

**KADMIY INTOKSIKATSIYASIDA KALAMUSH JIGARI
MITOXONDRIYALARI DISFUNKSIYASINI IZOKINOLIN ALKALOIDLARI
VA ULARNING KON'YUGATLARI BILAN KORREKSIYALASH
MEXANIZMLARI**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.23307823>

Ernazarov Zafarjon Mamurovich

b.f.f.d. (PhD), v.v.b. dotsent, Qo'qon davlat universiteti, e-mail:

zafarbek1985@gmail.com

Ergashev Shoxrux Shokirjon o'g'li

o'qituvchi, CAMU xalqaro tibbiyot universiteti, e-mail: sampi.shoxrux@gmail.com

Annotatsiya

Maqolada kadmiy intoksikatsiyasi sharoitida kalamush jigari mitoxondriyalarida yuzaga keladigan funksional va metabolik buzilishlarning shakllanish mexanizmlari hamda ularni izokinolin alkaloidlari va ularning mitoxondriyaga yo'naltirilgan kon'yugatlari yordamida korreksiyalashning fiziologik asoslari tahlil qilingan. Kadmiy ta'sirida mitoxondrial nafas olishning buzilishi, ichki membrana potensialining pasayishi, adenozintrifosfat sintezining kamayishi, reaktiv kislorod turlarining ortiqcha hosil bo'lishi, lipid peroksidlanishining kuchayishi va kalsiy homeostazining izdan chiqishi jigar hujayralarining energetik ta'minoti hamda yashovchanligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Adabiyotlar tahlili berberin va palmatin kabi izokinolin alkaloidlarining antioksidant, yallig'lanishga qarshi va mitoxondrial metabolizmni modulyatsiya qiluvchi xususiyatlarga ega ekanligini ko'rsatadi. Ayniqsa, plastoxinon bilan kon'yugatsiyalangan SkQBerb va SkQPalm birikmalari mitoxondriyaga selektiv yo'naltirilishi va oksidlovchi shikastlanishni kamaytirish imkoniyati bilan ajralib turadi. Shu bilan birga, ushbu birikmalarning kadmiy intoksikatsiyasida qo'llanish mexanizmlarini baholashda ularni kadmiyni xelatlovchi vositalar sifatida emas, balki asosan mitoxondrial redoks muvozanatini himoya qiluvchi yo'naltirilgan antioksidantlar sifatida ko'rib chiqish lozim.

Kalit so'zlar: kadmiy, intoksikatsiya, jigar, mitoxondriya, mitoxondrial disfunktsiya, izokinolin alkaloidlari, berberin, palmatin, SkQBerb, SkQPalm, oksidlovchi stress, reaktiv kislorod turlari, ATP, membrana potentsiali, lipid peroksidlanishi, kalsiy homeostazi.

Kirish

Og'ir metallarning organizmga ta'siri zamonaviy ekologik toksikologiya va fiziologiyaning dolzarb muammolaridan biridir. Ular orasida kadmiy uzoq biologik yarim parchalanish davriga ega bo'lgan, organizmda to'planish xususiyati bilan ajralib turadigan toksik metall hisoblanadi. Kadmiy oziq-ovqat, suv, sanoat chiqindilari va boshqa ekologik manbalar orqali organizmga tushib, turli a'zolarining funksional holatiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Jigarning detoksifikatsiya va metabolik jarayonlarda markaziy o'rin tutishi sababli u kadmiy ta'siriga sezgir a'zoldan biri hisoblanadi. Zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, kadmiy bilan bog'liq gepatotoksiklikda oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunktsiya, yallig'lanish, energiya almashinuvining buzilishi, lipid homeostazining o'zgarishi va dasturlashtirilgan hujayra o'limi mexanizmlari o'zaro bog'liq holda ishtirok etadi.

Kadmiy toksikligining muhim nishonlaridan biri mitoxondriyalardir. Mitoxondriyalar hujayraning asosiy energiya ishlab chiqaruvchi organellalari bo'lib, oksidlovchi fosforlanish, ATP sintezi, kalsiy ionlari almashinuvi va redoks homeostazni saqlashda ishtirok etadi. Shu sababli mitoxondrial membrana yaxlitligining buzilishi yoki elektron transport zanjiri faoliyatining izdan chiqishi hujayraning umumiy metabolik holatiga bevosita ta'sir qiladi.

