

Mirzaolimov Elmurod Ismailovich,

Namangan State University

PhD, Senior Lecturer

E-mail: mirzaolimove@gmail.com.

Phone: 998943095522

THE EFFECT OF SOPHORAFLAVONOSIDE FROM CROCUS SATIVUS L
OF THE IRIDACEAE FAMILY AND NARCISSISSIN FLAVONOIDS
ISOLATED FROM ALHAGI CANESCENS OF THE FAMILY FABACEAE ON
PASSIVE ION CONDUCTIVITY OF RAT HEART MITOCHONDRIAL
MEMBRANE IN ISCHEMIA MODEL

Abstract

It has been studied the influence of sophoraflavonololide (SFL) and narcissine flavonoids on the passive ion permeability for single (K^+ , Na^+ , H^+) and double (Ca^{2+} , Mg^{2+}) cations of rat cardiac mitochondria in the ischemia model by adrenaline. Passive permeability of the inner mitochondrial membrane for different ions is observed photometrically by the registration optic density's changes of suspension. In the ischemic condition SFL and narcissine caused the rebuilt of ion permeability for single and double ions permeability in the rat cardiac mitochondria.

Keywords: heart, mitochondria, passive permeability, sophoraflavonololide, narcissine

Мирзаолимов Элмурод Исмаилович,
Наманганский государственный университет
Кандидат наук, старший преподаватель
E-mail: mirzaolimove@gmail.com.
Тел.: 998943095522

ВЛИЯНИЕ СОФОРАФЛАВОНОЗИДА ИЗ CROCUS SATIVUS L
СЕМЕЙСТВА IRIDACEAE И НАРЦИССИНОВ ФЛАВОНОИДОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ALHAGI CANESCENS СЕМЕЙСТВА FABACEAE, НА
ПАССИВНУЮ ИОННУЮ ПРОВОДИМОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ
МЕМБРАНЫ СЕРДЦА КРЫСЫ В МОДЕЛИ ИШЕМИИ

Аннотация

В данной статье изучено влияние флавоноидов софорафлавонолозида и нарциссина на пассивную ионную проводимость для одно (K^+ , Na^+ , H^+) и двухвалентных (Ca^{2+} , Mg^{2+}) катионов митохондрии сердца крысы в модели ишемии, вызванной адреналином. Пассивная проводимость внутренней митохондриальной мембраны для различных ионов выявлена фотометрическим методом регистрацией изменения оптической плотности суспензии. СФЛ и нарциссин вызвали восстановление проводимости митохондрии сердца крысы для одно- и двухвалентных катионов в условиях ишемии.

Ключевые слова: *сердце, митохондрия, пассивная проводимость, софорафлавонолозид, нарциссин*

Мирзаолимов Элмурод Исмаилович,

Наманган давлат университети
PhD, катта ўқитувчи
E-mail:mirzaolimove@gmail.com.
Тел:998943095522

**ИШЕМИЯ МОДЕЛИДА КАЛАМУШ ЮРАК МИТОХОНДРИЯСИ
МЕМБРАНАСИНИНГ ПАССИВ ИОН ЎТКАЗУВЧАНЛИГИГА
IRIDACEAE ОИЛАСИГА МАНСУБ *CROCUS SATIVUS L*
ЎСИМЛИГИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН *SOFORA FLAVONOZID*
ХАМДА *FABACEAE* ОИЛАСИГА МАНСУБ *ALHAGI CANESCENS*
ЎСИМЛИГИДАН АЖРАТИЛГАН НАРЦИССИН
ФЛАВОНОИДЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ**

Аннотация

Ушбу мақолада адреналин билан чақирилган ишемия моделида каламуш юрак митохондриясининг бир (K^+ , Na^+ , H^+) ва икки (Ca^{2+} , Mg^{2+}) валентли катионлар учун пассив ион ўтказувчанлигига софорафлавонолозид (СФЛ) ва нарциссин флавоноидининг таъсири ўрганилган. Митохондрия ички мембранасининг турли хил ионлар учун пассив ўтказувчанлиги суспензиянинг оптик зичлиги ўзгаришини қайд этиш орқали фотометрик усулда аниқланган. СФЛ ва нарциссин ишемия шароитида каламуш юрак митохондриясининг бир ва икки валентли катионлар учун ўтказувчанлигини қайта тикланишига сабаб бўлган.

