

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАЛСАФА  
ДОКТОРИ (PhD) ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
PhD.30.08.2018.В.02.08 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВА УМИДАХОН РАХМАНОВНА**

**КВЕРЦЕТИН ВА ХАПЛОГЕНИН-7-Г ЛЮКОЗИДНИ  
МИТОХОНДРИЯДА ЭНЕРГИЯ, ФОСФОЛИПИД АЛМАШИНУВИГА  
ВА ЛИПИДЛАРНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИГА ТАЪСИРИ**

**03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Самарқанд - 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Юсупова Умида Рахмановна**

Кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондрияда энергия, фосфолипид алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири.....3

**Юсупова Умида Рахмановна**

Влияние кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на энергии митохондрий, метаболизм фосфолипидов и перекисное окисление липидов.....23

**Yusupova Umida Rakhmanovna**

Effect of quercetin and haplogenin-7-glucoside on mitochondrial energy, phospholipid metabolism, and lipid peroxidation.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....47

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАЛСАФА  
ДОКТОРИ (PhD) ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
PhD.30.08.2018.B.02.08 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВА УМИДАХОН РАХМАНОВНА**

**КВЕРЦЕТИН ВА ХАПЛОГЕНИН-7-Г ЛЮКОЗИДНИ  
МИТОХОНДРИЯДА ЭНЕРГИЯ, ФОСФОЛИПИД АЛМАШИНУВИГА  
ВА ЛИПИДЛАРНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИГА ТАЪСИРИ**

**03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси**

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Самарқанд - 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/B29 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси [www.samdu.uz](http://www.samdu.uz) манзилига ҳамда «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Алматов Карим Тажибаевич**

биология фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Матчанов Азат Таубалдиевич**

биология фанлари доктори, профессор

**Ахмеров Рашид Насипович**

биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Андижон давлат университети**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат университети ҳузуридаги PhD.30.08.2018.B.02.08 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15-уй, Самарқанд давлат университети биология факультети биноси 2-қават мажлислар зали. Тел.: (+99866) 239-11-40, факс: (+99866) 239-11-40; E-mail: [devonxona@samdu.uz](mailto:devonxona@samdu.uz)).

Диссертация билан Самарқанд давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_- рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15-уй, Ахборот-ресурс маркази. Тел.: (+99866) 239-11-40. E-mail: [m\\_nasrullaeva@mail.ru](mailto:m_nasrullaeva@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2019 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**З.Т. Ражамуродов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
б.ф.д., профессор

**М.С. Кузиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, биология фанлари бўйича фалсафа доктори

**Х.Қ. Ҳайдаров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси, б.ф.д., доцент

## **КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунёда гипоксия ва ишемия касалликлари кенг тарқалган бўлиб, жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг жиддий муаммоларидан биридир. Тиббиётда қўлланилиб келинаётган доривор моддалар орасида ўсимликдан ажратилган биологик фаол бирикмаларининг аҳамияти катта бўлиб, булар юқори физиологик фаоллиги, фармакологик таъсири билан тавсифланади. Биологик фаол моддаларни хужайра ва митохондрия даражасида бўладиган физиологик ва биокимёвий бузилишларни коррекциялаш механизмларини аниқлаш тиббий-биологик нуқтаи назардан долзарб мавзулардан бирига айланмоқда. Турли патологияларни олдини олишда, даволашда ва самарали фармакологик препаратларни яратишда биологик фаол бирикмалар истиқболли манбалар ҳисобланади. Шу жиҳатдан асосий эътибор ўсимлик моддаларининг янги доривор авлодларини излаш ва уларнинг физиологик таъсир механизмларини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳонда турли касалликларни терапиясида янги ёндашувларни ишлаб чиқиш учун кучли фармакологик фаоликка эга бўлган, ўсимликлардан олинadиган бирикмаларни излаб топиш долзарб муаммо ҳисобланади. Кўпчилик сунъий дори препаратлари яққол намоён бўлган ножўя таъсирга эга, ўсимликлардан олинadиган доривор воситалар эса кам токсикликка эга бўлиб, улар бирмунча юмшоқ таъсир кўрсатиш хусусиятига эга эканлиги билан тушунтирилади. Мазкур препаратлар ёрдамида касалликларнинг хужайравий, митохондриал ва молекуляр механизмлари ва уларни даволаш учун энг истиқболли нишонлар ҳақида муҳим маълумотлар олинган. Шунга боғлиқ равишда Ўзбекистон флорасидан ажратиб олинган биологик фаол бирикмалар турли патологияларни тикловчи таъсир механизмларини тавсифлаш ва хавфли ножўя таъсири бўлмаган самарали доривор воситаларнинг янги авлодини яратиш долзарб ва зарурий ҳисобланади.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда юрак қон-томир ва кислород етишмовчилиги билан боғлиқ касалликларни даволаш учун ижобий таъсирга эга, дори воситаларини яратишга ва амалиётга жорий қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада антигипоксant фаоликка эга бўлган моддаларни скрининг ажратиб олиш ва уларни жигар митохондриялари даражасида тадқиқ этиш бўйича муайян натижаларга эришиб келинмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> «илмий тадқиқотлар ва инновацион фаолиятни қўллаб-қувватлаш, илмий тадқиқотлар ва инновацион ютуқларни амалиётга жорий қилишнинг самарали механизмларини яратиш» вазифалари белгилаб берилган, бу борада ўсимлик бирикмаларининг антигипоксant ва ишемияга

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли фармони

қарши коррекцияловчи таъсирларини аниқлаш муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эга, чунки ушбу фундаментал натижалар келажакда турли касалликларни даволаш учун янги ёндашувлар ва усулларни ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора тадбирлари тўғрисида» қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ -3532-сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги пайтларда тўқима ва хужайралардаги гипоксия ва ишемия ривожланишида энергия, липид алмашинуви ва кислороднинг фаол шаклини ҳосил бўлиши билан борадиган патологик жараёнларни коррекциялаш муаммоларига катта эътибор қаратилмоқда. Кверцетиннинг кўпроқ аниқланган хусусиятларидан бири антирадикал хусусияти бўлиб, у турли патологик ҳолатларда кислороднинг фаол шакли таъсирини камайтириш учун фойдаланилади. Бугунги кунда кверцетин турли касалликларни даволаш учун муваффақиятли қўлланилмоқда (Фильченков Ф.Ф., Абраненко И.В., 2001; Романовская Т.В., Науменко С.Г., Гринев В.В., 2009; Харченко В.С., 2012; Salminen A., 2017). Кверцетин яллиғланиш ва атеросклерозни (Kleemann R., et al., 2011), семиришни (Ahn et al., 2008), аллергик этиологиядаги астмани (Rogerio A.P., et al., 2007; Rogerio et al., 2010) олдини олишда қўлланилиши, антиканцероген фаолликни намоён қилиши (Senthilkumar et al., 2011), оксидатив стресс шароитида нейропротектор таъсир кўрсатиши (Pandey et al., 2012) аниқланган.

Ўзбекистонда мазкур йўналишда олиб борилган тадқиқотларда хаплогенин-7-глюкозидни гелиотрин, тетрахлорметан ва этанол билан қақирилган токсик гепатитни токсикоз ҳолатини камайтириши кўрсатилган. Бу ҳолат қон зардобиди АлАТ, АсАТ, ИФ и ЛДГ ферментлари фаоллигининг пасайиши, гипопро테인емия, гипербилирубинемия ва гиперхолестеринемиянинг бартараф этилиши билан намоён бўлган (Сыров ва бошқ., 2010). Шунингдек, *in vivo* тажрибаларда ўсимлик моддаларини оксидатив стресс шароитларида жигар ва нерв хужайраларига антигипоксанти

таъсир кўрсатиши аниқланган (Асраров ва бошқ., 2012; Алматов К.Т. 2016). Бу ўсимлик моддаларининг стрессни коррекцияловчи таъсири митохондриялар даражасида амалга ошиши билан тушунтирилган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Организмдаги турли физиологик биокимёвий жараёнларга юқори ҳароратни ва токсик моддаларни таъсир механизмини ўрганиш ва уларни қайта тиклаш йўллари излаш» (2011-2017 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидини жигар митохондрияларининг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига, АТФ-синтаза ва НАДН-оксидаза фаолликларига, фосфолипидлар алмашинуви ҳамда липидларнинг перекисли оксидланишига таъсирини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидининг митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига (ОФ) таъсирини аниқлаш;

кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидини митохондрияларнинг АТФ синтаза фаоллигига таъсирини аниқлаш;

гипоксия ва ишемия шароитида кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондрияларнинг НАДН-оксидаза тизими фаолликларига таъсирини аниқлаш;

кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондрияларнинг липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО) жараёнларига таъсирини аниқлаш;

гипоксия ва ишемия шароитида кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидини митохондрияларнинг фосфолипидлар алмашинувида таъсирини тадқиқ қилиш;

кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондрия нафас олиши ва ОФ, НАДН-оксидаза фаоллиги, фосфолипидлар алмашинуви ва кислороднинг фаол шакллари ҳосил бўлишига таъсирини қиёсий баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида, оқ эркак каламушлар, жигар, жигар митохондрияси, кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозиди флавоноидлари танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондриялардаги модда ва энергия алмашинуви, АТФ-синтаза, НАДН-оксидаза фаолликлари, фосфолипидлар миқдори ҳамда ЛПО жараёнларига таъсири каби физиологик ва биокимёвий кўрсаткичлар ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар бажарилишида физиология ва биокимёда кенг қўлланиладиган дифференциал центрифугалаш, полярография, юпка каватли хроматография, спектрофотометрия,

фотоэлектроколориметрия, рН-метрия ҳамда биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

этанолда эритилган кверцетин глутамат субстратли ОФ жараёнини глицеринда эритилганига нисбатан кескин пасайтириши, аммо ОФ кўрсаткичларини ошириши аниқланган;

митохондрияларни гипоксия ва ишемия шароитида (37<sup>0</sup>С) сақлаганда ротенонга сезгир НАДН-оксидаза фаоллиги пасайиши, ротенонга сезгир бўлмаган НАДН-оксидаза фаоллиги ошиши, кверцетин (20 мкг/мг оқсил) мембрана стабилловчи таъсир кўрсатиши аниқланган;

ЛПО жараёнларида лизофосфатидилэтанолламин ва фосфатидилэтанолламин миқдори камайиши, фосфатидилсерин, лизофосфатидилхолин, шунингдек фосфатид ва лизофосфатид кислоталарининг миқдорини ортиши каби бузилишларни кверцетин қайта тикланишини таъминлаб, 20 мкг/мг оқсилга нисбатан кверцетин мембраностабилизатор хоссасини намоён қилиши аниқланган;

хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларда АТФ синтазининг фаоллигини ошириши, НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида ФАДга боғлиқ субстратларга нисбатан АТФ кўпроқ синтезланиши, фосфатидилхолин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорини ошириши, мембранани стабилловчи таъсири исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гипоксия ва ишемияга қарши препаратлар яратиш мақсадида антигипоксантик фаолликка эга хаплогенин-7-глюкозидининг мембранафаол хоссалари аниқланган;

гипоксия ва ишемия шароитларида митохондрияларнинг дисфункциясини коррекцияловчи янги антигипоксантик ва антиишемик хусусиятга эга биологик фаол моддалар аниқланган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** уларнинг замонавий биофизик-биокимёвий тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Назорат ва тажрибада олинган ўртача қийматлар орасидаги фарқ Стьюдент t-тести ёки вариацион таҳлил (ANOVA) бўйича ҳисобланди ва қийматлар фарқининг статистик ишончлилиги  $P < 0,05$  даражасида ифодаланди, натижалар таҳлили ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (OriginLab Pro) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозид иштирокида нафас олиш ва ОФ, фосфолипидларнинг сифати ва миқдори, АТФ-синтаза ва НАДН-оксидаза фаоллиги, биологик тизимлардаги ЛПО жараёнларининг эҳтимолий ўзгаришлари хужайраларнинг нормал



физиологик ҳолатини таъминлаши билан изоҳланади. Кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни 37<sup>0</sup>С инкубация шароитида митохондрияларда АТФ-синтаза ва НАДН-оксидаза фаоллиги, фосфолипидлар миқдори ва ЛПО жараёнларининг дисфункциясини коррекциялаш механизмлари мембрана структураларини стабиллашуви билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, унинг материаллари касалликларнинг турли хил шаклларида антигипоксик ва антиишемик чора-тадбирларни ишлаб чиқиш учун назарий асос бўлиб ҳисобланади. Демак, олинган натижалар амалий фармакологияда антигипоксик дори воситалар ишлаб чиқишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозидни митохондрияда энергия, фосфолипид алмашинувиға ва липидларнинг перекисли оксидланишиға таъсири бўйича олинган илмий натижалар асосида:

кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозид флавоноидларининг митохондрия функционал фаолликларига самарали таъсири бўйича олинган натижалар Сургут давлат университетининг «Ханти – Мансийск автоном округидаги ёввойи ўсимликлар полифенолларини ажратиб олиш, идентификация қилишнинг инновацион технологиялари ва уларни гепатопротектор ҳоссаларини шимолнинг ёшга боғлиқ касалликларида тадқиқ қилиш» мавзусидаги лойиҳаси доирасида полифенол бирикмаларни антиоксидант ва гепатопротектор таъсир механизмларини ёритишда фойдаланилган (Сургут давлат университетининг 2019 йил 11 февралдаги 12-03/330-сон маълумотномаси). Натижада флавоноид бирикмаларининг структуравий хоссалари асосида юқори биологик фаолликка эга бўлган янги полифенолларни ажратиб олиш, идентификациялаш ва гепатопротекторлик хусусиятларини тадқиқ қилишни инновацион ишланмаларини ишлаб чиқиш имконини берган;

кверцетиннинг самарали таъсир механизмларини ва структураға боғлиқ биологик фаолликларини митохондрия моделларида қўлланилиши ФА-Ф7-Т-184 рақамли «Ўзбекистон флораси ўсимликларининг фенол бирикмалари ва терпеноидлари кимёси» мавзусидаги фундаментал лойиҳасида геран туркумиға кирувчи *Geranium charlesi* ва *Geranium pusillum* ўсимликларидан ажратиб олинган бирикмаларни цитопротектор, гипополидемик, антимиқроб хусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 16 январдаги 4/1255-93-сон маълумотномаси). Натижада маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган фенол бирикмалар ва терпеноидларнинг юқори гепатопротектор ва гипополидемик фаолликларини намоён қилиши ҳамда *Geranium* туркумидан ажратиб олинган бирикмалар асосида антигипоксик хусусиятинини намоён қилган «Геранил» препаратини яратиш имконини берган.