Kadmiy ta'sirida mitoxondrial nafas olishning susayishi, ichki membrana potensialining pasayishi, mitoxondriyal shishish va kalsiy homeostazining buzilishi tajriba modellarida ko'rsatilgan. Izolyatsiyalangan jigar mitoxondriyalarida kadmiy bilan ta'sirlanish nafas olishning susayishi, ichki membrana potensialining yo'qolishi va oldindan to'plangan Ca^{2+} ning chiqarilishi bilan kechishi aniqlangan. Ushbu jarayonlarning ditiotreitol yordamida qisman tiklanishi kadmiyning tiol guruhlari va qaytarilgan glutation bilan bog'liq redoks mexanizmlarga ta'sirini ko'rsatadi.

Shu nuqtayi nazardan, kadmiy chaqirgan mitoxondrial disfunktsiyani faqat hujayra membranasining umumiy shikastlanishi sifatida emas, balki energetik metabolism, oksidlanish-qaytarilish muvozanati va kalsiy signalizatsiyasining o'zaro bog'liq buzilishi sifatida baholash maqsadga muvofiqdir.

Adabiyotlar tahlili

Kadmiy va jigar mitoxondriyalari o'rtasidagi bog'liqlik dastlabki eksperimental tadqiqotlarda ham kuzatilgan. Sato va hammualliflar kadmiy xloridni kalamushlarga yuborish orqali jigar mitoxondriyalarining nafas olish faoliyatidagi o'zgarishlarni o'rgangan. Mualliflar kadmiy ta'sirining hayvonlarning yoshi va fiziologik holatiga bog'liq ekanligini, ayrim sharoitlarda mitoxondrial nafas olish kuchayishi bilan birga respirator nazorat indeksi va P/O nisbatining

pasayishini qayd etgan. Yuqoriroq kadmiy yuklamasida esa kattalar kalamushlarida ham jigar mitoxondrial funksiyasining buzilishi kuzatilgan.

Müller tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda kadmiyning gepatotsitlar mitoxondriyalariga ta'siri yanada chuqurroq tahlil qilingan. Kadmiyning mitoxondriyaning ichki membranasiga preferential birikishi, mitoxondrial ATP miqdorining kamayishi va lipid peroksidlanishining kuchayishi qayd etilgan. Muhim jihati shundaki, ayrim mitoxondrial energetik o'zgarishlar lipid peroksidlanishining yaqqol oshishidan oldin paydo bo'lgan. Bu holat mitoxondrial energiya ta'minotining buzilishi kadmiy toksikligining dastlabki mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kadmiy ta'sirida elektron transport zanjirining ayrim komplekslari ham zararlanadi. Tadqiqotlarda II va III komplekslar kadmiy ta'siriga nisbatan sezgirroq bo'lishi hamda kadmiy mitoxondriyalarda reaktiv kislorod turlarining hosil bo'lishini kuchaytirishi aniqlangan. Bu jarayon elektronlarning normal transporti buzilishi va elektronlarning kislorodga qochib o'tishi natijasida superoksid va boshqa reaktiv kislorod turlarining ko'payishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Kadmiy ta'siridagi mitoxondrial o'zgarishlarning yana bir muhim jihati membrana potensialining pasayishidir. Kalamush gepatotsitlarida kadmiy ta'siridan keyin mitoxondrial membrana potensialining konsentratsiya va vaqtga bog'liq ravishda pasayishi kuzatilgan. Ushbu o'zgarish plazmatik membrananing yaqqol shikastlanishidan oldin sodir bo'lishi mitoxondriyaning kadmiy toksikligining erta nishonlaridan biri ekanligini ko'rsatadi.

Bundan tashqari, kadmiy oksidlovchi stress va mitoxondrial buzilishlarni bir-birini kuchaytiruvchi jarayon sifatida shakllantiradi. Kalamush jigar hujayralarida kadmiy ta'siri reaktiv kislorod turlarining ko'payishi, lipid peroksidlanishining kuchayishi, glutation-peroksidaza faolligining o'zgarishi va mitoxondrial membrana potensialining pasayishi bilan bog'langan.

