

**FUMARIA PARVIFLORA ЎСИМЛИГИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН
ПРОТОПИН АЛКАЛОИДИНИНГ МИТОХОНДРИЯ МЕМБРАНАСИ
ХОЛАТИГА ТАЪСИРИ**

Абдуллаева Г.Т.,

И.Каримов номидаги ТДТУ профессори ва катта ўқитувчиси **E-mail:**

gulbahor79@rambler.ru

Тоштемирова М.Ж.,

И.Каримов номидаги ТДТУ профессори ва катта ўқитувчиси

Абидова Н.С.,

Тошкент амалий фанлар университети ассистенти

Рихсибоева Д.Р.,

УзМУ магистрантлари

Шукуруллаева М.Х.,

УзМУ магистрантлари

Абдуллаева М.Т.

Тошкент тиббиёт академияси катта ўқитувчиси

Аннотация: Тиббиёт ва фармакология биофаол моддаларнинг инсон организмига таъсирини синтетик препаратларга нисбатан самарадор эканлигини курсатмоқда. Шу сабабли, *Fumaria parviflora* ўсимлигидан ажратиб олинган протопин алкалоидининг митохондрия мембранаси ҳолатига таъсири ўрганилди. Олиб борилган *in vitro* тадқиқотлари протопин алкалоидининг аниқ ёритиб бера олмади.

Калит сўзлар: *Fumaria parviflora*, *in vitro* протопин алкалоиди, митохондрия, мембрана, фармакология.

**ВЛИЯНИЕ АЛКАЛОИДА ПРОТОПИНА ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ
FUMARIA PARVIFLORA НА СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ
МЕМБРАНЫ**

WWW.HUMOSCIENCE.COM

Абдуллаева Г.Т.,

профессор и старший преподаватель ТГТУ им. И.А. Каримова **E-mail:**

gulbahor79@rambler.ru

Тоштемирова М.Ж.,

профессор и старший преподаватель ТГТУ им. И.А. Каримова

Абидова Н.С.,

ассистент Ташкентский университет прикладных наук

Рихсибоева Д.Р.,

магистранты НУз

Шукуруллаева М.Х.,

магистранты НУз

Абдуллаева М.Т.

старший преподаватель Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Медицина и фармакология указывают на эффективность воздействия биоактивных веществ на организм человека по сравнению с синтетическими препаратами. Поэтому изучалось влияние алкалоида протопина, выделенного из растения *Fumaria parviflora*, на состояние мембраны митохондрий. Проведенные *in vitro* исследования не смогли точно пролить свет на алкалоид протопин.

Ключевые слова: *Fumaria parviflora*, алкалоид протопин *in vitro*, митохондрии, мембраны, фармакология.

EFFECTS OF PROTOPIN ALKALOID ON MITOCHONDRIAL MEMBRANE ISOLATED FROM FUMARIA PARVIFLORA

Abdullaeva G.T¹,

Professor and senior teacher of I.A. Karimov TSTU

E-mail: gulbahor79@rambler.ru

Toshtemirova M.J.,

Professor and senior teacher of I.A. Karimov TSTU

Abidova N.S.,

assistant University of Tashkent for applied sciences

Rixsiboyeva D.R.,

³Masters of the National University of Uzbekistan

Shukurullayeva M.X.,

³Masters of the National University of Uzbekistan

Abdullaeva M.T.

senior teacher Tashkent Medical Academy

Annotation: Medicine and pharmacology have shown that the effect of biofaol substances on the human body is more effective than synthetic drugs. For this reason, the effect of the protopin alkaloid isolated from the *Fumaria parviflor* plant on the mitochondrial membrane aurt was studied. The in vitro studies carried out were unable to provide clear coverage of the protopin alkaloid.

Keywords: *Fumaria parviflora*, in vitro protopin alkaloids, mitochondria, membrane, pharmacology.

КИРИШ

Бугунги кунда аҳолини сифатли, самарадорлиги юқори, безарар, хориждан келтирилган дори-дармонларни ўрнини боса оладиган дори-дармон билан таъминлаш ҳозирги куннинг муҳим долзарб масалаларидан бири ҳисобланади. Бу борада ўсимликлардан ажратиб олинаётган турли биофаол моддалар тиббиёт ва фармакологияда ўз ўрнига эга. Ўсимлик моддалари одам саломатлигини сақлашда катта аҳамиятга эга бўлиб, уларнинг тузилиши, таъсири ва биологик хоссалари бўйича биофаолликга эга бўлган ўсимлик моддалари, бирламчи доривор воситалар, ҳамда калорияли озуқа маҳсулотларга бўлинади.