митохондрияларни гипоксия ва ишемия шароитида сақлаганда ротенонға сезгир НАДН-оксидаза фаоллигининг ўзгаришларига,

биоэнергетик жараёнларга ва митохондрия мембранаси липидларини пероксидланиш жараёнларига кверцетин ва хаплогенин-7-глюкозиднинг таъсир механизмларини тавсифлашда VetVittles компаниясининг мақсадли илмий тадқиқотида фойдаланилган (VetVittles компаниясининг (АҚШ) 2019 йил 16 январдаги маълумотномаси). Натижада турли касалликларда митохондриянинг функционал кўрсаткичларига полифенол бирикмаларни таъсирини аниқлаш ва цитопротектор хоссаларини тавсифлаш имконини берган.

кверцетиннинг жигар митохондриялари мембранаси фосфолипидлар бузилишини қайта тиклаш ҳамда АТФ-синтаза фаоллигини ошириш хоссалари ФА-А10-Т086 рақамли «Алкоголизм ва унга боғлиқ асоратларни даволаш ва олдини олишнинг янги услубларини ишлаб чиқиш» фундаментал лойиҳасида кверцетин юрак ва силлиқ мускул хужайралари функционал фаоллигини нормада ва алкоғолдан заҳарланиш ҳолатида коррекция қилишда ҳамда кверцетин эритроцитларнинг гемолитик барқарорлигини оширишда фойдаланилган. Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 28 январдаги 4/1255-190-сон маълумотномаси). Натижада кверцетин флавоноиди бошқа бирикмаларга нисбатан нерв ва мускул хужайраларида турли хил медиатор тизимлари ҳолатини нормада ва алкоғолдан заҳарланиш шароитида қайта тиклаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иши чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 таси Республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Митохондрия функцияси, патологик шароитдаги бузилишлари ва уларга ўсимлик моддаларининг таъсири бўйича замонавий тадқиқотлар**» деб номланган биринчи бобида кверцетин ва хаплогенин-7 глюкозидни хужайра ва органоидларнинг физиологик-биокимёвий кўрсаткичларга таъсири, митохондрия ва хужайранинг ҳалокати, митохондрия липидлари ва фосфолипидлари бўйича замонавий тушунчалар таҳлил қилинган. Шунингдек, митохондрияларда кислороднинг фаол шакллари синтези ва айрим флаваноидларнинг митохондрияларда энергия алмашинуви жараёнига таъсир механизмларига оид энг сўнгги адабиёт маълумотлари берилган.

Диссертациянинг «**Митохондрияларни ажратиш ва уларга кверцетин ҳамда хаплогенин-7-глюкозидининг таъсирини тадқиқ этиш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш босқичлари, уларнинг бажарилишида фойдаланилган материаллар ва усуллар, хусусан, жигар митохондрияларини дифференциал центрифугалаш усулида ажратиш, митохондрияларда АТФ-синтаза ва НАД.Н-оксидазаларнинг фаолликлари аниқланган. Бундан ташқари, митохондрияларнинг нафас олиш тезлиги ва ОФ ни аниқлашнинг полярография усули, ЛПО маҳсулотларини, митохондриялардаги оксил миқдорини аниқлаш усуллари келтирилган.

Тадқиқотлар *in vitro* шароитларида амалга оширилди. Ушбу ишни бажаришда ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти томонидан тақдим этилган *Naplophyllum perforatum* ўсимлигидан ажратиб олинган хаплогенин-7-глюкозид флавоноли [Сыров В.Н., Юсупова С.М., Хушбактова З.А., Юлдашева Н.Х., Юлдашев М.П., 2010] ва *Geranium charlesi* ва *Geranium pusillum* ўсимлигидан ажратиб олинган кверцетин флавонолидан [Хушбактова З.А. ва Сыров В.Н.] фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Кверцетинни митохондрияларда энергия ҳосил бўлишига, фосфолипид алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири**» деб номланган учинчи бобида кверцетин флавоноидининг жигар митохондрияларининг нафас олиши ва ОФга, АТФ-синтаза ва НАД.Н-оксидаза фаолликларига таъсири тадқиқ қилинган. Шунингдек кверцетиннинг жигар митохондриясида *in vitro* тажрибаларда чақирилган гипоксияда ЛПО жараёнига ва фосфолипид фракцияларини алмашинувига таъсири ўрганилган.

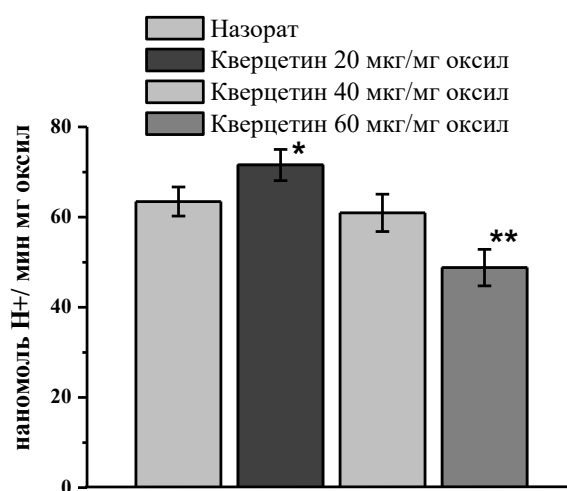
Сукцинат оксидланишида митохондрияларнинг ОФга кверцетиннинг ингибирловчи таъсири сукцинатдегидрогеназага бевосита таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Кверцетин митохондрияларда глутаматнинг нафас олиши ва ОФ самарадорлиги – АДФ/О коэффициенти ва Чанс бўйича нафас назорати катталигини оширади. Кверцетин сукцинатнинг  $V_2$  ва  $V_4$  метаболик ҳолатларидаги оксидланишига деярли таъсир қилмайди, бироқ митохондрияларнинг фосфорланувчи ва динитрофенолстимулланувчи нафас олишини сезиларли даражада ингибирлаб, бу ҳам электронларнинг тесқари оқими ҳисобига метаболик жиҳатдан ижобий аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Навбатдаги тажрибамизда, биз митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФга этанолда эритилган кверцетинни қандай таъсир кўрсатишини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик. Митохондрияларнинг ҳар бир мг оқсилга нисбатан 20, 40 ва 60 мкг дан ИМга кверцетин қўшилганда глутаматни  $V_2$ ,  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатлардаги оксидланишида ўзгаришлар кузатилмади. Динитрофенол қўшилгандаги оксидланиш кверцетин дозасини ошиб боришига мос ҳолда (6,4; 15,3 ва 23,5% ларга) тезлашди. Бунда Чанс бўйича нафас кўрсаткичи бирозгина ошган бўлса, АДФ/О коэффиценти бирозгина камайди.

Кверцетин таъсирида сукцинатни оксидланишида бутунлай бошқача ҳолат кузатилди. Митохондрияларга кверцетин 20, 40 ва 60 мкг/мг оқсилга нисбатан қўшилганда сукцинатни  $V_2$  ҳолатдаги оксидланиши 7,3; 10,0 ва 11,8% ларгагина камайган бўлса,  $V_3$  ҳолатдаги ОФ 44,3; 58,7 ва 66,8% ларга,  $V_4$  ҳолатдаги оксидланиши 18,5; 27,0 ва 31,9% ларга,  $V_{\text{днф}}$  ҳолатдаги оксидланиши 55,0; 69,5 ва 74,6% ларга камайди. Бунда ОФни кескин камайиши Чанс бўйича нафас олиш кўрсаткичини ҳам кескин (31,5; 43,6 ва 51,3% ларга) камайишга олиб келди. АДФ/О коэффиценти ҳам камайди, аммо Чанс бўйича нафас олиш кўрсаткичига нисбатан сезиларли (10,1; 25,3 ва 27,9% ларга камайди) бўлмади. Демак, этанолда эритилган кверцетин сукцинатни ҳар хил метаболик ҳолатларда, айниқса ОФ ва динитрофенол таъсиридаги оксидланишини кескин пасайтиради. Натижада Чанс бўйича нафас олиш кўрсаткичи ҳам кескин пасаяди. АДФ/О коэффиценти ҳам пасаяди, аммо бу пасайиш Чанс бўйича нафас олиш кўрсаткичини пасайишига нисбатан унчалик сезиларли бўлмайди.

Глицерин ва этанолда эритилган кверцетинни митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФга таъсиридаги ўзгаришларини ўрганганимизда этанолда эритилган 20, 40 ва 60 мкг/мг кверцетин митохондрияда глутаматни  $V_3$  ҳолатдаги оксидланиши глицеринда эритилганига нисбатан 11,1; 17,4 ва 17,4% ларга,  $V_4$  эса 14,7; 17,6 ва 16,7% ларга пасайди. Чанс бўйича нафас кўрсаткичи, аксинча бирозгина (10,7; 6,1 ва 5,4% ларга) кўпайди. Деярли худди шундай ўзгаришлар АДФ/О коэффицентида ҳам (2,2; 10,2 ва 13,8% ларга) кузатилди. Олинган натижадан АДФ/О коэффицентида ошиши этанолда эритилган кверцетинни миқдорини ошишига мос ҳолда эканлигини кўрсатади. Этанолда эритилган 20, 40 ва 60 мкг/мг кверцетин митохондрияда сукцинатни оксидланишини глицеринда эритилганига нисбатан  $V_3$  ҳолатда 11,0; 7,8 ва 13,1% ларга,  $V_4$  ҳолатда эса 12,0; 1,9 ва 6,6% ларга пасайтирди, Чанс бўйича нафас кўрсаткичи эса 2,2; 11,9 ва 4,4% ларга ошиши ва АДФ/О коэффицентини эса 4,4; 19,5 ва 19,4% ларга ошиши кузатилди. АДФ/О коэффицентини сукцинатда ошиши этанолда эритилган кверцетинни миқдорини ошишига мос ҳолда эканлиги кўриниб турибди. Олинган натижалардан, кверцетин таъсирида митохондрияларда глутамат ва сукцинатни ҳар хил метаболик ҳолатларда оксидланиши этанолда глицеринга нисбатан пасаяди, аммо ОФ кўрсаткичлари ошади. Бу ўзгаришлар сукцинатга нисбатан глутаматда анчагина сезиларли бўлади.

*Митохондрияларнинг АТФ-синтаза фаоллигига кверцетиннинг таъсири.* АТФ молекуласи тирик хужайра ичида кечадиган кўпгина биокимёвий ва транспорт жараёнлари учун универсал энергия манбаи ҳисобланади. Шунинг учун ҳам АТФ-синтаза АТФ ҳосил бўлишини катализловчи энг муҳим ферментлардан бири эканлиги таъкидланади [Ballmoos С. et al., 2009]. Бизнинг ишимизда митохондрияларнинг аппаратнинг оксидловчи-фосфорловчи имкониятларига кверцетин таъсирини баҳолаш учун митохондрияларнинг АТФ-синтаза фаоллигини баҳолаш методи танлаб олинди. Кверцетин 20 мкг/мг оксил дозада АТФ-синтаза фаоллигини 12,8% га оширса, 40 мкг/кг дозада назоратдан фарқ қилмайди, 60 мкг/кг дозада эса аксинча, фермент фаоллигини 23,1% га ингибирлайди (1-расм).



**1-расм. Каламуш жигар митохондрияси мембранасининг АТФ-синтаза фаоллигига кверцетинни таъсири ( $M \pm m$ ,  $n=8-10$ )**

Шундай қилиб, кверцетин митохондриялар АТФ синтаза фаоллигини бироз оширса, унинг юқори дозалари аксинча фермент фаоллигини ингибирлайди.

Кверцетиннинг антиоксидант ва прооксидант самарасини аниқлаш учун мазкур флавоноидни паст ва юқори концентрацияларда митохондриялардаги ЛПО жараёнларига таъсири аниқланди. Митохондрияларни 37°C да 60 дақиқа давомида инкубация қилиш малон диальдегиди (МДА) ҳосил бўлиши билан бирга боради. Инкубациянинг 20, 40 ва 60 дақиқаларидан кейин МДА миқдори назорат даражасидан мос равишда 1,63; 3,16 ва 3,57 мартага ошди. Митохондрияларга 20 мкг/мг оксил миқдорида кверцетинни қўшишда МДАнинг ҳосил бўлиш жараёни муайян даражада секинлашди (1,51; 1,85 ва 2,20 га ошади), 60 мкг кверцетин иштирокида эса МДА ни ҳосил бўлиши, аксинча назоратга нисбатан ошди (1,87; 3,74 ва 4,19 мартага ошади). Бу ҳолат экспериментнинг қўлланилган шароитларида кверцетинни паст концентрациялари антиоксидант сифатида, юқори концентрациялари эса прооксидант сифатида ишлашини англатади.

*Митохондрияларда фосфолипидлар алмашинувни липидларнинг перекисли оксидланишида ўзгариши ва уни кверцетин билан коррекциялаш.*

Кверцетин синхрон равишда фосфатидилхолиннинг синтезини бирозгина секинлаштиради ва фосфолипаза А<sub>2</sub> ни фосфатидилхолинга нисбатан гидролитик фаоллигини сезиларли даражада пасайтиради. Митохондрияларга кверцетин кўшиб инкубация қилинганида фосфатидилэтанолламин миқдори 60 дақиқа давомида деярли ўзгаришга учрамади, ammo 90 дақиқага борганда назоратга нисбатан бирозгина камайди. Инкубация давомида лизофосфатидилэтанолламиннинг миқдори камайди. Демак, кверцетин кислороднинг фаол шаклини енгил оксидланадиган лизофосфатидилэтанолламин ва айниқса фосфатидилэтанолламинларга таъсирини пасайтиради.

Митохондрияларни тана ҳароратида инкубация қилинганида фосфатидилсериннинг миқдори вақтнинг ўтишига мос холда аста-секин кўпая бошлади, фосфатидилинозитда ҳеч қандай ўзгариш кузатилмади (1-жадвал). Бизнинг фикримизча, бунинг сабаби 2 хил бўлиши мумкин. Биринчиси, гипоксия ва ишемия шароитида жигар митохондрияларида фосфатидилсериннинг синтези кучайишидан бўлса, иккинчиси фосфатидилсериндан фосфатидилэтанолламин ҳосил бўлиши жараёни секинлашишидан бўлиши мумкин. Митохондрияларни ЛПО индуктори 20 мкМ FeSO<sub>4</sub>+0,2 мМ аскорбат билан инкубация қилинганида фосфатидилсерин миқдорини назоратга нисбатан кўпайиши сезиларли даражада кучайди. Демак, бу ишемия шароитида кислороднинг фаол шакли митохондрияларда фосфатидилинозит, ва айниқса фосфатидилсеринни синтезини кучайтириб юборади. ЛПО шароитида фосфатидилсериннинг миқдорини кўпайиши фосфатидилэтанолламиндан асос алмашинуви кучайиши, яъни этанолламин ўрнига серин алмашиши натижасида фосфатидилсеринни ҳосил бўлиши кучаяди. Бундан, гипоксия ва ишемия, яъни стресс шароитларда митохондрияда фосфатидилсериннинг миқдорини кўпайиши асосан ЛПО га боғлиқ деган хулосага келиш мумкин.