Kadmiy ionlarining mitoxondriyaning muhim molekulalaridagi sulfhidril guruhlari bilan o'zaro ta'siri ham alohida ahamiyatga ega. Cd^{2+} ning tiol guruhlarni bloklashi antioksidant himoyaning zaiflashishiga, oksidlovchi stressning kuchayishiga va mitoxondrial o'tkazuvchanlikning patologik o'zgarishlariga olib kelishi mumkin. Pourahmad va O'Brien kadmiy gepatotoksikligining dastlabki bosqichida mitoxondriyadagi muhim molekulalarning sulfhidril guruhlari bilan bog'lanish, oksidlovchi stress, mitoxondrial permeability transition va mitoxondrial disfunksiya o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatgan.

Kadmiy toksikligining zamonaviy modeli faqat oksidlovchi stress bilan cheklanmaydi. Hozirgi qarashlarga ko'ra, mitoxondrial disfunktsiya kalsiy homeostazining buzilishi, yallig'lanish, mitoxondrial dinamikaning o'zgarishi va hujayra o'limining turli shakllari bilan uzviy bog'liq. Masalan, kadmiy jigar hujayralarida Drp1 orqali mitoxondrial fragmentatsiyani kuchaytirishi, undan keyin reaktiv kislorod turlari ko'payishi, membrana potentsiali va ATP miqdori kamayishi mumkinligi ko'rsatilgan.

Shunday qilib, kadmiy ta'sirida yuzaga keladigan patologik zanjirni shartli ravishda quyidagicha ifodalash mumkin:

Kadmiy → tiol guruhlari va antioksidant tizimlarning buzilishi → ROS ko'payishi → lipid peroksidlanishi → mitoxondrial membrana shikastlanishi → $\Delta\Psi_m$ pasayishi → elektron transport va oksidlovchi fosforlanishning buzilishi → ATP kamayishi → Ca^{2+} homeostazi buzilishi → apoptotik va boshqa hujayra o'limi mexanizmlarining faollashuvi.

Mazkur zanjirda oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiya bir tomonlama emas, balki o'zaro kuchayib boruvchi jarayon sifatida namoyon bo'ladi.

Izokinolin alkaloidlarining korreksiyalovchi imkoniyatlari

Kadmiy chaqirgan mitoxondrial shikastlanishni korreksiyalashda antioksidant va metabolik faol tabiiy birikmalardan foydalanish istiqbolli yo'nalishlardan biridir. Shunday birikmalar qatorida izokinolin alkaloidlariga mansub berberin va palmatin alohida e'tiborga loyiq.

Berberin o'simliklardan olinadigan tabiiy izokinolin alkaloidi bo'lib, uning biologik ta'siri oksidlovchi stressni kamaytirish, yallig'lanish mediatorlarini modulyatsiya qilish, energiya almashinuviga ta'sir ko'rsatish va mitoxondrial funktsiyani tartibga solish bilan bog'liq. Berberinning AMPK signal yo'li, redoks muvozanati va mitoxondrial metabolizm bilan o'zaro aloqasi turli tajriba modellarida o'rganilgan.

Ayniqsa, 2026-yilda chop etilgan tajribaviy tadqiqotda berberinning kadmiy xlorid chaqirgan jigar shikastlanishiga ta'siri to'g'ridan-to'g'ri kalamush modelida baholangan. Tadqiqotda kadmiy oksidlovchi stress markerlari, antioksidant himoya, yallig'lanish, apoptoz va jigar to'qimasining morfologik holatiga salbiy ta'sir ko'rsatgan; berberin bilan davolash esa ushbu o'zgarishlarning katta qismini susaytirgan.

