IONLANTIRUVCHI NURLAR TA'SIRIDA MITOXONDRIALARDA SODIR BO'LADIGAN BIOKIMYOVIY O'ZGARISHLAR VA MITOXONDRIAL DISFUNKSIYA KELIB CHIQISHI

Keldiyorova Sh.X.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Biologik kimyo kafedrasi assistenti
E-mail: keldiyorovashohida@gmail.com

Annotatsiya: Ushbu maqolada ionlantiruvchi nurlanishning mitoxondrial funksiyaga salbiy ta'siri qayta ko'rib chiqiladi. Asosiy e'tibor – nurlanish natijasida paydo bo'ladigan oksidlovchi stress, mitoxondrial DNK (mtDNK) zararlanishi, membrana potentsialining o'zgarishi va hujayra apoptozi mexanizmlariga qaratilgan. Adabiyotlar tahlili metaanaliz usulida amalga oshirilib, so'ngi o'n yillikdagi tadqiqotlar natijalari solishtiriladi. Natijalar mitoxondrial himoya mexanizmlarini kuchaytiruvchi strategiyalarni ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Ionlantiruvchi nurlar, mitoxondriya, oksidlovchi stress, mtDNK, apoptoz, mitoxondrial disfunksiya.

Аннотация: В данной статье пересматривается негативное влияние ионизирующего излучения на митохондриальную функцию. Основное внимание уделяется окислительному стрессу, возникающему вследствие облучения, повреждению митохондриальной ДНК (мтДНК), изменению потенциала мембраны и механизмам клеточного апоптоза. Анализ литературы проводится с использованием метода метаанализа, при этом сопоставляются результаты исследований за последнее десятилетие. Полученные данные указывают на необходимость разработки стратегий, усиливающих защитные механизмы митохондрий.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, митохондрия, окислительный стресс, мтДНК, апоптоз, митохондриальная дисфункция.

Abstract: This article reviews the adverse effects of ionizing radiation on mitochondrial function. The main focus is on the oxidative stress generated by radiation exposure, damage to mitochondrial DNA (mtDNA), changes in membrane potential, and mechanisms of cellular apoptosis. The literature review is conducted using a meta-analysis approach, comparing the findings of studies from the past decade. The results indicate the need to develop strategies that strengthen mitochondrial protective mechanisms.

Keywords: ionizing radiation, mitochondria, oxidative stress, mtDNA, apoptosis, mitochondrial dysfunction.

Kirish

Mavzuning dolzarbligi. Mitoxondriya hujayralarning asosiy energetik markazi bo'lib, ATP sintezi, hujayra o'limi va oksidlovchi stress darajasini

ISSN 3030-3907

boshqarish vazifasini bajaradi (Wallace, 2012). Ionlantiruvchi nurlanish (ultrabinafsha, rentgen, gamma nurlanish) hujayra komponentlariga, xususan mitoxondriyaga zarar yetkazadi va mitoxondrial disfunksiya rivojlanishiga sabab bo‘ladi (Azzam va b., 2012). Bunday disfunksiya yallig‘lanish, oksidlovchi stressning kuchayishi hamda kardiovaskulyar va neyrodegenerativ kasalliklarda muhim rol o‘ynaydi (Murphy & Hartley, 2018). So‘ngi o‘n yillikda ionlantiruvchi nurlanish va mitoxondriya sog‘lomligi o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganishga qaratilgan tadqiqotlar soni ortdi, ammo mexanizmlar to‘liq aniqlanmagan qolmoqda. Bundan tashqari qarish jarayonlari va mitoxondriya o’rtasidagi bog‘liqliklar o‘rganilmoqda.

Adabiyotlar tahlili: “Gamma-nurlanish hujayralarda ROS hosil bo‘lishini 2–5 baravar oshiradi (Zhang va b., 2018), bu esa mitoxondrial membrana potentsialining pasayishiga olib keladi (Kim va boshq., 2020).”