Митохондрияларга аввал кверцетин, кейин 20 мкМ FeSO<sub>4</sub>+0,2 мМ аскорбат кўшиб инкубация қилинганида фосфатидилсерин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорларини ўзгариши, митохондрияларга ҳеч нарса кўшмасдан инкубация қилинганида олинган натижалардан фарқ қилмади. Бу шароитда фосфатидилсериннинг миқдори 30, 60 ва 90 дақиқаларда назоратга нисбатан 10,6; 15,7 ва 28,6% ларга ошган бўлса, фосфатидилинозитнинг миқдорида деярли ўзгаришлар кузатилмади. Демак, ЛПО митохондрияларда фосфатидилсериннинг миқдорини сезиларли кўпайтирди, кверцетин эса, аксинча бу фосфолипидларни миқдорини назоратга яқинлаштиради (1-жадвал). Митохондрияларни 20 мкМ FeSO<sub>4</sub>+0,2 мМ аскорбат билан инкубация қилинганида фосфатид кислота ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдорларини кўпайиши сезиларли даражада кучайди. Тажрибанинг 30, 60 ва 90 дақиқаларида фосфатид кислотанинг

миқдори назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 165,7; 281,4 ва 317,1% ларга, лизофосфатид кислотанинг миқдори 187,5; 240,0 ва 298,0% ларга кўпайди (1-жадвал). Бизнинг фикримизча кислороднинг фаол шакли митохондрияларда жойлашган фосфолипаза Д нинг фосфолипид ва лизофосфолипидларга нисбатан гидролитик фаолликларини кескин оширади. ЛПО шароитида митохондрияларга кверцетин кўшиб инкубация қилинганида фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг ҳосил бўлиш тезлиги, нафақат ЛПОга нисбатан, балки автооксидланишга нисбатан ҳам пасайиб кетди. (1-жадвал).

1-жадвал

**Митохондрияларда ЛПО натижасида баъзи бир фосфолипидларни миқдорий ўзгаришини кверцетин билан коррекциялаш ( $M \pm m$ ;  $n=6-8$ )**

Кўрсаткичлар	Инкубация вақти, мин	Автооксидланиш	FeSO <sub>4</sub> + Аскорбат	FeSO <sub>4</sub> + Аскорбат+20 мкг/мг оксил кверцетин
Фосфатидилсерин	Назорат	1,78±0,38	1,78±0,38	1,78±0,38
	30	2,00±0,39	2,42±0,38	1,97±0,39
	60	2,10±0,30	2,76±0,39**	2,06±0,42
	90	2,37±0,30*	4,80±0,48***	2,29±0,33
Фосфатидилинозит	Назорат	2,10±0,47	2,10±0,47	2,10±0,47
	30	2,04±0,48	2,20±0,17	2,12±0,40
	60	2,19±0,46	2,40±0,25	2,15±0,43
	90	2,18±0,37	2,50±0,19	2,18±0,48
Фосфатид кислота	Назорат	1,40±0,40	1,40±0,40	1,40±0,40
	30	2,51±0,22***	3,72±0,48***	2,14±0,34
	60	3,09±0,32***	5,34±0,58***	2,80±0,47
	90	4,11±0,41***	5,84±0,69***	2,91±0,42
Лизофосфатид кислота	Назорат	1,93±0,21	1,93±0,21	1,93±0,21
	30	3,60±0,61***	5,55±0,44***	3,32±0,43
	60	4,43±0,57***	6,56±0,41***	2,93±0,52
	90	5,64±0,89***	7,68±0,48***	3,17±0,47*
Кардиолипин	Назорат	18,1±0,9	18,1±0,9	18,1±0,9
	30	16,2±1,3	17,3±1,1	16,3±1,0
	60	14,8±1,2**	16,7±1,3	14,2±1,3**
	90	13,0±1,3***	15,3±1,0**	13,4±1,0***
Лизокардиолипин	Назорат	1,19±0,08	1,19±0,08	1,19±0,08
	30	1,05±0,09	1,42±0,12*	1,16±0,06
	60	1,00±0,08**	1,40±0,13*	1,04±0,04*
	90	0,92±0,09***	1,48±0,14**	1,00±0,05**

Изоҳ: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,01;)

Кверцетин таъсирида 30, 60 ва 90 дақиқаларида фосфатид кислотанинг миқдори назоратга нисбатан 52,8; 100,0 ва 107,8% ларга тезлашган бўлса, лизофосфатид кислотанинг миқдори 71,0; 52,8 ва 64,2% ларга тезлашди (1-жадвал). Агар кверцетин ва кверцетинсиз шароитда митохондрияларда бу фосфолипидларнинг миқдорий ўзгаришини бир бирига солиштирсак, фосфатид кислотанинг миқдори 42,5; 47,6 ва 50,2% ларга камайган бўлса,

лизофосфатид кислотанинг миқдори 40,5; 55,4 ва 58,7% ларга камайди (1-жадвал). Демак, митохондрияларга аввал кверцетин, кейин 20 мкМ  $FeSO_4+0,2$  мМ аскорбат қўшиб инкубация қилинганда фосфатид кислота ва лизофосфатид кислоталарнинг ҳосил бўлиш тезлиги, ЛПО шароитига нисбатангина кескин пасайиб кетди. Демак, кверцетин ЛПОни пасайтириб қолмасдан, эндоген фосфолипаза Д ва лизофосфолипаза Д ларнинг фосфолипид ва лизофосфолипидларга нисбатан гидролитик фаолликларини ҳам пасайтиради.

Диссертациянинг «**Хаплогенин-7-глюкозидни митохондрияларда энергия ҳосил бўлишига, фосфолипид алмашинувига ва липидларнинг перекисли оксидланишига таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида митохондрияларнинг нафас олиши ва ОФга, АТФ-синтаза, НАД.Н-оксидаза фаолликларига, ЛПО жараёнига ва ЛПО шароитида фосфолипидлар алмашинувини ўзгаришига хаплогенин-7-глюкозидининг таъсири аниқланган.

*Хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсири.* Хаплогенин-7-глюкозид паст концентрацияда (20 мкг/мг оқсил) глутаматнинг оксидланиши ва Чанс бўйича нафас назорати катталигига таъсир қилмайди, бироқ АДФ/О коэффицентини 18,4% га оширади (2-жадвал). Чанс бўйича нафас назоратининг катталиги ҳужайранинг энергетик жараёнларини митохондрияларда энергиянинг ўзгариши ва аккумуляцияси жараёнлари билан боғлиқ бўлса, АДФ/О катталиги митохондриал мембранада АДФ фосфорланиши жараёнлари ва уларнинг терминал нафас занжири билан боғлиқлигини белгилувчи механизмларни функционал тузилмасини характерлайди. Инкубация муҳити (ИМ) га хаплогенин-7-глюкозид миқдорини икки марта оширилиши глутаматнинг ОФни ( $V_3$ ) назорат даражасидан 10,6% га оширади. Бунинг натижасида Чанс бўйича нафас назорати катталиги ва АДФ/О коэффицентини тегишли равишда назорат даражасидан 9,0 ва 26,4% ларга ошади. Хаплогенин-7-глюкозид концентрациясининг кейинги оширилиши (60 мкг/мг оқсил) митохондриянинг турли хил метаболик ҳолатларида глутаматнинг оксидланишини кучайишига олиб келади. Бунда  $V_2$ ,  $V_3$  ва  $V_4$  ҳолатларида митохондриянинг нафас олиши назоратга нисбатан тегишли равишда ошади. Нафас олишнинг фосфорланувчи ҳолатда кескин ошиб кетиши Чанс бўйича нафас назорати катталиги ва АДФ/О коэффицентини ошиб кетишига олиб келади. Хаплогенин-7-глюкозид субстратларнинг НАД га боғлиқ оксидланишида нафас занжирининг ва асосан митохондрияларнинг АТФ синтезловчи функциясини активатори ҳисобланишини англатади. Хаплогенин-7-глюкозид паст концентрацияда (20 мкг/мг оқсил) сукцинатнинг ОФни бироз (12,9%) оширади. Митохондрияларнинг  $V_2$  ва  $V_4$  ҳолатларидаги нафас олиши ва Чанс бўйича нафас назорати катталиги ўзгармайди, бироқ АДФ/О коэффицентини 6,1% га камади. ИМ га



киритиладиган флавоноиднинг концентрациясини икки марта оширилиши сукцинатни ОФни ( $V_3$ ) назорат даражасидан 28,9% га оширади, митохондрияларнинг тинчлик ҳолатида ( $V_4$ ) нафас олиши эса 24,9% га ошади (2-жадвал).

2-жадвал

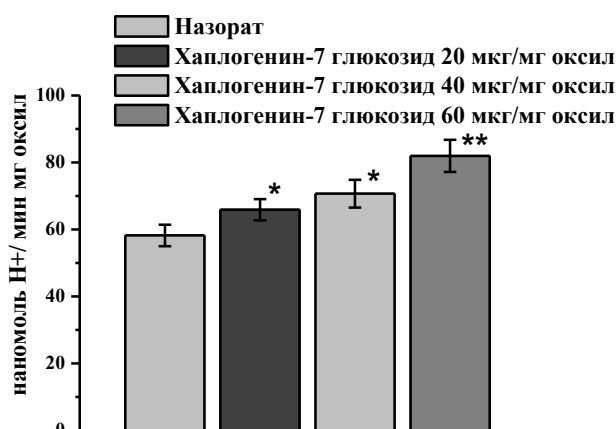
**Митохондрияларнинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига хаплогенин-7-глюкозидни таъсири ( $M \pm m$ ;  $n = 8-12$ )**

Кўрсаткичлар	Нафас олиш тезлиги, нанограмм атом кислород/дақиқа мг оксил						
	Хаплогенин-7-глюкозида, мкг/мг оксил						
	0	20	%	40	%	60	%
Глутамат							
$V_2$	18,0±1,2	18,6±1,4	103,3	19,0±1,2	105,5	20,5±1,6	113,9
$V_3$	54,5±1,8	57,4±2,2	105,3	60,3±1,9*	110,6	73,0±1,8***	133,9
$V_4$	17,6±1,4	17,8±1,4	101,1	17,9±1,3	101,7	20,8±1,7	118,2
$V_{\text{днф}}$	68,8±1,8	75,5±2,2	109,7	80,0±2,4*	116,3	96,5±2,4***	140,2
НОК <sub>ч</sub>	3,09±0,1	3,22±0,10	104,2	3,37±0,09*	109,0	3,51±0,10**	113,6
АДФ/О	2,37±0,09	2,81±0,13**	118,4	3,00±0,14***	126,4	2,85±0,10**	120,3
Сукцинат							
$V_2$	40,0±2,4	40,9±2,7	102,2	42,4±3,2	106,0	46,7±4,0	116,7
$V_3$	112,0±3,6	126,5±4,4*	112,9	144,4±5,7***	128,9	156,6±6,5***	139,8
$V_4$	32,5±2,5	34,8±3,0	107,0	40,6±3,5*	124,9	43,8±3,7**	134,7
$V_{\text{днф}}$	130,6±5,6	144,5±6,0	110,6	180,0±6,4***	137,8	200,0±7,7***	153,1
НОК <sub>ч</sub>	3,44±0,13	3,63±0,12	105,5	3,55±0,12	103,2	3,57±0,09	103,8
АДФ/О	1,82±0,09	1,71±0,08	93,9	1,53±0,11*	84,0	1,50±0,08**	82,4

Изох: (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,01$ ;) )

Бунда Чанс бўйича нафас назорати катталиги ўзгармайди, бироқ АДФ/О коэффиценти 16,0% га пасаяди. Хаплогенин-7-глюкозид (60 мкг/мг оксил) митохондрияларнинг турли хил метаболик ҳолатларида сукцинатнинг оксидланишини оширади. Бунда митохондрияларнинг нафас олиши назоратга нисбатан тегишли равишда ошади. Бу митохондрияларнинг нафас олиш функциясини оксидланишнинг сукцинат йўлида активатори эканлигини англатади. Бунда Чанс бўйича нафас назорати катталиги ўзгармайди, АДФ/О коэффиценти эса 17,6% га камади. Хаплогенин-7-глюкозид дозага боғлиқ равишда субстратларнинг динитрофенолстимулловчи оксидланишини оширади. Глутамат ва сукцинатнинг динитрофенолстимулловчи оксидланиши 20 мкг/мгда назорат даражасидан 9,7 ва 10,6% ларга ошса, 40 ва 60 мкг/мг оксил дозада мос равишда 16,3 37,8%, ва 40,2 ва 53,1% ларга ошади (2-жадвал). Шундай қилиб, хаплогенин-7-глюкозиди электронларни субстратлардан митохондрияларнинг нафас занжири бўйлаб молекуляр кислородгача ташилишини оширади ва бу жараён сукцинатнинг оксидланиш йўлида сезилари кечади. Бунда глутамат билан АДФ/О нинг коэффиценти сезилари ошса, сукцинат билан аксинча, бироз пасайиш кузатилади. Митохондриялар оксидланувчи қобилятини таҳлил қилишда биринчи навбатда тўқиманинг муайян фаоллигига мос келувчи ҳолатларнинг тавсифига эътибор қаратилди.

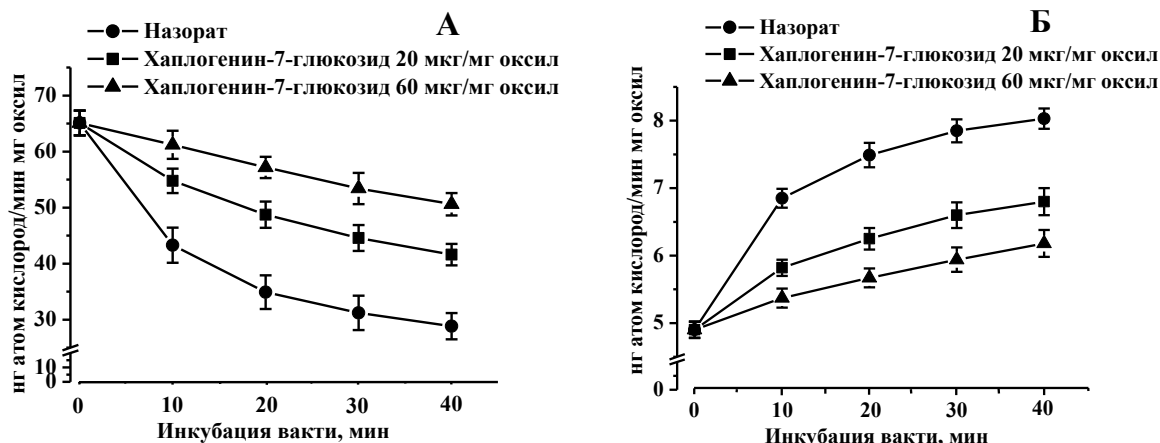
*Хаплогенин-7-глюкозидини митохондрияларда АТФ-синтаза ва НАД.Н-оксидаза фаолликларига таъсири.* Митохондрияларнинг фаолиятини хал қилувчи босқичи ички мембранада жойлашган молекула массаси 500 кДа ли махсус макромолекула комплекси томонидан бажариладиган АТФ генерацияси билан тугалланади. Бу АТФ-синтетаза деб ном олган комплекс водород протонига қарши трансмембрана градиенти орқали энергияни консервация қилиш йўли билан АТФ молекуласини макроэргик боғларда катализлайди. ИМга митохондрияларнинг ҳар бир мг оксигенга нисбатан 20, 40 ва 60 мкгдан хаплогенин-7-глюкозид қўшилганда АТФ-синтазанинг фаоллиги назоратдаги кўрсаткичга нисбатан 11,8; 21,4 ва 40,8% га ошди (2-расм).