АДАБИЁТЛАР ТАХЛИЛИ:


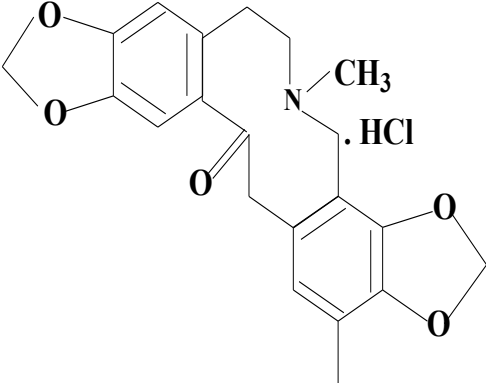
Замонавий биология ва тиббиёт, фармакологик доривор воситаларни таъсирини аниқлаш борасида хужайра митохондриялари функционал

параметрлари асосида ўрганишни маъқуллайди. Чунки, митохондрияларнинг структуравий тузилиши ҳамда физик-кимёвий хоссалари, унинг ички мембранаси маълум бирикмаларни, масалан, доривор моддаларни танлаб ўтказиш ҳоссасига эга эканлигини кўрсатди [Szewczyk., 2002; Gustafsson., 2008]. Бир қанча фармакологик агентлар учун потенциал “нишон” Мх даражасида бўлиши аниқланган. Масалан, нуклеозиднинг антивирусли аналоги, γДНК-полимераза ингибирланиши ҳисобига, Мх га токсик таъсир этади [Collins., 2004; Lewis., 2006]. Бошқа бир қанча моддалар, Мх каналларининг турли компонентларига таъсир этиб, МРТ ёки ион гомеостазини бузилишига олиб келади. Шунингдек, Мх да электрон ташилиш тизимининг бир қанча ингибиторлари НЗ нинг бир ёки бир қанча комплексларига таъсир этади. Масалан, ностероид яллиғланишга қарши қўлланувчи бирикмалар ОФ жараёнини ажратувчилари ҳисобланади. Бирикмаларнинг Мх га токсик таъсири, эркин радикаллар маҳсулотларига боғлиқ бўлиши ҳам мумкин [Bouchier-Hayes., 2005]. Уларнинг кўпчилиги (папаверин, олигомицин, циклоспорин А, билобалид, турли полифеноллар ва флавоноидлар) табиий бирикмалар ҳисобланади. Бундан ташқари, ўсимликлардан ажратиб олинаётган полифеноллар, алкалоидлар ва бошқа турдаги биофаол моддалар ҳам митохондрия функционал параметрларига ўзига хос таъсир қилади [Муратова., 2011; Асраров., 2019].

Тадқиқотнинг мақсади: *Fumaria parviflora* ўсимлигидан ажратиб олинган изохинолин алкалоидлар қаторига кирувчи протопин ($C_{20}H_{19}NO_5$), алкалоидининг митохондрия функционал параметрларига таъсирини ўрганишдан иборат.

ТАДҚИКОТ МЕТОДОЛОГИЯСИ

Тадқиқотлар *in vitro* ва *in vivo* шароитларида олиб борилди. Ушбу ишни бажаришда ЎЗР ФА ЎМКИ томонидан тақдим этилган *Fumaria parviflora* ўсимлигидан ажратиб олинган изохинолин алкалоидлар қаторига кирувчи протопин ($C_{20}H_{19}NO_5$) алкалоидининг митохондрия функционал параметрларига таъсири ўрганилди.

№	Тадқиқот моддаси	Ўсимлик моддасининг тузилиш формуласи
1	<p>Fumaria parviflora</p>  <p>(майда гулли шотара)</p>	<p>Протопин</p>  <p>7-метил-6,8,9,16-тетрагидробис [1,3] бензодиоксоло [4,5- с : 5 ' , 6'- g] азецин-15 (7 Н) -он гидрохлорид</p>

Каламуш жигари митохондриялари дифференциал центрифугалаш Schneider [Schneider., 1948] усули ёрдамида ажратиб олинди. Ажратиш муҳити таркиби қуйидагича: 250 мМ сахароза, 10 мМ трис-хлорид, 1 мМ ЭДТА, рН 7,4.

