

GLITSIRRET KISLOTASI HOSILALARINING LIPIDLARNING PEREKISLI OKSIDLANISH JARAYONIGA TA’SIRI**Cho‘liyev I.N****Raxmatov E.R****Amirov I.B.****Berdimuratova Y***Osiyo texnologiyalar universiteti talaba*

Rezyume. 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-18βH-glisirretat (sitizin-etil-GS), 2-(N-sitizin)-izopropil-3-0-asetil-18βH-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 Ca²⁺ ionlarining hamda lipidlarning perekisli oksidlanishi (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-18βH-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 perekisli oksidlanishi, oksidlanishli fosforlanish, antioksidantlar, prooksidantlar, erkin radikallar, apoptoz, nekroz, glisirret kislotasi hosilalari.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЦЕСС ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Резюме. 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 GrK - 2-(N-ситизин)-этил-3-0-аэтил-18βH-глицирретат (цитизин-этил-ГЦ), 2-(N-ситизин)-изопропил-3-0-аэтил-18βH-глицирретат (цитизин-изопропил-ГЦ) и N-(2-пиридил)-3-0-аэтил-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.

EFFECT OF SYNTHETIC GLYCYRRHETIC ACID DERIVATIVES ON THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION

Resume. 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.

Keywords: 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 membranalarining 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, radiyasiya, maishiy kimyo ta‘sirida) tashqi omillar ta‘sirida hosil bo‘ladi.

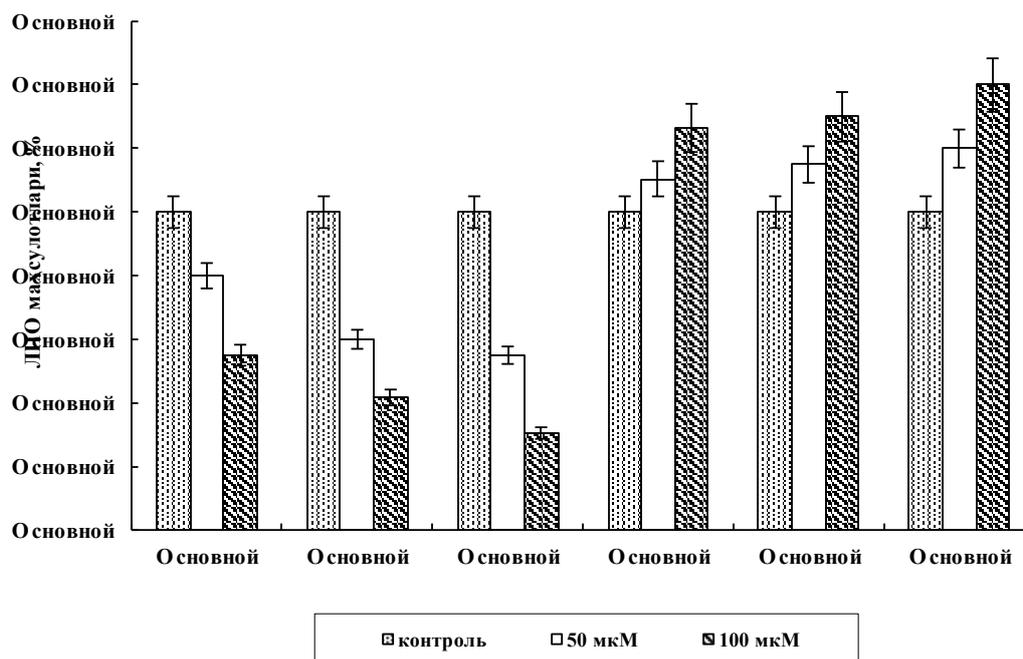
Ma‘lumki, o‘simlik birikmalari antioksidant xususiyatlarga ega dori vositalarini ishlab chiqarishda biologik materialning asosiy manbai hisoblanadi [Потапович., 2003; Толстиков и др., 1997].

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 [Камбырова 2001]. GrK ning biz o‘rgangan quyidagi hosilalari - 2-piridil-GS-amid, sitizin-izopropil-GS va sitizin-etil-GS ning 50 mkM konsentrasiyasida 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).



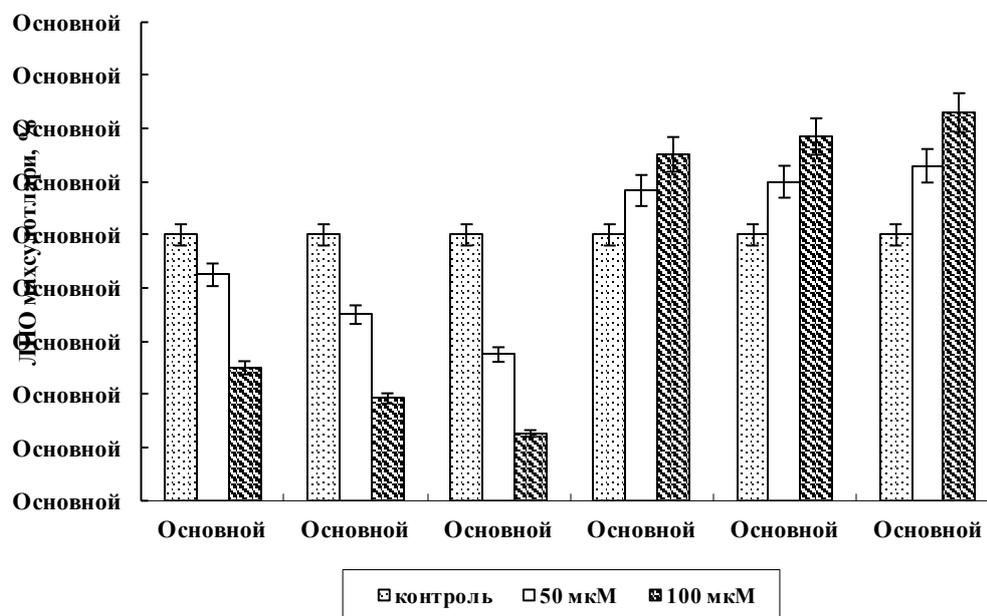
1-rasm. GrK kislotasi hosilalarining GPK ga bog‘liq LPO jarayoniga ta‘siri

