(n-1)}}$$

Бу ерда σ - ўртача квадратик хатолик;

n – ўлчашлар сони;

$\sum |\varepsilon|^2$ - ўртачан чекланиши.

Охириги натижани $M \pm m$ шаклида кўрсатилган, бу ерда M – ўртача кўрсаткич.

Ибоб бўйича хулоса: хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, тадқиқот хайвонларида бир катор биокимёвий кўрсаткичлар ўрганилди. Препаратларни таъсир эттириганимиздан сўнг, биокимёвий кўрсаткичларнинг текшируви ўтказилди. Биокимёвий кўрсаткичларни аниқлашда замонавий услубларидан фойдаланилди.

III БОБ ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

1. Турли ёшдаги каламушларнинг жигар митохондрияларида малон дигальдегиди миқдори ўзгариши ва унга МФ ва МАСГК препаратларининг таъсири

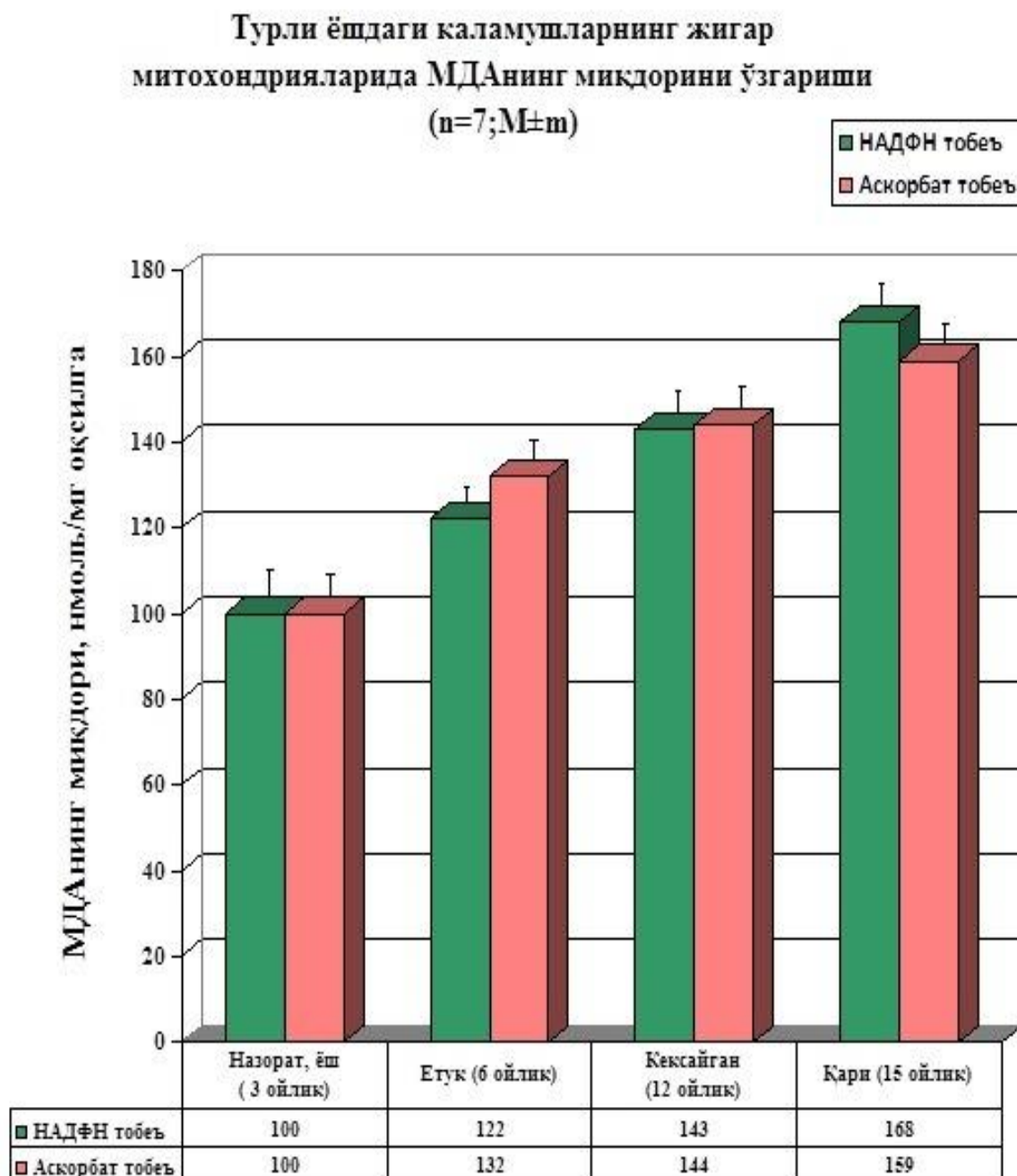
Қаришнинг эркин радикалли назариясига кўра ёшнинг улғайиши билан организмда патологик ҳолат ривожланиши ва унинг чуқурлашиши инсон ва ҳайвонларнинг кўпгина тури учун белгиланган. Бу ҳолат липидларнинг перикисли оксидланиш жараёнининг фаолланиши ва уларнинг бирламчи ва иккиламчи маҳсулотлари миқдорини ошиши билан боғлиқлиги исботланган.

Ўрганилаётган муаммо ҳозирги кунда энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади, чунки қари организм митохондрияларидаги ўзгаришлар турли хил асортларга сабаб бўлиши хавфи нихоятда юқори. Буларга митохондрия мембраналарининг ташқи ва ички сатҳидаги потенциал фарқи, унинг ҳисобига амалга ошадиган ҳужайранинг универсал бирлиги ҳисобланган энергетик валюта АТФнинг синтези бузилишларидир. Қатор жигар касалликларида организм патологик ҳолатини қийинлаштирувчи липидларнинг эркин радикал оксидланиш жараёнларин фаоллашуви қайд этилган. Турли ёшдаги каламушлар гепатоцитларида ЛПО жадаллашуви мембрана тузилмаларининг бузилишига, мембранага боғлиқ ферментлар фаоллигининг ўзгаришига, ҳужайра ичидаги қатор жараёнларнинг бузилишига, ва охир оқибатда цитоллиз синдромининг ривожланишига, субҳужайравий мембраналарнинг тўлиқ дезинтеграцияси ва ҳужайраларнинг nobud бўлишига олиб келади. Шу сабабдан ҳам ёш ўтишида ЛПО жараёнлари ҳолатини ўрганиш митохондриялар фаолиятидаги бузилишларнинг биокимевий механизмларини аниқлаш учун муҳим ҳисобланади.

Шуни кўзда тутган ҳолда тажрибаларимизнинг дастлабки босқичида

турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларида ЛПО нинг маҳсулоти малон диальдегид (МДА) миқдорини ўлчадик. Натижалар 3.1.1 расмда келтирилган.

1.1- расм



Графикдан кўриниб турибдики экспериментал ҳайвонларнинг ёши ошиши билан МДА миқдори ҳам купаяди. “Етук” каламуш гуруҳларида митохондриялардаги МДА миқдори, 3 ойлик каламушларга нисбатан ҳар иккала тизимда кўпайиши аниқланди. “Кексайган” каламуш гуруҳида бу кўрсаткич ёш 3 ойлик каламушларга нисбатан янада ҳам ва деярли бир хил кўпаяди, “қари” каламуш гуруҳида бу кўрсаткич 168 ва 158% ни ташкил этди, яъни ёш ҳайвонларга нисбатан 1,7 мартаба юқори бўлди.

Бизнинг маълумотларимиз турли ёшдаги ҳайвонларнинг жигарида ўзгаришлар гепатоцитлар эндоплазматик ретикулуми ва митохондрия мембраналари, гомогенатни ўрганишда ЛПОнинг худди шундай ортиш даражасини аниқлаган, бошқа муаллифлар тадқиқот натижаларига мос келади [50].

Аскорбат ва НАДФН-тобе тизимларда ЛПО даражасининг камайишини муаллифлар ЛПО жараёнларининг кечиши учун зарур булган митохондриал мембраналардаги субстратларнинг тамоман ишдан чиқиши ва субхужайра тузилмаларидаги дистрофик жараёнларнинг ривожланишига боғлайдилар.

Митохондриянинг паст энергетик ўзгаришда ифодаланган энергия чиқарувчи функциясининг кескин бузилиши юқоридаги тахминдан далолат беради. Шунга қарамасдан, жигардаги кечувчи патологик жараёнлар ривожланишидаги ЛПО жараёнларини ўрганиш билан шуғулланаётган аксарият тадқиқотчилар липидларнинг пероксидли оксидланиш жараёнларининг жадаллашиши муҳим рол ўйнайди деб ҳисоблайдилар [49-мах23). Ю.Владимиров фикрига кўра, гепатоцитлар мембраналаридаги ЛПОнинг жадаллашуви, шунингдек тўлиқ ингибирланиши про - ва антиоксидант омиллар мувозанати бузилишига боғлиқ. Шубҳасиз, иккала

ҳолатда ҳам нормал фаолиятдан четга чиқиш содир бўлади ва бу ҳужайралар учун хавфли ҳисобланади [51].

Пероксидли оксидланиш жараёнлари мембраналар ва липопротеинларнинг липид фазасида занжир реакциялар кўринишида ривожланиши, бу реакциялар мураккаб тизимининг бошланғич (эҳтимол оралик ҳам) боскичлари эса сувли фазада кечиши сабабли, сувда эрийдиган антиоксидантларни излаб топиш жуда долзарб ҳисобланади.