Mazkur natijalar berberinning kadmiy gepatotoksikligidagi potensial himoya xususiyatlarini qo'llab-quvvatlaydi. Biroq ushbu natijalarni mitoxondrial mexanizmlarga bevosita ko'chirishda ehtiyotkorlik zarur, chunki jigar to'qimasidagi umumiy antioksidant samarani izolyatsiyalangan

mitoxondriyalarning nafas olish, membrana potentsiali, kalsiy almashinuvi yoki elektron transport zanjiri faoliyatidagi o'zgarishlar bilan aynan tenglashtirib bo'lmaydi.

Mitoxondriyaga yo'naltirilgan izokinolin alkaloidlari kon'yugatlar

Oddiy antioksidantlarning muhim cheklovlaridan biri ularning hujayraning zarur bo'lmagan boshqa qismlariga ham tarqalishi va mitoxondriyadagi zararlanish o'chog'iga yetarli miqdorda konsentratsiyalanmasligidir. Shu sababli antioksidantlarni bevosita mitoxondriyaga yo'naltirish konsepsiyasi rivojlangan.

Berberin va palmatinning plastoxinon bilan kon'yugatsiyalangan shakllari – SkQBerb va SkQPalm – mitoxondriyaga yo'naltirilgan antioksidantlar sifatida ishlab chiqilgan. Ushbu birikmalarda kation xususiyatiga ega berberin yoki palmatin qismi va antioksidant xususiyatli plastoxinon qismi bir molekulyar tizimda birlashtirilgan. Tajribalar SkQBerb va SkQPalmning membranalar orqali o'tishi va mitoxondriyalarda to'planishi mumkinligini ko'rsatgan.

Mazkur birikmalarning muhim mexanizmlaridan biri mitoxondrial lipid peroksidlanishini kamaytirishdir. Tadqiqotlarda SkQBerb va SkQPalmning qaytarilgan shakllari izolyatsiyalangan mitoxondriyalarda nanomolyar konsentratsiyalarda lipid peroksidlanishini susaytirgani, shuningdek, hujayra modelida vodorod peroksid ta'siridan kelib chiqadigan mitoxondrial fragmentatsiya va apoptozni kamaytirgani ko'rsatilgan.

Bu yerda muhim metodologik jihat mavjud: SkQBerb va SkQPalmni kadmiyni to'g'ridan-to'g'ri bog'lab chiqarib yuboruvchi xelatlovchi moddalar sifatida ta'riflash ilmiy jihatdan to'g'ri emas. Ularning asosiy konsepsiyasi kadmiyni zararsizlantirishdan ko'ra, mitoxondriya ichidagi oksidlovchi shikastlanishni kamaytirishga qaratilgan. Tadqiqotlarda ushbu kon'yugatlarda antioksidant faoliyat asosan plastoxinon/plastoxinol qismiga tegishli ekanligi ko'rsatilgan; berberin va palmatin qismi esa molekulaning mitoxondriyaga yo'naltirilishida muhim rol o'ynaydi.

Shu bilan birga, SkQBerb va SkQPalmning ta'siri doza va konsentratsiyaga bog'liq bo'lishi mumkin. Yuqori konsentratsiyalarda ushbu birikmalarning erkin yog' kislotalari vositasidagi protonofor faollikni kuchaytirishi va mitoxondrial proton transportiga ta'sir qilishi ko'rsatilgan. Shu sababli korreksiyalovchi ta'sirni baholashda faqat antioksidant markerlarni emas, balki mitoxondrial membrana potentsiali, nafas olish tezligi va oksidlovchi fosforlanish parametrlarini ham hisobga olish zarur.

Tadqiqotning maqsadi kadmiy intoksikatsiyasi sharoitida kalamush jigari mitoxondriyalarning funksional holatida yuzaga keladigan o'zgarishlarni aniqlash

hamda izokinolin alkaloidlari, xususan, berberin va palmatin hamda ularning mitoxondriyaga yo'naltirilgan kon'yugatlari ta'sirida ushbu buzilishlarning korreksiyanlash mexanizmlarini fiziologik jihatdan asoslashdan iborat.