**2-расм. Митохондрияларнинг АТФ-синтаза фаоллигига хаплогенин-7-глюкозидни таъсири:** (\*P<0,05; \*\*P<0,001; n=8)

Натижада ҳужайраларда ҳар хил энергияга боғлиқ жараёнлар тезлашади. Бир гуруҳ олимлар [Cisimano E.M., Knight A.R., Slusser J.G. et al., 2009] ҳужайра ичидаги АТФнинг миқдори 15-20% ларга камайиши ҳужайранинг энергияга боғлиқ фаолиятини 75-80% лар пасайтириб юбориши аниқланган. Демак, хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларда АТФ синтезини кучайтириб ҳужайраларда энергияга боғлиқ жараёнларни жадаллаштириши мумкин.

Митохондрияларни хаплогенин-7-глюкозид билан инкубация қилинганда ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги назоратга нисбатан кўпайган бўлса, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги пасайиши кузатилди. Бу ўзгаришлар хаплогенин-7-глюкозиднинг миқдорига мос ҳолда бўлди. Агар, назоратда 10, 20, 30, 40 дақиқаларда ротенонга сезгир НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги 33,5; 46,4; 50,1 ва 55,7% ларга пасайган бўлса, митохондриянинг ҳар бир мг оксигенга нисбатан 20 мкг хаплогенин-7-глюкозид қўшилганда атиги 15,9; 25,2; 31,6 ва 36,1% ларга, 60 мкг қўшилганда эса – 6,0; 12,2; 18,0 ва 24,8% ларга пасайди (3-расм, А).



3-расм. 37°C да 40 минут давомидида митохондриялар инкубация қилинганда митохондрияларнинг ротенонга сезгир НАД.Н-оксидаза (А) ва ротенонни сезмайдиган-НАД.Н-оксидазаларнинг (Б) фаолликларига хаплогенин-7-глюкозид таъсири (барча ҳолатларда  $P < 0,05$ ;  $n = 8$ )

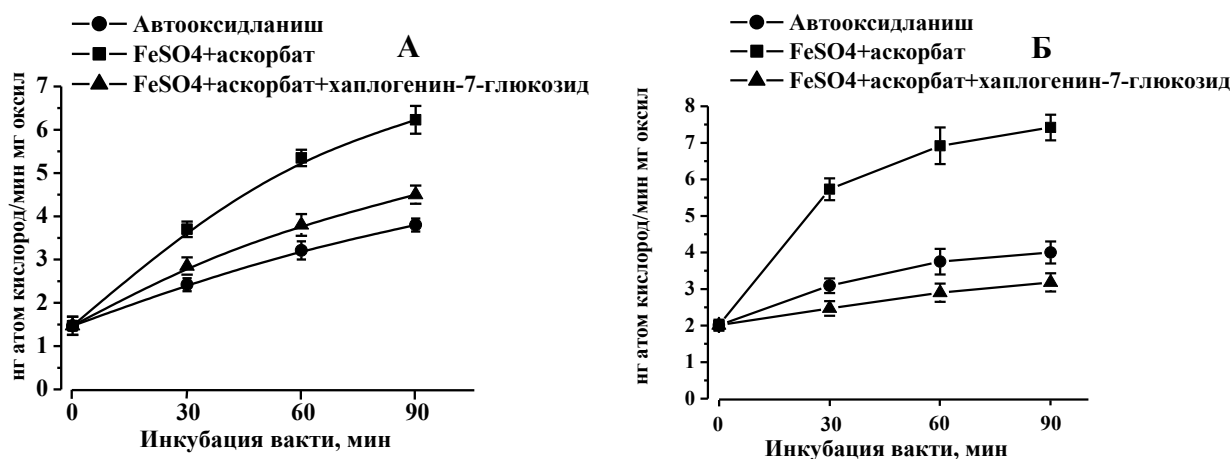
Бунинг аксича, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллиги назоратда 39,8; 52,8; 60,2 ва 63,9% ларга кўпайса, 20 мкг. хаплогенин-7-глюкозидда атиги 18,8; 27,5; 34,7 ва 38,8% ларга, 60 мкг.да - 9,6; 15,8; 21,2 ва 26,1% ларга кўпайди (3-расм, Б). Демак, ишемияда митохондрия мембраналарида бузилишлар бошланади, натижада ички мембранадан цитохром с десорбцияланиб мембраналар оралиғига чиқиши ротенонни сезадиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини пасайишига, ротенонни сезмайдиган НАД.Н-оксидазанинг фаоллигини ошишига олиб келди. Бундай шароитда флавин цитохром в ва цитохром-оксидаза тизимларини қўшилиши содир бўлади.

Хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларда ЛПОни пасайтиради ва унинг миқдорини ошиши билан флавоиднинг таъсири кучаяди. Демак, митохондрияларга хаплогенин-7-глюкозид қўшилиши МДА миқдорини камайишига, яъни ЛПО жараёнини пасайишига олиб келади, натижада нафас олиш занжирида электронларни субстратлардан кислород молекуласига узатилиши ва АТФ синтези тезлашади.

Митохондрияларда фосфолипидлар алмашинувини липидларнинг перекисли оксидланиши шароитида ўзгаришини хаплогенин-7-глюкозид билан коррекциялаш. Кейинги тажрибамизда митохондрияларда ЛПО шароитида фосфолипидларни миқдорий ўзгаришини хаплогенин-7-глюкозид билан коррекцияладик. Бунда фосфатидилсерин миқдорий ўзгаришлари вақт ўтиши билан (0-90 минут) ЛПО сезиларли даражада тезлашганлиги назоратда (автооксидланиш) кузатилди.  $FeSO_4$ +аскорбат билан чақирилган ЛПО 0-90 минут оралиғида назоратга нисбатан 25,2; 71,8 ва 136,0% ларга ортганлиги аниқланди. ИМга хаплогенин-7-глюкозиди қўшганимизда митохондриялардаги фосфатидилсериннинг перексидланиши 30; 60 ва 90

минутларда ЛПО чақирилган гуруҳга нисбатан 14,3; 91,4 ва 108,0% ларга камайганлиги аниқланди. Фикримизча фосфатидилсериннинг миқдорини кўпайиши фосфолипаза А<sub>2</sub> ва фосфолипаза Д ларнинг трансферазалик фаолиятларини [Алматов К.Т., 1993] тезлашганидан бўлса керак. Фосфатидилинозитни назоратда вақтга боғлиқ ҳолда кескин ортиши кузатилмади. Аммо бирикма таъсирида бироз ортганлиги аниқланди. Митохондрияларда ЛПО шароитида фосфатид кислота ва лизофосфатид кислота миқдорлари ҳам хаплогенин-7-глюкозид таъсирида назоратга нисбатан камайганлиги аниқланди.

Фосфатид кислотанинг миқдори ИМга ЛПО индуктори қўшмаган ҳолда ҳам уларни пероксидланиш жараёни тезлашганлиги қайд этилди. Индуктор таъсирида эса уларнинг пероксидланиш жараёни 90 дақиқага борганда назоратга нисбатан ЛПО жараёни 63,9% га ортганлиги аниқланди. Митохондрияларни хаплогенин-4-глюкозиди билан инкубация қилганимизда фосфатид кислоталари миқдорини ЛПО чақирилган гуруҳга нисбатан 30; 60 ва 90 минутларда мос равишда 35,2; 48,4 ва 45,5% ларга камайтириши аниқланди (4-расм А).



**4-расм.** Митохондрияларда ЛПО шароитида фосфатид кислота (А) ва лизофосфатид кислоталарни (Б) миқдорий ўзгаришини хаплогенин-7-глюкозид (60 мкг/мг оксил) билан коррекциялаш (барча ҳолатларда  $P < 0,05$ ;  $n = 6-8$ )

Лизофосфатид кислота миқдорлари ҳам индуктор таъсирида назоратга нисбатан ортганлиги кузатилди. Митохондриялардаги лизофосфатид кислоталарнинг ортишини хаплогенин-7-глюкозиди билан инкубация қилганимизда уларнинг пероксидланиш жараёни ЛПО чақирилган гуруҳга нисбатан 30; 60 ва 90 минутларда бир хил таъсир кўрсатиши яъни ўртача 106% га камайганлиги аниқланди (4-расм Б). Демак хаплогенин-7-глюкозиди жигар митохондриялари фосфолипидларнинг пероксидланиш жараёни тезлигини камайтиради ва коррекцияловчи таъсир кўрсатди.

Якуний қисм: Митохондрияларни гипоксия ( $37^{\circ}\text{C}$ ) шароитида сақлаганда ротенонга сезгир НАДН-оксидаза фаоллиги пасаяди, ротенонни сезмайдиган НАДН-оксидаза эса ошади. Бунинг сабаби митохондриянинг ички мембранасидан цитохром  $c$  ни мембраналар оралиғига чиқиб флавин $_5$ -цитохром  $c_5$  тизимини цитохромоксидазага қўшилиши ҳисобланади. Озроқ миқдордаги кверцетин ички мембранани стабиллаб цитохром  $c$  ни чиқишини сезиларли даражада пасайтиришини аниқладик. ЛПО шароитида (гипоксия  $37^{\circ}\text{C}$ ) лизофосфатидилэтанолламин, фосфатидилэтанолламинларнинг миқдорлари кескин камайди, кардиолипин, лизокардиолипин, фосфатидилсерин ва лизофосфатидилхолин, фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдорлари кўпайди. Кверцетин бу ўзгаришларни пасайтириб назоратдаги кўрсаткичларга яқинлаштирди. Демак, озроқ миқдордаги кверцетин мембранафаол хусусиятга эга эканлигини исботладик. Хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларда АТФ синтазанинг фаоллигини оширади. АТФ синтези НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида жуда ҳам сезиларли бўлди. Бунинг сабаби нафас олиш занжирида сукцинатдан НАДга электронларни қайтар ташилиши ҳисобланади. Сукцинатга нисбатан НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида АТФ 30-35% га кўпроқ синтезланишини тажрибаларда аниқладик. Гипоксия шароитида митохондрия мембраналарида бузилишлар бошланади, натижада ички мембранадан цитохром  $c$  десорбцияланиб мембраналар оралиғига чиқиши ротенонни сезадиган НАДН-оксидазанинг фаоллигини пасайишига, ротенонни сезмайдиган НАДН-оксидазанинг фаоллигини ошишига олиб келади. Гипоксияни ЛПО шароитида митохондрия мембраналарида лизофосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдорлари кўпайди, фосфатидилэтанолламин, лизофосфатидилэтанолламинларнинг миқдорлари камайди. Хаплогенин-7-глюкозид эса бу ўзгаришларни сезиларли даражада пасайтириб мембранаустабиллизаторлик хусусиятини намоён қилди, фосфатидилхолин ва фосфатидилинозитларнинг миқдорларини оширишини кўрсатди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Глицеринда эритилган кверцетин митохондрияда глутаматни оксидланишли фосфорланишини оширади, сукцинатда эса сезиларли даражада пасайтиради. Этанолда эритилган кверцетин глутаматни оксидланишли фосфорланишини глицеринда эритилганига нисбатан кескин пасайтиради, аммо нафас назоратини ва АДФ/О коэффицентини оширади. Бу ўзгаришлар сукцинатга нисбатан глутаматда анчагина сезиларли бўлди. Хаплогенин-7-глюкозиди митохондрияда НАДга боғлиқ субстратда оксидланишли фосфорланишни оширади ва ФАДга боғлиқ субстрат иштирокида эса АДФ/О қийматини камайтиради.

2. Митохондрияларни  $37^{\circ}\text{C}$  ҳароратда сақлаганда ротенонга нисбатан сезгир НАДН-оксидаза фаоллиги пасайди, ротенонни сезмайдиган НАДН-

оксидаза эса ошди. Митохондриялар суспензиясида 1 мг оксилга 20 мкг кверцетинни киритиш ротенонга сезгир НАДН-оксидаза фаоллигини қайта тиклайди ва ротенонни сезмайдиган НАДН-оксидаза фаоллигини эса назоратга нисбатан кескин ортишини камайтиради. Аммо 60 мкг кверцетин ротенонга сезгир бўлмаган НАДН-оксидаза фаоллигини назоратга нисбатан ҳам оширганлиги, ҳамда ротенонга нисбатан сезгир НАДН-оксидаза фаоллигини эса назоратга нисбатан ҳам пасйтирганини аниқланди. Бу ҳолат кверцетинни паст концентрациялари антиоксидант сифатида, юқори концентрациялари эса прооксидант сифатида ишлашини англатади.

3. Кверцетин 20 мкг/мг оксил дозада АТФ синтаза фаоллигини 12,8% га оширса, 40 мкг/кг дозада назоратдан фарқ қилмайди, 60 мкг/кг дозада эса аксинча, фермент фаоллигини 23,1% га ингибирлайди. Демак кверцетиннинг куйи концентрацияси антиоксидант сифатида ишласа, юқори концентрацияси прооксидант сифатида таъсир кўрсатди.

4. Хаплогенин-7-глюкозид митохондрияларда АТФ синтазанинг фаоллигини 60 мкг/мг оксилда 40,8% оширди. АТФ синтези НАДга боғлиқ субстратларнинг оксидланишида жуда ҳам сезиларли бўлди. НАДга боғлиқ субстратларни оксидланишида сукцинатни оксидланишига нисбатан 30-35% АТФ кўпроқ синтезланганлиги аниқланди.

5. Митохондрияларни гипоксия ва ишемияда липидларнинг перекисли оксидланиши шароитида (37<sup>0</sup>С) лизофосфатидилэтанолламин, айниқса, фосфатидилэтанолламинларнинг миқдорини кверцетин оширади. Кверцетин фосфотидилинозит, кардиолипин, лизокардиолпин, фосфатидилсерин, лизофосфатидилхолин, фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдорларини камайтиради. Куйи миқдордаги кверцетин мембрана стабилловчи хоссасини намоён қилади.

6. Митохондрияларнинг 37<sup>0</sup>С ҳароратда инкубация қилинганда митохондрия мембраналарида бузилишлар бошланади, натижада ички мембранадан цитохром c десорбцияланиб мембраналар оралиғига чиқиши ротенонни сезадиган НАДН-оксидазанинг фаоллигини пасайишига, ротенонни сезмайдиган НАДН-оксидазанинг фаоллигини ошишига олиб келиши аниқланди. Хаплогенин-7-глюкозид эса бу ўзгаришларни сезиларли даражада пасайтириб мембрана стабилловчи хусусиятини намоён қилади.