Калит сўзлар: юрак, митохондрия, пассив ўтказувчанлик, софорафлавонолозид, нарциссин

Сўнгги йилларда митохондрия ҳужайраларнинг физиологик жараёнлардаги муҳим ролидан ташқари апоптоз ва некроз орқали ҳужайралар ўлимининг регуляторлари сифатида тан олинган. Юрак мускул ҳужайраларининг ичидаги ёки ташқарисидаги дисфункциялар митохондрия мембранаси даражасига етиб боради ва ички митохондрия мембранасининг ўтказувчанлигини спонтан ортиши олиб келади. Митохондрия юқори ўтказувчан порасининг очиқ конформацион ўтиши, ички гомеостазни йўқотилишига, ташқи мембрана ёрилишига ва ички митохондрия

мембранаси ўтказувчанлиги ва матрикс ҳажмининг ортишига сабаб бўлади [4, 7]. Ҳозирда, юрак қон томир патологияси ишемия/реперфузия ёки инфарктдан кейин тикланиш жараёнида кардиомиоцит митохондриясининг юқори ўтказувчан пораси дисфункцияси асосида ётувчи молекуляр механизмлар батафсил аниқланмаган. Шу билан бирга, тўпланган таҳлилий маълумотлар юқори ўтказувчан поранинг фармакологик ингибирланиши юракни ишемия/реперфузия шикастланишидан ҳимоя қилишда ва юрак етишмовчилигига олиб келадиган жараённинг сусайиши учун самарали ва истиқболли стратегия эканлигини тасдиқлайди [9]. Ишемия/реперфузияда кардиомиоцит митохондрияси ички мембранаси ўтказувчанлигининг ортишига олиб келувчи кўплаб омиллар аниқланган [6]. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, митохондрия ички мембранасида моновалент катионларнинг электрофоретик киришининг ўзига хос йўллари мавжуд ва Mg^{2+} чекланган миқдори моновалент катион ўтказувчанлигини бошқариши мумкин [10]. Митохондрия мембраналари $Ca(NO_3)_2$ изотоник муҳитида полифосфатлар ёрдамида ўрганилган [2].

Ишемия шароитида юрак мускул ҳужайраларида бўладиган бузилишларни митохондрия даражасида ўрганиш ва уларга фармакологик препаратларни молекуляр таъсир механизмларини ўрганиш жуда долзарб ҳисобланади. Аммо ишемия даврида юрак митохондриясининг бир ва икки валентли катионлар учун пассив ион ўтказувчанлигига СФЛ ва нарциссин флавоноидларнинг таъсири етарли даражада ўрганилмаган.

Ишнинг мақсади. Адреналин билан чақирилган ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси бир (K^+ , Na^+ , H^+) ва икки (Ca^{2+} , Mg^{2+}) валентли катионлар учун пассив ион ўтказувчанлигига СФЛ ва нарциссин флавоноидининг таъсирини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Тажрибалар зотсиз оқ, вазни 180-200 гр бўлган эркак каламушларда *in vivo* шароитларида олиб борилди. Тажриба гуруҳи ҳайвонлари 4 гуруҳга ажратилди: I гуруҳ назорат (соғлом), II гуруҳ тажриба (ишемия модел), III гуруҳ тажриба (ишемия+нарциссин), IV гуруҳ тажриба