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 Fe²⁺-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 konsentrasiyada MDA hosil bo‘lish darajasiga Fe²⁺-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 Fe²⁺-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‘rsatadi.

Ushbu faraz bilan tadqiqotlarimizda GrK ning boshqa hosilalarini Mx membranasi LPO jarayoniga ta’sirini o‘rgandik. Bunda LPO induktorlari sifatida GPK va Fe²⁺-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 Ca²⁺ hajmini kamaytirishi aniqlangandi.

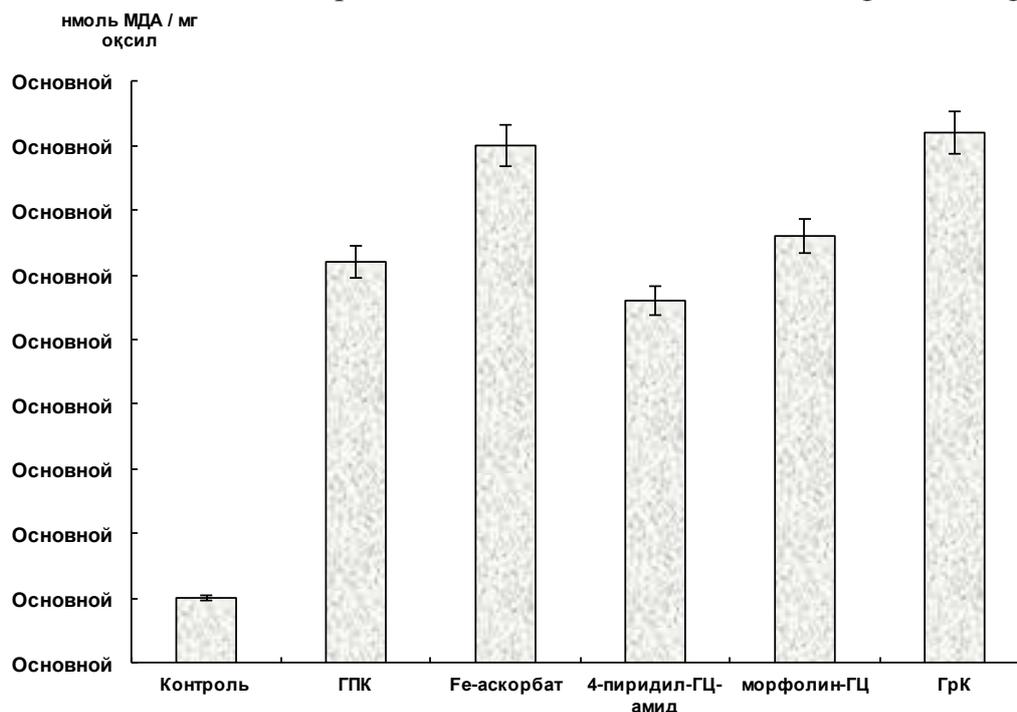
Oldingi GrK bilan olib borilgan tajribalarda ham ko‘rsatilishicha (Камбырова, 2001), GrK Mx membranasi MDA to‘planishini kuchaytirgan. Biroq, 50 mkM konsentratsiyada morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid birikmalarining ta’siri LPO klassik induktorlari – GPK va Fe²⁺-askorbat tizimiga qaraganda zaifroqdir (1-rasm, 2-rasm. va 3-

rasm). Inkubasiya muhitida preparatlar konsentratsiyasining 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 konsentratsiyasi 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^{2+} – askorbat tizimi bilan induksiyalangan jarayonlarda ham olindi (2-rasm). Tadqiqotlarimiz davomida Fe^{2+} – askorbat bilan indusirlangan LPO tizimiga morfolin-GS va 4-piridil-GS-amidning ta‘sirini o‘rgandik (2-rasm, 3-rasm).

Ushbu sharoitda 50 mkM konsentratsiyada 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 konsentratsiyasi – 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, membraning 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^{2+} - askorbat tizimining zararli ta’sirini kamaytiradi, GrK boshqa hosilalari: Morfolin-GS va 4-piridil-GS-amid prooksidant xususiyatlarga ega bo‘lib, GPK va Fe^{2+} -askorbat tizimining zararli ta’sirini kuchaytiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

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 соль 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 свинцом на энергетический метаболизм митохондрий печени крыс // 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 биомембранологию. - 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 циклоспорин 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.