Мх нинг бўқиш кинетикаси (Мх оқили 1мг/мл ни ташкил қилди) 3 мл ячейкаларда 540 нм тўлқин узунлигида оптик зичликнинг ўзгариши бўйича аниқланди [Brierley., 1974]. Энергияланган Мх учун ИМ таркиби: 125 мМ КСl, 2,5 мМ КН₂РО₄, 1мМ ЭГТА, 5 мМ глутамат, 1 мМ малат, 10 мМ трис-НСl, рН 7,4; энергияланмаган Мх учун ИМ таркиби: 0,240 мМ сахароза, 1мМ ЭГТА, ротенон 1 мкМ 10 мМ трис-НСl. Са²⁺-ЭГТА буферлари қўлланилган муҳитда, Са²⁺- коцентрацияси ВAD4 компьютер дастури ёрдамида ҳисобланган.

ТАХЛИЛЛАР ВА НАТИЖАЛАР

Ҳозирги кунда кўплаб алкалоидлар тиббиётнинг турли тармоқларида доривор бирикма сифатида қўлланилиб келинмоқда. Алкалоидларнинг самарали таъсири, уларнинг физик-кимёвий тузилиши ва физиологик фаоллигига боғлиқ [Муратова., 2011; Асраров., 2019]. Айти пайтда замонавий илмий лабораторияларда кўплаб алкалоидлар ажратилиб, уларнинг ҳосилалари синтезланиб, уларнинг организмга таъсири ўрганилмоқда.

Юқоридаги фикрларга боғлиқ равишда ишимизнинг биринчи босқичида *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида Мх функционал параметрларига ўсимлик алкалоидлари протопин, криптопин, α -аллокриптопин ва зеравшанизинларнинг таъсирини ўргандик.

Биринчи босқич *in vitro* тадқиқотларида, соғлом ҳайвон жигари энергияланган Мх мембранаси ўтказувчанлигига, яъни ЦсА-сезгир пора ҳолатига, протопин, криптопин, α -аллокриптопин ва зеравшанизин алкалоидларининг 50 мкМ концентрацияси таъсири ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

Ўсимлик алкалоидларининг *in vitro* тадқиқотларида энергияланган митохондрия мембранаси ўтказувчанлигига таъсири

Тажриба гуруҳлари	Индукторлар иштирокисиз Мх бўқиш тезлиги, ($\Delta E_{540}/\text{мин}$)·100	Индукторлар иштирокида Мх бўқиш тезлиги, ($\Delta E_{540}/\text{мин}$)·100	
		Ca ²⁺	ГПК
Назорат	10,7±1,5	32,4±2,3	58,7±3,0
Протопин 50 мкМ	12,8±1,6	42,1±2,6	66,2±3,2
Криптопин 50 мкМ	11,4±1,5	33,9±2,0	59,1±3,8
α -аллокриптопин 50 мкМ	11,7±1,3	34,2±2,3	60,5±3,3
Зеравшанизин 50 мкМ	12,2±1,8	35,1±2,5	58,8±3,6

Изоҳ: ИМ- 125 мМ КСl, 2,5 мМ KH_2PO_4 , 5 мМ глутамат, 1 мМ малат; 5 мкМ Ca^{2+} , 4 мМ ГПК, 1 мМ ЭГТА, 10 мМ трис-НСl, рН-7,4. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ (n=8).