7. Митохондрияларнинг 37<sup>0</sup>С ҳароратда инкубация қилинганда липидларнинг пероксидланишли оксидланиши шароитида митохондрия мембраналарида лизофосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг миқдори кўпайди, фосфатидилэтанолламин, лизофосфатидил-этанолламинларнинг миқдори камайди. Хаплогенин-7-глюкозид бу ўзгаришларни сезиларли даражада пасайтириб, фосфатидилхолин ва фосфотидилинозитларнинг миқдорини ошириб, мембрана стабилловчи хусусиятини намоён қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.30.08.2018.В.02.08 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПРИ  
САМАРКАНДСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**  

---

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА**

**ЮСУПОВА УМИДАХОН РАХМАНОВНА**

**ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА И ХАПЛОГЕНИН-7-ГЛЮКОЗИДА НА  
ЭНЕРГИИ МИТОХОНДРИЙ, МЕТАБОЛИЗМ ФОСФОЛИПИДОВ И  
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ**

**03.00.08 – Физиология человека и животных**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ  
(PHD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Самарканд - 2019**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.1.PhD/В29.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета ([www.samdu.uz](http://www.samdu.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** Алматов Карим Тажибаевич  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Матчанов Азат Таубалдиевич**  
доктор биологических наук, профессор

**Ахмеров Рашид Насыпович**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Андижанский государственный университет**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_ часов на заседании Научного совета PhD.30.08.2018.В.02.08 при Самаркандском Государственном Университете (Адрес: 140104, г. Самарканд, Университетский бульвар, дом 15, конференц-зал Самаркандского Государственного Университета. Тел.: (+99866) 239-11-40, факс: (+99866) 239-11-40; E-mail: [devonxona@samdu.uz](mailto:devonxona@samdu.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного университета (зарегистрировано под № \_\_\_\_). Адрес: 140104, г. Самарканд, Университетский бульвар, дом 15, Центр информационных ресурсов. Тел.: (+99866) 239-11-51, E-mail: [m\\_nasrullaeva@mail.ru](mailto:m_nasrullaeva@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.  
(реестр протокола рассылки № «\_\_» от \_\_\_\_\_ 2019).

**З.Т. Ражамуродов**

Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., профессор

**М.С. Кузиев**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, PhD

**Х.К. Хайдаров**

Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., доцент



## **ВВЕДЕНИЕ (Аннотации диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день в мире патология гипоксии и ишемии широко распространены и являются серьёзнейшими проблемами всемирной организации здравоохранения. Среди лекарственных веществ, используемых в медицине, биологически активные соединения, выделенные из растений имеют большое значение и характеризуются высокой физиологической активностью и фармакологическим влиянием. Выявление механизмов коррекции физиологических и биохимических нарушений клеточного и митохондриального уровней биологическими активными веществами превращается в одну из актуальных тем с медицинско-биологической точки зрения. В этом отношении основное внимание уделяется поиску новых лекарственных поколений растительных веществ и выявление физиологических механизмов их влияния имеет существенное значение.

На сегодняшний день в мире для разработки новых подходов в терапии различных заболеваний поиск растительных соединений, обладающих сильной фармакологической активностью является актуальной проблемой. Многие синтетические лекарственные препараты обладают резко выраженным побочным действием, лекарственные же средства растительного происхождения малотоксичны и объясняется тем, что они обладают свойством более мягкого действия. С помощью данных препаратов получены важные данные о клеточном, митохондриальном и молекулярном механизмах заболеваний и самых перспективных мишенях для их лечения. В связи с этим, описание механизмов восстанавливающего влияния различных патологий биологически активными соединениями, выделенных из флоры Узбекистана и создание нового поколения эффективных лекарственных соединений, не имеющих опасного побочного действия являются актуальной и востребованной.

Сегодня в нашей стране уделяется особое внимание созданию и внедрению в практику лекарственных средств, обладающих положительным эффектом для лечения заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой и кислородным голоданием тканей. В этом отношении достигнуты определённые результаты по скринингу выделения веществ с антигипоксантами активностью и их исследованию на уровне митохондрий печени. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>2</sup> намечены задачи «по поддержке научных исследований и инновационной деятельности, по созданию эффективного механизма внедрения научных исследований и инновационных достижений в практику», по этому поводу выявление корректирующего антигипоксантами и антиишемического влияний растительных соединений имеет важное

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли фармони

научное и практическое значение, потому что данные фундаментальные результаты приобретают особо важное значение при разработке новых подходов и методов для лечения различных заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 1 января 2018 года №ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 2 февраля 2018 года №ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии республики – VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В последнее время большое внимание уделяется коррекции патологических процессов, протекающих обменом энергии, липидов и образованием активных форм кислорода при развитии гипоксии и ишемии в тканях и клетках. Антирадикальное свойство кверцетина выявлено больше всего и оно используется для снижения влияния активных форм кислорода при различных патологических состояниях. На сегодняшний день кверцетин успешно используется для лечения различных заболеваний. (Фильченков Ф.Ф., Абраненко И.В., 2001; Романовская Т.В., Науменко С.Г., Гринев В.В., 2009; Харченко В.С., 2012; Salminen A., 2017). Выявлено, что кверцетин может проявлять противовоспалительное и антисклеротическое действие (Kleemann R., et al., 2011), препятствовать развитию ожирения (Ahn J., et al., 2008), использоваться для профилактики астмы аллергической этиологии (Rogerio A.P., et al., 2007; Rogerio A.P., et al., 2010) проявлять антиконцерогенную активность (Senthilkumar K., et al., 2011), оказывает нейропротективное влияние в условиях окислительного стресса (Pandey A.K., et al., 2012).

В проведенных в Узбекистане в этом направлении исследованиях показано, что хаплогенин-7-глюкозид уменьшает гепатотоксическое состояние токсического гепатита, вызванного гелиотрином, тетрахлорметаном и этанолом. Это проявлялось снижением в сыворотке крови активности ферментов АлАт, АсАт, ЩФ и ЛДГ и устранением гиперхолестеринемии [Сыров и др., 2010]. Также в условиях окислительного стресса растительные вещества проявляли антигипоксантную активность в *in vivo* условиях на печеночные гепатоциты и нервные клетки (Асраров и др.,

2012; Алматов К.Т. 2016). Это объясняется осуществлением корректирующего влияния стресса растительными веществами на уровне митохондрий.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ «Изучение механизма действия высокой температуры и токсических веществ на различные физиологические и биохимические процессы организма и поиск путей их восстановления» Национального университета Узбекистана. (2011-2017 гг)

**Целью исследования** является выявление влияния кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и окислительное фосфорилирование, активность АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы, обмен фосфолипидов и перекисное окисление липидов печёночных митохондрий.

**Задачи исследования:**

выявить влияния кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и окислительное фосфорилирование (ОФ) митохондрий;

выявить влияния кверцетина и хаплогенин-7- глюкозида на активность АТФ-синтазы в условии гипоксии и ишемии;

выявить влияния кверцетина и хаплогенин-7- глюкозида на активность НАД-оксидазной системы в условии гипоксии и ишемии;

выявить влияние кверцетина и хаплогенин-7- глюкозида на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) митохондрий;

исследовать влияние кверцетина и хаплогенин-7- глюкозида на обмен фосфолипидов митохондрий при гипоксии;

дать сравнительную оценку влияние кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и ОФ, активность НАД.Н-оксидазы, обмен фосфолипидов и образование активных форм кислорода митохондрий.

**Объектом исследования** выбраны самцы белых крыс, печень, митохондрии печени, флаваноиды кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида.

**Предметом исследования** является влияние кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на такие физиологические и биохимические процессы, как обмен веществ и энергии, активность АТФ синтазы и НАДН-оксидазы, содержание фосфолипидов и процессы ПОЛ в митохондриях.

**Методы исследования.** При выполнении исследования использованы широко применяемые в физиологии и биохимии дифференциальное центрифугирование, полярография, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия, рН-метрия.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлено, что растворенный в этаноле кверцетин резко снижает глутамат субстратный ОФ процесс, чем растворенный в глицерине, однако повышает показатели ОФ;

выявлено, что при хранении митохондрий в условиях гипоксии и ишемии (37°C) активность ротенон чувствительной НАДН-оксидазы

снижается, ротенон нечувствительной НАДН-оксидазы увеличивается, кверцетин (20 мкг/мг белка) оказывает мембраностабилизирующее влияние;

выявлено, что в процессах ПОЛ (37°C гипоксия) кверцетин обеспечивает восстановление таких нарушений, как снижение содержания лизофосфатидилэтаноламина и фосфатидилэтаноламина, увеличение фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, а также фосфатидной и лизофосфатидной кислот, по отношению 20 мкг/мг белка кверцетин проявляет мембраностабилизирующее свойство;

доказано увеличение активности АТФ-синтазы, больше синтеза АТФ при окислении НАД-зависимых субстратов, чем при окислении ФАД зависимых субстратов, увеличение содержаний фосфатидилхолина и фосфатидилинозита в митохондриях, мембраностабилизирующее влияние хаплогенин-7-глюкозида.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

выявлены мембраноактивные свойства хаплогенин-7-глюкозида, обладающего антигипоксантами активностью в целях создания антигипоксических и антиишемических препаратов;

выявлены новые биологические активные вещества обладающие антигипоксантами и антиишемическими свойствами, корригирующие митохондриальные дисфункции в условиях гипоксии и ишемии;

**Достоверность результатов исследования** подтверждается получением их за счет использования современных биофизико-биохимических методов исследования. Разница между средними значениями, между контролем и опытом вычислена с помощью t-теста Стьюдента или вариационного анализа (ANOVA), статистическая достоверность разницы значений выражалась  $P < 0,05$ , анализ результатов, рисование осуществлялось с помощью компьютерной программы OriginPro 7,5 (OriginLab Pro). Подтверждение полученных результатов объясняется их обсуждением на республиканских и международных конференциях, публикациями результатов в рецензируемых научных изданиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования обусловлена обеспечением нормального физиологического состояния предполагаемых изменений в дыхании и ОФ, в качестве и содержании фосфолипидов, активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы в процессах ПОЛ кверцетином и хаплогенин-7-глюкозидом. Механизмы коррекции дисфункций активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы, содержания фосфолипидов и процессов ПОЛ митохондрий в условиях инкубации при 37°C кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида обусловлены стабилизацией мембранных структур.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что материалы работы являются теоретической предпосылкой для разработки антигипоксических и антиишемических мероприятий при

различных форм заболеваний. Значит, полученные результаты послужат к разработке антигипоксантных лекарственных препаратов в практической фармакологии.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов, полученных по влиянию кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на энергетический и фосфолипидный обмен, перикисное окисление липидов в митохондриях:

флавоноиды кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида использованы в описании антиоксидантных и гепатопротекторных свойств полифенольных соединений в прикладном проекте «Инновационные технологии извлечения, идентификации полифенолов дикоросов ХМАО-Югры и исследование их гепатопротекторных свойств при возраст-ассоциированных заболеваниях на Севере» Сургутского государственного университета Ханты-Мансийского автономного округа (Справка № 12-03/330 от 11 февраля 2019 года Сургутского государственного университета). В результате, на основании структурных свойств флавоноидных соединений стало возможным разработать инновационные разработки выделения новых полифенолов, обладающих высокой биологической активностью, идентификации и исследования их гепатопротекторных свойств;

применение механизма эффективного влияния кверцетина и биологических активностей связанных со структурой в моделях митохондрия использовано для выявления цитопротекторных, гипополидемических, антимикробных свойств соединений, выделенных их растений *Geranium charlesi* и *Geranium pusillum* отряда гераневых на фундаментальном проекте ФА-Ф7-Т-184 «Химия фенольных соединений и терпеноидов растений флоры Узбекистана» (Справка № 4/1255-93 от 16 января 2019 года Академии Наук Республики Узбекистан). В результате выявлено, что фенольные соединения и терпеноиды, выделенные из отечественных растений оказывают гепатопротекторную и гипополидемическую активность и это дала возможность созданию препарата «Геранил» на основе соединений, выделенных из отряда *Geranium*, проявлявший антигипоксантное свойство.

описание механизмов влияния кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на изменения активности ротенон чувствительной НАДН-оксидазы, на биоэнергетические процессы, на процессы перекисного окисления липидов мембран митохондрий при хранении митохондрий в условиях гипоксии и ишемии использованы в целевых научных исследованиях компании VetVittles (Справка компании VetVittles (США) от 16 января 2019 года). В результате, это дала возможность выявить влияния полифенольных соединений на функциональные показатели митохондрий в различных заболеваниях и описать их цитопротекторные свойства.

свойства кверцетина восстановить нарушения фосфолипидов мембраны митохондрий печени и повысить активность АТФ-синтазы использованы в фундаментальном проекте ФА-А10-Т086 «Разработка новых методов

лечения и профилактики алкоголизма и связанных с ним осложнений» при коррекции функционального состояния сердечных и гладкомышечных клеток при норме и алкогольной интоксикации, а также кверцетин использованы при повышении гемолитической устойчивости эритроцитов (Справка № 4/1255-190 от 28 января 2019 года Академии Наук Республики Узбекистан). В результате стало возможным восстановить состояние различных медиаторных систем нервных и мышечных клеток при норме и при алкогольной интоксикации флавоноидом кверцетин по сравнению с другими соединениями.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования прошли апробацию на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Состав диссертации состоит из введения, четырех глав, вывода, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Функции митохондрий, нарушения при патологических условиях и современные исследования по влиянию растительных веществ на них»** анализированы современные понятия по влиянию кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на физиолого-биохимические показатели клеток и органоидов, гибели митохондрий и клеток, липиды и фосфолипиды митохондрий. Также даются данные новейшие литературные данные по механизмам влияния активных форм кислорода митохондрий и некоторых флавоноидов на процессы энергетического обмена в митохондриях.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Методы выделения митохондрий и исследования влияния кверцетина и хаплогенин-7-глюкозида на них»** приводятся этапы проведения исследований, материалы

и методы, используемые в их выполнении, в частности, выделение митохондрий печени методом дифференциального центрифугирования, определение активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы митохондрий. Кроме того, приводятся полярографический метод определения скорости дыхания и ОФ митохондрий, продуктов ПОЛ, содержания белка митохондрий.

Исследования проводились в условиях *in vitro*. При выполнении данной работы использовались флавонол хаплогенин-7-глюкозид, выделенный из растения *Haplophyllum perforatum* [Сыров В.Н., Юсупова С.М., Хушбактова З.А., Юлдашева Н.Х., Юлдашев М.П., 2010] и флавонол кверцетин выделенный из растений *Geranium charlesi* и *Geranium pusillum* [Хушбактова З.А. и Сыров В.Н.], предоставленные Институтом химии растительных веществ АН РУз.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «**Влияние кверцетина на образование энергии, обмен фосфолипидов и перекисное окисление липидов**» исследовано влияния флавоноида кверцетина на дыхание и ОФ, активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы митохондрий печени. А также в *in vitro* опытах было изучено влияния кверцетина на процессы ПОЛ и обмен фосфолипидной фракции.