Material va usullar

Tadqiqotning eksperimental qismi kalamushlarda kadmiy intoksikatsiyasining laboratoriya modelini shakllantirish va jigar mitoxondriyalarining funksional holatini kompleks baholashga asoslanishi mumkin. Tajriba guruhlarini shakllantirishda nazorat guruhi, kadmiy ta'siridagi guruh, izokinolin alkaloidi qabul qilgan guruh, kadmiy va alkaloid kombinatsiyasi qabul qilgan guruh hamda zarur bo'lsa, mitoxondriyaga yo'naltirilgan kon'yugat qabul qilgan guruhni ajratish maqsadga muvofiq.

Jigar to'qimasidan differensial sentrifugalash yordamida mitoxondriya fraksiyasi ajratiladi. Mitoxondriyalarning funksional holatini baholashda kislorod iste'moli, nafas olish nazorati, membrana potentsiali, ATP hosil bo'lishi, mitoxondrial ROS hosil bo'lishi, lipid peroksidlanishi va kalsiy homeostazi kabi ko'rsatkichlardan foydalanish mumkin.

Oksidlovchi stressni baholash uchun malondialdegid yoki TBARS, vodorod peroksid, qaytarilgan glutation, superoksiddismutaza, katalaza va glutation-peroksidaza kabi ko'rsatkichlarni aniqlash maqsadga muvofiq. Mitoxondrial shikastlanishning hujayra o'limi bilan bog'liqligini baholash uchun Bax/Bcl-2 nisbati, sitoxrom c ning mitoxondriyadan sitoplazmaga chiqishi va kaspaza-3 faolligi kabi markerlardan foydalanish mumkin.

Mitoxondrial funksiyaning asosiy ko'rsatkichlarini kompleks baholash tadqiqotning muhim afzalligi bo'ladi. Chunki faqat MDA yoki ROS miqdorining o'zgarishi mitoxondrial disfunktsiyani to'liq ifodalamaydi. Aksincha, ROS, $\Delta\Psi_m$, ATP, nafas olish, Ca^{2+} homeostazi va lipid peroksidlanishini birgalikda tahlil qilish kadmiy ta'sirining fiziologik mexanizmini ancha to'liq ochib beradi.

Natijalar va ularning muhokamasi

Kadmiy intoksikatsiyasi sharoitida jigar mitoxondriyalarining funksional holati buzilishining asosiy belgilaridan biri oksidlovchi fosforlanish samaradorligining pasayishi hisoblanadi. Kadmiy elektron transport zanjirining ayrim komponentlariga ta'sir qilib, elektronlarning normal oqimini buzishi va ROS hosil bo'lishini kuchaytirishi mumkin. Natijada proton gradientining barqarorligi buziladi va ATP sintezining samaradorligi pasayadi.

Mitoxondrial membrana potentsialining pasayishi ushbu jarayonning markaziy ko'rsatkichlaridan biridir. $\Delta\Psi_m$ ning kamayishi ATP sintezining buzilishiga, kalsiy ionlari homeostazining izdan chiqishiga va mitoxondrial

membrananing o'tkazuvchanlik xususiyatlari o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Izolyatsiyalangan jigar mitoxondriyalarida kadmiy ta'sirida membrana potensialining yo'qolishi va Ca^{2+} chiqishi kuzatilgani ushbu mexanizmni qo'llab-quvvatlaydi.

Kadmiy ta'sirida ROS ko'payishi mitoxondrial membrananing lipid komponentlarini oksidlashi mumkin. Lipid peroksidlanishi kuchayishi natijasida membrananing suyuqligi va o'tkazuvchanligi o'zgaradi. Bu esa elektron transport zanjiri faoliyatining yanada buzilishiga olib kelib, "mitoxondrial disfunktsiya → ROS → membrana shikastlanishi → yanada kuchli mitoxondrial disfunktsiya" ko'rinishidagi ijobiy teskari patologik zanjirni yuzaga keltirishi mumkin.

Berberin bilan bog'liq korreksiyalovchi mexanizm bir necha bosqichni qamrab olishi mumkin. Birinchidan, berberin oksidlovchi stressni kamaytirish va hujayraning antioksidant tizimini qo'llab-quvvatlash orqali mitoxondrial membranani ikkilamchi oksidlovchi shikastlanishdan himoya qilishi mumkin. Ikkinchidan, uning energetik metabolizm va AMPK bilan bog'liq signal yo'llariga ta'siri hujayraning energiya homeostazini saqlashga yordam berishi ehtimol qilinadi. Uchinchidan, berberinning yallig'lanish va apoptoz signal yo'llariga ta'siri kadmiy ta'sirining ikkilamchi oqibatlarini kamaytirishi mumkin.