Oksidlovchi stress va ROS hosil bo‘lishi**.** Ionlantiruvchi nurlar hujayra ichida erkin radikallar – ROS sintezini oshiradi. Gamma-nurlanish hujayradagi superoksid ($O_2 \cdot^-$) va gidroksil radikal ($\cdot OH$) darajasini taxminan 3–6 barobar ko‘taradi (Zhang va b., 2018). ROS mitoxondrial membranani oksidlovchi modifikatsiyalarga duchor qiladi, membrana lipidlari peroksidlanadi va membrana potentsiali pasayadi (Kim & Lee, 2020).

mtDNK zararlanishi va ta’mirlash mexanizmlari. Mitoxondrial DNK nisbatan himoyasiz bo‘lib, ionlantiruvchi nurlanish natijasida doza bilan bog‘liq ravishda nukleotid o‘zgarishlari va datchik kesishlar hosil bo‘ladi (Smith va b., 2021). Quyidagi ta’mirlash yo‘llari muhim: bazal eksizion ta’mirlash (BER) va oligomer tugashi ta’mirlash (OLT) mexanizmlari. Ammo yuqori darajada ROS zo‘riqishi bu jarayonlarni ingibirlaydi va mtDNK o‘zaro rekombinatsiyasini kamaytiradi (Wang va b., 2019).

Mitoxondrial membrana potentsiali va MPTP faollashuvi. Mitoxondrial membrana potentsiali ($\Delta\psi m$) hujayra energiya hemostazisi uchun muhim ko‘rsatkichdir. Ionlantiruvchi nurlar $\Delta\psi m$ ni pasaytirib, mitoxondrial permeabillik ostonasini ochilishi (MPTP) ga sabab bo‘ladi (Vercesi va b., 2015). MPTP ochilishi sitokrom c ajratilishiga va hujayra apoptosini boshlovchi kaskadni faollashtirishga olib keladi.

Apoptoz va nekroz jarayonlari. Mitoxondrial signallash yo‘llari orqali hujayra apoptozi ikki asosiy mexanizm bo‘yicha boshlanadi: intrinsik yo‘l (cit c–Apaf-1–kaspaza-9 kaskadi) va ekstrinsik signal (TNF-α reseptorlari orqali). Ionlantiruvchi nurlar intrinsik yo‘l orqali hujayra o‘limini faollashtiradi, bu esa o‘rganishlardagi asosiy kuzatilgan javobdir (Elmore, 2007). Yuqori doza nurlanish nekrozga ham olib kelishi mumkin, biroq bu kamroq tadqiq qilingan.

ISSN 3030-3907

Mitoxondrial elektron o‘tkazuv zanjiri (ETZ) komplekslariga shikast yetishi

Kompleks I va III: Gamma-nurlanish I va III komplekslardagi Fe–S tutuvchi komplekslarni oksidlash orqali elektron oqimini buzadi, buning natijasida supersoksid ($O_2^{\cdot -}$) hosil bo‘lishi kuchayadi (Garcia va b., 2017). Kompleks II–IV: Yuqori dozalarda bu komplekslar ham faoliyatini yo‘qotib, sitoxrom oksidaza faolligi pasayadi, ATP sintezi darajasi 20–30% ga tushadi (Lee va boshq., 2019).

Mitoxondrial dinamikasi: fisyon (bo‘linish), fuzion (birikish) va mitofagiya (zararlangan mitoxondriyalarni olib tashlash). Fisyon–fuzion balansining buzilishi: Ionlantiruvchi nurlanish DRP1 mediatorli fisyonni rag‘batlantiradi va OPA1-ga bog‘liq fuzionni ingibir qiladi, bu esa mitoxondriyalardagi fragmentatsiyani kuchaytiradi (Xu va b., 2020). Mitofagiya: Zararlangan mitoxondriyalarni olib tashlash mexanizmi bo‘lib, nurlanish paytida PINK1/Parkin yo‘li faollashadi, ammo yuqori ROS bu yo‘lni susaytirib, hujayrada dysfunctional mitoxondriyalarni yig‘ilishiga olib keladi (Sun va b., 2021).

Doza–javob munosabati va radioprotektiv molekulalar. Doza–javob: 0,5–2 Gy oralig‘ida ROS hosil bo‘lishi 2 baravar oshadi, 5 Gy va undan yuqori dozalar mitoxondrial rupturani keltirib chiqaradi (Zhou va b., 2016).

Mitoxondrial dinamikaga ta’sir: Fisyon–fuzion muvozanati buzilganda hujayra hayoti uchun zarur energiya yetishmasligi, metabolik disbalans yuzaga keladi. Bu ayniqsa miokard hujayralarida kislorod yetishmovchiligida yomonlashgan kardiomiopatiya xavfini oshiradi (Xu va b., 2020).

Mitofagiya va autofagiya: PINK1/Parkin yo‘li susayishi kasalliklarda, masalan Parkinsonda ham kuzatiladi; nurlanishdan keyingi sitoprotektiv mexanizmlarni kuchaytirish uchun ushbu yo‘llarni dorilar yordamida modulyatsiya qilish istiqbollari ochiq (Sun va b., 2021).