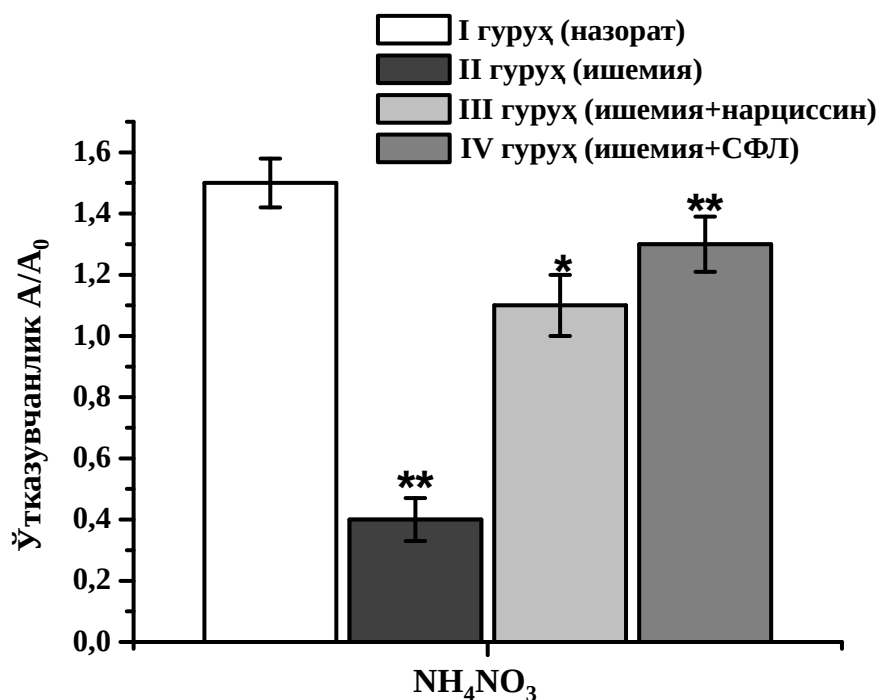
(ишемия+СФЛ). Каламушларда ишемия моделини ҳосил қилиш учун II, III ва IV гуруҳ тажриба ҳайвонларнинг тана вазнига нисбатан 100 мг/кг адреналиннинг 0,1 мл 0,1% эритмасидан қорин тери остига 3 кун давомида юборилди. Ишемия модели чақирилган каламушларни юрак функциясида бўладиган патофизиологик ўзгаришларни аниқлаш учун электрокардиограмма қилинди. Тажриба ҳайвонларида ишемия модели ҳосил бўлганлигига ишонч ҳосил қилингандан кейин уларнинг III гуруҳига ўсимликдан ажратиб олинган нарциссин флавоноидидан 10 мг/кг ва IV гуруҳига эса СФЛ флавоноидидан 10 мг/кг миқдорда 7 кун давомида перорал юборилди. Шундан сўнг, тажриба ҳайвонларини яна электрокардиограмма қилинди. Уларнинг кардиограммасида тикланиш жараёни кузатилганлиги аниқлангандан сўнг, каламуш юрак тўқимасидан митохондриялари дифференциал центрифугалаш усули бўйича ажратилди [1].

Митохондрия мембранаси K^+ , Na^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} катионлари учун пассив транспорти турли тузли эритмаларда уларнинг энергияга боғлиқ бўлмаган шишиш кинетикаси бўйича баҳоланади [3]. Юрак митохондрияси ички мембранасининг пассив ион ўтказувчанлигини K^+ , Na^+ , Ca^{2+} ва Mg^{2+} ионлари учун тегишли металлларнинг нитратли тузларидан тайёрланган изоосмотик муҳитларидан, H^+ иони учун эса аммоний нитратли изоосмотик муҳитидан фойдаланилди. Муҳитдаги оқсил миқдори 0,3-0,4 мг/мл бўлганда митохондрияларнинг бўкиш тезлиги аниқланди. Митохондриянинг пассив ион ўтказувчанлиги ЛМФ-69 фотометрида 540 нм узунликда қайд қилинди. Митохондриядаги оқсил миқдори Лоури усулининг Петерсон модификациясида аниқланди. Олинган натижалар Origin 6.1 компьютер дастурида статистик таҳлил қилинди. $P < 0,05$ кўрсаткич барча ҳолатларда ишонарли деб баҳоланди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Митохондриялар ички ва ташқи мембранаси биологик фаол бирикмалар таъсирига жуда сезгир ҳисобланади. Митохондрия мембранасида жойлашган ион-транспорт тизимлари турли биологик фаол бирикмалар учун фармакологик ва