Ўсимликлардан олинадиган биологик фаол бирикмаларнинг катта гуруҳи полифеноллар шундай бирикмалардан бўлиши мумкин. Ана шундай бирикмалар ўртасида госсипол ва глицирризин кислота ҳосилалари кўпроқ диққатга сазовордир. Шу сабабли тажрибаларимизнинг навбатдаги боскичида ошиб кетган МДА миқдорини нормага тушириш мақсадида турли ёшдаги каламушлар гуруҳларига, етти кун мобайнида, ўсимлик табиатли бирикмалар - МАСГК ва МФ, препаратлари юборилди. Натижалар 1.2 ва 1.3 расмларда келтирилган.

1.2-расмдан кўриниб турибдики, экспериментал ҳайвонларнинг турли ёшдаги гуруҳларининг жигар митохондрияларига МАСГК сезиларли даражада таъсир этмади.

Биз стабилловчи агент сифатида бошқа ўсимлик табиатли препарат— МФдан фойдаланганимизда бир қанча бошқа натижалар олинди

1.3-расмдан кўриниб турибдики, МФ 7 кун давомида юборилганда ЛПОнинг маҳсулоти бўлган МДА миқдорининг пасайишига сезиларли даражада таъсир кўрсатди. Препарат юборилишининг кейинги муддатларида биз, МДА миқдорининг назоратга нисбатан анча пасайишини кузатдик.

Юқорида келтирилган натижалардан хулоса қилиш мумкинки, Мегаферон митохондрия мембранасининг липид компонентларига, таъсир қилиб, липид қаватининг тикланишини таъминлайди. Адабиёт таҳлилида

госсипол ҳосилаларининг мембрананинг липидли матрикси билан бевосита ўзаро таъсири кўрсатилган ишлар келтирилган эди.

Адабиётлардан маълум бўлишича Na^+ , K^+ -АТФаза ва нордон протеинкиназаларнинг фаоллигига мегосин ва госсиполнинг таъсирини ўрганишда митохондриянинг липидли матрикси билан ўзаро таъсир қилишидан ташқари, госсипол ҳосилалари митохондриянинг оксил қисми билан боғланиши мумкин.

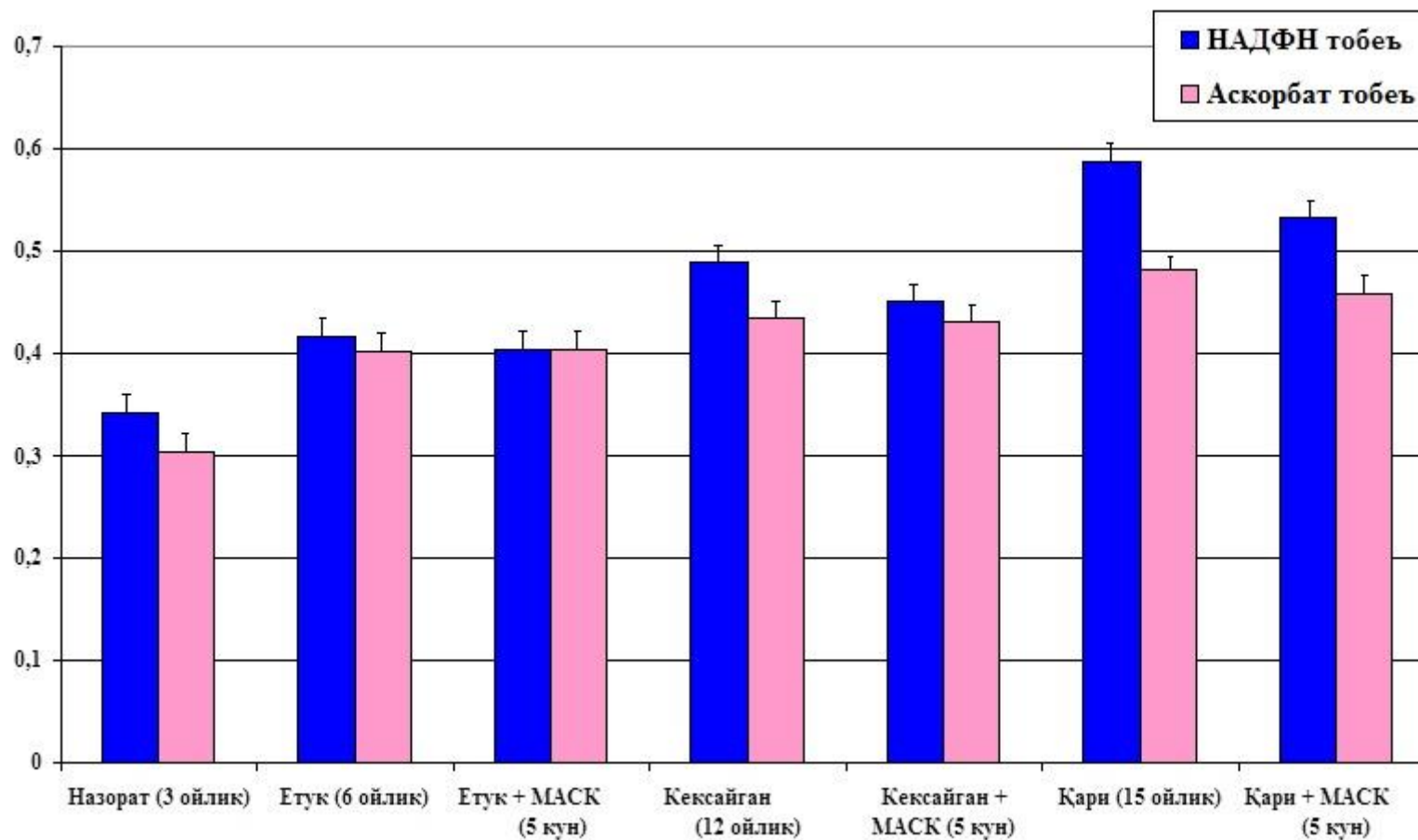
Нордон протеинкиназаларнинг профермент модификацияси бўйича тажрибалар ўтказилганлиги бўйича ишлар мавжуд, фермент таркибидаги бор лизиннинг асосий қолдиқлари госсипол билан кимёвий ўзаро-таъсирга киришиб, ферментнинг инактивацияга учрашига олиб келиши аниқланди. Кўрсатилган омиллардан ташқари мембранага боғлиқ ферментларнинг фаоллигига госсипол ҳосиласининг таъсири ва фойдаланилган бирикмаларнинг концентрациясини бошқариш механизмида катта аҳамиятга эга.

Олинган натижаларнинг таҳлили Мегафероннинг турли ёшдаги ўзгаришларда иккала тизимдаги ЛПО даражасига кучли пасайтирувчи таъсирга эга эканлигини кўрсатди. Бу препаратнинг кўп самарадорлик сабабини бу моддаларнинг кимёвий тузилмасидан қидириш лозим. Маълумки, Мегаферон госсиполнинг ҳосиласи ҳисобланади. Мегаферон сувда тўлиқ эрийди ва реакцияларга киришишга қодир бирикма ҳисобланади. Адабиётлар шарҳида кўрсатилганидек, госсиполнинг у ёки бу ҳосилаларининг биологик фаоллигини шаклланишида альдегид гуруҳларининг аниқроғи альдегид гуруҳлар ўрнини босувчи табиатининг маълум хиссаси бор. Бизнинг тадқиқотларимизда қўлланилган госсиполнинг диметиламиноэтиламин ва поливинилпирролидон билан биргаликдаги конденсация маҳсулоти бўлмиш Мегаферон яққол фойдаланган антиоксидант хусусиятларга эга, бу хусусиятлар турли ёшдаги хайвонларда