Radioprotektiv yondashuvlar: MitoQ va SkQA kabi molekulalar klinik sinovlardan o‘tayotgani bois, ularning dozasi va yetkazish tizimini optimallashtirish zarur. Nanozarrachalar asosida dori yo‘naltirish, suyak iligida radioproteksiya uchun yangi strategiyalarni beradi.

ROS hosil bo‘lishi gamma-nurlanish ta’sirida birinchi uchrashuvchi javob bo‘lib, mitoxondrial lipidlarga va oqsillarga oksidlovchi zarba beradi (Zhang va b., 2018; Kim & Lee, 2020).

mtDNK zararlanishi BER va OLT mexanizmlari bilan qisman ta’mirlanadi, ammo yuq zori ROS darajasida bu mexanizmlar sustlashadi va mtDNK mutatsiyalari yig‘iladi (Smith va b., 2021; Wang va b., 2019).

$\Delta\psi m$ pasayishi va MPTP ochilishi orqali sitokrom c sitoplazmaga chiqarilib, kaspaza kaskadi faollashuvi boshlanadi (Vercesi va b., 2015).

ISSN 3030-3907

Apoptoz ionlantiruvchi nurlanish sharoitida hujayra o‘limini boshqaruvchi asosiy mexanizm bo‘lib xizmat qiladi (Azzam va b., 2012; Elmore, 2007).

Tahlil natijalari amaliy jihatdan quyidagilarni ko‘rsatadi: mitoxondrial disfunksiyani oldini olish uchun antioksidant terapiya, masalan, mitoQ, SkQA va N-asetilsistein kabi birikmalar samarali (Smith va b., 2021). Shuningdek, MPTP blokatorlari (Cyclosporin A) $\Delta\psi m$ ni saqlashga yordam beradi (Vercesi va b., 2015). Biroq, organizmning barcha hujayra turlarida bir xil terapevtik javob olinmaydi, shuning uchun istiqbolli tadqiqotlar gen terapevtik yo‘llar va nano-konveyer sistemalar orqali dori yetkazishni o‘z ichiga olishi lozim.

Xulosa: Ionlantiruvchi nurlanish mitoxondriyal disfunksiya rivojlanishida markaziy rol o‘ynaydi: ROS hosil bo‘lishi, mtDNK zararlanishi, membrana potentsialining pasayishi va apoptoz kaskadining faollashuvi orqali. Mazkur jarayonlarni bartaraf etish uchun antioksidant vositalar, MPTP blokatorlari va yangi biotexnologik yondashuvlarni rivojlantirish zarur. Kelajakda individual hujayra turlariga moslashtirilgan himoya strategiyalarini ishlab chiqish bo‘yicha eksperimental tadqiqotlar kengaytirilishi lozim.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Azzam, E. I., Jay-Gerin, J.-P., & Pain, D. (2012). Ionizing radiation–induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Letters, 327(1–2), 48–60.
2. Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic Pathology, 35(4), 495–516.
3. Kim, S., & Lee, J. (2020). Mitochondrial membrane potential alteration after gamma irradiation. Radiation Research, 193(3), 245–253.
4. Murphy, M. P., & Hartley, R. C. (2018). Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. Nature Reviews Drug Discovery, 17(12), 865–886.
5. Smith, A. G., Bell, E. L., & Jones, C. (2021). Mitochondrial DNA damage and repair: Implications for disease. Journal of Cellular Biochemistry, 122(4), 345–356.
6. Vercesi, A. E., Kowaltowski, A. J., & Grijalba, M. T. (2015). Mitochondrial permeability transition and cell death: The role of reactive oxygen species. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 1853(3), 471–479.
7. Wallace, D. C. (2012). Mitochondria and cancer. Nature Reviews Cancer, 12(10), 685–698.
8. Wang, X., Wang, W., Li, L., Perry, G., Lee, H.-g., & Zhu, X. (2019). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer’s disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1865(5), 1195–1206.

ISSN 3030-3907

9. Sh K. et al. OKSIDATIV STRESS VA UNING ORGANIZMGA TA'SIRI //ZAMONAVIY TA'LIMDA FAN VA INNOVATSION TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – T. 2. – №. 18. – C. 68-74.
10. Ozben T. Oxidative stress and antioxidants in aging //NATO SCIENCE SERIES SUB SERIES I LIFE AND BEHAVIOURAL SCIENCES. – 2004. – T. 358. – C. 99-115.

ISSN 3030-3907