UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

Oksidlovchi stress va antioksidant preparatlarning biokimyoviy asoslari hamda farmakologik ta’sir mexanizmlari

Abdiqodirov Javohir Rashid o’g’li.,
E-mail: dr.abdikadirov14@gmail.com
Abdubannoyeva Muhlisa Ahadjon qizi.,
E-mail: abdubannoyevamuhlisaxon@gmail.com
Tibbiy pedagogika va davolash fakulteti, davolash ishi yo’nalishi
210-guruh talabalari, ToshDavTU
Ilmiy rahbar: assistent o’qituvchi ***Nayimov Bunyod.,***
E-mail: bunyodnayimov3@gmail.com
Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, biofizika va tibbiy informatika kafedrasi, ToshDavTU

Annotatsiya. Oksidlovchi stress hujayralarda reaktiv kislorod turlari (RKT)ning ortiqcha hosil bo’lishi hamda antioksidant himoya tizimining ularni neytrallash imkoniyatlari cheklanishi natijasida yuzaga keladigan murakkab patobiokimyoviy jarayondir. Mazkur maqolada oksidlovchi stressning molekulyar-biokimyoviy asoslari, reaktiv kislorod turlarining hosil bo’lish manbalari va ularning hujayra komponentlariga ta’siri tahlil qilinadi. Shuningdek, fermentativ va fermentativ bo’lmagan antioksidant tizimlarning funksional ahamiyati hamda endogen va ekzogen antioksidant preparatlarning farmakologik ta’sir mexanizmlari yoritiladi. Zamonaviy antioksidant terapiya konsepsiyalari va istiqbolli farmakologik yo’nalishlar ham ko’rib chiqiladi.

Kalit so’zlar: oksidlovchi stress, reaktiv kislorod turlari, antioksidant tizim, glutatyon, superoksid dismutaza, lipid peroksidlanishi, Nrf2, farmakologik himoya.

Abstract. Oxidative stress is a complex pathobiochemical process that arises as a result of the excessive generation of reactive oxygen species (ROS) in cells and the limited capacity of the antioxidant defense system to neutralize them. This article analyzes the molecular and biochemical foundations of oxidative stress, the sources of reactive oxygen species formation, and their effects on cellular components. Furthermore, the functional significance of enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems, as well as the pharmacological mechanisms of action of endogenous and exogenous antioxidant agents, are discussed. Contemporary concepts of antioxidant therapy and promising pharmacological approaches are also reviewed.

Keywords: oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant system, glutathione, superoxide dismutase, lipid peroxidation, Nrf2, pharmacological protection.

Аннотация. Окислительный стресс представляет собой сложный патобиохимический процесс, возникающий вследствие избыточного образования в клетках активных форм кислорода (АФК) и ограниченной способности антиоксидантной системы защиты нейтрализовать их. В данной статье анализируются молекулярно-биохимические основы окислительного стресса, источники образования активных форм кислорода и их влияние на клеточные компоненты. Кроме того, рассматриваются функциональное значение ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем, а также фармакологические механизмы действия эндогенных и экзогенных антиоксидантных препаратов. Также освещаются современные концепции антиоксидантной терапии и перспективные направления фармакологических исследований.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксидантная система, глутатион, супероксиддисмутаза, перекисное окисление липидов, Nrf2, фармакологическая защита.