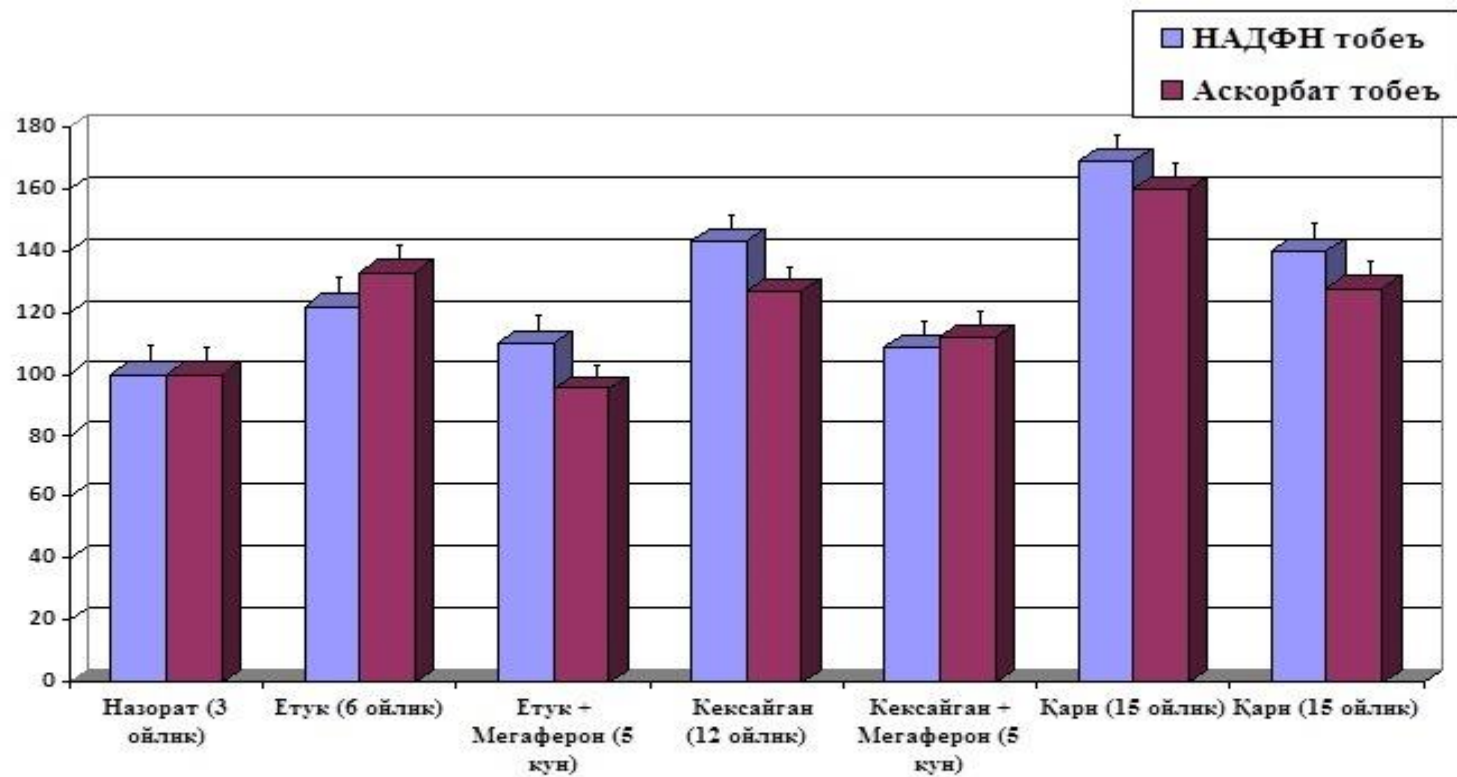
ҳам намоён бўлди.

Бизнинг тажрибаларимизда МАСГК ва Мегафероннинг кичик концентрациясидан фойдаланилди. Мегаферон юқори реакцияга киришиш хусусиятига эга бўлиб, гепатоцитларнинг митохондрия мембраналарига стабилловчи таъсир кўрсатди.

Шундай қилиб, адабиётларда мос келган ҳолда ва ўтказилган тажрибаларимизга асосланиб, шуни тақидлаш мумкинки, госсипол ва глициризин кислота ҳосиласи - Мегаферон мембранатроп бирикма бўлиб, липопероксидация жараёнининг тиклаш йўли билан “кекса” ва айниқса, “қари” каламушлар ҳужайра митохондрия мембранасининг стабиллашувига олиб келди.



Расм. 1.2. Турли ёшдаги каламуш жигар митохондрияларида МАСГК препарати юборилганда МДА миқдори. ($M \pm m; n=8$)



Расм. 1.3. Турли ёшдаги каламуш жигар митохондрияларида Мегаферон препарати юборилганда

МДА микдори. ($M \pm m; n=8$)

2. Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларининг нафас олиш занжири ферментлари фаоллигининг ўзгариши ва уларга ўсимлик табиатли препаратларнинг таъсири.

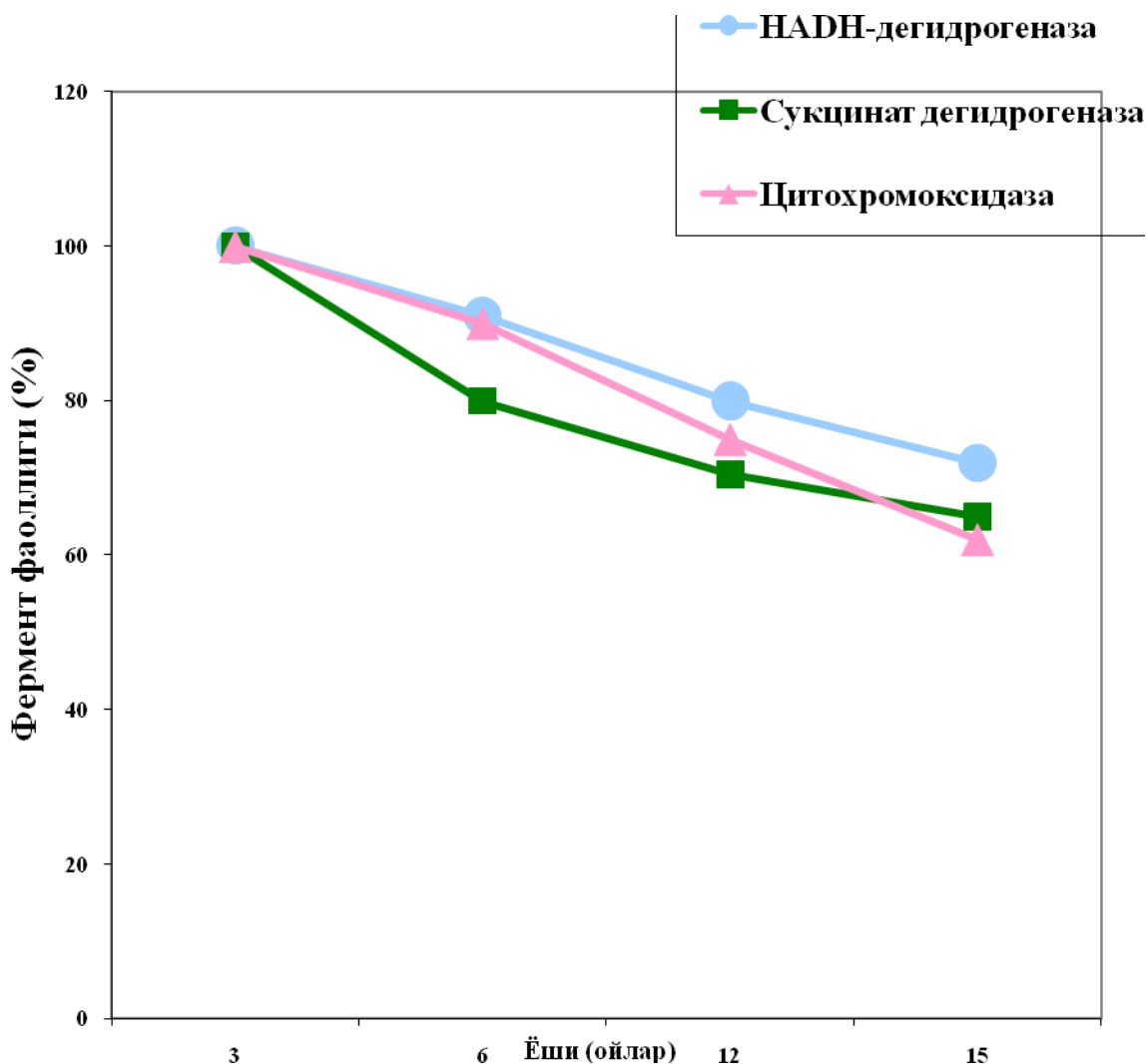
Дастлабки тажрибаларимизда биз турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларида ҳайвоннинг ёши ортиши билан ЛПО жараени жадаллашинувини кузатдик, Адабиётдаги маълумотларга кўра митохондрияларда ЛПО жараёнини жадаллашинуви, биринчи навбатда, нафас олиш занжири фаолиятига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, қари каламушлар мембрана потенциали 40%га камайиши, митохондриялар нафас олиш занжири ферментларига ҳам ингибирловчи таъсир намоен қилиши мумкин.

Аввал кафедрамизда ўтказилган тадқиқотларда эрта қариш моделидаги ҳайвонларда “қариш” даражаси билан боғлиқ ҳолда митохондриял АТФ синтези жараёни бузилиши ва нафас олиш занжирини тўлиқ айрилганлигини кузатдик

Кузатилган ҳолатни нафас олиш занжирини яқинида липидлар пероксидли оксидланиши маҳсулотлари тўпланиши билан тушинтириш мумкин. Фикримизча, “қари” каламушларда кузатилган оксидланиш маҳсулотларининг ортиши бевосита мембрана липидларининг оксидланиши, ҳамда нафас олиш занжирининг (I и III) комплекслари патологик ҳолатларда ўзлари эркин радикал манбаи бўлиб қолишлари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ана шу ҳолатнианиқлаш мақсадида кейинги тажрибаларимизда турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларнинг нафас олиш занжири

ферментлари фаоллигини ўргандик . Натижалар 2.1 расмда келтирилган. 2.1. расмда нафас олиш занжири 1-чи комплекси ферменти НАДН-дегидрогеназа фаоллиги 6 ойлик “етук” каламушлар гуруҳида 3



2.1 расм Турли ёшдаги жигар митохондрияларнинг нафас олиш ферментлари фаоллиги (n=6;m±M)