SkQBerb va SkQPalm uchun esa mexanizm yanada maqsadliroqdir. Ushbu kon'yugatlarining kationik xususiyati ularning mitoxondriyalarda to'planishiga imkon beradi, plastoxinon qismi esa mitoxondrial membranadagi oksidlovchi jarayonlarni cheklashga xizmat qiladi. Natijada mitoxondrial lipid peroksidlanishining kamayishi, membrana yaxlitligining saqlanishi va oksidlovchi stressning ikkilamchi kuchayishining oldini olish kutiladi.

Biroq ushbu mexanizmni "kadmiy zararsizlantiriladi" degan oddiy model bilan ifodalash mumkin emas. Korreksiyaning asosiy mohiyati kadmiy mavjudligining o'zini yo'qotish emas, balki uning hujayra ichida shakllantiradigan ikkilamchi oksidlovchi va mitoxondrial zararlanishlarini kamaytirishdan iborat. Shu jihatdan, izokinolin alkaloidlari va ularning mitoxondriyaga yo'naltirilgan kon'yugatlari kadmiy intoksikatsiyasida patogenetik korreksiya vositalari sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

Korreksiyaning taxminiy fiziologik modeli

Tadqiqot ma'lumotlari va mavjud adabiyotlar asosida kadmiy intoksikatsiyasida mitoxondrial disfunktsiyani korreksiyalashning quyidagi fiziologik modelini taklif etish mumkin:

Kadmiy intoksikatsiyasi

↓

Cd^{2+} ning hujayra va mitoxondriyal nishon molekullari bilan o'zaro ta'siri

↓

Tiol guruhlari va glutation tizimining buzilishi

↓

ROS hosil bo'lishining kuchayishi

↓

Mitoxondrial lipid peroksidlanishi

↓

Mitoxondrial membrana potensialining pasayishi

↓

Elektron transport va oksidlovchi fosforlanishning buzilishi

↓

ATP sintezining kamayishi va Ca^{2+} homeostazining buzilishi

↓

Mitoxondrial fragmentatsiya va hujayra o'limi signal yo'llarining faollashuvi

Korreksiyalovchi yo'nalish:

Berberin/palmatin → antioksidant va metabolik himoya

SkQBerb/SkQPalm → mitoxondriyaga yo'naltirilgan redoks himoyasi

↓

ROS va lipid peroksidlanishining kamayishi

↓

Mitoxondrial membrana yaxlitligi va $\Delta\Psi_m$ ning saqlanishi

↓

Oksidlovchi fosforlanish va ATP sintezining tiklanishiga sharoit

↓

Ca^{2+} homeostazining barqarorlashuvi

↓

Mitoxondrial va hujayraviy shikastlanishning kamayishi

Ushbu model tajriba natijalari bilan tasdiqlanishi kerak; u mavjud adabiyotlar asosida shakllantirilgan mexanistik gipoteza sifatida qaraladi.

XULOSA

Kadmiy intoksikatsiyasi jigar hujayralarining energetik va redoks homeostaziga jiddiy ta'sir ko'rsatib, mitoxondriyalarni toksik jarayonning muhim nishoniga aylantiradi. Kadmiy ta'sirida mitoxondrial nafas olish, elektron transport, ichki membrana potentsiali, ATP hosil bo'lishi va Ca^{2+} homeostazi buzilishi, shuningdek, ROS hosil bo'lishi va lipid peroksidlanishi kuchayishi

mumkin. Ushbu jarayonlar o'zaro bog'liq bo'lib, mitoxondrial disfunksiyaning chuqurlashishiga va jigar hujayralari shikastlanishiga olib keladi.

Berberin kabi izokinolin alkaloidlari kadmiy chaqirgan jigar shikastlanishida antioksidant va yallig'lanishga qarshi himoya mexanizmlarini faollashtirishi mumkinligi haqida bevosita eksperimental dalillar mavjud.

