

## LIPIDLARNING PEREKISLI OKSIDLANISH JARAYONI VA UNGA GLITSIRRET KISLOTASI HOSILALARINING TA'SIRI

*Turopova N.Z<sup>1</sup>., Cho'liyev I.N<sup>2</sup>*

*1. Shaxrisabz davlat pedagogika instituti o'qituvchisi*

*2. Osiyo texnologiyalar universiteti dosenti, b.f.n*

**Annotatsiya.** Maqolada glisirret kislotasining yangi sintetik hosilalarini mitoxondriya (Mx) ning funksional parametrlariga hamda mitoxondriya membranasidagi ScA ga sezgir pora parametrlariga ta'siri o'rganilgan. O'tkazilgan tadqiqot natijalarida glisirret kislotasi (GrK) ning quyidagi hosilalari 2-(N-sitizin)-etil-3-0-asetil-18 $\beta$ H-glisirretat (sitizin-etil-GS), 2-(N-sitizin)-izopropil-3-0-asetil-18 $\beta$ H-glisirretat (sitizin-izopropil-GS) i N-(2-piridil)-3-0-asetil-11-ketoolean-12-yen-30-amid (2-piridil-GS-amid) ScA ga sezgir poraning faolligini ingibirlashi va mitoxondriya membranasiga himoyaviy ta'sir ko'rsatishi birinchi bor ko'rsatib o'tildi. Buning natijasida Ca<sup>2+</sup> ionlarining hamda lipidlarning peroksidlanishi (LPO) ning salbiy ta'siri kamayadi. Glisirret kislotasining boshqa hosilalari - N-(4-piridil)-3-0-asetil-11-ketoolean-12-yen-30-amid va 2-(N-morfolin)-etil-3-0-asetil-18 $\beta$ H-glisirretat oksidlanishli fosforlanish jarayonini buzadi, SsA ga sezgir pora induktorlarining membranaga salbiy ta'sirini kuchaytiradi hamda ularning kationlar uchun o'tkazuvchanligini oshiradi.

**Kalit so'zlar.** mitoxondriya, membrana o'tkazuvchanligi, SsA ga sezgir pora, lipidlarning peroksidlanishi, oksidlanishli fosforlanish, antioksidantlar, prooksidantlar, erkin radikallar, apoptoz, nekroz, glisirret kislotasi hosilalari.

**Аннотация.** В статье исследовано действие новых синтетических производных глицирретовой кислоты на функциональные параметры митохондрий, а также параметры ЦсА-чувствительной поры мембран Мх. В результате проведенных исследований впервые показано, что производные ГрК - 2-(N-ситизин)-этил-3-0-ацетил-18 $\beta$ H-глицирретат (цитизин-этил-ГЦ), 2-(N-ситизин)-изопропил-3-0-ацетил-18 $\beta$ H-глицирретат (цитизин-изопропил-ГЦ) и N-

(2-пиридил)-3-0-ацетил-11-кетоолеан-12-ен-30-амид (2-пиридил-ГЦ-амид) ингибируют активность ЦсА-чувствительной поры и оказывают защитное действие на мембраны Мх. При этом уменьшается повреждающий эффект ионов  $Ca^{2+}$  и процесса ПОЛ. Другие производные ГрК- N-(4-пиридил)-3-0-ацетил-11-кетоолеан-12-ен-30-амид (4-пиридил-ГЦ-амид) и 2-(N-морфолин)-этил-3-0-ацетил-18βH-глицирретат (морфолин-ГЦ) разобщают ОФ, усиливают повреждающее действие индукторов ЦсА-чувствительной поры на мембраны, увеличивая их проницаемость для катионов.

**Ключевые слова.** митохондрия, проницаемость мембран, ЦсА-чувствительная пора, перекисного окисления липидов, окислительная фосфорилирования, антиоксиданты, прооксиданты, свободные радикалы, апоптоз, некроз, производные глицирретовой кислоты.