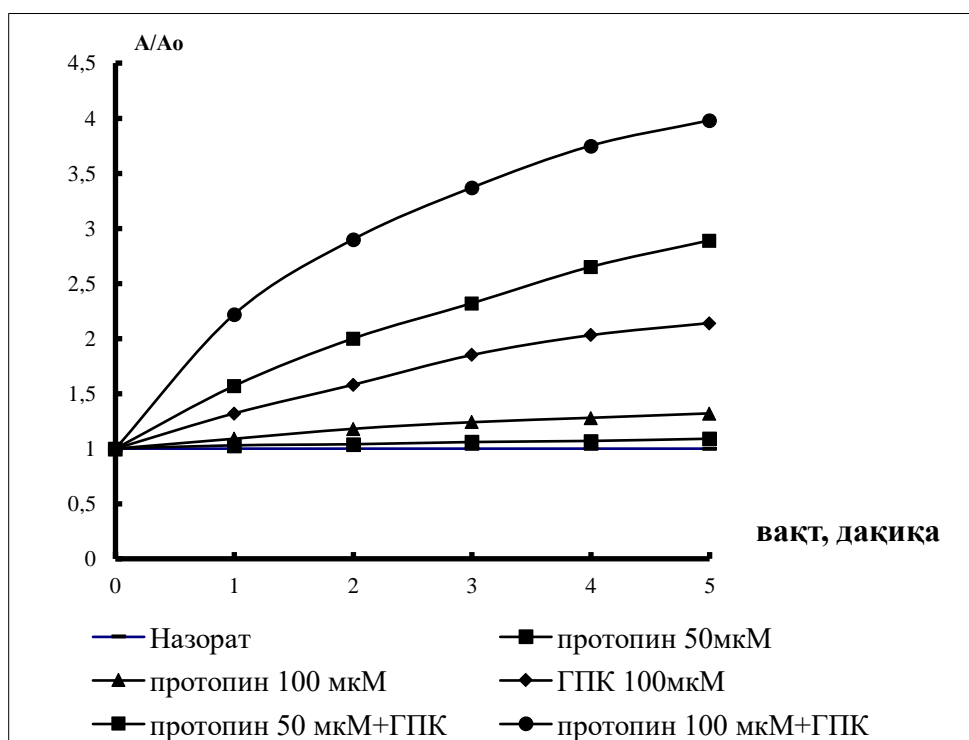
Инкубация муҳитида ЦсА-сезгир пора индукторлари иштирок этмаган шароитда ўрганилаётган алкалоидлар Мх бўқиш тезлигига таъсир этмади. Олинган натижалар ўрганилаётган бирикмаларнинг мембранафаол хоссага эга эмаслигини, яъни бу шароитда, ўрганилаётган бирикмалар Мх мембранасидаги ЦсА-сезгир порага таъсир қилмаслигини билдиради.

Тажрибаларда инкубация муҳитига Ca^{2+} ионларининг кичик концентрацияларини қўшиш орқали Мх мембранаси пермеабилзацияси чақирилди ва ушбу шароитда алкалоидларнинг Мх мембранаси ўтказувчанлигига таъсири ўрганилди (1-жадвал). Ушбу шароитда пора очик конформацион ҳолатга ўтади. Тадқиқот натижасида, энергияланган Мх бўқиш тезлиги ва амплитудасига қўлланилган алкалоидлар орасидан протопиннинг таъсири бошқа алкалоидларга нисбатан яққолроқ намоён бўлди. Тадқиқотларда криптопин, α -аллокриптопин ва зеравшанизин алкалоидлари Мх мембранаси ўтказувчанлигига таъсири протопин таъсирига нисбатан сустроқ намоён бўлди (1-жадвал).

Маълумки, ушбу шароитларда Мх мембранаси ўтказувчанлигининг ўзгариши, асосан, ЦсА-сезгир порани суст ўтказувчанлик ҳолатида бўлиши билан боғлиқ. Демак, олинган натижалар асосида, протопин алкалоиди ушбу ҳолатда поранинг очилишини фаоллаштиради. Олинган натижаларни тасдиқлаш мақсадида биз, кейинги тадқиқотларимизни МРТ индуктори ҳисобланган гидроперекис кумоли (ГПК) қўллаган шароитда давом эттирдик. Ушбу шароитда ҳам протопиннинг таъсири бошқа алкалоидларга нисбатан яққолроқ намоён бўлди (1-жадвал).

Кейинги *in vitro* тадқиқотларимизда энергияланган ва энергияланмаган ЦсА-пора ҳолатига протопин алкалоидини 50-100 мкМ концентрациялардаги таъсирини ўргандик. Олиб борилган тажрибаларимизда энергияланган Мх

мембранаси ҳолатига ГПК иштирокида протопин алкалоидининг таъсирини ўргандик (1-расм).



Изоҳ: A/A_0 – тажриба гуруҳи Мх бўқиш тезлигини, назорат гуруҳи Мх бўқиш тезлигига нисбати. ИМ- 125 мМ КСl, 2,5 мМ KH_2PO_4 , 1мМ ЭГТА, 5 мМ глутамат, 1 мМ малат, 10 мМ трисНСl, рН-7,4. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n=8$).