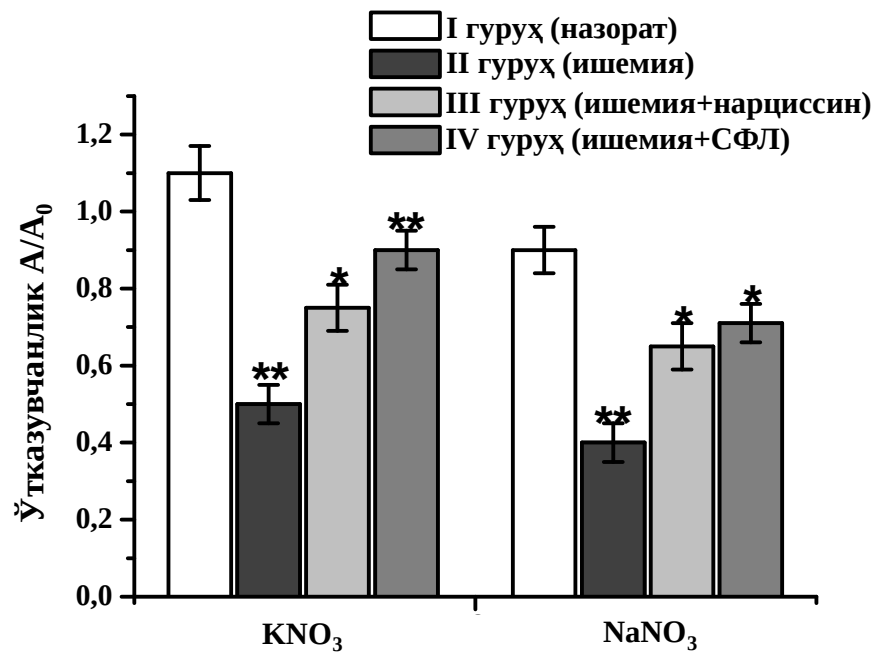
терапевтик нишонлар бўлиб, ҳужайрани дисфункциясини протекция қилишда асосий рол ўйнайди [8]. Патологик жараёнларда митохондрия мембранаси ўтказувчанлигини ҳар қил тузли муҳитларда ўрганиш учун қулай тест-система ҳисобланади [5]. Бу эса баъзи бирикмаларни молекуляр таъсир механизмларини ўрганишда алоҳида аҳамиятга эга. Тажрибаларда митохондриянинг пассив ион ўтказувчанлигида ионлар концентрация градиенти орқали транспорт қилиниши мумкин ва бунда энергия сарфи керак бўлмайди. Бундай ўтказувчанликни изоосмотик муҳитларда ўрганиш қулай ҳисобланади. Мана шу нуқтаи назардан тажрибаларимизда дастлаб нарциссин ва СФЛ флавоноидлари билан фармакотерапия қилинган ишемия модели гуруҳи ҳайвонлари юрак митохондрияси ички мембранаси пассив ион ўтказувчанлиги дастлаб, бир валентли катионларнинг нитрат тузлари эритмаларида ўрганилди.

Олинган натижаларга кўра, NH_4NO_3 тузларининг изоосмотик муҳитида, назорат гуруҳига нисбатан ишемия чақирилган (II гуруҳ) каламуш юрак митохондрияси ўтказувчанлиги ортиши аниқланди. Ишемия шароитида, H^+ катионлари учун пассив ион ўтказувчанлик назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан 3.7 марта камайганлиги аниқланди. Нарциссин флавоноиди билан фармакотерапия қилинган III гуруҳ каламушларни юрак митохондрияси пассив ўтказувчанлиги II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2.7 марта ортганлиги қайд этилди. СФЛ флавоноиди билан коррекция қилинган IV гуруҳ каламушларни юрак митохондриясининг H^+ катионлари учун пассив ион ўтказувчанлиги II гуруҳга нисбатан 3.2 марта ортганлиги аниқланди (1-расм).



1-расм. Ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси мембранаси H^+ ионлари пасив ион ўтказувчанлигига нарциссин ва СФЛ флавоноидларнинг таъсири (* $P<0,05$; ** $P<0,01$; $n=5$).