**Abstract.** In the article, the effect of new synthetic derivatives of glycyrrhetic acid on the functional parameters of mitochondria, as well as the parameters of the CsA-sensitive pore of mitochondrial membranes, were studied. It is shown for the first time that derivatives of glycyrrhetic acid - 2-(N-cytisine)-ethyl-3-0-acetyl-18βH-glycyrrhetate, 2-(N-cytisine)-isopropyl- 3-0-acetyl-18βH-glycyrrhetate and N-(2-pyridyl)-3-0-acetyl-11-ketoolean-12-en-30-amide inhibit the activity of the CsA-sensitive pore and have a protective effect on mitochondrial membranes. At the same time, the damaging effect of  $Ca^{2+}$  ions and the LPO process decreases. Other derivatives of glycyrrhetic acid are N-(4-pyridyl)-3-0-acetyl-11-ketoolean-12-en-30-amide and 2-(N-morpholine)-ethyl-3-0-acetyl-18βH-glycyrrhetate uncouples OF, enhances the damaging effect of CsA-sensitive pore inducers on membranes, increasing their permeability to cations.

**Key words:** mitochondria, membrane permeability, CsA-sensitive pore, lipid peroxidation, oxidative phosphorylation, antioxidants, prooxidants, free radicals, apoptosis, necrosis, glycyrrhetic acid derivatives.

**Mavzuning dolzarbligi.** Adabiyot ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, Mx membranasi va uning SsA ga sezgir poralari turli xil biologik faol moddalar, patogenlar

va farmasevtika vositalari uchun ta'sir o'chog'i hisoblanadi. [Камбурова, 2001; АКИНШИНА, 2001; Dehpour et al., 1999]. Shu munosabat bilan so'nggi paytlarda dunyoning ko'plab laboratoriyalarida biologik faol moddalar yordamida Mx larning  $Ca^{2+}$  ga bog'liq SsA ga sezgir poralarining funksional holatini va boshqa  $Ca^{2+}$  ga bog'liq hujayra ichidagi jarayonlarning funksional holatini boshqarish mexanizmlari faol o'rganilmoqda [Zeuzem, 1998]. SsA ga sezgir bo'lgan teshiklarning funksional parametrlari va holatini tartibga solish yoki boshqarish uchun ko'pincha o'simlik preparatlari qo'llaniladi, ularning biologik va farmakologik faolligi ularning membrana faol xususiyatlariga bog'liq.

Tabiiy birikmalarning kimyoviy modifikatsiyasi ularning biologik va farmakologik xususiyatlarini o'zgartirishi mumkin [Балтина и др., 1992; Толстиков и др., 1997; Бескина и др., 2000; Бескина, 2002; Камбурова, 2001].

Lipid peroksidasiyasining (LPO) hujayraning eng muhim funksiyalarini tartibga solishdagi rolini o'rganish bir qator sabablarga ko'ra qiziqish uyg'otadi. (Владимиров, 2000; ).

Mx dagi LPO induksiyasi membrana o'tkazuvchanligining o'zgarishiga, membrana potensialining pasayishiga, OF va ATP gidrolizining ajratilishiga olib keladi. LPO ning Mx funksiyalariga ta'siri LPO mahsulotlarining membranalarning lipid matrisasiga bevosita ta'siri darajasida ham, turli bilvosita ta'sirlarda ham amalga oshiriladi.

LPO reaksiyalari Mx funksiyalarini bilvosita tartibga solishi mumkin bo'lgan eng muhim mexanizmlardan biri bu, SsA-sezgir poralar bo'lib, qaysiki uning ochiq holatga o'tishi oksidlovchi stress (OS) va u bilan bog'liq nekroz yoki apoptoz paytida Mx shikastlanishining muhim bosqichi hisoblanadi.

Erkin radikallar - hayvonlar va o'simliklar hujayralarining tuzilishi va funksiyalariga zarar etkazishi mumkin bo'lgan yuqori reaktiv birikmalardir. Organizmlar doimo ularning ta'siridan zararlanadi. Birinchidan, ular doimo hujayrada sodir bo'ladigan tabiiy metabolik jarayonlar natijasida hosil bo'ladi. Ikkinchidan, erkin

radikallar tabiiy va antropogen yoki texnogen (ifloslangan atrof-muhit, chekish, radiasiya, maishiy kimyo ta'sirida) tashqi omillar ta'sirida hosil bo'ladi.