Kirish. So'nggi o'n yilliklarda oksidlovchi stress biologiya va tibbiyot fanlarining eng muhim tadqiqot yo'nalishlaridan biriga aylandi. Ilmiy ma'lumotlar reaktiv kislorod turlarining ortiqcha hosil bo'lishi hamda antioksidant himoya mexanizmlarining yetarli darajada faoliyat ko'rsatmasligi ko'plab patologik holatlarning rivojlanishida muhim omil ekanligini tasdiqlamoqda. Xususan, ateroskleroz, qandli diabet, neyrodegenerativ kasalliklar, surunkali yallig'lanish jarayonlari va malign neoplaziyalar patogenezida oksidlovchi stressning ishtiroki keng e'tirof etilgan. Fiziologik sharoitlarda reaktiv kislorod turlari hujayra metabolizmining tabiiy mahsuloti bo'lib, signal transduksiyasi, immun javob shakllanishi va hujayra proliferatsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Biroq ularning konsentratsiyasi nazoratdan chiqib ketganda lipidlar, oqsillar va nuklein kislotalarning oksidlanishiga olib keladi. Natijada hujayra gomeostazi izdan chiqadi va turli kasalliklarning rivojlanishi uchun qulay sharoit yuzaga keladi. Organizmda oksidlovchi shikastlanishlarning oldini olishga qaratilgan murakkab antioksidant himoya tizimi shakllangan bo'lib, u fermentativ va fermentativ bo'lmagan komponentlarni o'z ichiga oladi. Ushbu tizim reaktiv kislorod turlarini zararsizlantirish hamda hujayra tuzilmalari yaxlitligini saqlashga xizmat qiladi. Shu sababli oksidlovchi stress mexanizmlarini va antioksidant preparatlarning farmakodinamik xususiyatlarini chuqur o'rganish muhim nazariy va amaliy ahamiyat kasb etadi.

Oksidlovchi stressning biokimyoviy asoslari. Reaktiv kislorod turlarining hosil bo'lishi va biologik ahamiyati

Reaktiv kislorod turlari yuqori reaktivlikka ega bo'lgan kislorod hosilalari bo'lib, ularga superoksid anion-radikali (O_2^-), vodorod peroksid (H_2O_2), gidroksil radikali (OH) va singlet kislorod kiradi. Ushbu molekulalar biologik tizimlarda oksidlanish-qaytarilish jarayonlarining muhim ishtirokchilari hisoblanadi. RKTning asosiy manbai mitoxondriyalarning elektron transport zanjiri bo'lib, kislorodning qisman qaytarilishi natijasida superoksid radikallari hosil bo'ladi. Bundan tashqari, NADPH-oksidaza, ksantin oksidaza, siklooksigenaza va lipoksigenaza kabi fermentlar ham erkin radikallar generatsiyasida ishtirok etadi. Normal fiziologik sharoitlarda RKT hujayra signalizatsiyasi, immun himoya va apoptoz jarayonlarini tartibga solishda ishtirok etadi. Ammo gipoksiya, radiatsiya, toksik moddalar ta'siri, yallig'lanish yoki ishemiya-reperfuziya sindromi kabi holatlarda ularning hosil bo'lishi sezilarli darajada ortadi. Antioksidant himoya imkoniyatlari yetarli bo'lmaganda oksidlovchi stress holati rivojlanadi.

Biomolekulalarning oksidlovchi shikastlanishi

Oksidlovchi stressning asosiy oqibatlaridan biri hujayra biomolekulalarining strukturaviy va funksional shikastlanishidir. Avvalo, lipid peroksidlanishi jarayoni yuzaga keladi. Membrana tarkibidagi ko'p to'yinmagan yog' kislotalari erkin radikallar bilan reaksiyaga kirishib, zanjirli oksidlanish reaksiyalarini boshlaydi. Natijada malondialdegid va 4-gidroksinonenal kabi sitotoksik metabolitlar hosil bo'ladi. Ushbu birikmalar membrana o'tkazuvchanligini o'zgartirib, hujayra funksiyalarining buzilishiga olib keladi. Shuningdek, DNK molekulalarining oksidlanishi ham kuzatiladi. Ayniqsa gidroksil radikali nuklein asoslarni modifikatsiyalab, 8-oksoguanin kabi mutagen mahsulotlarning hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. Bu esa genetik barqarorlikning buzilishi va onkologik jarayonlar rivojlanishi xavfini oshiradi. Bundan tashqari, oqsillarning oksidlanishi natijasida sulfgidril guruhlarining modifikatsiyasi va karbonillanish reaksiyalari sodir bo'ladi. Ushbu o'zgarishlar fermentlarning biologik faolligini pasaytirib, hujayralarning metabolik imkoniyatlarini cheklaydi.