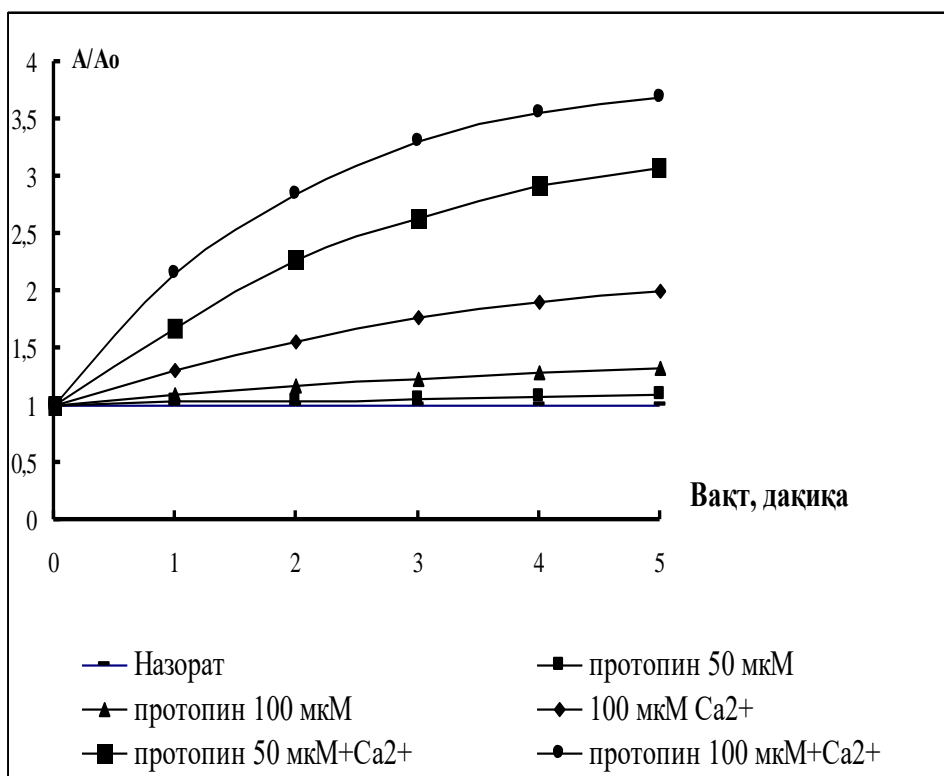
1-расм. Протопиннинг энергияланган митохондрия мембранаси ГПК-индуцирлаган ўтказувчанлигига таъсири

Аниқланишича *in vitro* тадқиқотларида инкубация муҳитида назорат гуруҳи ҳайвонларининг Мх сида бўқиш кузатилмайди.

Инкубация муҳитига бирикманинг 50 мкМ ёки 100 мкМ миқдорини қўшиш Мх бўқиш тезлигига сезиларли таъсир этмади. Муҳитга 100 мкМ концентрацияда ГПК ни қўшиш Мх бўқиш тезлигини назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баробарга оширди. Бу шароитда ГПК ЦсА-сезгир порани очилишига олиб келади, натижада энергияланган Мх бўқиш тезлиги ошиб боради (3.1-расм). Тажрибаларда бирикманинг 50 мкМ миқдори ГПК индукторининг ЦсА-сегир порага шикастловчи таъсирини кучайтирди. Бирикманинг миқдорини ошириб

бориш Мх бўкиш тезлигини ошириб, Мх мегаканалини очик ҳолатга олиб келади.

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичида энергияланган Мх мембранаси пермеабилзация ҳолатига протопин алкалоидининг индуцирларган Ca^{2+} ионлари иштирокида ўргандик (2-расм).