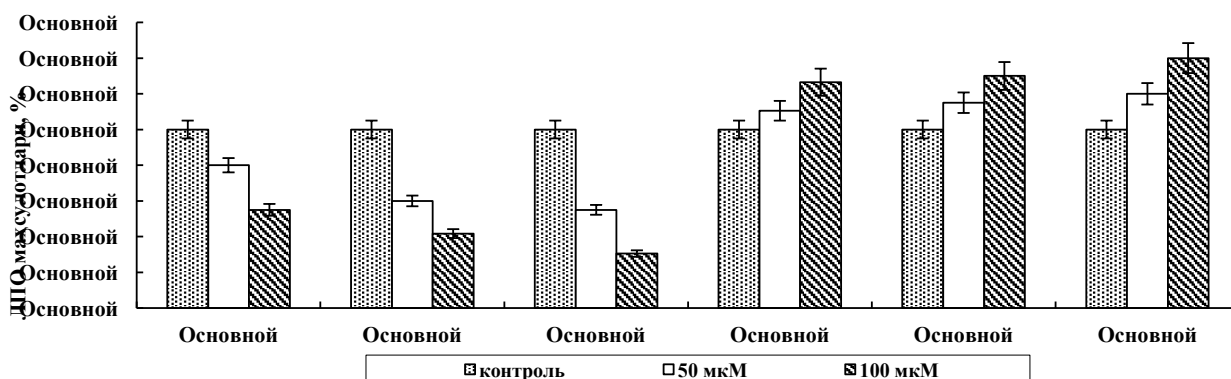
Ma'lumki, o'simlik birikmalari antioksidant xususiyatlarga ega dori vositalarini ishlab chiqarishda biologik materialning asosiy manbai hisoblanadi [Потапович., 2003; Толстиков и др., 1997].

Ma'lumki, erkin radikallar odam va hayvonlarning ko'plab kasalliklari rivojlanishining asosiy sababchisidir (Vladimirov, 1998). Shuningdek, organizmda tanani erkin radikallardan himoya qiluvchi antioksidant tizim mavjud. Antioksidantlar erkin radikallarning faolligini zararsizlantirishga, hujayra membranalari fosfolipidlarini oksidlanishdan himoya qilishga qodir (Владимиров, 1998).

SsA-sezgir porani yopiq konfiguratsiyaga aylantiruvchi GrK hosilalari antioksidant xususiyatlarga egami, degan tabiiy savol tug'iladi. Shu munosabat bilan biz GrK va uning hosilalarining Mx membranalarining LPO jarayoniga ta'sirini o'rgandik. Hidroperekis kumol (GPK) LPO induktori sifatida qo'llanilgan.

**Olingan natijalar va ularning tahlili.** Tadqiqotlar natijasida GrK Mx membranalarida malondialdegidi (MDA) to'planishini 40% ga oshirishi aniqlandi (1-rasm).

Shunga o'xshash ma'lumotlar boshqa mualliflar tomonidan ham olingan [Камбурова 2001]. GrK ning biz o'rgangan quyidagi hosilalari - 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS va sitizin-etil-GS ning 50 mkM konsentratsiyasida qo'shilishi jigar Mx larida GPK ning MDA hosil bo'lish darajasiga ta'sirini kamaytirdi. Buning natijasida, MDA to'planishining pasayishi nazoratga nisbatan mos ravishda 20%, 40% va 45% ni tashkil etdi (1-rasm).