Навбатдаги тажрибамизда ишемия шароитида юрак митохондриясининг бир валентли K^+ ва Na^+ катионлари учун пасив ион ўтказувчанлигига нарциссин ва СФЛ флавоноидининг таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, KNO_3 ва $NaNO_3$ изоосмотик муҳитларда ишемияга учраган каламушлар юрак митохондриясининг K^+ ва Na^+ катионлари учун пасив ион ўтказувчанлиги назоратга нисбатан мос равишда ҳар икки ҳолатда ҳам 2.2 марта камайганлиги аниқланди (2-расм). Нарциссин юборилган III гуруҳ ишемияга учраган каламушларни юрак митохондриясининг K^+ ва Na^+ катионлари учун пасив ион ўтказувчанлиги II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1.5 ва 1.6 марта қайта тикланганлиги аниқланди. СФЛ билан фармакотерапия қилинган IV гуруҳ каламушларни юрак митохондрияси K^+ ва Na^+ катионлари учун пасив ион ўтказувчанлиги патологик гуруҳ (II гуруҳ) кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1.8 ва 1,7 марта ортганлиги аниқланди (2-расм).



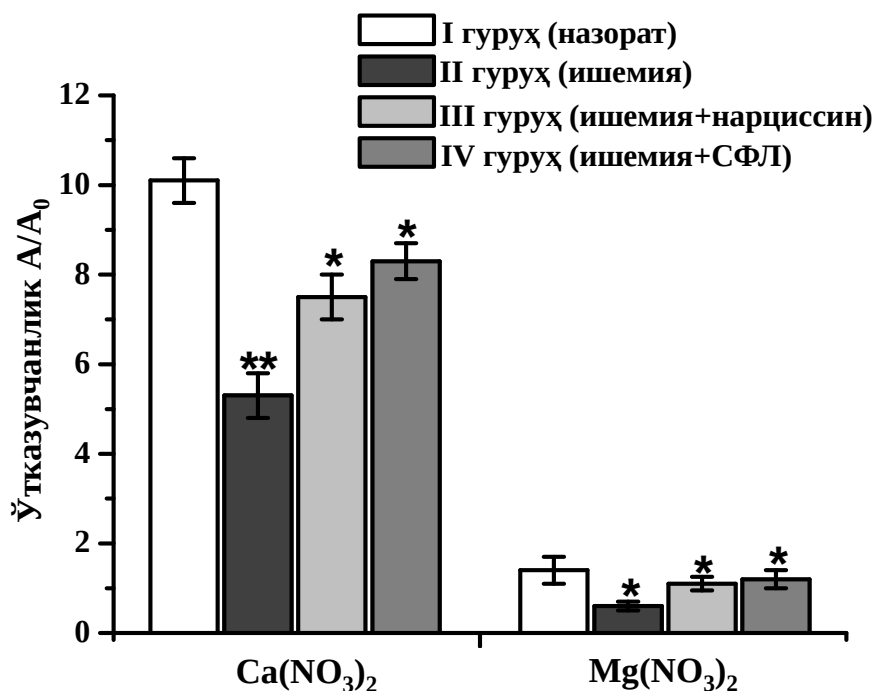
2-расм. Ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси мембранаси K^+ ва Na^+ ионлари пасcив ион ўтказувчанлигига нарциссин ва СФЛ флавоноидларнинг таъсири (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n = 5$).

Демак, ишемия натижасида юзага келадиган миокардитда, H^+ , K^+ ва Na^+ ионларни транспорт бўлишини таъминловчи митохондрия мембранасининг оқсил структураларига зарар етади ва ЛПО интенсивлиги ортади. Натижада, ишемия шароитида кардиомиоцит митохондрияларида K^+ , Na^+ ва H^+ катионлари учун пасcив ўтказувчанлик сезиларли ортиб кетади. Ишемия модели чақирилган III гуруҳ ҳайвонларга нарциссин тана вазнига нисбатан 10 мг/кг ва IV гуруҳга эса СФЛ 10 мг/кг суткасига бир марта 8 кун давомида фармакотерапия қилиниши уларнинг пасcив ўтказувчанлиги қайта тикланганлиги тажрибада аниқланди.

Митохондрияда Ca^{2+} ионлари ички ва ташқи мембрананинг барқарорлигини сақлашда, оксидланишли фосфорланиш жараёнларида ва бошқа кўплаб Ca^{2+} га боғлиқ сигнал жараёнларда иштирок этади. Ишемия шароитида, юрак митохондрияси Ca^{2+} ионлари юкламаси ортиши ва транспорт тизимлари бузилиши натижасида ички мембранада носпецифик поралар очилиши амалга ошади.