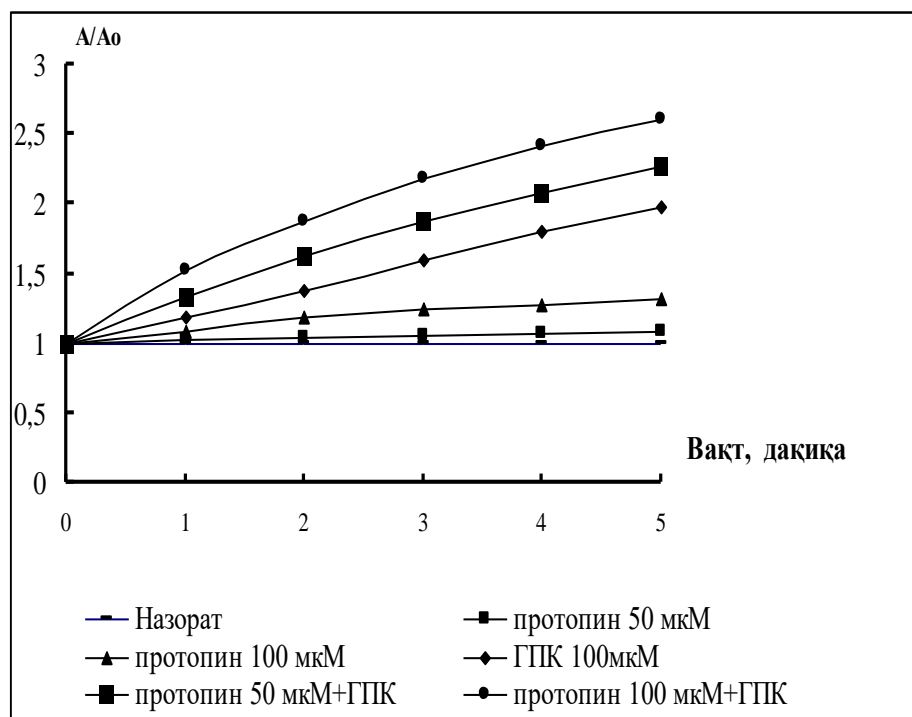


Изоҳ: A/A_0 – тажриба гуруҳи Мх бўкиш тезлигини, назорат гуруҳи Мх бўкиш тезлигига нисбати. ИМ - 125 мМ КСl, 2,5 мМ KH_2PO_4 , 1мМ ЭГТА, 5 мМ глутамат, 1 мМ малат, 10 мМ трисНСl, рН-7,4. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n=8$).

2-расм. Протопин энергияланган митохондрия мембранаси Ca^{2+} -индуцирлаган ўтказувчанлигига таъсири

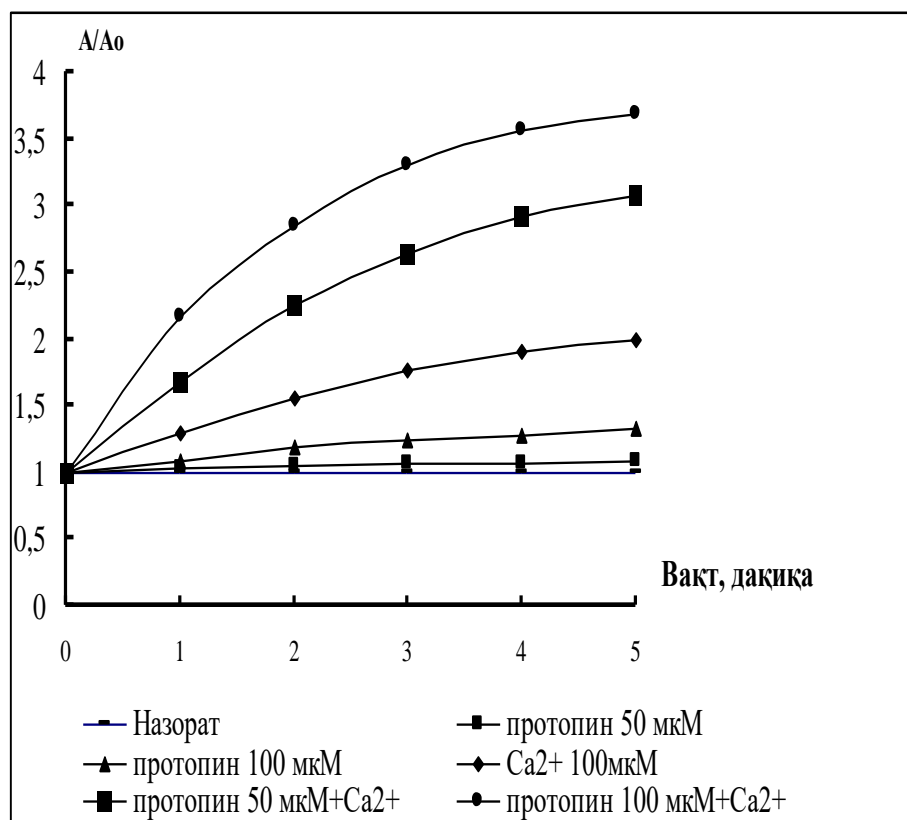
Протопиннинг 50-100 мкМ концентрациялари Мх бўкиши тезлигига, яъни Ca^{2+} -га боғлиқ ЦсА-сезгир пора ҳолатига сезиларли таъсир этмади. Мухитга Ca^{2+} ионларини қўшиш пора очилишини фаоллаштирди. Бу шароитда, протопин Ca^{2+} ионлари биргаликда, ЦсА-сезгир пора очилишини янада оширди (2-расм).