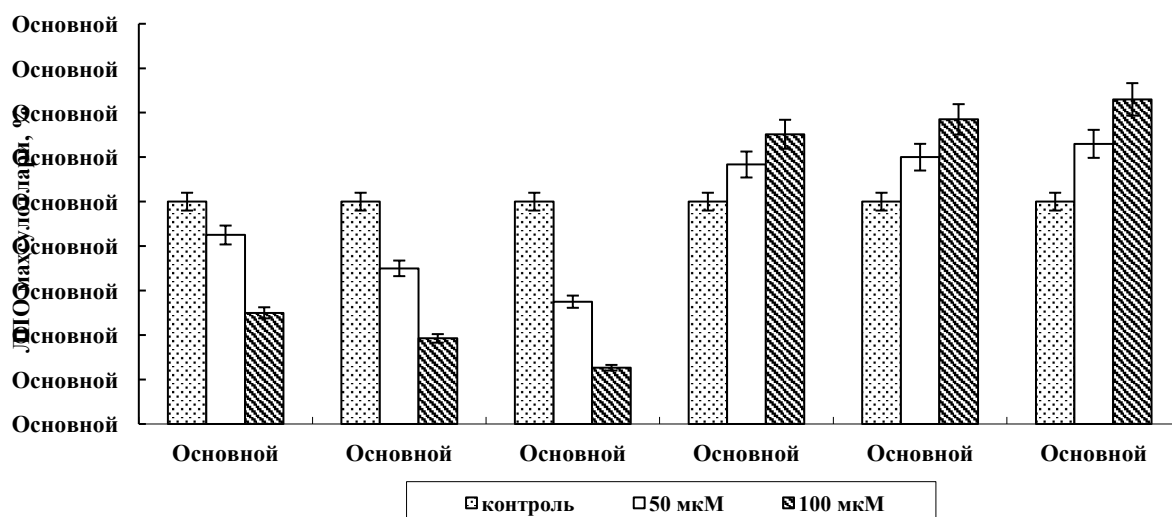
**1-rasm. GrK kislotalari hosilalarining GPK ga bog‘liq LPO jarayoniga ta’siri**

1. - 2-piridil-GS-amid; 2. - sitizin-izopropil-GS; 3. - sitizin-etil-GS; 4. - 4-piridil-GS-amid; 5. - morfolin-GS; 6. - GrK. (n =6, P<0,05).

Tadqiqotlarimizni davom ettirib, GrK ushbu hosilalarining Fe<sup>2+</sup>-askorbat bilan indusirlangan (chaqirilgan) LPO tizimiga ta’sirini ham o‘rgandik (2-rasm). Ushbu sharoitda GrK ning quyidagi hosilalari - 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS i sitizin-etil-GS 50 mkM konsentratsiyada MDA hosil bo‘lish darajasiga Fe<sup>2+</sup>-askorbatning ta’sirini mos ravishda 15%, 30,6 % va 50 % ga kamaytirishi aniqlandi.

Shunday qilib, tadqiqotlarimiz davomida GrK ning hosilalari bo‘lgan - 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS i sitizin-etil-GS lar antioksidantlik xususiyatiga ega va mitoxondriya membranasiga himoyalovchi ta’sir ko‘rsatishini aniqladik. Ushbu moddalarning bunday xususiyatini LPO jarayoniga Fe<sup>2+</sup>-askorbat hamda GPK ning ta’sirini kamaytirishi bilan izohlash mumkin.

Yuqorida ta’kidlab o‘tganimizdek, Mx funksiyalarini bilvosita tartibga soladigan mexanizmlardan biri LPO reaksiyalari bo‘lishi mumkin, bunda SsA ga sezgir poralar ham faol ishtirok etadi.



**2- rasm. GrK kislotalari hosilalarining Fe-askorbat ga bog‘liq LPO jarayoniga ta’siri.**

1. - 2-piridil-GS-amid; 2. - sitizin-izopropil-GS; 3. - sitizin-etil-GS; 4. - 4-piridil-GS -amid; 5. - morfolin-GS; 6. - ГрК. (n =6, P<0,05).

Ehtimol, ushbu mexanizmga biologik faol birikmalar ta'sir ko'rsatadi. Biz o'rgangan 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS va sitizin-etil-GS ham mitoxondriyalarning funksiyalariga ta'sir ko'rsatdi.