Antioksidant tizimning tarkibi va funksional xususiyatlari. Fermentativ antioksidant tizim

Fermentativ antioksidantlar organizmning oksidlovchi stressga qarshi birlamchi himoya mexanizmini tashkil etadi. Superoksid dismutaza superoksid anion-radikalini vodorod peroksid va molekulyar kislorodga aylantiruvchi asosiy ferment hisoblanadi. Uning sitoplazmatik, mitoxondrial

va ekstrasellyulyar izofermentlari mavjud bo'lib, ular hujayraning turli qismlarida antioksidant himoyani ta'minlaydi. Katalaza esa vodorod peroksidni suv va kislorodga parchalaydi. Mazkur ferment, ayniqsa, jigar to'qimasi, eritrositlar va peroksisomalarda yuqori faollikka ega. Glutatyon peroksidaza selen saqlovchi ferment bo'lib, qaytarilgan glutatyon yordamida vodorod peroksid va organik gidroperoksidlarni zararsizlantiradi. Ushbu fermentning miya, yurak va qon hujayralaridagi himoya ahamiyati ayniqsa yuqoridir.

Fermentativ bo'lmagan antioksidant tizim

Fermentativ bo'lmagan antioksidantlar nisbatan kichik molekulalardan iborat bo'lib, erkin radikallar bilan bevosita reaksiyaga kirishish orqali ularni neytrallaydi. Glutatyon hujayra ichidagi eng muhim antioksidantlardan biri hisoblanadi. U erkin radikallarni bog'laydi, glutatyon peroksidaza uchun substrat vazifasini bajaradi hamda oksidlangan oqsillarning qayta tiklanishida ishtirok etadi. Askorbin kislota suvda eruvchan antioksidant sifatida plazma va sitozolda reaktiv kislorod turlarini zararsizlantiradi hamda tokoferolning qayta tiklanishini ta'minlaydi. α-tokoferol esa yog'da eruvchan antioksidant bo'lib, hujayra membranalarini lipid peroksidlanishidan himoya qiladi va membrana barqarorligini saqlashga xizmat qiladi.

Antioksidant preparatlarning farmakologik ta'sir mexanizmlari. Antioksidant fermentlar faoliyatini modulyatsiya qiluvchi preparatlar

Ayrim farmakologik vositalar antioksidant fermentlarning faolligini oshirish yoki ularning funksiyasini qisman kompensatsiya qilish orqali ta'sir ko'rsatadi. Superoksid dismutaza va katalaza asosidagi preparatlar reaktiv kislorod turlari miqdorini kamaytiradi, yallig'lanish mediatorlari sintezini susaytiradi hamda hujayra apoptozini cheklaydi. Shu sababli ular sitoprotektiv va yallig'lanishga qarshi vosita sifatida katta qiziqish uyg'otmoqda.

Glutatyon tizimiga ta'sir etuvchi preparatlar

N-asetilsistein glutatyon biosintezi uchun sistein manbai hisoblanadi. Ushbu preparat hujayralarda glutatyon zaxirasini tiklab, antioksidant himoya salohiyatini oshiradi. Bundan tashqari, ayrim erkin radikallar bilan to'g'ridan-to'g'ri reaksiyaga kirishish qobiliyatiga ham ega. Alfa-lipoik kislota suvli va lipidli muhitlarda faoliyat ko'rsata oladigan universal antioksidant hisoblanadi. U mitoxondriyal fermentlar uchun kofaktor vazifasini bajaradi, boshqa antioksidantlarning regeneratsiyasini ta'minlaydi hamda metall ionlarini bog'lash orqali erkin radikallar hosil bo'lishini kamaytiradi.

Erkin radikallarni bevosita neytrallovchi preparatlar

Vitamin E membranalarda hosil bo'ladigan lipid radikallarini tutib qoladi va lipid peroksidlanishi zanjirini uzadi. Vitamin C esa suvli fazada mavjud bo'lgan erkin radikallarni neytrallash bilan birga boshqa antioksidantlarning funksional faolligini tiklashda ham ishtirok etadi. Karotenoidlar, jumladan β-karoten va likopen, singlet kislorodni samarali inaktivatsiya qilishi tufayli hujayralarni oksidlovchi shikastlanishlardan himoya qiladi.