Berberin va palmatinning plastoxinon bilan kon'yugatlari – SkQBerb va SkQPalm – mitoxondriyaga yo'naltirilgan antioksidantlar sifatida alohida istiqbolga ega. Ularning asosiy afzalligi antioksidant komponentning mitoxondriyaga yo'naltirilishidir. Biroq ularni kadmiy xelatori sifatida emas, balki kadmiy ta'sirida kuchayadigan mitoxondrial oksidlovchi shikastlanishni cheklovchi vositalar sifatida baholash ilmiy jihatdan to'g'riroqdir.

Shunday qilib, kadmiy intoksikatsiyasida izokinolin alkaloidlari va ularning mitoxondriyaga yo'naltirilgan kon'yugatlari yordamida korreksiya qilishning asosiy fiziologik yo'nalishi oksidlovchi stressni kamaytirish, mitoxondrial membrana yaxlitligini saqlash, membrana potensialini barqarorlashtirish, energetik almashinuvni qo'llab-quvvatlash va Ca^{2+} homeostazini tiklash bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Mazkur mexanizmlarni kompleks ravishda o'rganish kadmiy gepatotoksikligining patogenetik asoslarini chuqurroq ochib berish va mitoxondriyaga yo'naltirilgan korreksiya strategiyalarini ilmiy asoslash imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

Sato N., Kamada T., Suematsu T., et al. Cadmium toxicity and liver mitochondria. I. Different effects of cadmium administered in vivo to adult, young, and ethionine-fed rats. *Journal of Biochemistry*. 1978;84(1):117–125. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a132100.

Müller L. Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes: mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *Toxicology*. 1986;40(3):285–295. DOI: 10.1016/0300-483X(86)90061-2.

Pourahmad J., O'Brien P.J. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2000. PMID: 10630425.

Cadmium hepatotoxicity and alterations of the mitochondrial function. PubMed PMID: 10930057.

Roles of reactive oxygen species and mitochondria in cadmium-induced injury of liver cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. DOI: 10.1177/0748233710386408. PMID: 21148202.

Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.03.010. PMID: 15135180.

Cadmium induced Drp1-dependent mitochondrial fragmentation by disturbing calcium homeostasis in its hepatotoxicity. PubMed PMID: 23492771.

The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver. *Toxicology*. 2022. DOI: 10.1016/j.tox.2022.153339. PMID: 36167199.

Cadmium-induced hepatotoxicity: Interconnecting molecular and cellular pathways. PubMed PMID: 42031159.

Jebur A.B., El-Sayed R.A., Abdel-Daim M.M., El-Demerdash F.M. Berberine attenuates liver damage, hematological, biochemical, and molecular changes induced by cadmium chloride via inflammation, apoptosis, and oxidative stress suppression. *Tissue and Cell*. 2026;101:103529. DOI: 10.1016/j.tice.2026.103529.

Lyamzaev K.G., Pustovidko A.V., Simonyan R.A., et al. Novel mitochondria-targeted antioxidants: plastoquinone conjugated with cationic plant alkaloids berberine and palmatine. *Pharmaceutical Research*. 2011;28(11):2883–2895. DOI: 10.1007/s11095-011-0504-8. PMID: 21671134.

Chernyak B.V., Antonenko Y.N., Galimov E.R., et al. Novel mitochondria-targeted compounds composed of natural constituents: conjugates of plant alkaloids berberine and palmatine with plastoquinone. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(9):983–995. DOI: 10.1134/S0006297912090040. PMID: 23157257.

Pustovidko A.V., Rokitskaya T.I., Severina I.I., et al. Derivatives of the cationic plant alkaloids berberine and palmatine amplify protonophorous activity of fatty acids in model membranes and mitochondria. *Mitochondrion*. 2013;13(5):520–525. DOI: 10.1016/j.mito.2012.09.006.

Jiang Q., et al. Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment. PubMed PMID: 33354280.

Mitochondria-targeted antioxidants. PubMed PMID: 26253366. DOI: 10.1096/fj.15-275404.