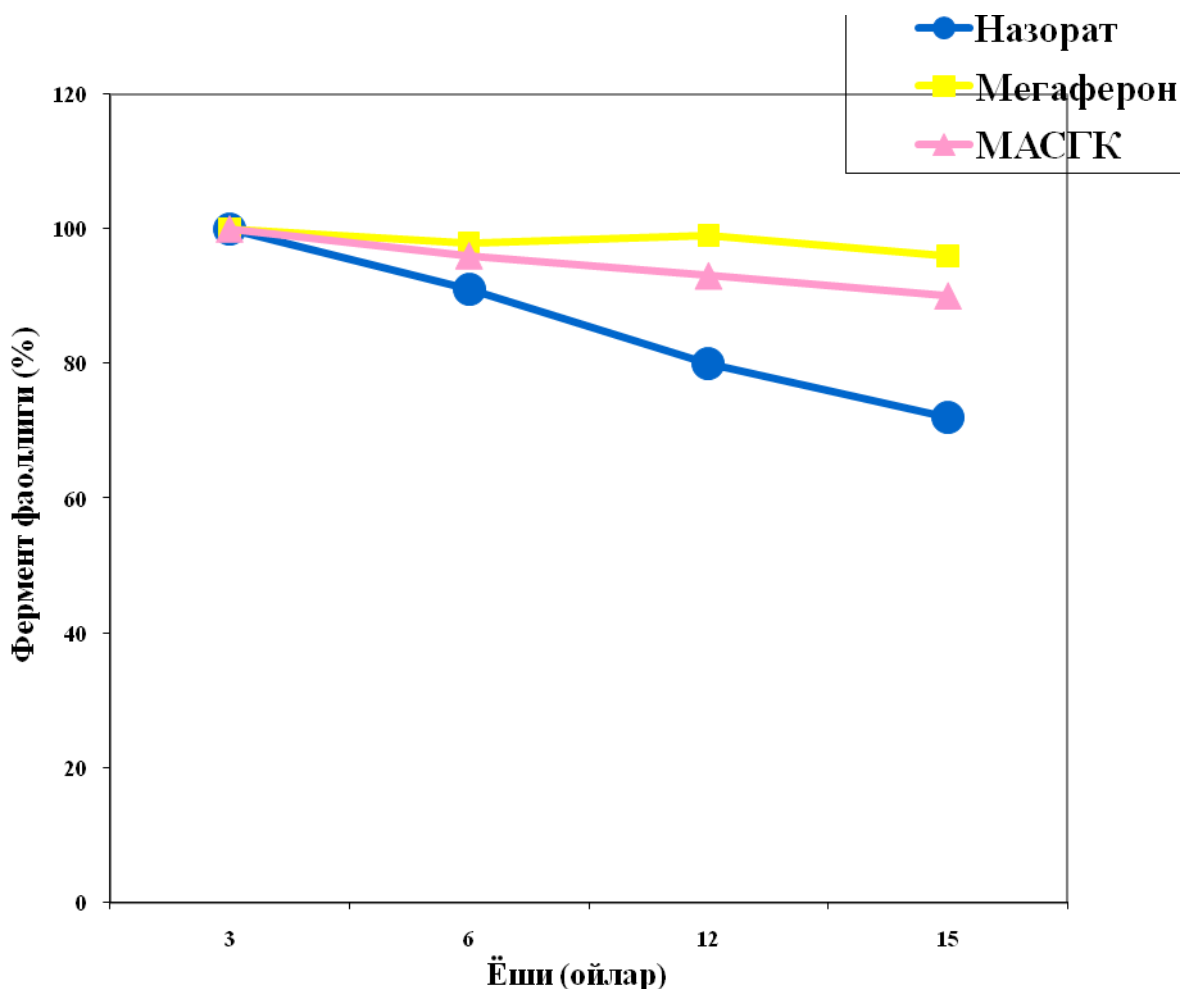
ойлик назорат каламушларга нисбатан 9% пасайганини кузатдик. Кейинчалик кексайган ҳайвонлар митохондрияларида бу фермент фаоллиги янада пасайиши қайд этилди ва 15 ойлик қари каламушлар митохондрияларида ферментни фаоллиги 28 % пасайгани аниқланди.

Сукцинатдегидрогеназа фаоллигини турлиёшдаги каламушларда аниқлаганимиздв бу фермент хайвонни ёши ортиши билан НАДН-дегидрогеназага нисбатан кескинроқ ўзгаришларга дучор бўлиши кузатилди. Масалан 6 ойлик “етук” каламушлар митохондриялариба бу ферментни фаоллиги 20% пасайди, “кексайган” хайвонлар митохондрияларида эса бу пасайиш 30% ташкил этди, қари каламушлар митохондрияларида сукцинат дегидрогеназа фаоллиги 35 % пасайгани қайд этилди.

Нафас олиш занжирининг яна бир ферменти - цитохромоксидаза ферменти фаоллиги ҳам хайвоннинг ёши улғайиши билан сезиларли даражада пасайди. “Қари” каламушлар ми тохондрияларида аниқланган бу ферментнинг фаоллиги еш 3 ойлик каламушларга нисбатан 38% пасайди.

Шундай қилиб, бу серияда утқазилган тадқиқотларимиз натжасида шу маълум бўлдики, экспериментал хайвонларнинг ёши улғайиши билан нафас олиш занжири ферментлари фаолияти сусаяди.

Аввалги тажрибаларимизда жигар митохондрияларидаги кузатилган нафас олиш ва фосфорланиш жараёнларининг айрилиши, нафас олиш занжири бўйлаб электронлар узатилиши тезлигининг пасайишига ва албатта митохондрияларнинг энергия хосил қилиш функциясига ҳам таъсир кўрсатмай иложи йўқ. Ўз навбатида АТФни етарли даражада хосил бўлмаслиги жигар хужайраларида барча энергия талаб этувчи биокимёвий жараёнларнинг ҳам ташкилланишига таъсир кўрсатади, ҳамда бу муҳим детоксикацияни амалга оширувчи органда, охир оқибатда бутун организмда метаболик ўзгаришларга олиб келади.



2.2 расм. Турли ёшдаги митохондрия ферменти НАДН-дегидрогеназа фаоллигига Мегаферон ва МАСГКнинг таъсири
(n=6; M±m)

Стабилловчи агентлар сифатида Мегаферон қўлланганда каламуш жигари митохондрияларининг ўрганилган ферментлар фаоллигига ижобий таъсир кўрсатгани маълум бўлди. Мегаферонни самараси каламушлар ёшига боғлиқ равишда намоён бўлди. “Етук” каламушлар моделида нафас олиш занжирининг биринчи ферменти - НАДН-дегидрогеназа фаоллиги Мегаферон таъсирида бутунлай тикланиши кузатилмаса ҳам фермент назорат гуруҳидаги натижаларга анча яқин келади.

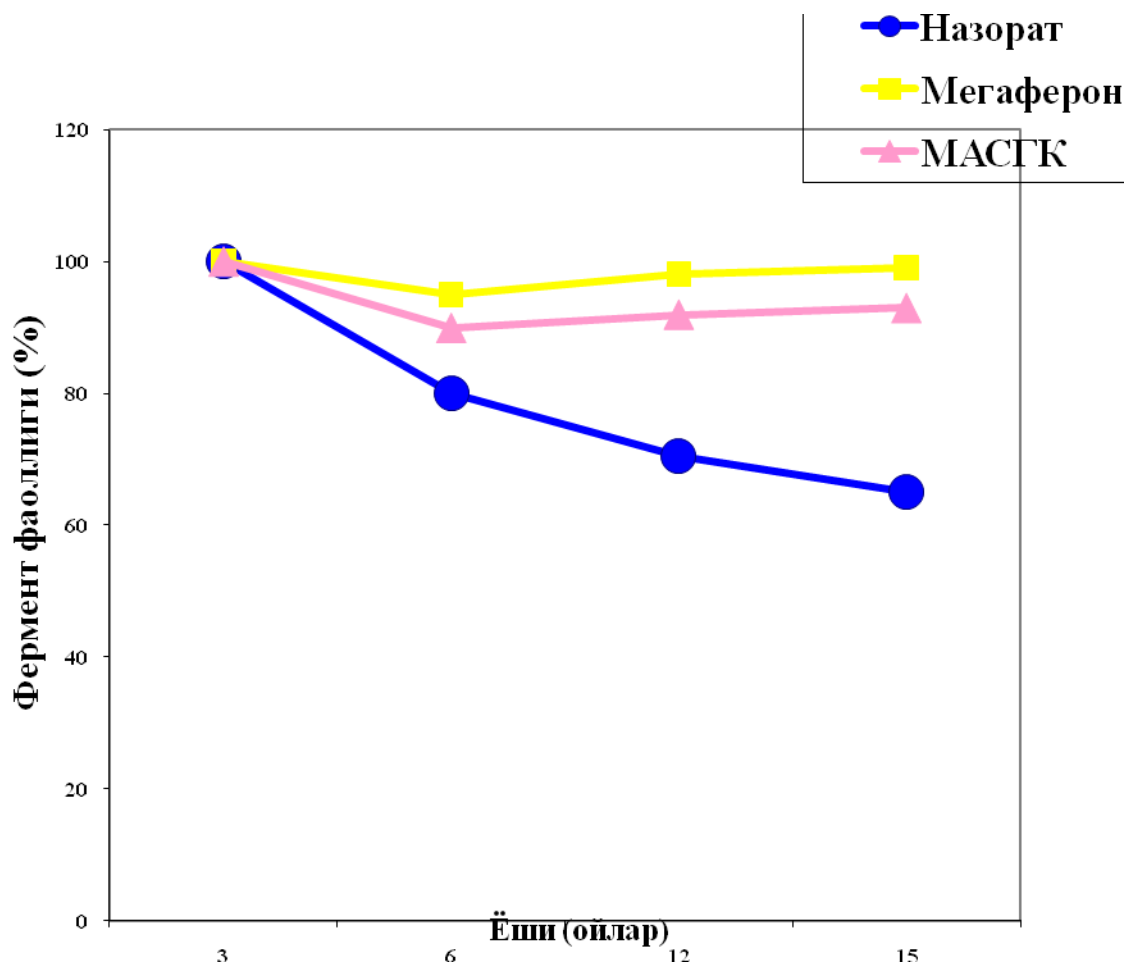
“Кексайган” каламушлар гурухида Мегаферон таъсирида НАДН-дегидрогеназанинг фаоллиги деярли нормал ҳолатга етди (98%).