Ushbu faraz bilan tadqiqotlarimizda GrK ning boshqa hosilalarini Mx membranasi LPO jarayoniga ta'sirini o'rgandik. Bunda LPO induktorlari sifatida GPK va Fe<sup>2+</sup>-askorbat qo'llanildi.

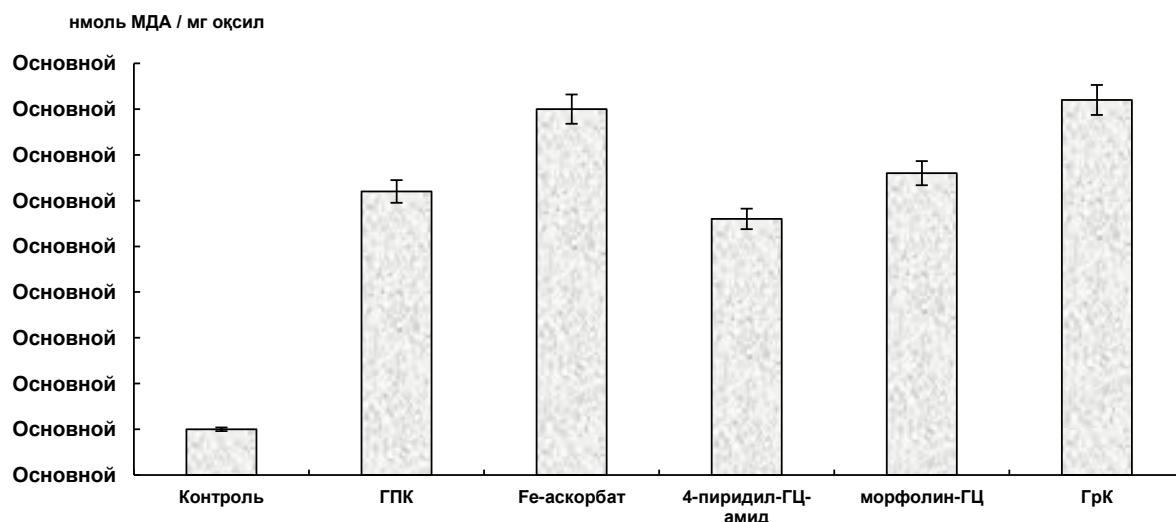
Morfolin-GS va 4-piridil-GS-amidlarning Mx membranalarining LPO ga ta'sirini o'rgandik. Boshqa tajribalarimizda ushbu hosilalar Mx dagi pora holatiga ta'sir qilib, membranalarining passiv o'tkazuvchanligini oshirgandi va Mx ning Ca<sup>2+</sup> hajmini kamaytirishi aniqlangandi.

Oldingi GrK bilan olib borilgan tajribalarda ham ko'rsatilishicha (Камбурова, 2001), GrK Mx membranasi MDA to'planishini kuchaytirgan. Biroq, 50 mkM konsentrasiyada morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid birikmalarining ta'siri LPO klassik induktorlari – GPK va Fe<sup>2+</sup>-askorbat tizimiga qaraganda zaifroqdir (1-rasm, 2-rasm. va 3-rasm). Inkubasiya muhitida preparatlar konsentrasiyasining oshishi, Mx membranalarida MDA to'planishining yanada oshishiga olib keldi.

Tajribalar ko'rsatganidek, GPK borligida MDA to'planishining ortishi kuzatiladi. Ushbu jarayonda morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid (50 mkM) preparatlari Mx membranalarida MDA to'planishining yanada oshishiga olib keldi. Morfolin-GS va 4-piridil-GS-amidning bir muncha yuqori konsentrasiyasi inkubasiya muhitidagi Mx membranalarida MDA to'planishini mos ravishda 26% va 30% ga yanada oshishiga olib keldi. Olingan natijalar morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid birikmalari prooksidant xususiyatga ega degan taxminimizni tasdiqlaydi (1-rasm).