Тажрибалар энергияланган Мх да давом эттирилди. Протопин алкалоиди энергияланган Мх да, энергияланмаган Мх даги сингари, ЦсА-поранинг суст ўтказувчанлик ҳолатида, Ca^{2+} ва ГПК индукторларини Мх га шикастловчи таъсирини оширди (3; 4-расмлар).



Изоҳ: A/A_0 – тажриба гуруҳи Мх бўқиш тезлигини, назорат гуруҳи Мх бўқиш тезлигига нисбати. ИМ “Тадқиқот материаллари ва усуллари” бобида берилган. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n=8$).

3-расм. Протопиннинг энергияланмаган митохондрия мембранаси ГПК-индуцирлаган ўтказувчанлигига таъсири



Изоҳ: A/A_0 – тажриба гуруҳи Мх бўқиш тезлигини, назорат гуруҳи Мх бўқиш тезлигига нисбати. ИМ “Тадқиқот материаллари ва усуллари” бобида берилган. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n=8$).

4-расм. Протопиннинг энергияланмаган митохондрия мембранаси Ca^{2+} -индуцирлаган ўтказувчанлигига таъсири

Шундай қилиб, ушбу алкалоид энергияланган ва энергияланмаган Мх ларда ЦсА-сезгир пора индукторлари Ca^{2+} ионлари ва ГПК нинг мембрана ўтказувчанлигига таъсирини оширади.

ХУЛОСАЛАР

Демак, ҳулоса ўрнида айтишимиз мумкинки, юқорида олиб борилган *in vitro* тадқиқотлари, протопин ва қўлланилган бошқа алкалоидларнинг организмга таъсирини реал ёритиб бера олмайди. Ушбу йўналишдаги илмий тадқиқотларни *in vivo* шароитидаги тадқиқотларда ўрганишга қизиқиш уйғотади. Шунингдек, ушбу маълумотлар алкалоид моддаларнинг таъсир механизмларини чуқур ўрганишда фундаментал фанларда ва амалиётда фойдаланиш мумкин.

Адабиётлар:

1. Асраров М.И., Комилов Э.Ж., Гайибов У.Г. Эшбакова К.А. Действия ораксиллин А на проницаемость мембран митохондрий печени крыс // *Universum: химия и биология*. – 2019. – №3.(56). – С.54-56.
2. Муратова Д.Х., Эргашев Н.А., Асраров М.И., Усманов П.Б., Султанходжаев М.Н. Активирование 1-О-бензоилнапеллином АТФ-зависимого калиевого канала митохондрий // – Докл. АН РУз. – 2011. – №3. – С. 69-72.
3. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D.D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // *J. Clin. Invest.* – 2005. - V. 10. – P. 2640–2647
4. Brierley G.P. Passive permeability and energy-linked ion movements in isolated heart mitochondria // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1974. – V. 227. – P. 398-411.
5. Collins M.L., Sondel N., Cesar D., Hellerstein M.K. Effect of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondrial DNA synthesis in rats and humans // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 2004. – V. 37. – P. 1132-1139.
6. Lewis W., Kohler J.J., Hosseini S.H., Haase C.P., Copeland W.C., Bienstock R.J., Ludaway T., McNaught J., Russ R., Stuart T., Santoianni R. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol γ hypothesis // *AIDS*. – 2006. – V. 5. – P. 675–684
7. Gustafsson Å.B., Gottlieb R.A. Heart mitochondria: gates of life and death // *Cardiovascular Research*. – 2008. – V. 77. – P. 334-343
8. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – V. 54. – P. 101–127