“Қари” каламушлар гурухида бу ферментга Мегаферон бирикмаси ижобий таъсир этиб, самараси “кесайган” каламушларда олинган найжадан пастроқ бўлди.

Ишлатилган препаратларимиз ичида МАСГКнинг НАДН-дегидрогеназа фаоллигига таъсири Мегаферонникига нисбатан пастроқ бўлди.

Адабиётлардан маълум бўлишича НАДН-дегидрогеназа флавинга тобе бўлган дегидрогеназалар синфига киради, чунки унинг простетик гуруҳини флавинмононуклеотид (ФМН) коферменти ташкил қилади ва НАДН-дегидрогеназанинг фаол марказида бир неча ногемли темир атомлари, кислотага лабил муносабатда бўлган, олтин гугурт атомини ўраб туришади ва темир-олтин гугурт марказини ташкил этишади. Маълумотларга кўра ана шу марказлар организм ёши катталашиши билан ингибирланадилар, натижада фермент фаоллиги пасаяди.

Нафас олиш занжирининг яна бир ферменти сукцинатдегидрогеназа фаоллиги ҳам Мегаферон ва МАСГК препаратлари таъсирида тикланиши кузатилди, аммо бу тикланиш ҳар иккала ҳолатда ҳам 100% ташкил этмади. Сукцинатдегидрогеназага НАДН-дегидрогеназага ўхшаб мегаферонни таъсири МАСГКка нисбатан кучлироқ бўлди.



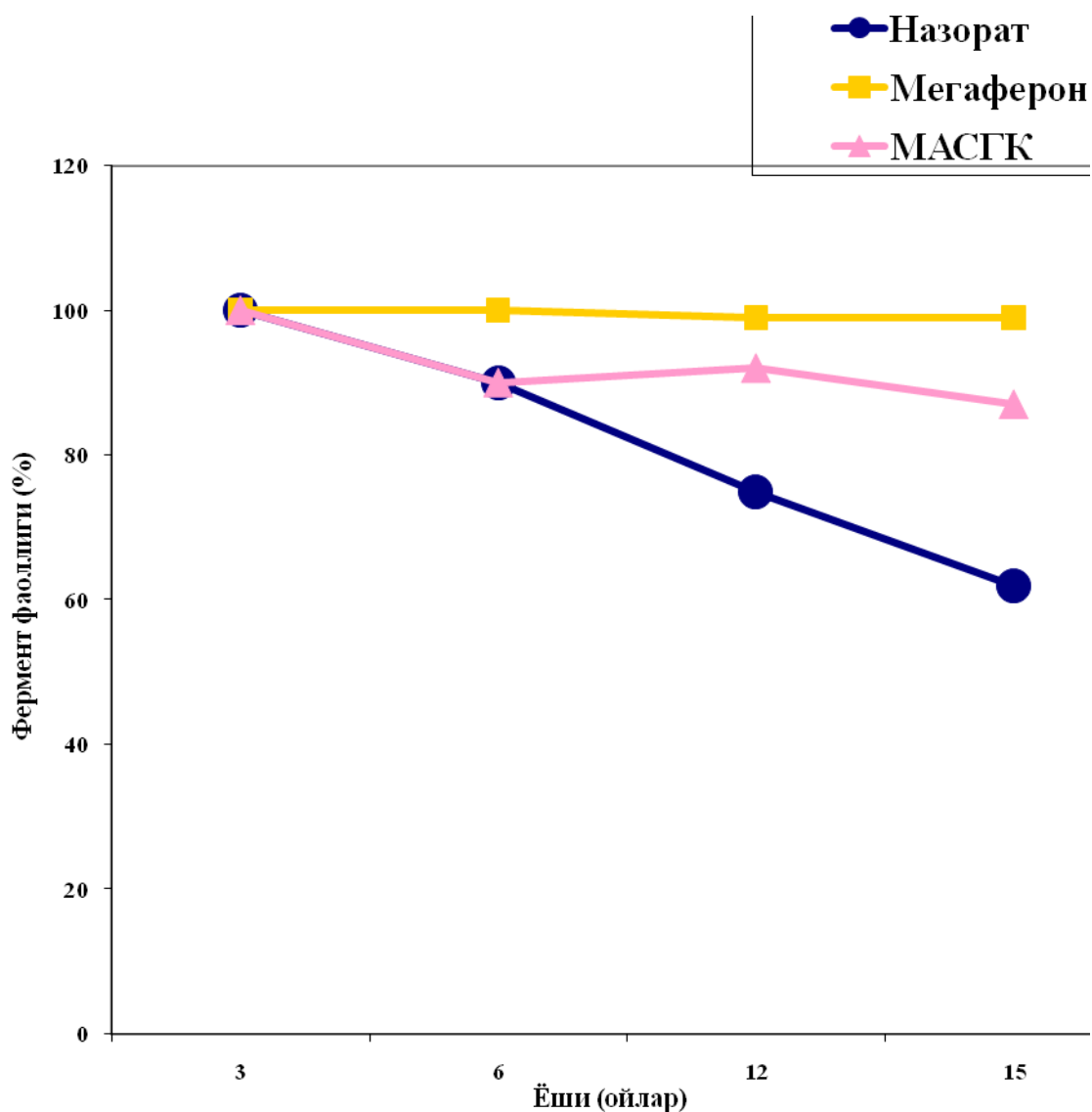
2.3 расм. Турли ёшдаги митохондрия ферменти сукцинатдегидрогеназа фаоллигига Мегаферон ва МАСГКнинг таъсири (n=6;m±M)

Адабиётлардан маълум бўлишича сукцинатдегидрогеназа ферментининг битта молекуласи битта ковалент боғ билан боғлаган ФАДни тутуди ва иккита темир-олтин гугурт марказлар билан ҳам боғланади. Битта марказда иккита темир атоми, иккинчи марказда эса тўртта темир атоми мавжуд. Бу марказлардаги темир сукцинатдегидрогеназа реакциясида ўз валентлиги ўзгариши (Fe II дан Fe III гача) ҳисобига нафас олиш занжирида электронлар ташилишида иштирок этади. Эҳтимол экспериментал

хайвонларнинг еши ортиши давомида кекса ва қари каламушлар митохондрияларида юқорида келтирилган темир-олтин гкгкрт тутувчи марказлардаги боғлар сусаяди ,ва ферментнинг микро атрофи ғам ўзгариши кузатилади [52].

Нафас олиш занжири ферменти цитохромоксидаза фаоллиги ўрганилган препаратлар таъсирида тикланиши кузатилади, хаттоки “етук” каламушлар гурухида ферментни фаоллиги мегаферон таъсирида 100%гача тикланади.

Цитохромоксидаза нафас олиш ферментлар занжинин охириги компоненти бўлиб, у электронларни цитохром Сдан молекуляр кислородга ташийди. Электронлар ташиш занжинининг барча компонентлари ичида фақат цитохромоксидаза кислород билан бевосита мулоқотга киришади. Цитохромоксидаза мураккаб оксил бўлиб унинг таркибини иккита гем, икки рух атоми ҳамда 20-30% липид компоненти ташкил этади. Цитохромокидаза бошқа нафас олиш занжири ферментларига нисбатан липид атрофини ўгариши ва протеинларнинг камайишига ниҳоятда сезувчан [52]. Бизнинг тажрибаларимизда кузатилган ферментнинг ёшга оид сезиларли даражада ингибирланиши фикримизча, нафақат липид компонентини жароҳатланиши, балки гем ва рух атомлари тутувчи марказнинг ўзгаришлари билан боғлиқ. Бундан ташқари, организмнинг қариш жараени оксиллар синтези пасайиши билан кечади.



2.4 расм. Турли ёшдаги митохондрия ферменти цитохромоксидаза фаоллигига Мегаферон ва МАСГКнинг таъсири (n=6;m±M)

Қари ҳайвонлар организмида гипопротенемия ҳолтининг вужудга келиши цитохромоксидаза ферменти фаоллигини йўқотиши сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Адабиётдаги маълумотларга кўра кўпгина табиий полифеноллар турли жигар ҳасталикларни даволашда дори воситалари сифатида ишлатилади. Полифенол бирикмаларнинг антиоксидант таъсиридан ташқари биокимёвий механизмлардан бири, нафас олиш занжири функцияси ва у билан боғлиқ

бўлган фосфорирланиш жараенини тиклашдан иборат. Масалан жигар терапиясида қўлланиладиган олифрен препарати таркибига полифенол компоненти киради ва у электронларнинг нафас олиш занжиридан транспортида иштирок этади. Олифрен митохондрияларда нафас олиш занжирида электрон ташилишини шунтлаб туриш хусусиятига эга, чунки унинг оксидловчи потенциали цитохромоксидга ферментига яқин. Тажрибаларимизда самарали бўлган Мегаферон ва МАСГК олифрен таъсирига ўхшаш митохондрияларга таъсир этадилар. Улар оптимал редокс-потенциалга эга бўлиб, ингибирланган нафас олиш ферментлари билан мулоқотга киришадилар. Бундан ташқари, кислороднинг бевосита нафас олиш занжири билан мулоқоти цитохромоксидаза ферменти орқали намоён бўлади. Шунга асосланиб, патология ҳолатида айнан цитохромоксидаза митохондриянинг энергияҳосилқилувчи функциясини чегаралайди деган тасовур шаклланган ва ферментнинг фаоллиги оксидланувчи метаболизмнинг маркери бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотларимиз натижалари каламуш ёши ортиши билан жигар митохондрияларнинг нафас олиш занжирининг ҳар уччала комплекси ферментлари фаоллиги сезиларли даражада пасайишдан далолат беради. Нафас олиш ферментлар фаолиятининг пасайиши ўз навбатида занжирдан электронлар ташилиш жараенини бузади. Бу ҳолатни тузатиш мақсадида, турли ешдаги каламушларга етти кун давомида госсипол ва глицирризин кислота ҳосилаларининг юборилиши нафас олиш ферментлари фаоллигин тиклашга олиб келди. Умумлаштириб шуни айтиш мукинки, ўсимлик табиатли препаратлар қариш омилларидан бўлган пероксидли оксидланиш маҳсулотларининг захарли таъсирини бартараф этиб, митохондрияларга протектор таъсирни намоён этди.