Ингибирующее влияние кверцетина на ОФ митохондрий при окислении сукцината может быть связано непосредственным влиянием сукцинатдегидрогеназы. Кверцетин в митохондриях повышает дыхание глутамата и эффективность ОФ – коэффициент АДФ/О и величину дыхательного контроля по Чансу. Кверцетин практически не влияет на окисление сукцината в метаболических состояниях  $V_2$  и  $V_4$ , однако ощутимо ингибируя фосфорилируемое и динитрофенолстимулируемое дыхание митохондрий, может иметь положительное значение за счёт обратного переноса электронов.

В следующем опыте нашей целью было выявить, как влияет растворённый в этаноле кверцетин на дыхание и ОФ митохондрий. При добавлении в СИ по 20, 40 и 60 мкг на каждый мг белка митохондрий в окислении глутамата в состояниях  $V_2$ ,  $V_3$  и  $V_4$  никаких изменений не наблюдаются. Окисление при добавлении динитрофенола ускоряется (на 6,4; 15,3 и 23,5) в соответствии с повышением дозы кверцетина. При этом дыхательный показатель по Чансу несколько повышается, коэффициент АДФ/О несколько снижается.

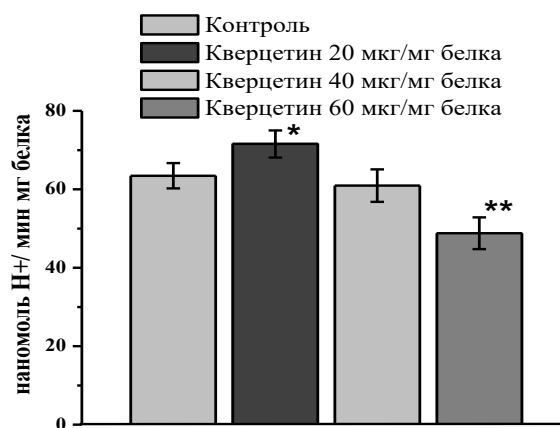
Под влиянием кверцетина при окислении сукцината наблюдается совсем иная картина. Если при добавлении 20, 40 и 60 мкг кверцетина на мг белка окисление сукцината в состоянии  $V_2$  снижается на 7,3; 10,0 и 11,8%, то ОФ в состоянии  $V_3$  на 44,3; 58,7 и 66,8%, окисление в состоянии  $V_4$  на 18,5; 27,0 и 31,9%, окисление в состоянии  $V_{днф}$  снижаются на 55,0; 69,5 и 74,6%. При этом резкое снижение ОФ привело к резкому снижению дыхательного показателя по Чансу (на 31,5; 43,6 и 51,3% ). Коэффициент АДФ/О также

снижился (10,1; 25,3 и 27,9%), однако он был не таким ощутимым как дыхательный показатель по Чансу. Значит, растворённый в этаноле кверцетин резко снижает окисление в различных метаболических состояниях сукцината, особенно под влиянием ОФ и динитрофенола. В результате резко снижается и дыхательный показатель по Чансу. Коэффициент АДФ/О также снижился, однако он был не таким ощутимым, как дыхательный показатель по Чансу.

При изучении изменений дыхания и ОФ митохондрий под влиянием кверцетина, растворенного в глицерине и этаноле, в этом случае растворённый в этаноле 20, 40 и 60 мкг/мг кверцетин снижает окисление глутамата в состоянии  $V_3$  на 11,1; 17,4 и 17,4, а в состоянии  $V_4$  на 14,7; 17,6 и 16,7% по сравнению с растворённым в глицерине кверцетином. Дыхательный показатель по Чансу, наоборот несколько (на 10,7; 6,1 и 5,4%) повысился. Почти такие же изменения наблюдались и с коэффициентом АДФ/О (2,2; 10,2 и 13,8%). Из полученного результата видно, что повышение при АДФ/О коэффициенте соответствует повышению содержания кверцетина, растворённого в этаноле. Растворённый в этаноле 20, 40 и 60 мкг/мг кверцетин в митохондриях снижает окисление сукцината в состоянии  $V_3$  на 11,0; 7,8 и 13,1%, а в состоянии  $V_4$  на 12,0; 1,9 и 6,6%, по сравнению в глицерине кверцетином, дыхательный показатель по Чансу повышается на 2,2; 11,9 и 4,4%, коэффициент и АДФ/О также повышается на 4,4; 19,5 и 19,4%. Видно, что повышение при АДФ/О коэффициенте соответствует повышению содержания кверцетина, растворённого в этаноле. Из полученного результата видно, что под влиянием кверцетина, окисление глутамата и сукцината в различных метаболических состояниях снижается в этаноле по сравнению с глицерином, однако показатель ОФ повышается. Эти изменения были более ощутимы в глутамате по сравнению с сукцинатом

*Влияние кверцетина на активность АТФ-синтазы митохондрий.* Молекула АТФ является универсальным источником энергии для большинства многочисленных биохимических и транспортных процессов, которые протекают внутри живой клетки. Неудивительно поэтому, что АТФ-синтаза (АТФаза или АТФсинтетаза) – основной фермент, катализирующий образование АТФ [Ballmoos С. et al., 2009]. В нашей работе для оценки влияния кверцетина на окислительно-фосфорилирующие возможности митохондриального аппарата была избрана методика определения активности АТФ-синтазы митохондрий. Кверцетин в дозе 20 мкг/мг белка повышает АТФ синтазную активность на 12,8%, при 40 мкг/мг белка не отличается от контроля, в дозе 60 мкг/мг белка, напротив, ингибирует активность фермента на 23,1% (рис. 1). Таким образом, кверцетин незначительно повышает активность АТФ синтазы митохондрий, высокие дозы напротив, ингибирует активность фермента.





**Рис 1. Влияние кверцетина на активность АТФ-синтазы мембран митохондрий печени крыс ( $M \pm m$ ,  $n=8-10$ )**

*Изменение обмена фосфолипидов при перекисном окислении липидов и его коррекция кверцетином.*

Кверцетин синхронно замедляет синтез фосфатидилхолина и заметно снижает гидролитическую активность фосфолипазы  $A_2$  относительно фосфатидилхолина. При инкубации митохондрий с добавлением кверцетина содержание фосфатидилэтаноламина не подвергалось никакому изменению в течение 60 мин, однако к 90 мин немного снизилось по сравнению с контролем. В процессе инкубации содержание лизофосфатидилэтаноламина снизилось. Значит, кверцетин снижает влияние активных форм кислорода на легко окисляемому лизофосфатидилэтаноламину и особенно фосфатидилэтаноламину.

При инкубации митохондрий при температуре тела содержание фосфатидилсерина постепенно увеличиваться с течением времени, с фосфатидилинозитом никаких изменений не наблюдалось (1-таблица). По нашему мнению, причина этому может быть двояка. Первая причина заключается в том, что в условиях гипоксии и ишемии в митохондриях печени ускоряется синтез фосфатидилсерина, а вторая в замедлении синтеза фосфатидилэтаноламин из фосфатидилсерина. При инкубации митохондрий индуктором ПОЛ  $FeSO_4+0,2$  мМ аскорбатом увеличение содержания фосфатидилсерина относительно контроля заметно ускорилось. Значит, в этих условиях ишемии активные формы кислорода в митохондриях ускоряют синтез фосфатидилинозита, особенно фосфатидилсерина. В условиях ПОЛ увеличение содержания фосфатидилсерина, ускоряет обмен оснований в фосфатидилэтанолаmine, т.е. в результате преобразования этаноламина на серин, ускоряется образование фосфатидилсерина. При этом можно прийти к такому выводу, что в гипоксии и ишемии, т.е. в условиях стресса увеличение содержания фосфатидилсерина в основном может быть связано с ПОЛ в митохондриях.

При инкубации митохондрий с добавлением кверцетина и в последующем добавление 20 мкМ  $FeSO_4+0,2$  мМ аскорбата наблюдается

изменение содержания фосфатидилсерина и фосфатидилинозита, а при инкубации без каких-либо веществ, полученные результаты не отличались. В этих условиях содержание фосфатидилсерина в 30, 60 и 90 мин увеличивается относительно контроля на 10,6; 15,7 и 28,6%, то в содержании фосфатидилинозита никаких изменений не наблюдается. Значит, в митохондриях ПОЛ заметно увеличивает содержание фосфатидилсерина, а кверцетин наоборот приближает содержание этого фосфолипида к контролю (1 таблица).

Таблица 1

**Коррекция количественного изменения некоторых фосфолипидов в результате перекисного окисления липидов в митохондриях кверцитином ( $M \pm m$ ;  $n=6-8$ )**

Показатели	Время инкубации, мин	Автоокисление	FeSO <sub>4</sub> + Аскорбат	FeSO <sub>4</sub> + Аскорбат+20 мкг/мг белка кверцетин
Фосфатидилсерин	Контроль	1,78±0,38	1,78±0,38	1,78±0,38
	30	2,00±0,39	2,42±0,38	1,97±0,39
	60	2,10±0,30	2,76±0,39**	2,06±0,42
	90	2,37±0,30*	4,80±0,48***	2,29±0,33
Фосфатидилинозит	Контроль	2,10±0,47	2,10±0,47	2,10±0,47
	30	2,04±0,48	2,20±0,17	2,12±0,40
	60	2,19±0,46	2,40±0,25	2,15±0,43
	90	2,18±0,37	2,50±0,19	2,18±0,48
Фосфатидная кислота	Контроль	1,40±0,40	1,40±0,40	1,40±0,40
	30	2,51±0,22***	3,72±0,48***	2,14±0,34
	60	3,09±0,32***	5,34±0,58***	2,80±0,47
	90	4,11±0,41***	5,84±0,69***	2,91±0,42
Лизофосфатидная кислота	Контроль	1,93±0,21	1,93±0,21	1,93±0,21
	30	3,60±0,61***	5,55±0,44***	3,32±0,43
	60	4,43±0,57***	6,56±0,41***	2,93±0,52
	90	5,64±0,89***	7,68±0,48***	3,17±0,47*
Кардиолипин	Контроль	18,1±0,9	18,1±0,9	18,1±0,9
	30	16,2±1,3	17,3±1,1	16,3±1,0
	60	14,8±1,2**	16,7±1,3	14,2±1,3**
	90	13,0±1,3***	15,3±1,0**	13,4±1,0***
Лизокардиолипин	Контроль	1,19±0,08	1,19±0,08	1,19±0,08
	30	1,05±0,09	1,42±0,12*	1,16±0,06
	60	1,00±0,08**	1,40±0,13*	1,04±0,04*
	90	0,92±0,09***	1,48±0,14**	1,00±0,05**

Примечание: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,01;)

При инкубации митохондрий с добавлением 20 мкМ FeSO<sub>4</sub>+0,2 мМ аскорбата ощутимо ускоряется увеличение содержания фосфатидной и лизофосфатидной кислоты. В 30, 60 и 90 мин опыта содержание фосфатидной кислоты увеличивается на 165,7; 281,4 и 317,1%, содержание лизофосфатидной кислоты на 187,5; 240,0 и 298,0% по сравнению с показателями контроля (таблица 1). На наш взгляд, активные формы

кислорода резко повышают гидролитическую активность фосфолипазы Д, находящейся в митохондриях, относительно фосфолипидов и лизофосфолипидов. В условиях ПОЛ при инкубации митохондрий с добавлением кверцетина скорость формирования фосфатидной и лизофосфатидной кислоты снижается не только относительно ПОЛ, но и снижается по отношению автоокисления. Если под влиянием кверцетина в 30, 60 и 90 минутах содержание фосфатидной кислоты по сравнению с контролем увеличивается на 52,8; 100,0 и 107,8%, то содержание лизофосфатидной кислоты увеличивается на 71,0; 52,8 и 64,2%. Если сравнить количественные изменения данных фосфолипидов в митохондриях в условиях с кверцетином и без него, содержание фосфатидной кислоты снижается на 42,5; 47,6 и 50,2%, а лизофосфатидной кислоты на 40,5; 55,4 и 58,7% (Таблица 1).

Значит, при инкубации митохондрий кверцетином, потом 20 мкМ  $\text{FeSO}_4+0,2$  аскорбатом скорость формирования фосфатидной и лизофосфатидной кислот резко снижается только относительно условия ПОЛ. Значит, кверцетин не только снижает ПОЛ, но и снижает гидролитическую активность эндогенной фосфолипазы Д и лизофосфолипазы Д относительно фосфолипидов и лизофосфолипидов.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной «**Влияние хаплогенин-7-глюкозида на образование энергии, обмен фосфолипидов и перекисное окисление липидов в митохондриях**» изучено влияние хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и ОФ, на активности АТФ-синтазы и НАД-оксидазы, процессы ПОЛ и обмен фосфолипидов в условиях ПОЛ.

*Влияние хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях.* Хаплогенин-7-глюкозид в низких концентрациях (20 мкг/мг белка) не влияет на окисление глутамата и величину дыхательного контроля по Чансу, однако увеличивает коэффициент АДФ/О на 18,4% (Таблица 2). Если величина дыхательного контроля по Чансу отражает степень связи процессов преобразования и аккумуляции энергии митохондриями с энергетическими процессами в самой клетке, то величина АДФ/О характеризует функциональную организацию механизмов, определяющих процесс фосфорилирования АДФ в митохондриальной мембране и связь их с активностью терминальной дыхательной цепи. Увеличение вводимого в ячейку полярографа концентрации хаплогенин-7-глюкозида в два раза фосфорилирующего окисления глутамата ( $V_3$ ) повышается на 10,6% от уровня контроля. В результате чего повышается величина дыхательного контроля по Чансу и коэффициент АДФ/О повышается соответственно на 9,0 и 26,4% от уровня контроля. Дальнейшее повышение концентрации хаплогенин-7-глюкозида (60 мкг/мг белка) повышает окисления глутамата в различных метаболических состояниях митохондрий. При этом дыхания митохондрий в состоянии  $V_2$ ,  $V_3$  и  $V_4$  повышается соответственно по сравнению контроля.

Резкое повышение дыхания в фосфорилирующем состоянии приводит к повышению величины дыхательного контроля по Чансу и коэффициент АДФ/О (Таблица 2).