Nrf2 signal yo'lini faollashtiruvchi preparatlar

Nrf2 hujayra antioksidant javobining asosiy transkripsion regulyatorlaridan biri hisoblanadi. Ushbu omil faollashganda superoksid dismutaza, katalaza, glutatyon peroksidaza va boshqa himoya fermentlarining ekspressiyasi ortadi. Sulforafan, kurkumin va rezveratrol kabi biologik faol moddalar Keap1–Nrf2 tizimiga ta'sir ko'rsatib, Nrf2 ning yadroga translokatsiyasini rag'batlantiradi. Natijada hujayralarning antioksidant salohiyati kuchayadi va oksidlovchi stressga chidamliligi ortadi.

Natija: Oksidlovchi stress va antioksidant himoya tizimi o'rtasidagi muvozanat organizmning normal fiziologik faoliyatini saqlab turishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu muvozanatning buzilishi ko'plab surunkali va degenerativ kasalliklarning rivojlanishiga zamin yaratadi. Zamonaviy farmakologiyada antioksidant terapiya bir necha yo'nalishlarda rivojlanmoqda. Ular orasida erkin radikallarni bevosita neytrallash, endogen antioksidant tizimlarni faollashtirish hamda Nrf2 signal yo'li orqali gen ekspressiyasini boshqarish alohida ahamiyat kasb etadi. Biroq eksperimental tadqiqotlarda kuzatilgan ijobiy natijalar har doim ham klinik amaliyotda to'liq tasdiqlanmaydi. Bu holat preparatlarning biologik o'zlashtirilishi, oksidlovchi va antioksidant

tizimlar o’rtasidagi murakkab o’zaro munosabatlar hamda individual biologik farqlar bilan izohlanadi. So’nggi yillarda mitoxondriyaga yo’naltirilgan antioksidantlar, jumladan MitoQ va SS-31 peptidlari, shuningdek nanotexnologik dori yetkazib berish tizimlari istiqbolli yo’nalish sifatida baholanmoqda. Ushbu innovatsion yondashuvlar antioksidant terapiyaning samaradorligi va xavfsizligini oshirish imkonini berishi mumkin.

Xulosa. Oksidlovchi stress va antioksidant himoya tizimi o’rtasidagi o’zaro munosabatlar organizmda kechadigan murakkab biologik jarayonlarning muhim tarkibiy qismi hisoblanadi. Superoksid dismutaza, katalaza va glutatyon peroksidaza kabi fermentlar, shuningdek glutatyon hamda C va E vitaminlari antioksidant himoyaning asosiy komponentlarini tashkil etadi. Farmakologik antioksidant preparatlar ushbu tabiiy himoya mexanizmlarini qo’llab-quvvatlash yoki kuchaytirish orqali turli patologik holatlarda terapevtik samaradorlik namoyon etadi. Ayniqsa, Nrf2 signal yo’liga ta’sir qiluvchi yangi avlod preparatlari kelajakdagi antioksidant terapiyaning istiqbolli yo’nalishlaridan biri sifatida qaralmoqda. Kelgusida oksidlovchi stressning molekulyar mexanizmlarini yanada chuqurroq o’rganish hamda individual yondashuvga asoslangan antioksidant terapiya strategiyalarini ishlab chiqish ushbu sohadagi ilmiy va amaliy yutuqlarning rivojlanishiga xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2020. — Vol. 21. — P. 363–383.
2. Pizzino G. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2017. — Vol. 2017. — Article ID 8416763.
3. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid // Alexandria Journal of Medicine. — 2018. — Vol. 54. — P. 287–293.
4. Rochette L. et al. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. — 2015. — Vol. 93. — P. 1021–1027.
5. Nimse S.B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // RSC Advances. — 2015. — Vol. 5. — P. 27986–28006.
6. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: The need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits // Pharmacology & Therapeutics. — 2014. — Vol. 141. — P. 150–159.
7. Ma Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. — 2013. — Vol. 53. — P. 401–426.