ХУЛОСАЛАР

1. Экспериментал ҳайвонларнинг ёши ортиши билан жигар митохондрияларида ЛПО маҳсулоти – МДА миқдори ҳар иккала ўрганилган тизимда кўпайиши қайд этилди.
2. Жониворларга Мегаферон ва МАСГК препаратларининг 7 кун мобайнида юборилиши ЛПО жараёнининг НАДФН-тобе ва аскорбат-тобе тизимлардаги кўрсаткичларни нормаллашувига олиб келди.
3. Жигар митохондрияларининг нафас олиш ферментлари-НАДН-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа ва цитохромоксидаза ферментлари фаоллиги ҳайвоннинг ёши ортиши билан пасайиши аниқланди.
4. Ўсимлик табиатли препаратлар-Мегаферон ва МАСГК ни таъсирида НАДН-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа ва цитохромоксидаза фаоллиги тикланиши кузатилди.
5. Ўрганилган препаратлар ичида Мегаферон препаратининг антиоксидант ва ферментларнинг стабиллаш хусусияти МАСГК нисбатан яққолроқ намоён бўлди.

НАШР ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ

1. Шоназарова А., Умарова Г.Б. Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллигини ёшга оид ўзгариши. Республика ёш олимлар илмий-амалий конференцияси, Тошкент-2013, 109-110 бет
2. Шоназарова А.Б. Ёш ва қари каламушлар жигар митохондрияларининг функционал ҳолатига ўсимлик табиатли бирикмаларнинг таъсири. “Юқори малакали, етук ва соғлом авлодни тарбиялаш мамлакат тараққиётининг пойдевори” Иқтидорли талабаларнинг анъанавий илмий-амалий анжумани, Тошкент-2014, 170-бет.

АДАБИЁТЛАР РЎЙЎАТИ

I. Асосий адабиётлар

1. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н. ва бошқ. Одам ва хайвонлар физиологиясидан услубий қўлланма// Тошкент.-1993- с.64
2. Бурлакова Е.В., Архипова Г.В., Голоцанов А.Н. Биоантиокислителери в регуляции метаболизма в норме и патологии. - Москва: Наука - 1982.- С.74-82.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М:Наука-1972-139с.
4. Казмирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. - Киев: Морион., 2004.- 160 с.
5. Козлов Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов в биомембранах в норме и патологии. Биоантиокислителери. М.: Наука, 1985.-45с.
6. Новиков В.С. Программированная смерть клетки. - Н.: Наука, 1986.- 276 .
7. Очковитый СВ. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Н.:Наука, 1984.
8. Проблемы радиационной геронтологии/под ред. Александрова М.: Атом издат, 1978.

II. Даврий нашрлар, статистик тўпламлар

9. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения./ СПб:Наука-2003. 438с.
10. Барам Н.И., Исмаилов А.И. Противовирусная и интерферониндуцирующая активность госсипола и его производных // Химия природных соединений. - Ташкент, 1993.- №3.-С.355-361.
11. Батаков Е.А. Влияние масла расторопши и легалона на перекисное

окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом //Журнал экспериментальной и клинической фармакологии.-2001.-64 (1).- С.53-55.

12. Бойко А.Г., Лабас Ю.А., Гордеева А.В. Очерк филогенетической истории феномена старения Metazoa // Успехи геронтол. 23: 21–23.

13. Бойко А.Г., Лабас Ю.А., Гордеева А.В. (2009). «Очерк филогенетической истории феномена старения Metazoa (К вопросу о ряде доминирующих псевдонаучных концепций в биологии старения)». Успехи геронтол. 22: 588–595

14. Владимиров Ю.А. Роль нарушения липидного слоя мембран в развитии патологических процессов//Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1989.- №4. - С.7-17.

15. Воскресенский О.Н. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз/Кардиология 1981;21;6;118 – 123.

16. Гогвадзе В.Г., Брустовский Н.Н., Жукова А.А. Участие фосфолипазы А в индуцированном продуктами перекисного окисления липидов разобщении митохондрий печени крыс // Биохимия - Москва, 1990.- т.55.вып.12-С.2195-2199.

17. Гордиенко Н.В., Замараева М.В., Гагельганс А.И., Барам Н.И., Исмаилов А.И. Мембранотропное действие госсипола и его производных. 1 .Влияние на функциональные характеристики мембран саркоплазматического ретикулума//Биологические мембраны. – 1993. - Т.10.-№5.-С. 462-468.

18. Гордиенко Н.В., Замараева М.В., Гагельганс А.И., Салахутдинов Б.А., Исмаилов А.И. Мембранотропное действие госсипола и его производных. 2.Исследование структурных перестроек мембран, индуцированных госсиполом и его производными//Биологические мембраны. 1993.-Т.10.-№ 5.-С.470-478.

19. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения//Нейрохимия.-1997-т.14, вып.1, с.14-29

20. Дегтярева И.И., Оседло Г.В., Скрыпник И.Н. Современные подходы к

лечению хронических токсических и вирусных гепатитов // Сучасна гастроентеролопя. - 2001.-№ 46. - С.65-70.

21. Домбровская Н.В. Состояние митохондриальной системы печени при гепатитах и способы коррекции фосфолипидными препаратами: Дисс.канд. биол. наук.- Ташкент: 1991.-152с.

22. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А., Шомошников М.В. Современные аспекты радиобиологии *Drosophila melanogaster*. Апоптоз и старение //Радиобиоэкология-1999-Т.39. с.49-57.

23. Залесский В.Н., Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейрокардио-, гепато- и нефропротекторов // Вестник Российской АН.- 2002.-т.72-№1.С 37-41.

24. Очковитый СВ., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001.-т64.-№3.- С.76-80.

25. Поляков В.Ю., Сухомлинова М.Ю., Файс Д. Как сливаются, фрагментируются и делятся митохондрии // Биохимия. 2003. Т. 68. Вып. 8.С. 1026-1039.

26. Самигулина Л.И., Лазерева Д.Н. Новые перспективы применения препаратов расторопши пятнистой//Журнал экспериментальной и клинич. фармакологии.-2004. - 67 (4).-С.77-80.

27. Сампиев А. М. Фармакологические и терапевтические свойства препарата солодки (обзор)// Фармакология и токсикология -1999.- С 24 – 29

28. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия.- Москва, 1999.-64.Т.12.-С.1673-1688.

29. Скулачев В.П. Старение организма - особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана//Биохимия.-1997-т.62,вып.11,с.1394-1399.

30. Телятьев В. В. Целебные вклады Восточной Сибири /Иркутск Восточно- Сибирское издательство- 1976- 234 с.

31. Тимушева Ю.Т., Маренинова О.А., Вагина О.Н. Роль структуры

- мембран в активации митохондриальной фосфолипаз. 1. Активация митохондриальных фосфолипаз продуктами перекисного окисления липидов//Биологические мембраны.-1998-т. 15.-№ 1.-С.36-42.
32. Толстиков Г. А., Болтина Л. А., Шульех Э.Э, Покровский А. Г. Глицерризиновая кислота // Биоорганическая химия -1997 –Т. 23- № 9 С 691 – 709
33. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз (физиологическая гибель клетки). -К.:ДНА, 1995.-24 с.
34. Хайдав Ц., Алгачимаг Б., Варламова Т. С./ Лекарственные растения в монгольской медицине . - УЛАН БАТОР . - 1985 -156 с.
35. Чулиев И.Н., Камбурова В.С., Джураев А. 2(М-цитизин) этил-3-0-ацетил-18 3 Н-глицерретат как модификатор мегаканала митохондрий//ДАН РУз. - Ташкент, 2005.-№1.- С.41-47.
36. Чулиев И.Н., Камбурова В.С., Джураев А. Производные глицеретовой кислоты как модификаторы мегаканала митохондрий//Узбекский биологический журнал.-Ташкент, 2004.-№3.-С.35-38.
37. Штрыголь С.Ю., Штрыголь Д.В., Назаренко М.Е. Стандартизованный экстракт Ginkgo Biloba компоненты, механизм действия, фармакологические эффекты, применение//Провизор - 2005.-№4,-с.23-26
38. Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени // Российский мед.ж-л -2004-12.-№5.С47-54.
39. Cusimano EM, Knight AR, Slusser JG, Clancy RL, Pierce JD. Mitochondria: the hemi of the cell.// Adv Emerg Nurs J.- 2009.- Vol. 31. No 1. P. 54-62.
40. Harman D. Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1994.- Vol. 717. P. 1 -15.
41. Harman D. Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span//Ann.N.Y.Acad.Sci.-1994-Vol.717.P.1-15.
42. Krestinina O.V., Kruglov A.G., Grachev D.E., Baburina Y.L., Evtodienko Y.V., Moshkov D.A., Santalova I.M., Azarashvili T.S. Age-dependent changes of

mitochondrial functions in Ca²⁺-induced opening of permeability transition pore // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology. - 2010.