**Таблица 2**

**Влияние хаплогенин-7-глюкозида на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий (M±m; n= 8-12)**

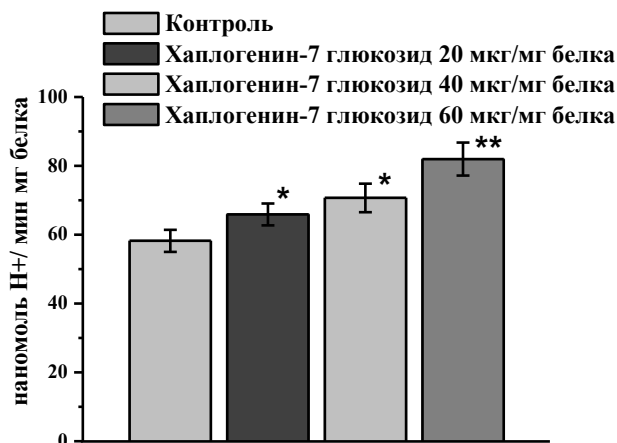
Показатели	Скорость дыхания, нанограмм атом кислорода/мин мг белка						
	Хаплогенин-7-глюкозид, мкг/мг белка						
	0	20	%	40	%	60	%
Глутамат							
V <sub>2</sub>	18,0±1,2	18,6±1,4	103,3	19,0±1,2	105,5	20,5±1,6	113,9
V <sub>3</sub>	54,5±1,8	57,4±2,2	105,3	60,3±1,9*	110,6	73,0±1,8***	133,9
V <sub>4</sub>	17,6±1,4	17,8±1,4	101,1	17,9±1,3	101,7	20,8±1,7	118,2
V <sub>днф</sub>	68,8±1,8	75,5±2,2	109,7	80,0±2,4*	116,3	96,5±2,4***	140,2
НОК <sub>ч</sub>	3,09±0,1	3,22±0,10	104,2	3,37±0,09*	109,0	3,51±0,10**	113,6
АДФ/О	2,37±0,09	2,81±0,13**	118,4	3,00±0,14***	126,4	2,85±0,10**	120,3
Сукцинат							
V <sub>2</sub>	40,0±2,4	40,9±2,7	102,2	42,4±3,2	106,0	46,7±4,0	116,7
V <sub>3</sub>	112,0±3,6	126,5±4,4*	112,9	144,4±5,7***	128,9	156,6±6,5***	139,8
V <sub>4</sub>	32,5±2,5	34,8±3,0	107,0	40,6±3,5*	124,9	43,8±3,7**	134,7
V <sub>днф</sub>	130,6±5,6	144,5±6,0	110,6	180,0±6,4***	137,8	200,0±7,7***	153,1
НОК <sub>ч</sub>	3,44±0,13	3,63±0,12	105,5	3,55±0,12	103,2	3,57±0,09	103,8
АДФ/О	1,82±0,09	1,71±0,08	93,9	1,53±0,11*	84,0	1,50±0,08**	82,4

Примечание: (\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,01;)

Хаплогенин-7-глюкозид является активатором дыхательной и особенно АТФ синтезирующей функции митохондрии при окислении НАД зависимых субстратов окисления. Хаплогенин-7-глюкозид, в низких концентрациях (20 мкг/мг белка) незначительно (на 12,9%) повышает фосфорилирующее окисление сукцината. В то же время дыхания митохондрий в метаболическом состоянии V<sub>2</sub> и V<sub>4</sub> и величину дыхательного контроля по Чансу не изменяет, однако уменьшается коэффициент АДФ/О на 6,1%. Увеличение вводимого в ячейку полярографа концентрации хаплогенин-7-глюкозида в два раза фосфорилирующего окисления сукцината (V<sub>3</sub>) повышается на 28,9% от уровня контроля, а дыхания митохондрий в состоянии покоя (V<sub>4</sub>) – на 24,9%. При этом величина дыхательного контроля по Чансу не изменяется, однако коэффициент АДФ/О повышается на 16,0%. Дальнейшее повышение концентрации хаплогенин-7-глюкозида (60 мкг/мг белка) повышает окисления сукцината в различных метаболических состояний митохондрий. При этом дыхания митохондрий в состоянии V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> и V<sub>4</sub> повышается соответственно по сравнению контроля. Это означает, что хаплогенин-7-глюкозид является активатором дыхательной функции митохондрии при окислении сукцинатных путей окисления. При этом величины дыхательного контроля по Чансу не изменяется, а коэффициент АДФ/О - уменьшается на 17,6%. Хаплогенин-7-глюкозид дозозависимо повышает динитрофенолстиму-

лируемое окисление субстратов. Так, если при введения в ячейку полярографа хаплогенин-7-глюкозида в дозе 20 мкг/мг белка митохондрии окисления глутамата и сукцината повышается на 9,7 и 10,6% от уровня контроля, то при введения 40 мкг/мг белка – 16,3 и 37,8%, 60 мкг/мг белка – 40,2 и 53,1% (Таблица 2). Таким образом, хаплогенин-7-глюкозид повышает перенос электронов от субстратов по дыхательной цепи митохондрий до молекулярного кислорода, и это особенно заметно происходит по сукцинатному пути окисления. При этом коэффициент АДФ/О с глутаматом заметно повышается, сукцинатом, напротив, уменьшается. При анализе окислительной способности митохондрий в первую очередь обращалось внимание на характеристики их состояний, соответствующих определенной активности тканей.

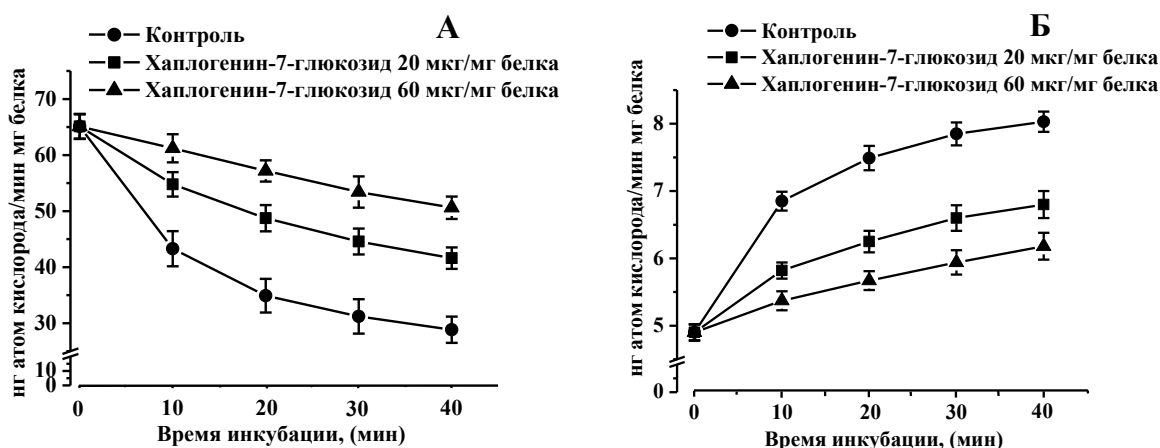
*Влияние хаплогенин-7-глюкозида на активности АТФ-синтазы и НАДН-оксидазы митохондрий.* Решающий этап деятельности митохондрий заканчивается генерацией АТФ, осуществляемой специальным макромолекулярным комплексом с молекулярной массой 500 кДа, расположенный во внутренней мембране. Этот комплекс, получивший название за счет консервации энергии в макроэргических связях АТФ через трансмембранный градиент против протона водорода катализирует его синтез. При добавлении на СИ хаплогенин-7-глюкозида по 20, 40 и 60 мкг на каждый мг белка активность АТФ-синтазы увеличивается относительно контроля на 11,8; 21,4 и 40,8% (Рис. 2).



**Рисунок 2. Влияние хаплогенин - 7 - глюкозида на активность АТФ –синтазы митохондрий: (\*P<0,05; \*\*P<0,001; n=8)**

В результате, в клетках ускоряются различные энергозависимые процессы. Группа ученых (Cusimano E.M., Knight A.R., Slusser J.G. et al., 2009) выявили снижение энергозависимых функций клетки на 75-80% при снижении внутриклеточного содержания АТФ всего на 15-20%. Значит, хаплогенин-7-глюкозид ускоряя синтез АТФ митохондрий, может ускорить энергозависимые процессы клетки.

При инкубации митохондрий хаплогенин -7- глюкозидом активность ротенон чувствительной НАД.Н оксидазы повышается по сравнению с контролем, тогда как активность ротенон нечувствительной НАД.Н оксидазы снижается. Эти изменения коррелируют соответственно дозе хаплогенин - 7 - глюкозида. Если, при контроле 10, 20, 30, 40 минут активность ротенон чувствительной НАД.Н – оксидазы снижается на 33,5; 46,4; 50,1 и 55,7% соответственно, то добавление 20 мкг хаплогенин -7- глюкозида относительно на каждые мг белка митохондрий 15,9; 25,2; 31,6 и 36,1%. Добавление 60 мкг приводит к снижению параметров на 6,0; 12,2; 18,0 и 24,8 % соответственно (Рис.3 А).



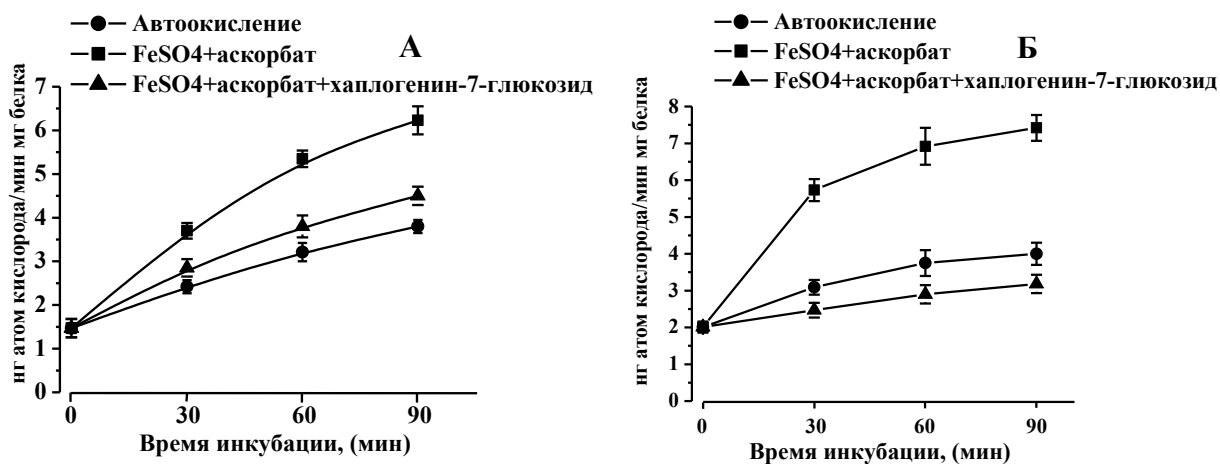
**Рисунок 3** Влияние хаплогенин – 7 глюкозида ротенон чувствительной НАД.Н оксидазы (А) и ротенон нечувствительной НАД.Н оксидазы (Б) митохондрий при инкубации 37°C в течении 40 минут (во всех состояниях  $P < 0,05$ ;  $n=8$ )

Противоположность этому, активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы в контроле снизился на 39,8; 52,8; 60,2 и 63,9%, при 20 мкг хаплогенин-7-глюкозид всего лишь на 18,8; 27,5; 34,7 и 38,8%; а при 60 мкг увеличилась на 9,6; 15,8; 21,2 и 26,1% (рис. 3, Б). Следовательно, при ишемии в мембранах митохондрий начинаются нарушения, в результате десорбции цитохрома с из внутренней мембраны и выхода на межмембранное пространство приводит к снижению активности ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы и увеличению ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы. В таких условиях происходит слияния систем флавинов цитохром в и цитохром оксидаза.

Хаплогенин-7-глюкозид снижает ПОЛ митохондрий и с увеличением его содержания усиливается влияние флавоноида. Значит, добавление хаплогенин-7-глюкозида в митохондрии приводит к снижению содержания МДА, т.е. снижению процесса ПОЛ, в результате ускоряется перенос электронов из субстрат на молекулу кислорода и синтез АТФ.

*Коррекция изменений обмена фосфолипидов митохондрий в условиях перекисного окисления липидов с помощью хаплогенин-7-глюкозида.* В следующем эксперименте количественное изменение фосфолипидов митохондрий в условиях ПОЛ было скорректировано с помощью хаплогенин-7-глюкозида. При этом количественное изменение фосфатидилсерина с течением времени (0-90 мин) в контроле (авто окисление) ПОЛ ощутимо увеличилось. ПОЛ, вызванный FeSO<sub>4</sub>+аскорбат в промежутке 0-90 мин увеличилось по сравнению с контролем на 25,2; 71,8 и 136,0%. При добавлении хаплогенин-7-глюкозида на СИ перекисное окисление фосфатидилсерина в 30, 60 и 90 мин снизилось на 14,3; 91,4 и 108,0% по сравнению с ПОЛ- вызванной группой. По нашему мнению, увеличение содержания фосфатидилсерина может быть из-за ускорения трансферазной активности фосфолипазы А2 и фосфолипазы Д [Алматов К.Т., 1993]. Не наблюдалось резкое увеличение фосфатидилинозита в зависимости от времени и контроля. Однако, отмечалось некоторое увелечение под влиянием соединений. Было выявлено также снижение содержания фосфатидной и лизофосфатидной кислот в условиях ПОЛ под влиянием хаплогенин-7-глюкозида по отношению контроля.

Под влиянием индуктора содержание лизофосфатидной кислоты увеличивается относительно контроля. При инкубации повышения лизофосфатидной кислоты в митохондриях с помощью хаплогенин-7-глюкозидом их перекисное окисление относительно ПОЛ – вызванной группы в 30; 60 и 90 минутах выявлено их одинаковое влияние, т.е. в среднем снизилось на 106% (Рис. 4 Б).



**Рис 4.** Коррекция количественного изменения фосфатидной (А) и лизофосфатидной (Б) кислот хаплогенин-7-глюкозидом (60 мкг/мг белка) в условиях перекисного окисления липидов в митохондриях (во всех случаях P<0,05; n= 6-8)

Значит, хаплогенин-7-глюкозид снижает процесс перекисного окисления липидов в митохондриях печени и оказывает корректирующее влияние. Под

влиянием индуктора их процесс перекисного окисления к 90 минуте по сравнению с контролем процесс ПОЛ увеличивается на 63,9%. При инкубации митохондрий хаплогенин-7-глюкозидом содержание фосфатидной кислоты снижается по сравнению с ПОЛ-вызванной группой в 30, 60 и 90 минутах снижается соответственно на 35,2; 48,4 и 45,5% (Рис. 4 А).

Под влиянием индуктора содержание лизофосфатидной кислоты увеличивается относительно контроля. При инкубации повышения лизофосфатидной кислоты в митохондриях с помощью хаплогенин-7-глюкозидом их перекисное окисление относительно ПОЛ – вызванной группы в 30; 60 и 90 минутах выявлено их одинаковое влияние, т.е. в среднем снизилось на 106% (Рис. 4Б).

Значит, хаплогенин-7-глюкозид снижает процесс ПОЛ в митохондриях печени и оказывает корректирующее влияние.