Analogik (o'xshash) natijalar Fe<sup>2+</sup> – askorbat tizimi bilan induksiyalangan jarayonlarda ham olindi (2-rasm). Tadqiqotlarimiz davomida Fe<sup>2+</sup> – askorbat bilan indusirlangan LPO tizimiga morfolin-GS va 4-piridil-GS-amidning ta'sirini o'rgandik (2-rasm, 3-rasm).

Ushbu sharoitda 50 mkM konsentrasiyada sinovdan o'tgan preparatlar Mx membranalarida MDA to'planishini mos ravishda 30% va 37% ga oshishiga olib keldi.



### 3-rasm. LPO tizimiga GrK ning hosilalari bo'lgan morfolin-GS va 4-piridil-GS-amidlarning ta'siri\*

**Izoh\***. GrK i uning hosilalarining konsentrasiyasi – 50 mkM. (n =6, P<0,05).

Ma'lumki, SsA ga sezgir bo'lgan poralarni buzish mexanizmlaridan biri, antioksidant himoya fermentlari - katalaza va superoksid dismutaza faolligining pasayishi fonida lipid peroksidasiyasining kuchayishi hisoblanadi. Natijada, membrananing desensibilizatsiyasi va ularning turli ionlar va moddalarga o'tkazuvchanligi oshishi kuzatiladi. Biz o'rgangan ba'zi birikmalar membranalarda MDA darajasini pasaytirdi, bu ularning antioksidant xususiyatlarini ko'rsatadi.

Shunday qilib, 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS va sitizin-etil-GS antioksidant xususiyatlarga ega va Mx ga himoyaviy ta'sir ko'rsatadi, GPK va Fe<sup>2+</sup> - askorbat tizimining zararli ta'sirini kamaytiradi, GrK boshqa hosilalari: Morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid prooksidant xususiyatlarga ega bo'lib, GPK va Fe<sup>2+</sup>-askorbat tizimining zararli ta'sirini kuchaytiradi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI.

1. Акиншина Н.Г. Биоэнергетические нарушения в митохондриях печени при интоксикации и возможные способы коррекции: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - Т.: 2001. - 24с.

2. Балтина Л.А., Давидова В.А., Муринов Й.И., Толстикова Т.Г., Чикаева И.Г., Муринова М.Й., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А. Мононатриевая сол 18-глицирризиновой кислоты, обладающая противоязвенным действием и стимулирующая репаративную регенерацию кожи. // А.с. 1536785 СССР. - Б.И. - 1992. - №17. - С.19.

3. Бескина О.А., Бакунц А.Г., Исаев У. Влияние глицирризиновой кислоты и ее комплекса со свинсом на энергетический метаболизм митохондрий печени крис // ХПС. – Ташкент, 2000. – Спес. вип. – С.122-124.

4. Бескина О.А. Новые аспекты механизма действия глицирризиновой кислоты: Дис. ... канд. биол. наук. - Ташкент, 2002. - 23с.

5. Болдырев А.А. Введение в биомембранологии. - Москва.: Университет, 1990. – С.77-78.

6. Владимиров У.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 6 (9). – С. 2–9.

7. Владимиров У.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. // Вестник РАМН. - 1998. - №8. - С.43-51.

8. Камбурова В.С. Регуляция сиклоспорин А – чувствительной поры митохондрий: эффекты глицирризиновой кислоты и ее агликона: Дисс. ... канд. биол. наук. Т.: 2001. - 110с.

9. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Е.Е., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. // Биоорганическая химии. – Москва, 1997. - Т.23. - С.691-709.



10. Потапович А.И., Костюк В.А. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов // Биохим. – 2003. – 68, №5. – С. 632-638.

11. Dehpour A.R., Zahedi H., Amini Sh., Akhgari M., Abdollahi M. Effects of glycyrrhiza derivatives against acetaminophen-induced hepatotoxicity. // *Iran J Med Sci.* – 1999. - V.24(1&2). – P.26-31.

12. Zeuzem S. Glycyrrhizin for the treatment of allergic diseases and chronic hepatitis.// *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 1998. - V.123. - P.372-379.

13. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1998. - V.12. - P.199-205.