Кейинги *in vivo* тажрибамизда адреналиннинг 0,1 мл 0,1% эритмаси билан чақирилган ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси ички

мембранасининг икки валентли Ca^{2+} ва Mg^{2+} катионлар учун пассив ўтказувчанлигига СФЛ ва нарциссиннинг таъсири ўрганилди (3-расм). Олинган натижалардан маълум бўлдики, ишемия чақирилган каламуш юрак митохондриясининг пассив ўтказувчанлиги назорат гуруҳга нисбатан Ca^{2+} ионларида 1,9 ва Mg^{2+} ионларида эса 2,3 марта ортиши аниқланди.



3-расм. Ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси мембранаси Ca^{2+} ва Mg^{2+} ионлари пассив ион ўтказувчанлигига нарциссин ва СФЛ флавоноидларнинг таъсири (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n = 5$).

Ишемия чақирилган III ва IV гуруҳ ҳайвонларни нарциссин ва СФЛ флавоноиди билан фармакотерапия қилинганда, уларнинг юрак митохондрия мембранасининг пассив ўтказувчанлиги, ишемия гуруҳига нисбатан қайта тикланганлиги маълум бўлди. Бунда коррекция қилинган III ва IV гуруҳ ҳайвонларнинг юрагидан ажратилган митохондриянинг Ca^{2+} ионлари учун пассив ўтказувчанлиги II гуруҳга нисбатан, мос равишда 1,4 ва 1,5 марта Mg^{2+} ионлари учун эса 1,8 ва 2,0 мартага ортиши аниқланди. Олинган натижалардан маълум ишемия шароитида юрак митохондрия мембранасининг пассив ўтказувчанлиги камайишини флавоноид бирикмалар

қайта тиклаши аниқланди. Демак, нарциссин ва СФЛ ишемия моделида каламуш юрак митохондрияси бузилишларини коррекциялаши мумкин. Бундан шундай хулосага келиш мумкинки, бирикмаларнинг митохондрия пассив ион ўтказувчанлигини фаоллаши уларнинг структуравий тузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу эса келгусида СФЛ ва нарциссиннинг структура тузилишига боғлиқ биологик фаолликларини тадқиқ қилишга ундайди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Ахмеров Р.Н. Размельчитель ткани (комбинированный гомогенизатор) с резбовым ножевым блоком и тканеподающим устройством // Узб. биол. журн. – 1979. – №5. – С. 71-72.
2. Baev A.Y., Negoda A., Abramov A.Y. Modulation of mitochondrial ion transport by inorganic polyphosphate - essential role in mitochondrial permeability transition pore // J Bioenerg Biomembr 2017. V. 49. P. 49–55.
3. 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.
4. Galluzzi L., Vitale I. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // Cell Death & Differentiation – 2018. – V.25. – P. 486–541.
5. Isakova E.P., Klein O.I., Deryabina Y.I. The Regulation of non-specific membrane permeability transition in yeast mitochondria under oxidative stress // Microbiol. Res. – 2021. – V.12 (2). – P. 419-439.
6. Kuznetsov A.V., Javadov S., Margreiter R., Grimm M., Hagenbuchner J., Ausserlechner M.J. The Role of Mitochondria in the Mechanisms of Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // Antioxidants (Basel). – 2019. – V.8(10). – P. 1-23.
7. Neginskaya M.A., Strubbe J., Amodeo G.F., West B.A., Yakar S., Bazil J.N., Pavlov E.V. The very low number of calcium-induced permeability transition

pores in the single mitochondrion // J. Gen. Physiol. – 2020 – V.152.(10). – P. 1-11.

8. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target // Pharmacol Rev. – 2002. – 54(1). – P. 101-127.

9. Wang R., Wang M., He S., Sun G., Sun X. Targeting calcium homeostasis in myocardial ischemia/reperfusion injury: an overview of regulatory mechanisms and therapeutic reagents // Front. Pharmacol – 2020 – V.11 – P. 1-14.

10. Wehrle J.P., Jurkowitz K., Scott M., Brierley G.P. Mg^{2+} and the permeability of heart mitochondria to monovalent cations // Archives of Biochemistry and Biophysics – 1996 – V.174(1). – P. 312-323.