**Заключительная часть:** При хранении митохондрий в условиях гипоксии (37°C) активность ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы снижается, а ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы увеличивается. Причиной этого может быть выход цитохрома с из внутренней мембраны митохондрий на межмембранное пространство и слияние системы флавин<sub>5</sub>-цитохром  $\nu_5$  с цитохромоксидазой. Малое количество кверцетина стабилизируя внутреннюю мембрану, заметно снижает выход цитохрома с. В условиях перекисного окисления липидов (37°C) резко снижается содержания лизофосфатидилэтаноламина, особенно фосфатидилэтаноламина, а содержание кардиолипидов, лизокардиолипидов, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидной и лизофосфатидной кислот увеличилось. Кверцетин снижает эти изменения и приближает их к показателям контроля. Значит, низкое содержание кверцетина проявляет мембраностабилизирующее свойство. Хаплогенин-7-глюкозид увеличивает активность АТФ-синтазы в митохондриях. Синтез АТФ было заметно при окислении НАД-зависимых субстратов. Причиной этому является обратный перенос электронов из сукцитана на НАД. Этот процесс с физиологической точки зрения является целесообразным. Потому что, в экспериментах было выявлено, что при окислении НАД-зависимых субстратов АТФ синтезируется на 30-35% больше. В условиях гипоксии начинаются нарушения в мембранах митохондрий, в результате десорбции цитохрома с из внутренней мембраны и выхода на межмембранное пространство приводит к снижению активности ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы и увеличению активности ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы. Хаплогенин-7-глюкозид заметно снижая эти изменения, проявляет мембраностабилизирующее свойство. При гипоксии в условиях ПОЛ в мембранах митохондрий содержание лизофосфатидилхолина и фосфатидилсерина, фосфатидной и лизофосфатидной кислот увеличивается, а содержание фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилэтаноламинов



снижаются. Хаплогенин-7-глюкозид заметно снижает эти изменения и проявляет мембраностабилизирующее свойство и повышает содержание фосфатидилхолина и фосфатидилинозита.

## ВЫВОДЫ

1. Растворённый в глицерине кверцетин увеличивает окислительное фосфорилирование глутамата в митохондриях, а в сукцинате заметно снижает. Растворённый в этаноле кверцетин резко снижает окислительное фосфорилирование глутамата чем кверцетин, растворённый в глицерине, однако повышает дыхательный контроль и коэффициент АДФ/О. Эти изменения были ощутимее с глутаматом, чем с сукцинатом. Хаплогенин-7-глюкозид увеличивает окислительное фосфорилирование в НАД зависимых субстратах митохондрий и снижает значение АДФ/О с участием ФАД зависимых субстратов.

2. При хранении митохондрий в условиях гипоксии и ишемии (37°C) активность ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы снижается, а ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы увеличивается. Введение 20 мкг кверцетина на 1 мг белка в суспензии митохондрий восстанавливает активность ротенон чувствительной НАДН-оксидазы и снижает резкое повышение ротенон нечувствительной НАДН-оксидазы относительно контроля. Однако, выявлено, что 60 мкг кверцетин увеличивает активность ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы по сравнению с контролем, а также снижает активность ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы по сравнению с контролем. Это состояние означает, что в условиях эксперимента низкая концентрация кверцетина работает как антиоксидант, а высокая концентрация как прооксидант.

3. Кверцетин в дозе 20 мкг/мг белка увеличивает активность АТФ синтазы на 12,88%, при дозе 40 мкг/мг не отличается от контроля, а в дозе 60 мкг/мг, напротив, ингибирует активность фермента на 23,1%. Значит, низкая концентрация кверцетина работает как антиоксидант, а высокая концентрация как прооксидант.

4. Хаплогенин-7-глюкозид в митохондриях увеличивает активность АТФ синтазы при 60 мкг/мг белка на 40,8%. Синтез АТФ был сильно ощутимым при окислении НАД зависимых субстратов. Выявлено, что при окислении НАД-зависимых субстратов синтезируется 30-35% больше АТФ чем при окислении сукцината.

5. Кверцетин в условиях перекисного окисления липидов при гипоксии и ишемии митохондрий (37°C) увеличивает содержание лизофосфатидилэтаноламин, преимущественно фосфатидилэтаноламинов. Кверцетин снижает содержания фосфатидилинозита, кардиолипина, лизокардиолипина, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, фосфатидной и лизофосфатидной кислот. Низкое содержание кверцетина проявляет мембраностабилизирующее свойство.

6. При инкубации митохондрий в температуре 37°C начинаются нарушения митохондриальных мембран, в результате выявлено, что выход цитохрома с на межмембранное пространство с десорбцией приводит к снижению активности ротенон-чувствительной НАДН-оксидазы и снижению активности ротенон-нечувствительной НАДН-оксидазы. Хаплогенин-7-глюкозид, ощутимо снижая эти изменения, проявляет мембраностабилизирующее свойство.

7. При инкубации митохондрий в температуре 37°C в условии перекисного окисления липидов в митохондриальных мембранах увеличивается содержания лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидной и лизофосфатидной кислот, а содержания фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилэтаноламинов снижается. Хаплогенин-7-глюкозид ощутимо снижая данные изменения, увеличивая содержания фосфатидилхолина и фосфатидилинозитов, проявлял мембраностабилизирующее свойство.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREE DOCTOR  
OF PHILOSOPHY (PhD) PhD.30.08.2018.B.02.08 SAMARKAND STATE  
UNIVERSITY**

---

**NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

**YUSUPOVA UMIDA RAKXMANOVNA**

**EFFECT OF QUERCETIN AND HAPLOGENIN-7-GLUCOSIDE ON  
MITOCHONDRIAL ENERGY, PHOSPHOLIPID METABOLISM, AND  
LIPID PEROXIDATION**

**03.00.08 – Human and animal physiology**

**DISSERTATION ABSTRACT FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY DEGREE (PhD)  
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

**Samarkand - 2019**

**The theme of the doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.1.PhD/B29.**

The dissertation has been carried out at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.samdu.uz](http://www.samdu.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Almatov Karim Tajibaevich**

doctor of biological sciences, professor

**Official opponents:**

**Matchanov Azat Taubaldievich**

doctor of biological sciences, professor

**Axmerov Rashid Nasipovich**

doctor of biological sciences, professor

**Leading organization:**

**Andijan state university**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 in «\_\_» at the meeting of Scientific council PhD.30.08.2018.B.02.08 at Samarkand state University (address: 140104, Samarkand city, University Blvd., 15, Department of Biology 2<sup>nd</sup> floor, room 208. Ph: (+99866) 239-11-40, Fax: (+99866) 239-11-40; E-mail: [devonxona@samdu.uz](mailto:devonxona@samdu.uz))

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre at the Samarkand State University №\_\_ (address: 140104, Samarkand city, University Blvd., 15, IRC. Phone: (+99866) 239-11-40, Fax: (+99866) 239-11-40, E-mail: [\\_nasrullaeva@mail.ru](mailto:_nasrullaeva@mail.ru)).

The abstract of the dissertation has been distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019  
(Protocol at the register №\_\_ dated «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019)

**Z.T. Rajamuradov**

Chairman of the Scientific Council for  
awarding of the scientific degrees, Doctor of  
Biological Science, professor

**M.S. Kuziev**

Acting Scientific Secretary of the Scientific Council  
for awarding of the scientific degrees, PhD

**Kh.Q. Khaydarov**

Chairman of the Scientific seminar under  
Scientific Council for awarding the scientific  
degrees, Doctor of Biological Science, docent

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to identify the effects of quercetin and haplogenin-7-glucoside on respiration and oxidative phosphorylation, ATP synthase and NADH oxidase activity, phospholipid metabolism and lipid peroxidation of liver mitochondria.

**The object of the research** were is to describe the effects of quercetin and haplogenin-7-glucoside on metabolism and energy, ATP synthase activity and NADH oxidase, phospholipid content and LPO processes in mitochondria.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

it was revealed that quercetin dissolved in ethanol sharply reduces the glutamate substrate OP process than dissolved in glycerol, however it increases the OP indicators;

It was found that when mitochondria are stored under conditions of hypoxia and ischemia (37 ° C), the activity of rotenone sensitive NADH oxidase decreases, the rotenone of insensitive NADH oxidase increases, quercetin (20 µg / mg protein) has a membrane stabilizing effect;

It was found that in the processes of lipid peroxidation (37 ° C hypoxia), quercetin restores such disorders as a decrease in the content of lysophosphatidyl ethanolamine and phosphatidyl ethanolamine, an increase in phosphatidyl serine, lysophosphatidyl choline, phosphatidic and lysophosphatidic acid, and relative to 20 µg / mg protein quercetin has a membrane stabilizing effect;

It was proved the increase in the activity of ATP synthase, the greater synthesis of ATP during oxidation of NAD-dependent substrates than in the oxidation of FAD-dependent substrates, the increase in phosphatidylcholine and phosphatidyl inositol of mitochondria, membrane stabilizing effect of haplogenin-7-glucoside

**Implementation of the research results:** Based on the results obtained on the influence of quercetin and haplogenin-7- glucoside on energy and phospholipid metabolism, lipid peroxidation in mitochondria:

The flavonoids quercetin and haplogenin-7-glucoside are used in the description of the antioxidant and hepatoprotectant properties of polyphenolic compounds in the applied project “Innovative Technologies for the Extraction and Identification of Wild Plant Polyphenols of the Khanty-Mansi Autonomous Area and Yugra and the Study of Their Geroprotective Properties in Age-Associated Diseases in the North” of the Surgut State University of Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Reference No. 12-03/330 dated february 11, 2019 of the Surgut State University). As a result, innovative developments of isolating new polyphenols with high biological activity, identification studies and hepatoprotective peculiarities based on the structural properties of flavonoid compounds have been developed;

application of the mechanism of effective influence and related to the structure of biological activities of quercetin in mitochondrial models used to

identify the cytoprotective, lipidemic, antimicrobial properties of compounds isolated from plants *Geranium charlesi* and *Geranium pusillum* of Geranium order on the fundamental project FA-F7-T-184 “Chemistry of phenolic compounds and terpenoids from flora of Uzbekistan” (Reference No. 4 / 1255-93 dated January 16, 2019 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan). As a result, it was revealed that phenolic compounds and terpenoids isolated from domestic plants have hepatoprotective and lipid-lowering activities and made it possible to create the preparation “Geranil” based on compounds isolated from the order Geranium, which showed antihypoxant property;

the mechanisms of influence of quercetin and haplogenin-7-glucoside on changes in the activity of rotenone sensitive NADH oxidase, bioenergetic processes, lipid peroxidation of mitochondrial membranes during mitochondrial storage in the condition of hypoxia and ischemia were used in targeted scientific research of VetVittles company (Reference of VetVittles (USA) dated January 16, 2014, January 16, 2019). As a result, it made it possible to identify the effects of polyphenolic compounds on the functional parameters of mitochondria in various diseases and to describe their cytoprotective properties;

properties of quercetin restore liver phospholipid mitochondrial membrane disorders and increase ATP synthase activity used in the scientific project FA-A10-T086 for correcting the functional state of cardiac and smooth muscle cells with normal and alcohol intoxication, and also quercetin used for increasing the hemolytic resistance of erythrocytes (Reference № 4/1255-190 from January 28, 2019 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan). As a result, it made it possible to restore the state of various mediator systems in nerve and muscle cells with normal and alcohol intoxication with flavonoid quercetin compared with other compounds.

**The structure and volume of the thesis.** The composition of the thesis consists of introduction, four chapters, conclusion, references. The volume of the thesis is 117 pages.

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Алматов К.Т., Юсупова У.Р., Хушбактова З.А., Сыров В.В. Кверцетинни митохондриянинг нафас олиши ва оксидланишли фосфорланишига таъсирини этанол билан бошқариш // ЎзМУ Хабарлари. – Тошкент, 2013. – №4/2. – Б. 60-63. (03.00.00; №9).

2. Юсупова У.Р., Алматов К.Т., Мирзакулов С.О. Митохондрияларда фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин ва уларнинг лизошакллари алмашинувини липидларнинг перекисли оксидланишида ўзгариши ва уни кверцетин билан коррекциялаш // ЎзМУ Хабарлари. – Тошкент, 2015. – №3/2. – Б. 142-145. (03.00.00; №9).

3. Алматов К.Т., Юсупова У.Р., Ниязметов Б.А. Митохондрияларда липидларнинг перекисли оксидланиши шароитида липид алмашинувининг бузилиши ва уни кверцетин билан коррекциялаш // Ўзбекистон биология журнали. – Тошкент, 2015. – №3. – Б. 9-14. (03.00.00; №5).

4. Юсупова У.Р., Алматов К.Т. Митохондрияларда фосфатид ва лизофосфатид кислоталарнинг алмашинувини липидларнинг перекисли оксидланишида ўзгариши ва уни кверцетин билан коррекциялаш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2016. – №4. – Б. 131-135. (03.00.00; №7).

5. Юсупова У.Р., Алматов К.Т., Каримова Г.М. Митохондрияларда фосфатидилинозитлар алмашинувини липидларнинг перекисли оксидланишида ўзгариши ва уни кверцетин билан коррекциялаш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2016. – №4. – Б. 180-184. (03.00.00; №7).

6. Yusupova U.R., Hushbaktova Z.A., Syrov V.V., Almatov K.T. Influence of quercetin on energy formation and reactive oxygen species in liver mitochondria // European journal of biomedical and pharmaceutical sciences. – India, 2017. – V4(6). – P. 499-509. (№4, Global Impact Factor, IF–4.9)

7. Yusupova U.R., Botirov E. Kh., Almatov K.T. Influence of haplogenin – 7 – glucoside on respiration and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria // European science review № 3–4 2018.

**II бўлим (II часть; Part II)**

8. Юсупова У.Р., Мирзакулов С.О., Алматов К.Т. Митохондрияларда липидларнинг перекисли оксидланишига кверцетинни таъсири // акад. Тошмухаммедов Б.О. 80-йиллик таваллудига бағишланган «Физик-кимёвий биологиянинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2015. С. 371-373.

9. Юсупова У.Р., Каримова Г.М. Алматов К.Т. Митохондрияларда сфингомиелин алмашинувини липидларнинг перекисли оксидланишида ўзгариши ва уни кверцетин билан коррекциялаш «Биология ва экологиянинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий-амалий конференцияси, Тошкент, 2015. С. 299-302.

10. Юсупова У.Р., Хушбақтова З.А., Сыров В.В., Алматов К.Т. Влияние рутина на дыхания и окислительное фосфорилирование митохондрии печени крысы // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования, Материалы международной научно-практической конференции, Часть I, Курск, 2016 г. С. 362-366

11. Юсупова У.Р., Каримова В.А., Джаббарова Г.М., Маматова З.А., Шухратова М., Тешабоева Б. Гипоксия ва ишемия шароитида хаплогенин-7-глюкозидни митохондрия НАД.Н-оксидазаларнинг фаолликларига таъсири “Биологиянинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуман, Фарғона, 2018. 289-291 б

12. Юсупова У. Р, Джаббарова Г. М., Ниязметов Б. А., Маматова З. А. Изучение влияния хаплогенин-7-глюкозида на активность атф-синтазы в митохондриях // Инновационные подходы в современной науке. Сборник статей по материалам XXI международной научно-практической конференции № 9 (21).– Москва, 2018. С.8-12.



Автореферат «Ўзбекистон биология журналы» тахририятида тахрирдан ўтказилди ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади (27.02.2019).