43. Madesh M., Balasubramanian K.A. Activation of liver mitochondrial phospholipase A by superoxide. // Azch. Biochem. Biophys. - 1997. - v.346. - №2. - p.187-132.

44. Ohmura H. Suppressive effect derivatives of gossypol on cell proliferation. // Cancer Letters. - 1996. - v.6., N5. - P.34-37.

45. Patel T., Gores G.J. Apoptosis and hepatobiliary disease. // Hepatology. - 1995. - v.21. - p.1725 - 1741.

46. Raju R, Jian B, Hubbard W, Chaudry I. The Mitoscriptome in Aging and Disease // Aging Dis. - 2011. - Vol 2. - № 2. - P. 174-180.

47. Reddy PH, Reddy TP. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. // Alzheimer Res. - 2011. - Vol. 6. P.231-236.

48. Sanday K.B. Gores G.J. Apoptosis and disease /Am. J. Med. - 2000. v.108. - p.567 - 574

49. Schneider W. Isolation of mitochondrial from rat liver // J. Biol. Chem. - 1948.

50. Sohal R.S., Brunk U.T. // Lipofuscin and other pigments // Ed. E.A. Porta, N.Y. 1989, P.17-26. V.176-N 1. P.250-254.

III. Интернет сайтлари

52. <http://www.horoshienovosti.com.ua/?id=15&text=32555&page=50>]

53. <http://www.spf-animals.ru/animals/mice/inbred/>

54. http://www.ipharm.sp.ru/lab.%20j-e_lab.%20j-e.htm

ИЛОВА

**Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети биология-
тупроқшунослик факультети биокимё кафедраси 2014 йил 15 май**

№ 14-сон мажлис баёнидан

К Ў Ч И Р М А

ҚАТНАШДИЛАР: Кафедра мудирлари доц. Умарова Г.Б., проф. Долимова С.Н., доц. Содикова К.О., доц. Игамназаров Р.П., проф. Абдуллаева М.М., доц. в.б.Мухаммаджонова Г.Б., ўқ. Рузметова Д.Т., ўқ.Қўзиев Ш.Н., 2-курс магистратура талабалари.

КУН ТАРТИБИ: 5А 140106 – Биокимё мутахассислиги 2 курс магистрларининг дастлабки ҳимояси.

ЭШИТИЛДИ: Биокимё кафедрасининг мудирлари доц. Умарова Г.Б. сўзга чиқиб, биокимё кафедраси 2 курс магистр битирувчи талабаларини магистрлик диссертацияларни тайёрлаш бўйича талабларга кўра расмий ҳимоядан бир ой аввал кафедра битирувчиси кафедра йиғилишида маъруза қилиши ҳамда муҳокамадан ўтиши лозимлигини айтди ва кафедранинг профессор-ўқитувчилари битирувчиларга ўз тавсияларини айтиб ўттилар, сўнг 2-курс битирувчи талабаларга магистрлик диссертация ишларининг қисқа мазмунини презентация ёрдамида баён этиш учун сўз берилди:

2. кафедра битирувчиси Шоназарова Азиза Бихтиёр қизининг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллиги ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларининг таъсири” мавзусидаги магистрлик диссертация ишини баён эшитиш учун талабага сўз берди. Шоназарова Азиза Бахтиёр қизига ўзининг магистрлик диссертация ишини кафедра жамоасига тақдим этди. Маърузадан сўнг савол-жавоб бўлиб ўтди.

1 савол: Проф. Долимова С.Н.- Полифеноллар нима?

Жавоб: Полифеноллар – ўсимлик манбаларидан ажратиб олинган терпен табиатли модда бўлиб, ўзининг антиоксидант ва ялиғланишга қарши хусусиятига эга.

2 - савол: доц. Игамназаров Р.П. - Қариш қандай жараён?

Жавоб: Қаришнинг умумий қонуниятларини ўрганиш тирик организмларда жараёнларни бошқарадиган биокимёвий механизмлар қандай эканлиги ҳақида табиий савол туғилади. Маълум бўлишича, қариш назариялари жуда кўп ва механизмларини ўрганиш самара бермаган. Булар ичида бирламчи фундаментал механизмлардан бири эркинрадикал назариядир. Ёшга оид ўзгаришлар мембраналардаги ва генетик аппаратда молекуляр бузилишларининг хужайрада тўпланиши (эркин радикал ва липидларни пероксидли оксидланиши маҳсулотларини). Қариш жараёни асосида хужайрадаги биокимёвий реакцияларининг бузилиши натижаси сифатида физиологик кўрсаткичларни ўзгаришлари кузатилади. Хусусан, жигар хужайраларида кечадиган муҳим энергия ҳосил қилувчи тизимлар ўзгариши оксидланишли фосфорланиш, АТФ синтези, нафас олиш мембраналардаги липидларнинг пероксидли оксидланиши каби жараёнларни меъёрдан бузилиши кузатилади. Санаб ўтилган бузилишлар турли хил касалликларни вужудга келтиради.

3-савол: проф. Абдуллаева М.М.- Геронтология фани нимани ўрганади?

Жавоб: Геронтология-биология фанининг энг чалкаш ва мураккаб бўлган соҳаларидан ҳисобланади. Унинг ривожланиши тирик организмлар фаолиятининг молекуляр механизмларини чуқур англаш ва фундаментал муаммоларини ҳал қилиш билан боғлиқ.

МУҲОКАМА: Доц. Умарова Г.Б. “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллиги ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларининг таъсири” мавзусида магистрлик диссертацияси устида илмий тадқиқот олиб борган, тадқиқот давомида полифенол бирикмаларни митохондрия ферментларига таъсир эттириб, тажрибаларни ТТАни Илмий Марказида олиб бориб, оригинал натижаларга эришди. Кўриниб турибдики диссертант олдида қўйилган мақсадга эришган. А.Б.Шоназарованинг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллиги ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларининг таъсири” мавзусида олиб

борган тадқиқоти муҳим аҳамиятга эга бўлиб, диссертацияни ҳимояга тавсия этаман.

ҚАРОР ҚИЛИНДИ: 5А 140106 – биокимё (фан йўналиши) мутахассислиги 2 курс магистранти Шоназарова Азиза Бахтиёр қизининг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллиги ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларининг таъсири” мавзусидаги бажарган магистрлик диссертация ишини ҳимоя қилишга руҳсат берилсин.

Биокимё кафедраси

мудирлари в.б., б.ф.д., доц.

Умарова Г.Б.

Котиба

ўқ. Рузметова Д.Т.

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети, биология тупроқшунослик факультети 5A140106- биокимё мутахассислиги 2-курс магистранти Шоназарова Азиза Бахтиёр кизининг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондриялари ферментлари фаоллиги ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларининг таъсири” мавзусида бажарилган магистрлик диссертация ишига илмий раҳбари Г.Б.Умарованинг

Хулосаси

Қариш жараенини ташкил этадиган умумий қонуниятларнинг таҳлили тирик организмларининг қариш жараенини аниқ биокимевий механизмлари қандай деган табиий саволни туғдиради. Қариш ҳақидаги назариялар кўплиги, баъзи муаллифлар фикрича, қаришни ягона, универсал механизмини аниқлаш мураккаб ва истиқболсиз эканлигидан далолат беради.

Қариш ҳақида мавжуд бўлган гипотеза ва назариялар ичида Harman яратган эркин-радикал назария муҳим ўрин тутди. Бу назария ёшга оид бўлган ўзгаришлар сабабларини, хужайрадаги эркин радикаллар ва липидларнинг пероксидланиш (ЛПО) жараени натижасида мембраналар ва генетик аппаратда содир бўлган молекуляр бузилишлар билан боғлайди. Ҳозирги пайитда бу назарияни тасдиқловчи қатор муҳим экспериментал далиллар олинган. Масалан, антиоксидантларни юборилиши натижасида лаборатория ҳайвонлар ҳаётининг узайиши аниқлаган. Қариётган каламушларнинг мия ва бошқа тўқималарида ЛПОнинг кучайиши ва бу жараен қариш пигменти липофусцин миқдорини ошиши билан содир бўлиши қайд этилган.

Шу боис Шоназарова Азиза Бахтиёр кизи томонидан Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрияларнинг нафас олиш занжири ферментлари фоллигини ёшга оид ўзгариши ва уларга табиий бирикмалар асосида яратилган препаратлар – мегаферон (МФ) ва глицирризин кислота моноаммоний тузининг (МАСГК) таъсирини аниқлаш мақсад қилиб қўйганлиги катта илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Шоназарова Азиза Бахтиёр кизи магистрлик диссертациясини бажариш даврида илмга чанқоқлиги, зукколиги, топқирлиги, ҳар бир ишга масъулият билан ёндошиши, меҳнатсеварлиги ва ҳалоллиги билан кафедра профессор-ўқитувчилари ва тенгдошлари орасида катта ҳурмат ва эътиборга сазовар бўлди. Ҳамма берилган топшириқларни ўз вақтида бажариб келади, атрофдагилар ва курсдошларидан ўз ёрдамини аямайди.

Ҳозирги пайтда Шоназарова Азиза Бахтиёр кизини биокимё соҳасида маълум бир муаммони ўз олдига қўйиб уни тўлиқ еча оладиган мутахассислар қаторига қўшиш мумкин. Олинган илмий натижаларини илмий янгилиги ва амалий аҳамиятини ҳисобга олиб, Шоназарова Азиза Бахтиёр кизи магистр илмий даражасини олишга лойиқ деб ҳисоблайман.

Илмий раҳбар

б.ф.н. доц. Умарова Г.Б.

**М.Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университетининг
Биология-тупроқшунослик факультети Биокимё кафедраси 2 курс
магистри Шоназарова Азиза Бахтиёр қизи
“Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрия ферментлари
фаоллигини ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларини таъсири
жараёнларига госсипол ҳосиласининг таъсири” деб номланган
магистрлик диссертация ишига**

ТАҚРИЗ

Геронтология-биология фанининг энг чалкаш ва мураккаб бўлган соҳаларидан ҳисобланади. Унинг ривожланиши тирик организмлар фаолиятининг молекуляр механизмларини чуқур англаш ва фундаментал муаммоларини ҳал қилиш билан боғлиқ.

Қаришнинг умумий қонуниятларини ўрганиш тирик организмларда жараёнларни бошқарадиган биокимёвий механизмлар қандай эканлиги ҳақида табиий савол туғилади. Маълум бўлишича, қариш назариялари жуда кўп ва механизмларини ўрганиш самара бермаган. Булар ичида бирламчи фундаментал механизмлардан бири эркинрадикал назариядир. Ёшга оид ўзгаришлар мембраналардаги ва генетик аппаратда молекуляр бузилишларининг хужайрада тўпланиши (эркин радикал ва липидларни пероксидли оксидланиши маҳсулотларини). Қариш жараёни асосида хужайрадаги биокимёвий реакцияларининг бузилиши натижаси сифатида физиологик кўрсаткичларни ўзгаришлари кузатилади. Хусусан, жигар хужайраларида кечадиган муҳим энергия ҳосил қилувчи тизимлар ўзгариши оксидланишли фосфорланиш, АТФ синтези, нафас олиш мембраналардаги липидларнинг пероксидли оксидланиши каби жараёнларни меъёрдан бузилиши кузатилади. Санаб ўтилган бузилишлар турли хил касалликларни вужудга келтиради. Масалан, жигар касалликлари республика аҳолиси ўртасидаги умумий касалликлар структурасида етакчи ўринлардан бирини эгаллаши ва мавжуд даволаш усулларида қараганда янада самаралироқ, янги

усулларни излаб топиш муаммоси ҳозирги кун тиббиёт ходимлари, фармакологлари ва биохимиклари олдидаги долзарб муаммолардан бўлиб қолмоқда.

Юқоридагиларга асосланиб, мазкур магистрлик диссертация иши долзарб мавзуни ўрганишга бағишланган. Мақсадга эришиш учун аниқ масалалар белгилаб олинган. Ишда замонавий ва классик биокимёнинг усулларидан фойдаланилган. Олинган натижалар математик усулларда қайта ишланиб, таҳлил қилинган.

Магистрлик диссертация иши анъанавий тарзда ёзилган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, материал ва методлар, олинган натижалар ва хулоса қисмларидан, ҳамда ишни ёритишда қўлланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Магистрлик диссертация ишида қўлланган адабиётлар охириги йилларда чоп этилган адабиётлардан иборат.

Магистрлик диссертация иши айрим камчиликлардан холи эмас. Жумладан, матнда орфографик ва стилистик камчиликлар мавжуд. Кўрсатилган камчиликлар Шоназарова Азиза Бахтиёр қизининг магистрлик диссертация ишининг моҳиятини ҳеч камайтирмайди. У ўзини мустақил иш олиб борадиган, ўз фикрига эга бўладиган талаба сифатида кўрсатди. Юқоридагиларни инобатга олиб Шоназарова Азиза Бахтиёр қизининг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрия ферментлари фаоллигини ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларини таъсири жараёнларига госсипол хосиласининг таъсири” иши магистрлик диссертацияларига қўйиладиган барча талабларга жавоб беради ва юқори баҳога лойиқ деб ҳисоблайман.

**ЎзМУ Биология-тупроқшунослик
факультети биофизика кафедраси
мудир, доцент в.б., б.ф.н.**

Раджабова Г.Г.

**М.Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университетининг
Биология-тупроқшунослик факультети Биокимё кафедраси 2 курс
магистри Шоназарова Азиза Бахтир кизи**

**“Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрия ферментлари
фаоллигини ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларини таъсири
жараёнларига госсипол хосиласининг таъсири” деб номланган
магистрлик диссертация ишига**

ТАҚРИЗ

Қариш жараёнини ташкил этадиган умумий қонуниятларнинг таҳлили тирик организмларининг қариш жараёнини аниқ биокимевий механизмлари қандай деган табиий саволни туғдиради. Қариш ҳақидаги назариялар кўплиги, баъзи муаллифлар фикрича, қаришни ягона, универсал механизмини аниқлаш мураккаб ва истикболсиз эканлигидан далолат беради.

Қариш ҳақида мавжуд бўлган гипотеза ва назариялар ичида эркин-радикал назария муҳим ўрин тутди. Бу назария ёшга оид бўлган ўзгаришлар сабабларини, хужайрадаги эркин радикаллар ва липидларнинг пероксидланиш жараёни натижасида мембраналар ва генетик аппаратда содир бўлган молекуляр бузилишлар билан боғлайди. Ҳозирги пайитда бу назарияни тасдиқловчи қатор муҳим экспериментал далиллар олинган. Масалан, антиоксидантларни юборилиши натижасида лаборатория ҳайвонлар ҳаётининг узайиши аниқлаган. Қариётган каламушларнинг мия ва бошқа тўқималарида ЛПОнинг кучайиши ва бу жараён қариш пигменти липофусцин миқдорини ошиши билан содир бўлиши қайд этилган.

Қариш жараёни турли типдаги (асаб, жигар, секретор, иммун ва бошқ.) хужайралар ҳамда хужайранинг турли (митохондрия, ядро, мембраналар ва бош.) структураларида кечади. Кўпгина тадқиқотчилар фикрича бу жараёнда митохондриялар роли алоҳидадир. Бунда тадқиқотчиларнинг асосий эътибори митохондриал геномининг фаолиятига, митохондриянинг

функционал ҳолатининг ҳамда нафас олиш занжири компонентларининг микдорий ўзгаришларига қаратилган.

Хусусан, жигар хужайраларида кечадиган муҳим энергия ҳосил қилувчи тизимларнинг ўзгариши, оксидланишли фосфорланиш, АТФ синтези, нафас олиш мембраналардаги липидларнинг пероксидли оксидланиши каби жараёнларни меъёрдан бузилиши кузатилади. Санаб ўтилган бузилишлар турли хил касалликларни вужудга келтиради. Масалан, жигар касалликлари республика аҳолиси ўртасидаги умумий касалликлар структурасида етакчи ўринлардан бирини эгаллаши ва мавжуд даволаш усулларига қараганда янада самаралироқ, янги усулларни излаб топиш муаммоси ҳозирги кун тиббиёт ходимлари, фармакологлари ва биохимиклари олдидаги долзарб муаммолардан бўлиб қолмоқда.

Шу сабабли, кейинги йилларда нафақат антиоксидант хусусиятга эга, балки митохондрияларнинг функционал ҳолатини фаоллантирувчи бирикмаларнинг излаб топиш бўйича ишлар жадал равишда олиб борилмоқда.

Юқоридагиларга асосланиб, мазкур магистрлик диссертация иши долзарб мавзунини ўрганишга бағишланган. Мақсадга эришиш учун аниқ масалалар белгилаб олинган. Ишда замонавий ва классик биокимёнинг усулларидан фойдаланилган. Олинган натижалар математик усулларда қайта ишланиб, таҳлил қилинган.

Магистрлик диссертация иши анъанавий тарзда ёзилган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, материал ва методлар, олинган натижалар ва хулоса қисмларидан, ҳамда ишни ёритишда қўлланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Магистрлик диссертация ишида қўлланган адабиётлар охириги йилларда чоп этилган адабиётлардан иборат.

Магистрлик диссертация иши айрим камчиликлардан холи эмас. Жумладан, матнда орфографик ва стилистик камчиликлар мавжуд. Кўрсатилган камчиликлар Шоназарова Азиза Бахтиёр қизининг магистрлик диссертация ишининг моҳиятини ҳеч қамайтирмайди. У ўзини мустақил иш

олиб борадиган, ўз фикрига эга бўладиган талаба сифатида кўрсатди. Юқоридагиларни инобатга олиб Шоназарова Азиза Бахтиёр қизининг “Турли ёшдаги каламушлар жигар митохондрия ферментлари фаоллигини ўзгариши ва уларга ўсимлик препаратларини таъсири жараёнларига госсипол хосиласининг таъсири” иши магистрлик диссертацияларига қўйиладиган барча талабларга жавоб беради ва юқори баҳога лойиқ деб ҳисоблайман.

ЎзР ФА Биоорганик кимё

ИТИ Геномика лабораториясининг

катта илмий ходими, б.ф.н.

Далимова Д.А.